



IGNORANTIA NOCET

# Kyprolis<sup>®</sup> (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.2

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Przygotowano dla:**

Amgen Sp. z o.o.

Warszawa, 25 kwietnia 2018 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W dniu 25.04.2018 roku analiza problemu ekonomiczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.4.2018.AZa.2.

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku ze zmianami w zapisach projektu *Programu lekowego karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego ICD 10 C 90.0*, wprowadzonymi w wyniku konsultacji niniejszego programu z Ministerstwem Zdrowia. W związku ze zmianami w zakresie populacji docelowej, dane z badania ankietowego, dotyczące populacji innej niż docelowa, nie zostaną uwzględnione w zaktualizowanym raporcie.

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Amgen Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Strategia analityczna .....</b>	<b>21</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>22</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>22</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>23</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	23
5.2. Profil bezpieczeństwa .....	25
5.3. Jakość życia.....	25
5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej.....	25
5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i> .....	26
5.3.3. Jakość życia uwzględniona w analizie podstawowej .....	26
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>27</b>
<b>7. Analiza kosztów.....</b>	<b>28</b>
7.1. Koszt leków.....	29
7.1.1. Dawkowanie leków.....	30
7.1.2. Ceny leków .....	36

---

---

7.2. Koszt diagnostyki i monitorowania .....	53
7.3. Koszt podania leków .....	59
7.4. Koszt przeszczepienia komórek krwiotwórczych .....	61
7.5. Koszt leczenia terminalnej fazy choroby.....	62
7.6. Koszt leczenia działań niepożądanych .....	63
7.6.1. Anemia.....	66
7.6.2. Trombocytopenia .....	68
7.6.3. Biegunka.....	69
7.6.4. Neutropenia/Leukopenia .....	69
7.6.5. Zmęczenie .....	71
7.6.6. Limfopenia .....	71
7.7. Całkowity koszt różniący .....	72
<b>8. Modelowanie.....</b>	<b>74</b>
8.1. Struktura modelu.....	74
8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu .....	78
8.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	78
8.2.2. Przeżycie całkowite (OS) .....	95
8.3. Założenia i dane wejściowe.....	102
8.4. Dyskontowanie.....	105
<b>9. Wyniki analizy.....</b>	<b>105</b>
<b>10. Analiza wrażliwości.....</b>	<b>111</b>

---

---

10.1. Analiza wartości skrajnych .....	111
10.2. Analiza scenariuszy .....	124
<b>11. Analiza probabilistyczna.....</b>	<b>139</b>
11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej .....	141
11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) .....	142
<b>12. Analiza progowa .....</b>	<b>148</b>
<b>13. Walidacja modelu .....</b>	<b>158</b>
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	158
13.2. Walidacja konwergencji.....	160
13.3. Walidacja zewnętrzna .....	162
<b>14. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>162</b>
<b>15. Dyskusja .....</b>	<b>168</b>
<b>16. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>170</b>
<b>17. Załączniki .....</b>	<b>173</b>
17.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	173
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	173
17.1.2. Strategia wyszukiwania .....	174
17.1.3. Selekcja badań.....	174
17.1.4. Publikacje analiz ekonomicznych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy.....	176
17.1.5. Metodyka włączonych publikacji analiz ekonomicznych .....	176

---

---

17.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	177
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	177
17.2.2. Strategia wyszukiwania .....	178
17.2.3. Selekcja badań.....	179
17.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	181
17.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	181
17.3. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej.....	186
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	186
17.5. <i>Program lekowy B.54 Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)</i> .....	189
17.6. <i>Projekt Programu lekowego: Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (plazmocytowego) ICD10 C90.0</i> .....	191
17.7. Jakość dopasowania funkcji parametrycznych do danych empirycznych .....	193
17.8. Wyniki dodatkowej analizy ekonomicznej.....	194
<b>18. Spis tabel .....</b>	<b>197</b>
<b>19. Spis rysunków .....</b>	<b>203</b>
<b>20. Bibliografia.....</b>	<b>205</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
BEN	bendamustyna
BP	protokół leczenia zawierający bendamustynę i prednizon
BOR	bortezomib
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsza terapia wspomagająca
CD	protokół leczenia zawierający cyklofosfamid i deksametazon
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CIS	cisplatyna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
CTD	protokół leczenia zawierający cyklofosfamid, talidomid i deksametazon
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów użyteczności
CYK	cyklofosfamid
CZN	Cena zbytu netto
DEK	deksametazon
DI	ang. <i>dose intensity</i> , intensywność dawki
DOK	doksorubicyna
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ETO	etopozyd
HD-DEK	ang. <i>high-dose dexamethasone</i> – wysokodawkowy deksametazon
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – ryzyko względne
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
KAR	karfilzomib
KAR+LEN+DEX	protokół leczenia zawierający karfilzomib, lenalidomid i deksametazon
KRM	karmustyna
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
L.p.	lista porządkowa
LEN	lenalidomid
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia

Skrót	Rozwinięcie
m.c.	masa ciała
MEL	melfalan
MM	ang. <i>multiple myeloma</i> – szpiczak mnogi
MP	protokół leczenia zawierający melfalan i prednizon
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
OB	Odczyn Biernackiego
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.c.	powierzchnia ciała
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLD	pegylowana liposomalna doksorubicyna
PLN	polskie złote
POM	pomalidomid
PRE	prednizon
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
LEN+DEX	protokół leczenia zawierający lenalidomid i deksametazon
RMM	ang. <i>relapsed multiple myeloma</i> – nawrotowy szpiczak mnogi
RSA	ang. <i>risk sharing agreement</i> – umowa podziału ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
TAL	talidomid
TFI	ang. <i>treatment-free interval</i> , okres pomiędzy kolejnymi liniami leczenia
TOSL	ang. <i>time on subsequent treatment</i> , czas leczenia na kolejnej linii
USD	ang. <i>United States dollars</i> – dolary amerykańskie
VAD	protokół leczenia zawierający winkrystynę, doksorubicynę i deksametazon
VD	protokół leczenia zawierający bortezomib i deksametazon
VGPR	ang. <i>very good partial response</i> – bardzo dobra odpowiedź częściowa



Skrót	Rozwinięcie
VMBCP	protokół leczenia zawierający winkrystynę, melfalan, karmustynę, cyklofosfamid i prednizon
VTD	protokół leczenia zawierający bortezomib, talidomid i deksametazon
VTD-PACE	protokół leczenia zawierający bortezomib, talidomid, deksametazon i podawane w ramach wlewu ciągłego: cisplatynę, doksorubicynę, etopozyd i cyklofosfamid
WIN	Winkrystyna
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne jest ocena opłacalności stosowania w Polsce leku karfilzomib (Kyprolis®) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KAR+LEN+DEX) w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu lekowego: Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (plazmocytowego) ICD-10 C90.0*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie dokonano porównania opłacalności stosowania leku Kyprolis® w schemacie KAR+LEN+DEX względem zdefiniowanego w *Analizie problemu decyzyjnego* komparatora (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem – schemat LEN+DEX) wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.*

## **METODYKA**

W celu oceny opłacalności stosowania leku Kyprolis® we wskazanej populacji chorych, zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której za jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.) (zwanej dalej *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (zwanym dalej *Wytycznymi AOTMiT*) opracowano dodatkowo analizę kosztów – konsekwencji. W niniejszej analizie uwzględniono również oszacowanie inkrementalnego kosztu za uzyskany rok życia (ang. *life year gained*, LYG).

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



W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne. Wyznaczono wartości dla następujących kategorii kosztowych różniących oceniane technologie medyczne:

- ⊗ koszty leków ze schematów KAR+LEN+DEX i LEN+DEX oraz koszt leków stosowanych w kolejnych liniach po progresji;
- ⊗ koszty podania leków;
- ⊗ koszty przeszczepienia komórek macierzystych;
- ⊗ koszty leczenia paliatywnego;
- ⊗ koszty leczenia działań niepożądanych;
- ⊗ koszty diagnostyki i monitorowania.

Całkowity koszt różniący oceniane technologie medyczne oszacowano jako sumę kosztów wymienionych kategorii.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.

Odnaleziono randomizowane badanie (badanie *ASPIRE*) porównujące bezpośrednio schemat KAR+LEN+DEX względem schematu LEN+DEX. Główne wyniki do tego badania dla wszystkich włączonych chorych zostały opublikowane w 2015 roku (publikacja *Stewart 2015*). W badaniu *ASPIRE* włączono chorych, którzy stosowali uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

W modelu ekonomicznym dostosowano dane kosztowe, dane dotyczące jakości życia oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*), lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality adjusted life years*). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTMiT*.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 roku* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*), *Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia* (zwanego dalej *Informatorem o umowach NFZ*), *Zarządzeń DGL i DSOZ Prezesa NFZ*, *Katalogu grup JGP*, *Komunikatów DGL o wartości refundacji cen leków według kodów EAN* (zwanym dalej *Danymi NFZ*) oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego.

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

## WYNIKI

[REDACTED]



Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

---

---

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że finansowanie leku Kyprolis® w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia w ramach programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu tej choroby. Ponadto, finansowanie karfilzomibu wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oszacowano koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu schematu KAR+LEN+DEX zamiast schematu LEN+DEX

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce substancji karfilzomib (KAR, Kyprolis®) w skojarzeniu z lenalidomidem (LEN, Revlimid®) i deksametazonem (DEX, Pabi-Dexamethason®) w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia, finansowanego w ramach *Programu lekowego: Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (plazmocytowego) ICD-10 C90.0*.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

Populacja:

- ⊗ [REDACTED]

Interwencja:

- ⊗ schemat KAR + LEN + DEX;

Komparator:

- ⊗ schemat LEN + DEX – [REDACTED]
- ⊗ [REDACTED]

2

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzone za pomocą:
  - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Metodyka:

- ⊗ badanie *ASPIRE* [59] - randomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie III fazy prowadzone z udziałem 792 chorych na nawrotowego szpiczaka mnogiego. Badanie to umożliwia przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KAR+LEN+DEX) w porównaniu ze schematem opartym na lenalidomidzie i deksametazonie (LEN+DEX).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia (przeprowadzony w ramach *Analizy klinicznej* [30]).

[REDACTED]

<sup>3</sup> [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* [31] oraz w *Analizie klinicznej* [30]. W *Analizie problemu decyzyjnego* jako główny komparator dla schematu KAR+LEN+DEX zdefiniowano schemat LEN+DEX, obecnie finansowany w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Obecnie leczenie szpiczaka mnogiego finansowane jest w ramach:

- ⊗ *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Program lekowy: Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C 90.0));*
- ⊗ *katalogu C – Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym;*

- ⊗ katalogu A1 - *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym;*
- ⊗ *Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia; Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP.*

Wnioskowaną interwencją jest karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, a zatem terapia dodana do obecnie refundowanego schematu lenalidomid z deksametazonem (LEN+DEX). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym w warunkach polskich modelu *de novo* podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*), w którym uwzględniono wyniki porównania dla schematu karfilzomib (Kyprolis®) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem względem schematu lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w II, III i IV linii leczenia dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [30], badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia oraz badaniu odnalezionym w ramach w przeglądu danych dotyczących przeżycia chorych po wykonaniu u nich przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych.

Wyniki opłacalności stosowania wnioskowanej technologii medycznej zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości/scenariuszy wyznaczono cenę progową wnioskowanej technologii medycznej (gwarantującą opłacalność kosztową).

## 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [55], jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [65])
- ⊕ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [55].

Leczenie chorych na szpiczaka mnogiego w Polsce współfinansowane jest z budżetu płatnika publicznego. Ponadto, pacjent partycypuje w kosztach związanych z leczeniem nawrotowego szpiczaka mnogiego w Polsce. Z tego względu analizę ekonomiczną

---



wykonano osobno z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego.

## 4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* [1] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [55], horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 55].

W związku z tym, że w analizie uwzględniono koszty ujawniające się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto **dożywotni horyzont czasowy** (40-letni).

Model umożliwia dokonywanie zmian długości horyzontu czasowego, stąd w ramach analizy scenariuszy dokonano kontroli wyników w przypadku wyboru innej wartości tego parametru.

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności karfilzomibu w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z lenalidomidem i deksametazonem wykazała, że karfilzomib jest skuteczną terapią dodaną w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia. Schemat KAR+LEN+DEX wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu o ok. 9 miesięcy w porównaniu ze schematem LEN+DEX. W grupie stosującej schemat KAR+LEN+DEX ryzyko wystąpienia zgonu zostało istotnie statystycznie i klinicznie zredukowane o 21% w porównaniu do grupy stosującej terapię LEN+DEX, a czas przeżycia całkowitego został wydłużony o 7,9 miesiąca. Ponadto zdecydowana większość chorych w II, III i IV linii leczenia, którym podawano KAR+LEN+DEX, uzyskała odpowiedź na leczenie, z czego odpowiedź co najmniej całkowita występowała trzy razy częściej niż w grupie LEN+DEX.

[Redacted text block]

- [Redacted text block]
- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4 [Redacted text block]

[Redacted content]

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że część zdarzeń niepożądanych zgłaszano istotnie statystycznie częściej w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX, jednak należy zaznaczyć, że w grupie badanej okres leczenia był znacznie dłuższy. Ponadto spodziewanym efektem jest większa liczba zdarzeń niepożądanych w schemacie trójlekowym niż w dwulekowym. W związku z powyższym profil bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX należy określić jako porównywalny. Co więcej, profil bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX pozwala chorym stosować zaplanowaną dawkę leczenia z niewielkim ryzykiem konieczności przerwania terapii. Stosunek korzyści do ryzyka KAR+LEN+DEX został oceniony jako korzystny.

---

## 5.3. Jakość życia

### 5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie trzy publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym dla uwzględnianych w modelu stanów zdrowotnych: *Agthoven 2004* [2], *Segeren 2002* [57], *Ramsenthaler 2016* [51]. Badania te opisano w rozdziale 17.2.5.

### 5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w Analizie klinicznej

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* [30] nie odnaleziono badań, w których oceniano jakość życia chorych w analizowanym problemie zdrowotnym poza odnalezionymi w przeglądzie, o którym mowa w rozdziale 5.3.1.

### 5.3.3. Jakość życia uwzględniona w analizie podstawowej

Stany uwzględnione w modelu podzielonego przeżycia, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 8.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [40]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

---

W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D. Ponadto zgodnie z najnowszymi *Wytycznymi AOTMiT* [1] preferowanym instrumentem pomiaru jakości życia u dorosłych jest kwestionariusz EQ-5D.

Ostatecznie w analizie podstawowej jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu przyjęto na podstawie publikacji *Agthoven 2004* [2] odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego publikacji do jakości życia. Dla stanu zdrowia przed progresją przyjęto wartości użyteczności przypisaną do chorych z odpowiedzią na leczenie (wartość referencyjna równa 0,81). Wartość ta została użyta w zwalidowanym modelu globalnym (*Kyprolis® Global Economic Model, K-GEM*) [27]. Dla stanu po progresji przyjęto wartość 0,64, oszacowaną poprzez odjęcie od wartości referencyjnej wartości 0,17, także użytą w modelu globalnym na podstawie tego samego źródła<sup>5</sup> [2]. Na podstawie przyjętego podejścia we wspomnianym modelu globalnym przyjęto wartość użyteczności na stany po progresji na BSC (bez aktywnego leczenia) równą 0,59 [41].

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

W analizie przyjęto dodatkowo obniżkę jakości życia związaną z występowaniem działań/zdarzeń niepożądanych. Wartości obniżki oraz średnie długości trwania dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych zostały ustalone na podstawie raportu przedłożonego do NICE [43] dla pomalidomidu w leczeniu szpiczaka mnogiego i wyszczególnione w rozdziale 17.2.5. Miesięczne prawdopodobieństwa wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w danym schemacie zostały oszacowane na podstawie badania *ASPIRE* i przedstawione w rozdziale 7.6. (Tabela 19.). Ostateczne oszacowania średniej obniżki jakości życia wynikającej z wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 1.).

**Tabela 1.**  
**Zagregowana obniżka jakości życia w poszczególnych schematach leczenia związana ze zdarzeniami niepożądanymi zastosowana w modelu K-GEM**

Interwencja	Obniżka jakości życia	
	Wartość wyliczona	Wartość użyta w modelu
KAR+LEN+DEX	0,00014	0,00014

<sup>5</sup> Za użyciem danych zawartych w publikacji *Agthoven 2004* przemawia również fakt, iż była ona źródłem użyteczności dla kilku analiz ekonomicznych dotyczących szpiczaka mnogiego, które zostały złożone w NICE (TA171, TA228 [41, 42])

Interwencja	Obniżka jakości życia	
	Wartość wyliczona	Wartość użyta w modelu
LEN+DEX	0,00020	0,00020

## 6. Technika analityczna

W omawianym problemie zdrowotnym zależna od zdrowia jakość życia jest jednym z istotnych wyników analizowanych technologii medycznych. W związku z tym, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1], zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*), która daje możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY).

W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) (zwaną dalej *Ustawą o refundacji*) [63] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [55].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [55] oraz *Wytycznymi AOTMiT* [1], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

## 7. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* [30] oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia, w analizie z perspektywy płatnika publicznego (oraz z

perspektywy wspólnej) uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków (ze schematów KAR+LEN+DEX i LEN+DEX oraz leków stosowanych w kolejnych liniach po progresji);
- ⊗ koszty podania leków;
- ⊗ koszt przeszczepienia komórek krwiotwórczych;
- ⊗ koszty leczenia terminalnej fazy choroby;
- ⊗ koszty leczenia działań niepożądanych;
- ⊗ koszty diagnostyki i monitorowania.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią koszty różniące oceniane technologie medyczne i zostały włączone do modelu.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych* [44], *Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia* (zwanego dalej *Informatorem o umowach NFZ* [26]), *Zarządzeń DGL i DSOZ Prezesa NFZ* [70, 71, 71, 73, 73], *Katalogu grup JGP* [28], *Komunikatów DGL o wartości refundacji cen leków według kodów EAN* (zwanym dalej *Danymi NFZ* [44]) oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego [19].

## 7.1. Koszt leków

W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka mnogiego (odpowiedzi zamieszczono w załączniku w *Analizie problemu decyzyjnego* [31]) poproszono o wymienienie protokołów leczenia stosowanych po progresji wynikającej z poddania się terapii z wykorzystaniem schematów KAR+LEN+DEX oraz LEN+DEX. Poza kosztami leków wchodzących w skład protokołów KAR+LEN+DEX i LEN+DEX koszty leków wchodzących w skład schematów stosowanych na kolejnych liniach leczenia po KAR+LEN+DEX/LEN+DEX stanowią jeden z kosztów różniących porównywane w niniejszej analizie technologie medyczne. Wśród wymienionych przez ekspertów schematów znalazły się:

- ⊗ Bendamustyna + Prednizon (BEN+PRE, BP)
- ⊗ Bortezomib + Talidomid + Deksametazon + Cisplatyna + Doksorubicyna + Cyklofosfamid + Etopozyd (BOR+TAL+DEK+CIS+DOK+CYK+ETO, VDT-PACE)

- ⊗ Bortezomib + Deksametazon (BOR+DEK, VD)
- ⊗ Cyklofosfamid + Talidomid + Deksametazon (CYK+TAL+DEK, CTD)
- ⊗ Winkrystyna + Doksorubicyna + Deksametazon (WIN+DOK+DEK, VAD)
- ⊗ Melfalan + Prednizon (MEL+PRE, MP)
- ⊗ Winkrystyna + Melfalan + Karmustyna + Cyklofosfamid + Prednizon (WIN+MEL+KRM+CYK+PRE, VMBCP)
- ⊗ Cyklofosfamid + Deksametazon (CYK+DEK, CD)
- ⊗ Wysokodawkowy deksametazon (HD-DEK)
- ⊗ Najlepsza terapia wspomagająca (BSC).

### 7.1.1. Dawkowanie leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawkowania leków w poszczególnych protokołach leczenia.

#### 7.1.1.1. Substancje składowe schematu KAR+LEN+DEX

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Kyprolis®* [11] określono, że w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia, protokół leczenia KAR+LEN+DEX podawany jest według ściśle określonego schematu.

Kyprolis® podawany jest dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w 2 kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Kyprolis® podawany jest w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m<sup>2</sup> p.c. (powierzchni ciała) w 1. i 2. dniu cyklu 1. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, w 8. dniu cyklu 1. dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m<sup>2</sup> p.c. Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności. Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta. Pacjenci, u których p.c. jest większa niż 2,2 m<sup>2</sup> powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla p.c. wynoszącej 2,2 m<sup>2</sup>. Począwszy od 13. cyklu leczenia dawki produktu Kyprolis® przewidziane w dniu 8. i 9. cyklu należy pominąć.



---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach leczenia skojarzonego z produktem Kyprolis® podawany jest doustnie LEN w dawce wynoszącej 25 mg w dniach 1 – 21 cyklu oraz doustnie lub dożylnie DEK (w analizie podstawowej założono przyjmowanie doustne, które nie wiąże się z dodatkowymi obciążeniami finansowymi dla płatnika publicznego związanymi z podaniem leku) w dawce wynoszącej 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni.

#### 7.1.1.2. Substancje składowe schematu LEN+DEX

Na podstawie *Programu lekowego* (załącznik, rozdział 17.5.) określono, że w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano uprzednio przynajmniej jeden schemat leczenia, protokół leczenia LEN+DEX podawany jest według ściśle określonego schematu.

Zalecana dawka LEN wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka DEK wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni.

#### 7.1.1.3. Substancje składowe schematu BP

Na podstawie publikacji *Michael 2010* [36] określono sposób dawkowania substancji wchodzących w skład protokołu leczenia BP w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. W badaniu, w którym brali udział chorzy z opornym i nawrotowym szpiczakiem mnogim, dawka BEN w schemacie BP (80-150 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę) była podawana w postaci wlewu dożylnego trwającego co najmniej 30 minut w dniu 1. i 2. każdego 28-dniowego cyklu (w analizie podstawowej założono średnią dawkę BEN na poziomie 115 mg/m<sup>2</sup> p.c.). Zalecana dawka prednizolonu (metabolit prednizonu) wynosiła 100 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-5 każdego 28-dniowego cyklu.

---

---

#### 7.1.1.4. Substancje składowe schematu CD

Na podstawie publikacji *Mellquist 2008* [35] określono sposób dawkowania substancji wchodzących w skład protokołu leczenia CD w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. W badaniu, w którym brali udział chorzy z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim (nie odnaleziono badania, w którym opisano schemat dawkowania CD u chorych z RMM (ang. *relapsed multiple myeloma* – nawrotowy szpiczak mnogi), co stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy), dawka CYK w schemacie CD (1000 mg/m<sup>2</sup> p.c.) była podawana w postaci wlewu dożylnego trwającego 1 godzinę w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka DEK wynosiła 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4 oraz 9-12 każdego 21-dniowego cyklu.

#### 7.1.1.5. Substancje składowe schematu CTD

Na podstawie publikacji *Dmoszyńska 2010* [21] określono sposób dawkowania substancji wchodzących w skład protokołu leczenia CTD w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. W badaniu, w którym brali udział chorzy z nowozdiagnozowanym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim dawka CYK w schemacie CTD była podawana w postaci wlewu dożylnego (500 mg/m<sup>2</sup> p.c.) lub doustnie (625 mg/m<sup>2</sup> p.c.) w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu (w analizie podstawowej założono przyjmowanie doustne, które nie wiąże się z dodatkowymi obciążeniami finansowymi dla płatnika publicznego związanymi z podaniem leku). Zalecana dawka DEK wynosiła 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4 oraz 8-11 każdego 28-dniowego cyklu, natomiast TAL podawano codziennie doustnie w dawce 100 mg.

#### 7.1.1.6. Substancje składowe schematu HD-DEK

Na podstawie publikacji *Moreau 2016* [38] określono sposób dawkowania wysokodawkowego deksametazonu w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. W badaniu, w którym brali udział chorzy z opornym, nawrotowym szpiczakiem mnogim dawka DEK wynosiła 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu.

---

#### 7.1.1.7. Substancje składowe schematu MP

Na podstawie publikacji *Knauf 2015* [29] określono sposób dawkowania substancji wchodzących w skład protokołu leczenia MP w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. W badaniu, w którym brali udział chorzy z nowozdiagnozowanym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, dawka MEL (15 mg/m<sup>2</sup> p.c.) w schemacie MP była podawana w postaci wlewu dożylnego w pierwszym dniu każdego 28-dniowego cyklu (długość cyklu na podstawie publikacji *Dmoszyńska 2015* [22]). Zalecana dawka PRE wynosiła 60 mg/m<sup>2</sup> p.c. doustnie raz na dobę w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu.

#### 7.1.1.8. Substancje składowe schematu VAD

Na podstawie publikacji *Browman 1992* [5] określono sposób dawkowania substancji wchodzących w skład protokołu leczenia VAD w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. W badaniu, w którym brali udział chorzy z opornym, nawrotowym szpiczakiem mnogim dawka WIN (0,4 mg) oraz DOK (9 mg/m<sup>2</sup> p.c.) w schemacie VAD była podawana w postaci wlewu dożylnego trwającego 2 godziny w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu. Zalecana dawka DEK wynosiła 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4 oraz 15-18 każdego 28-dniowego cyklu.

#### 7.1.1.9. Substancje składowe schematu VD

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Velcade®* [17] określono sposób dawkowania substancji wchodzących w skład protokołu leczenia VD w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. BOR podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21-dniowym cyklu leczenia. DEK podaje się doustnie w dawce 20 mg na dobę w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. 21-dniowego cyklu leczenia.

#### 7.1.1.10. Substancje składowe schematu VMBCP

Na podstawie publikacji *Mineur 1998* [37] określono sposób dawkowania substancji wchodzących w skład protokołu leczenia VMBCP w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. W badaniu, w którym brali udział chorzy ze szpiczakiem mnogim (nieodpowiadający na leczenie lub nawrotowi po terapii z wykorzystaniem cyklofosfamidu i prednizonu) dawka WIN (1 mg), KRM (20 mg/m<sup>2</sup> p.c.) oraz CYK (400 mg/m<sup>2</sup> p.c.) w

---

schemacie VMBCP była podawana w postaci wlewu dożylnego w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka MEL wynosiła 6 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę doustnie w dniach 2.-5. każdego 21-dniowego cyklu, natomiast dawka PRE wynosiła 60 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę doustnie w dniach 2.-6. każdego 21-dniowego cyklu.

#### 7.1.1.11. Substancje składowe schematu VTD-PACE

Na podstawie publikacji *Buda 2013* [6] określono sposób dawkowania substancji wchodzących w skład protokołu leczenia VTD-PACE w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. W badaniu, w którym brali udział chorzy z opornym, nawrotowym szpiczakiem mnogim dawka CIS (10 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę), DOK (10 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę), CYK (400 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę), ETO (40 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę) w schemacie VTD-PACE była podawana w postaci wlewu dożylnego trwającego ciągle przez pierwsze 4 dni każdego cyklu. BOR podawano we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,0 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę w dniach 1., 4., 8. i 11. w każdym cyklu leczenia. DEK podawano doustnie w dawce 40 mg na dobę przez 4 pierwsze dni cyklu, natomiast TAL codziennie doustnie w dawce 100 mg. Schemat podawano w cyklach trwających 4-6 tygodni (w analizie podstawowej przyjęto średnią wartość 5 tygodni, czyli 35 dni).

#### 7.1.1.12. Podsumowanie dawkowania

Zalecany schemat dawkowania leków składających się na analizowane terapie, który został przyjęty w analizie podstawowej, prezentuje poniższa tabela (Tabela 2.).

---

**Tabela 2.**  
**Zalecany schemat dawkowania leków uwzględnionych w analizie**

Schemat	Substancja	Dawka <sup>6</sup>	Częstość podawania
KAR+LEN+DEX	Karfilzomib	cykl 1: 20 mg/m <sup>2</sup> /d dożylnie w infuzji trwającej 10 minut w 1. i 2. dniu cyklu; 27 mg/m <sup>2</sup> /d dożylnie w infuzji trwającej 10 minut w 8., 9., 15. i 16. dniu cyklu; [REDACTED]	Co 28 dni
	Lenalidomid	25 mg/d doustnie w dniach 1-21 cyklu	
	Deksametazon	40 mg/d doustnie w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu	
LEN+DEX	Lenalidomid	25 mg/d doustnie w dniach 1-21 cyklu	Co 28 dni
	Deksametazon	cykle 1-4: 40 mg/d doustnie w dniach 1-4, 9-12, 17-20 cyklu; cykle 5+: 40 mg/d doustnie w dniach 1-4 cyklu	
BP	Bendamustyna	115 mg/m <sup>2</sup> /d we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 minut w 1. i 2. dniu cyklu	Co 28 dni
	Prednizon	100 mg/d doustnie w dniach 1-5 cyklu	
CD	Cyklofosfamid	1000 mg/m <sup>2</sup> /d we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę w 1. dniu cyklu	Co 21 dni
	Deksametazon	40 mg/d doustnie w dniach 1-4 oraz 9-12 cyklu	
CTD	Cyklofosfamid	625 mg/m <sup>2</sup> /d doustnie w 1. dniu cyklu	Co 28 dni
	Talidomid	100 mg/d doustnie każdego dnia cyklu	
	Deksametazon	20 mg/d doustnie w dniach 1-4 oraz 8-11 cyklu	
HD-DEK	Deksametazon	40 mg/d doustnie w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 cyklu	Co 28 dni
MP	Melfalan	15 mg/m <sup>2</sup> /d we wlewie dożylnym w 1. dniu cyklu	Co 28 dni
	Prednizon	60 mg/m <sup>2</sup> /d doustnie w dniach 1-4 cyklu	
VAD	Winkrystyna	0,4 mg/d we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny w dniach 1-4 cyklu	Co 28 dni
	Doksorubicyna	9 mg/m <sup>2</sup> /d we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny w dniach 1-4 cyklu	
	Deksametazon	40 mg/d doustnie w dniach 1-4 oraz 15-18 cyklu	
VD	Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> /d w postaci wstrzyknięcia dożylnego w 1., 4., 8. i 11. dniu cyklu	Co 21 dni
	Deksametazon	20 mg/d doustnie w 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dniu cyklu	
VMBCP	Winkrystyna	1 mg/d we wlewie dożylnym w 1. dniu cyklu.	Co 21 dni
	Karmustyna	20 mg/m <sup>2</sup> /d we wlewie dożylnym w 1. dniu cyklu	
	Cyklofosfamid	400 mg/m <sup>2</sup> /d we wlewie dożylnym w 1. dniu cyklu	
	Melfalan	6 mg/m <sup>2</sup> /d doustnie w dniach 2-5 cyklu	

<sup>6</sup> mg/m<sup>2</sup>/d – liczba miligramów na metr kwadratowy powierzchni ciała na dobę; mg/d – liczba miligramów na dobę

Schemat	Substancja	Dawka <sup>6</sup>	Częstość podawania
VTD-PACE	Prednizon	60 mg/m <sup>2</sup> /d doustnie w dniach 2-6 cyklu	Co 35 dni
	Bortezomib	1,0 mg/m <sup>2</sup> /d dożylnie w 1., 4., 8. i 11 dniu cyklu	
	Talidomid	100 mg/d doustnie każdego dnia cyklu	
	Deksametazon	40 mg/d w dniach 1-4 cyklu	
	Cisplatyna	10 mg/m <sup>2</sup> /d w ciągłym wlewie dożylnym przez pierwsze 4 dni cyklu	
	Doksorubicyna	10 mg/m <sup>2</sup> /d w ciągłym wlewie dożylnym przez pierwsze 4 dni cyklu	
	Cyklofosfamid	400 mg/m <sup>2</sup> /d w ciągłym wlewie dożylnym przez pierwsze 4 dni cyklu	
	Etopozyd	40 mg/m <sup>2</sup> /d w ciągłym wlewie dożylnym przez pierwsze 4 dni cyklu	

### 7.1.2. Ceny leków

W niniejszej analizie koszt substancji składających się na poszczególne protokoły leczenia został oszacowany jako średnia ważona opłaty za leki zawierające daną substancję oraz udziałów poszczególnych opakowań leków w refundacji tej substancji w okresie styczeń – grudzień 2017 r. (dane NFZ [44]). Ceny leków zaczerpnięto z aktualnego *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [44], *Zarządzenia DGL Prezesa NFZ (Załącznik 1t – Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia; Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP)* [74], natomiast cenę za karfilzomib otrzymano od Zamawiającego [19] zaś cenę za mg lenalidomidu oszacowano jako iloraz kwoty refundacji oraz wielkości refundacji w mg najtańszego w przeliczeniu na mg opakowania lenalidomidu (Revlimid®, 21 caps., kaps. twarde, 25 mg) w oparciu o dane NFZ [44] z okresu styczeń – grudzień 2017 r. W leczeniu szpiczaka mnogiego należy wymienić następujące formy refundacji leków wchodzących w skład rozpatrywanych w niniejszej analizie schematów chemioterapii:

- ⊗ *Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część A1 – Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym): DEK i PRE;*
- ⊗ *Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część B – Leki dostępne w ramach programu lekowego): LEN;*

- 
- ⊗ *Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część C – Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym): BEN, BOR, CIS, CYK, DOK, ETO, WIN, MEL (w postaci tabletek);*
  - ⊗ *Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia; Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP: TAL, KRM, MEL (w postaci fiolek).*

Karfilzomib będzie refundowany w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część B – Leki dostępne w ramach programu lekowego).*

Wartości poszczególnych cen leków zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 3., Tabela 4., Tabela 5., Tabela 6.).

---

**Tabela 3.**

**Ceny leków w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (PLN)**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>7</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
BEN	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	5909991198145	648,00	680,40	n/d	680,40	CHEM	0,00
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	5909991198183	2 592,00	2 721,60	n/d	2 721,60	CHEM	0,00
	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991223267	675,00	708,75	n/d	680,40	CHEM	0,00
	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991223274	2 700,00	2 835,00	n/d	2 721,60	CHEM	0,00
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	5902020241492	810,00	850,50	n/d	680,40	CHEM	0,00
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	5902020241508	3 240,00	3 402,00	n/d	2 721,60	CHEM	0,00
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991202415	1 620,00	1 701,00	n/d	1 701,00	CHEM	0,00

<sup>7</sup> CHEM – Leki stosowane w ramach chemioterapii; PL – Leki dostępne w ramach programu lekowego; LA – Leki refundowane dostępne w aptece na receptę;



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>7</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991202439	405,00	425,25	n/d	425,25	CHEM	0,00
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991242022	3 132,00	3 288,60	n/d	2 721,60	CHEM	0,00
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991242039	783,00	822,15	n/d	680,40	CHEM	0,00
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909990802210	1 222,56	1 283,69	n/d	680,40	CHEM	0,00
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909990802234	4 890,24	5 134,75	n/d	2 721,60	CHEM	0,00
	Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. 100 mg	5909991296186	518,40	544,32	n/d	544,32	CHEM	0,00
	Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. 25 mg	5909991296179	129,60	136,08	n/d	136,08	CHEM	0,00
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991267285	2 700,00	2 835,00	n/d	2 721,60	CHEM	0,00
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991267292	675,00	708,75	n/d	680,40	CHEM	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>7</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
BOR	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5055565718339	2 376,00	2 494,80	n/d	2 494,80	CHEM	0,00
	Bortezomib Actavis, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991253950	2 003,40	2 103,57	n/d	2 103,57	CHEM	0,00
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5906414000771	648,00	680,40	n/d	680,40	CHEM	0,00
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5906414000788	2 268,00	2 381,40	n/d	2 381,40	CHEM	0,00
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5902020241461	621,00	652,05	n/d	652,05	CHEM	0,00
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5902020241478	2 172,96	2 281,61	n/d	2 281,61	CHEM	0,00
	Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5909991234461	572,40	601,02	n/d	601,02	CHEM	0,00
	Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991234478	2 084,40	2 188,62	n/d	2 188,62	CHEM	0,00
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5909991250829	572,40	601,02	n/d	601,02	CHEM	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>7</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991250812	2 003,40	2 103,57	n/d	2 103,57	CHEM	0,00
CIS	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990722600	8,64	9,07	n/d	9,07	CHEM	0,00
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990722631	32,40	34,02	n/d	34,02	CHEM	0,00
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990722648	64,80	68,04	n/d	68,04	CHEM	0,00
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990958481	9,03	9,48	n/d	9,48	CHEM	0,00
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990958504	42,12	44,23	n/d	44,23	CHEM	0,00
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	72,36	75,98	n/d	75,98	CHEM	0,00
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,26	6,57	n/d	6,57	CHEM	0,00
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990838752	17,28	18,14	n/d	18,14	CHEM	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>7</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	31,32	32,89	n/d	32,89	CHEM	0,00
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	62,64	65,77	n/d	65,77	CHEM	0,00
CYK	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	72,52	76,15	n/d	76,15	CHEM	0,00
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990240913	14,58	15,31	n/d	11,54	CHEM	0,00
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	5909990241019	54,96	57,71	n/d	57,71	CHEM	0,00
MEL	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	5909990283514	292,04	306,64	n/d	306,64	CHEM	0,00
DOK	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990471010	10,93	11,48	n/d	11,48	CHEM	0,00
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990471027	36,72	38,56	n/d	38,56	CHEM	0,00
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990429011	8,64	9,07	n/d	9,07	CHEM	0,00
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990429028	41,04	43,09	n/d	43,09	CHEM	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>7</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990614837	82,08	86,18	n/d	86,18	CHEM	0,00
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909990614844	164,16	172,37	n/d	172,37	CHEM	0,00
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990859405	16,09	16,89	n/d	16,89	CHEM	0,00
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990859443	30,24	31,75	n/d	31,75	CHEM	0,00
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990859474	38,88	40,82	n/d	40,82	CHEM	0,00
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	5909990859481	103,68	108,86	n/d	108,86	CHEM	0,00
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990859535	138,24	145,15	n/d	145,15	CHEM	0,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990851386	7,24	7,60	n/d	7,60	CHEM	0,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	30,24	31,75	n/d	31,75	CHEM	0,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990851409	120,96	127,01	n/d	127,01	CHEM	0,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991030599	16,20	17,01	n/d	17,01	CHEM	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>7</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991141882	66,96	70,31	n/d	70,31	CHEM	0,00
ETO	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	5909990776016	12,31	12,93	n/d	8,51	CHEM	0,00
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990776115	20,52	21,55	n/d	17,01	CHEM	0,00
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990776214	41,04	43,09	n/d	34,02	CHEM	0,00
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990776313	82,08	86,18	n/d	68,04	CHEM	0,00
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991070083	16,20	17,01	n/d	17,01	CHEM	0,00
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991198121	11,88	12,47	n/d	12,47	CHEM	0,00
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 12,5 ml	5909991198138	28,08	29,48	n/d	29,48	CHEM	0,00
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991233297	30,24	31,75	n/d	31,75	CHEM	0,00


















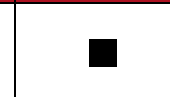

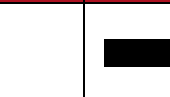
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>7</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991233303	60,48	63,50	n/d	63,50	CHEM	0,00
WIN	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990669493	25,38	26,65	n/d	26,65	CHEM	0,00
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990669523	124,20	130,41	n/d	130,41	CHEM	0,00
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117413	259,20	272,16	n/d	272,16	CHEM	0,00
LEN <sup>8</sup>	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	5909990086696	18 155,80	19 063,59	n/d	19 063,59	PL	0,00
	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	5909990086702	19 035,95	19 987,75	n/d	19 987,75	PL	0,00
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	5909990086764	20 078,82	21 082,76	n/d	21 082,76	PL	0,00
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	5909990086771	22 086,35	23 190,67	n/d	23 190,67	PL	0,00
DEX	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	5909990170418	8,53	8,96	11,47	7,56	LA	7,11
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170517	17,06	17,91	22,09	15,11	LA	10,18
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991297763	254,88	267,62	286,81	286,81	LA	28,44
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991297480	50,98	53,53	63,37	60,45	LA	8,61
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	5909991297633	101,95	107,05	120,90	120,90	LA	11,38

<sup>8</sup> W tabeli przedstawiono ceny LEN zgodnie z *Obwieszczeniem MZ*, natomiast ceny wykorzystane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>7</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
	Dexamethasone Krka, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	5909991353735	6,37	6,69	9,20	7,56	LA	4,84
PRE	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	7,94	8,32	1,18	LA	8,32
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	16,20	17,01	20,34	11,84	LA	11,70
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	21,60	22,68	27,95	23,68	LA	8,54
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	9,72	10,21	12,09	5,92	LA	9,37
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	23,57	29,60	29,60	LA	5,33



**Tabela 4.**  
**Ceny leku Kyprolis® uwzględnione w analizie (PLN)**

**Tabela 5.**  
**Ceny lenalidomidu uwzględnione w analizie (PLN)**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena z perspektywy płatnika za mg (PLN)	Cena z perspektywy płatnika za opakowanie (PLN)	Forma refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
LEN	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	5909990086771	29,44	15 453,73	PL	0,00

**Tabela 6.**  
**Ceny leków w katalogu świadczeń dodatkowych.**

Substancja czynna	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)	Koszt substancji na mg (PLN)
TAL	5.08.05.0000 040	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Thalidomidum) - 100 mg	8,03	0,08
MEL	5.08.05.0000 034	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Melphalanum) inj. - 100 mg	300,66	3,01
KRM	5.08.05.0000 018	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Carmustinum) - 100 mg	211,79	2,12
ETO	5.08.05.0000 178	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (etoposidum) p.o. – 100 mg	120,00	1,20

Na podstawie Zarządzenia DGL Prezesa NFZ (Załącznik 1t – Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia; Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP stwierdzono, że TAL, MEL (w postaci wlewu dożylnego) oraz KRM i ETO w postaci tabletek podawane są w ramach świadczeń wyszczególnionych w tabeli powyżej (Tabela 6.). Należność za świadczenia związane z podaniem leków z katalogu świadczeń dodatkowych, zawierających substancje czynne stosowane w chemioterapii, stanowi iloczyn ich wartości punktowych oraz ilości podanych lub wydanych świadczeniobiorcom jednostek miary substancji czynnych rozumianych jako krotność procedury podania leku. Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Thalidomide Celgene® [16], Summary of Product Characteristics BiCNU 100 mg-Powder and solvent for solution for infusion [60], Summary of Product Characteristics Melphalan 50 mg Powder and Solvent for Solution for Injection/Infusion [61] ustalono masę substancji czynnej w pojedynczej tabletkie (TAL) oraz fiolce (MEL i KRM) leków sprowadzanych w katalogu świadczeń dodatkowych. Koszt pojedynczej tabletki TAL oraz pojedynczej fiolki MEL i KRM podano w poniższej tabeli (Tabela 7.).

**Tabela 7.**  
**Koszt jednostkowy leków w katalogu świadczeń dodatkowych.**

Substancja czynna	Jednostka	Masa substancji w jednostce (mg)	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)	Liczba świadczeń na jednostkę leku	Koszt podanej jednostki leku (PLN)
TAL	1 tabletką	50 mg	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Thalidomidum) - 100 mg	8,03	0,5	4,02
MEL	1 fiolka	50 mg	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Melfalanum) inj. - 100 mg	300,66	0,5	150,33
KRM	1 fiolka	100 mg	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Carmustinum) - 100 mg	211,79	1	211,79
ETO	1 tabletką	100 mg	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Etoposidum) - 100 mg	120,00	1	120,00

W celu wyznaczenia średnich dawek poszczególnych leków uwzględnionych w niniejszej analizie w pierwszym kroku określono średnią powierzchnię ciała w populacji chorych na szpiczaka mnogiego na podstawie publikacji *Clark 2011* [18] na poziomie 1,73 m<sup>2</sup>. Przyjmując upraszczające założenie o rozkładzie normalnym dla obserwowanych w populacji wartości powierzchni ciała, obliczono dodatkowo wartość błędu standardowego dla średniej powierzchni ciała chorych na szpiczaka mnogiego. W związku z tym, że w publikacji *Clark 2011* [18] nie przedstawiono wartości pozwalających na oszacowanie błędu standardowego, wykorzystano dane o powierzchni ciała notowanej w populacji generalnej na podstawie *Sacco 2010* [56] (średnia 1,79 m<sup>2</sup>; 95% przedział ufności: 1,78 m<sup>2</sup> – 1,80 m<sup>2</sup>) i skorzystano ze wzoru:

$$SE = \frac{\text{górną granicę } CI - \text{średnia}}{P(97,5)},$$

gdzie: *SE* – błąd standardowy (ang. *standard error*), *CI* – przedział ufności (ang. *confidence interval*), *P(97,5)* – wartość 97,5 percentyla rozkładu normalnego (ok. 1,96). Uzyskano wartość *SE* = 0,0051. Na tej podstawie oszacowano także wartość odchylenia standardowego wg wzoru:

$$SD = SE * \sqrt{N},$$

gdzie  $SD$  – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), a  $N$  – wielkość badanej próby (3613 osób). Uzyskano wartość  $SD = 0,3067$ .

W ramach analizy podstawowej przyjęto, że fiołki poszczególnych leków (podawanych w postaci wlewu) będą rozliczane bez uwzględnienia reguły *wastage*, a więc założono, że chorzy przyjmują sugerowaną dawkę produktu a płatnik publiczny ponosi koszt tylko za faktycznie przyjętą dawkę leku. Koszt wszelkich niewykorzystanych resztek produktu leczniczego znajdujących się we fiołkach ponosi szpital, w którym realizowana jest procedura podania leku. Powodem przyjęcia takiego rozwiązania jest fakt, że w praktyce płatnik publiczny jest zobligowany do refundacji dawki leku rzeczywiście przyjmowanej przez chorego. Rozważanie potencjalnego kosztu ponoszonego za niewykorzystaną zawartość fiołek wynika z faktu, że zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych podawanych w postaci wlewu leki te powinny być zużyte po otwarciu jak najszybciej lub w specjalnych warunkach w ściśle określonym czasie. W związku z tym występuje problem z wykorzystaniem niezaużytej zawartości fiołek u danego chorego w kolejnych cyklach leczenia bądź u innego chorego w tym samym cyklu. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Kyprolis<sup>®</sup>* [11] (a więc leku podawanego we wlewie mającego kluczowy wpływ na wyniki niniejszej analizy) stwierdzono, że „z punktu widzenia mikrobiologii, produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik. Zazwyczaj produkt nie powinien być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, chyba że proces rekonstrukcji/rozcieńczania odbywał się w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych”. W analizie wrażliwości rozpatrzono natomiast możliwość, że koszty leku Kyprolis<sup>®</sup> podawanego w postaci wlewu dożylnego będą szacowane z uwzględnieniem reguły *wastage* (pacjent otrzymuje sugerowaną dawkę produktu, a płatnik publiczny ponosi koszt nie tylko za faktycznie przyjętą dawkę leku, ale także za wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego znajdujące się we fiołkach).

W przypadku leków przyjmowanych doustnie oraz w postaci wlewu dożylnego cenę leku obliczano jako iloczyn sugerowanej dawki (w mg) oraz kosztu za mg fiołki/tabletki zawierającej daną substancję, która w przeliczeniu na 1 mg jest najtańsza spośród wszystkich fiołek/tabletek zawierających tą substancję (oszacowano ważony koszt za mg proporcjonalnie do wielkości refundacji w okresie styczeń – grudzień 2017 r. (dane NFZ [44])). Ceny za mg (zgodne z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*

[44]) uwzględniające ich udział w wielkości refundacji przedstawiono w poniższej tabeli. (Tabela 8.).

**Tabela 8.**  
**Ważony koszt fiolek i tabletek poszczególnych substancji.**

Substancja czynna	Forma leku	Ważona opłata NFZ za mg z Obwieszczenia (PLN)	Ważona opłata wspólna za mg z Obwieszczenia (PLN)
BEN	Fiolka	2,01	2,01
BOR	fiolka	677,83	677,83
CIS	fiolka	0,75	0,75
CYK	Tabletka	0,03	0,03
	fiolka	0,06	0,06
DOK	fiolka	0,80	0,80
ETO	fiolka	0,17	0,17
MEL	tabletka	0,03	0,03
LEN <sup>9</sup>	Tabletka	29,44	29,44
DEK	tabletka	0,63	0,96
PRE	tabletka	0,04	0,08

Na podstawie powyższych oszacowań wyznaczono średni koszt substancji w poszczególnych protokołach leczenia w przypadku nieuwzględnienia reguły *wastage* (Tabela 9.).

**Tabela 9.**  
**Średni koszt substancji w poszczególnych protokołach leczenia bez reguły *wastage*<sup>10</sup> (analiza podstawowa)**

Schemat	Substancja	Cykl	Koszty leku w cyklu z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Koszty leku w cyklu z perspektywy wspólnej (PLN)	Długość cyklu leczenia schematem
KAR+LEN+DEX	[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	28 dni
		II	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	
		II	[Redacted]	[Redacted]	
	Lenalidomid	Wszystkie	15 453,73	15 453,73	

<sup>9</sup> Cena LEN uwzględniona w analizie na podstawie danych NFZ [44]

<sup>10</sup> W porównywanych schematach KAR+LEN+DEX i LEN+DEX w analizie wrażliwości zastosowano dawki poszczególnych substancji zgodne z regułą *dose intensity*, która określa, jaka przeciętnie część planowanej dawki danego produktu jest faktycznie zużywana w leczeniu w ramach istniejącej praktyki klinicznej (wartości *dose intensity* otrzymano od *Zamawiającego* i zostały zaimplementowane do modelu).

Schemat	Substancja	Cykl	Koszty leku w cyklu z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Koszty leku w cyklu z perspektywy wspólnej (PLN)	Długość cyklu leczenia schematem
	Deksametazon	Wszystkie	100,43	152,85	
LEN+DEX	Lenalidomid	Wszystkie	15 453,73	15 453,73	28 dni
	Deksametazon	1-4	301,29	458,54	
		5+	100,43	152,85	
BP	Bendamustyna	Wszystkie	799,47	799,47	28 dni
	Prednizon	Wszystkie	22,49	40,39	
CD	Cyklofosfamid	Wszystkie	99,84	99,84	21 dni
	Deksametazon	Wszystkie	200,62	304,07	
CTD	Cyklofosfamid	Wszystkie	62,40	62,40	28 dni
	Talidomid	Wszystkie	224,95	224,95	
	Deksametazon	Wszystkie	100,31	152,03	
HD-DEK	Deksametazon	Wszystkie	300,93	456,10	28 dni
VAD	Winkrystyna	Wszystkie	42,56	42,56	28 dni
	Dokсорubicyna	Wszystkie	50,05	50,05	
	Deksametazon	Wszystkie	200,62	304,07	
VD	Bortezomib	Wszystkie	6 097,74	6 097,74	21 dni
	Deksametazon	Wszystkie	100,31	152,03	
VMBCP	Winkrystyna	Wszystkie	26,60	26,60	21 dni
	Karmustyna	Wszystkie	73,28	73,28	
	Melfalan	Wszystkie	124,84	124,84	
	Cyklofosfamid	Wszystkie	39,93	39,93	
	Prednizon	Wszystkie	23,35	41,92	
VTD-PACE	Bortezomib	Wszystkie	4 690,57	4 690,57	35 dni
	Talidomid	Wszystkie	281,19	281,19	
	Deksametazon	Wszystkie	100,31	152,03	
	Cisplatyna	Wszystkie	51,92	51,92	
	Dokсорubicyna	Wszystkie	55,61	55,61	
	Cyklofosfamid	Wszystkie	159,74	159,74	
	Etopozyd	Wszystkie	45,70	45,70	
MP	Melfalan	Wszystkie	78,02	78,02	28 dni
	Prednizon	Wszystkie	18,68	33,54	

Wyznaczono także średni koszt substancji karfilzomib w przypadku uwzględnienia reguły *wastage* (wariant w analizie wrażliwości). W związku z tym, że część dawek leków szacowana jest na podstawie powierzchni ciała (a także przyjmując, że wartości powierzchni

ciała w populacji przyjmują rozkład normalny), należało określić odsetki osób przyjmujących poszczególne kombinacje fiolek danej substancji w protokole KAR+LEN+DEX, które zapewnią minimalizację strat niewykorzystanych resztek leków znajdujących się we fiolkach przy spełnieniu zalecanego schematu dawkowania (Tabela 2.). Na podstawie wartości średniej oraz odchylenia standardowego powierzchni ciała oszacowano odsetki osób przyjmujących daną kombinację fiolek przy określonych wartościach powierzchni ciała. Na podstawie tych obliczeń oraz cen substancji o określonej mocy (Tabela 3., Tabela 7., Tabela 8.), oszacowano średni koszt substancji w poszczególnych protokołach leczenia (dokładny sposób kalkulacji znajduje się w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10.).

**Tabela 10.**  
**Średni koszt substancji karfilzomib w protokole KAR+LEN+DEX z regułą wastage (analiza wrażliwości)**



## 7.2. Koszt diagnostyki i monitorowania

Wycena monitorowania i diagnostyki w programie lekowym leczenia szpiczaka mnogiego oszacowana została na podstawie wyceny obowiązującej w aktualnie realizowanym Programie lekowym B.54: Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0), zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ [73]. Pełne koszty badań w tym programie zostały obliczone na podstawie wartości punktowej rozliczanej w częściach odpowiadających okresowi realizacji świadczeń w programie (na podstawie Zarządzenia nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r. [73]). Zestawienie danych dotyczących kosztów leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 11.). Założono, że koszt diagnostyki i monitorowania w ramach leczenia w programie lekowym *Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)* oraz programie lekowym dla karfilzomibu będą takie same (na podstawie zbliżonego wykazu





W ramach analizy uznano, że wizyta u onkologa/hematologa odbywać się będzie w ramach świadczenia *Porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią*. Wartość punktową określono na podstawie *Zarządzenia nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017*. [72]. Przyjęto także, że wizyta u radiologa będzie odbywać się w ramach świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*. Wartość punktową określono na podstawie *Zarządzenia nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r.* [72].

Oszacowania kosztu hospitalizacji onkologicznych, w ramach których wchodzi świadczenia: *S02 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni*, *S03 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia*, *S04 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni*, dokonano na podstawie *Katalogu grup JGP* [28] (wartość punktowa).

W ramach analizy założono, iż jeden dzień pobytu w oddziale szpitalnym będzie odpowiadać świadczeniu *Hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej*. Wyceny punktowej dokonano na podstawie *Zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r.* [73].

Średni koszt świadczeń leczenia w ramach hospicjum domowego lub hospicjum stacjonarnego wyceniono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [26]. Na podstawie otrzymanej wyceny punktowej oraz wyceny punktu wyznaczono średni koszt jednego świadczenia w warunkach polskich, zaprezentowany w poniższej tabeli (Tabela 13.). Na podstawie danych zawartych w *Informatorze o umowach NFZ* [26] z każdego Wojewódzkiego Oddziału NFZ wybrano losowo jedną placówkę kontraktującą produkty *Świadczenia w hospicjum domowym* oraz *Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym*. Średnia wartość z tak wybranych zakresów wartości

została przyjęta do oszacowania kosztu jednorazowego danego świadczenia. Koszt hospicjum domowego i hospicjum stacjonarnego rozliczany jest za osobodzień.

W ramach analizy przyjęto założenie, iż jeden dzień pobytu w domu pomocy społecznej będzie odpowiadać wycenie *Świadczenia w hospicjum domowym*. Zgodnie z *Zarządzeniem nr 83/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 września 2017 r.* [70], świadczenie wykonywane w warunkach domowych to świadczenie „udzielane w miejscu zamieszkania lub czasowego pobytu świadczeniobiorcy, w tym także w domach pomocy społecznej z wyłączeniem pobytu w stacjonarnych podmiotach wykonujących działalność leczniczą”.

Koszt świadczeń w ramach diagnostyki i monitorowania leczenia finansowany jest w całości przez płatnika publicznego. Wycenę poszczególnych świadczeń przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13.).

**Tabela 13.**  
**Koszt świadczeń opieki zdrowotnej**

Rodzaj opieki zdrowotnej	Oficjalna nazwa świadczenia	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt świadczenia (PLN)
Wizyta u onkologa /hematologa	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	n/d	5.08.05.0000173	108,16
Wizyta u radiologa	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	n/d	5.08.05.0000008	270,40
Hospitalizacja onkologiczna	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	S02	5.51.01.0016002	10 275,00
	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	S03	5.51.01.0016003	2 650,00
	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	S04	5.51.01.0016004	811,00
Świadczenia paliatywne - Dom pomocy społecznej	Świadczenia w hospicjum domowym	n/d	15.2180.027.04	41,27
Świadczenia paliatywne - Oddział szpitalny	Hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej	n/d	5.52.01.0001384	541,00
Świadczenia paliatywne - Hospicjum domowe	Świadczenia w hospicjum domowym	n/d	15.2180.027.04	41,27
Świadczenia paliatywne - Hospicjum stacjonarne	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	n/d	15.4180.021.04	217,03

---

Poniżej przedstawiono podsumowanie wszystkich kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia wraz z wyceną kosztu korzystania z poszczególnych świadczeń w przeliczeniu na rok trwania danej terapii (Tabela 14.).

---

**Tabela 14.**  
**Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 7.3. Koszt podania leków

Koszty podania leków zostały określone na podstawie właściwych *Zarządzeń Prezesa NFZ* [71, 71] w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie wykonania programu lekowego oraz chemioterapii. Założono, że leki w postaci tabletek (LEN, DEK, CYK w schemacie CTD, TAL, MEL w schemacie VMBCP oraz PRE) będą przyjmowane samodzielnie przez pacjenta w domu, a zatem koszt podania doustnego będzie wynosił 0,00 PLN (zarówno w perspektywie wspólnej, jak i płatnika publicznego). Pełne koszty podania leków w postaci wlewu dożylnego zostały obliczone na podstawie wartości punktowej dla danego świadczenia (rozliczanego na podstawie właściwego *Zarządzenia Prezesa NFZ* [73, 71]).

W ramach analizy przyjęto, że w schemacie KAR+LEN+DEX każde podanie KAR będzie odbywać się w ramach wykonania świadczenia *Przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu*. Na podstawie *Zarządzenia nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r.* [73] świadczenia wykonywane w trybie ambulatoryjnym to „*świadczenia udzielane podczas wizyty ambulatoryjnej, w ramach której świadczeniobiorcy wykonywane jest badanie lekarskie, w trakcie którego są udzielane lub zlecane niezbędne świadczenia diagnostyczne i terapeutyczne, podawane lub wydawane leki*”. W związku z tym, że karfilzomib podawany jest przez zaledwie 10 minut, postanowiono nie rozliczać podania KAR w ramach hospitalizacji jednodniowej, tylko w ramach tańszego z perspektywy płatnika publicznego przyjęcia w trybie ambulatoryjnym. Przyjęto także, że w ramach tego świadczenia raz w cyklu leczenia schematem KAR+LEN+DEX wydawane będą pacjentowi leki w postaci tabletek do samodzielnego stosowania doustnego (LEN i DEK). W ramach tego świadczenia wydawane będą pacjentowi leki w postaci tabletek do samodzielnego stosowania doustnego także w przypadku schematu LEN+DEX (1 raz w ciągu cyklu leczenia schematem LEN+DEX)

W przypadku pozostałych schematów chemioterapeutycznych rozważanych w niniejszej analizie przyjęto pewne uniwersalne zasady rozliczania podania leków w poszczególnych schematach. W dniach, w których pacjentowi podawane są leki w postaci wlewu dożylnego, który trwa nieprzerwanie krócej niż 24 godziny, podanie rozlicza się w ramach *Hospitalizacji jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*. W dniach, w których pacjentowi podawane są leki w postaci wlewu dożylnego, który trwa nieprzerwanie co najmniej 24 godziny (taka sytuacja ma miejsce jedynie w przypadku schematu VTD-PACE),

podanie rozlicza się w ramach *Hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie*. W przypadku każdego schematu występują substancje podawane doustnie. Przyjęto założenie, że raz w cyklu leczenia danym schematem pacjenci będą otrzymywać te leki do samodzielnego przyjęcia w ramach *Porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią*. Zgodnie z *Zarządzeniem nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r.* [71] w ramach tego świadczenia pacjentowi będą udzielane lub zlecane także niezbędne świadczenia diagnostyczne lub terapeutyczne.

W poniższej tabeli przedstawiono wyceny świadczeń związanych z podaniem leków, które zostały wykorzystane w niniejszej analizie (Tabela 15.).

**Tabela 15.**  
**Koszt świadczeń w ramach podania leków (PLN)**

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Koszt świadczenia (PLN)
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16
hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie (dzień 1, 2, 3)	5.08.05.0000171	540,80
hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie (dzień 4 i kolejne)	5.08.05.0000171	486,72
porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	5.08.05.0000173	108,16
hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	5.08.05.0000175	378,56

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztu podania i wydania leków w poszczególnych schematach (Tabela 16.).

**Tabela 16.**  
**Koszt podania i wydania leków (PLN)**

Schemat	Cykl	Liczba poszczególnych świadczeń w ramach podania leku w cyklu leczenia danym schematem	Koszty podania leku w przeliczeniu na cykl (PLN)
KAR+LEN+DEX	1	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu – 6 razy	648,84
	■	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu – 6 razy	648,84
LEN+DEX	1-4	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu – 1 raz	108,14
	5+	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu – 1 raz	108,14

Schemat	Cykl	Liczba poszczególnych świadczeń w ramach podania leku w cyklu leczenia danym schematem	Koszty podania leku w przeliczeniu na cykl (PLN)
BP	wszystkie	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A – 2 razy; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	865,28
CD	wszystkie	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A – 1 raz; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	648,96
CTD	wszystkie	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	108,16
HD-DEK	wszystkie	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	108,16
VAD	wszystkie	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A – 4 razy; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	1 622,40
VD	wszystkie	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A – 4 razy; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	2 163,20
VMBCP	wszystkie	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A – 1 raz; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	648,96
VTD-PACE	wszystkie	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie (dzień 1, 2, 3) – 3 razy; hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie (dzień 4 i kolejne) – 1 raz; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	1 773,82
MP	wszystkie	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A – 1 raz; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	486,72

## 7.4. Koszt przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Koszt przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych wyznaczono w oparciu o wartość hospitalizacji zaczerpnięto ze statystyk JGP za rok 2016.

**Tabela 17.**

**Koszt przeszczepienia na podstawie danych ze statystyk JGP 2016**

Grupa JGP	Nazwa grupy	Liczba pacjentów	Średnia wartość grupy (PLN)
S21	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych*	988	53 322,83

W analizie uznano, iż koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych opierają się jedynie na koszcie ww. świadczenia. Nie rozpatrywano kosztów diagnostyki oraz kosztów terapii immunosupresyjnej uznając, że wliczają się one w koszt świadczenia.

## 7.5. Koszt leczenia terminalnej fazy choroby

Koszty leczenia terminalnej fazy choroby (chorzy po progresji na programie lekowym, którzy nie przyjmują kolejnych linii leczenia) zostały oszacowane w oparciu o odpowiedzi ekspertów klinicznych zebranych w ramach badania ankietowego (odpowiedzi zamieszczono w załączniku w *Analizie problemu decyzyjnego* [31]). W poniższej tabeli zaprezentowano odsetki chorych korzystających ze świadczeń opieki zdrowotnej wyrażone jako średnia z wartości wskazanych przez wszystkich klinicystów. W ramach leczenia terminalnej fazy choroby rozważano świadczenia, dla których oszacowanie kosztów ich realizacji przedstawiono już w rozdziale 7.2., a średni czas opieki nad jednym chorym dla danego rodzaju opieki zdrowotnej przyjęto na podstawie *Sprawozdania z działalności Stowarzyszenia Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej za 2014 rok* [58] Założono, że średnia liczba dni opieki nad chorym w hospicjum domowym ze *Sprawozdania* [58] (83 dni) będzie równa także średniej liczbie dni opieki w domu pomocy społecznej, zaś średnia liczba dni opieki nad chorym w oddziale opieki paliatywnej ze *Sprawozdania* [58] (14 dni) będzie równa średniej liczbie dni opieki w hospicjum stacjonarnym oraz oddziale szpitalnym).

**Tabela 18.**  
**Koszt leczenia terminalnej fazy choroby (PLN)**



## 7.6. Koszt leczenia działań niepożądanych

W analizie założono że okres, w którym naliczany będzie koszt leczenia działań niepożądanych pokryje się z okresem leczenia poszczególnymi schematami (zarówno okresem leczenia porównywanymi protokołami KAR+LEN+DEX vs. LEN+DEX, jak i okresem leczenia na kolejnych liniach). W ramach analizy oszacowano średni koszt leczenia działań niepożądanych w przypadku stosowania poszczególnych protokołów. W tym celu wykorzystano dane zaimplementowane do modelu otrzymanego od Zamawiającego<sup>11</sup> [19], w których oszacowano odsetki wystąpienia działań niepożądanych stopnia III i IV w okresie leczenia dla schematów:

- ⊕ KAR+LEN+DEX i LEN+DEX (wykorzystany do oszacowania odsetka działań niepożądanych dla protokołów KAR+LEN+DEX i LEN+DEX oraz protokołów zawierających LEN na podstawie badania *ASPIRE* [47]);
- ⊕ Placebo+BOR+DEX (założono taki sam odsetek działań niepożądanych dla protokołów zawierających BOR [23]);
- ⊕ TAL+DEX (założono taki sam odsetek działań niepożądanych dla protokołów zawierających TAL [25]);
- ⊕ BEN (założono taki sam odsetek działań niepożądanych dla protokołów zawierających BEN [24]).

W analizie przyjęto odsetki wystąpienia działań niepożądanych dla protokołów KAR+LEN+DEX, LEN+DEX takie jak wskazano w badaniu *ASPIRE* [47]. W przypadku protokołów stosowanych na kolejnych liniach odsetki wystąpienia określonych działań niepożądanych określono jako maksymalną wartość spośród oszacowań uzyskanych dla poszczególnych substancji wchodzących w skład danego protokołu (jak opisano powyżej odsetki te oszacowano tylko dla niektórych substancji, w związku z czym dla części protokołów leczenia nie oszacowano odsetków wystąpienia działań niepożądanych). Na podstawie oszacowań odsetków kolejnych działań niepożądanych dla poszczególnych protokołów oraz średniej długości leczenia danym protokołem w badaniu na podstawie którego odsetki te zostały oszacowane (dla BEN średnią długość leczenia przyjęto na podstawie badania *Dimopoulos 2009* [20]), obliczono miesięczne prawdopodobieństwa

<sup>11</sup> W ramach Analizy ekonomicznej wykonano model *de novo* jednak część danych zaimplementowano z modelu otrzymanego od Zamawiającego, który był wykorzystany w pierwotnej wersji raportu

---

wystąpienia działania niepożądanego dla poszczególnych protokołów (przy założeniu że odsetek ten w każdym miesiącu leczenia jest taki sam). Ostatecznie w analizie uwzględniono te działania III i IV stopnia, dla których częstość występowania dla któregośkolwiek z protokołów leczenia przekraczała w skali miesiąca 1% ogółu leczonych chorych. Zgodnie z wynikami zawartymi w publikacjach do zdarzeń tych należały: anemia, trombocytopenia, biegunka, neutropenia, leukopenia, limfocytopenia, zmęczenie. Dokładny sposób kalkulacji odsetków znajduje się w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym. Wartości wykorzystane w analizie zaprezentowane zostały w tabeli poniżej (Tabela 19.).

---

**Tabela 19.**  
**Częstości występowania działań niepożądanych w skali miesiąca uwzględnione w analizie<sup>12</sup>.**

Działanie niepożądane	KAR+LEN+DEX	LEN+DEX	BP	VDT-PACE	VD	CTD	VAD	MP	VMBCP	CD	HD-DEK
<b>Działania niepożądane III stopnia</b>											
Neutropenia	1,06%	1,03%	5,17%	0,65%	0,99%	0,65%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anemia	0,33%	0,49%	0,00%	0,64%	1,96%	0,20%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Trombocytopenia	0,35%	0,41%	0,80%	0,63%	1,95%	0,18%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Leukopenia	0,11%	0,21%	3,80%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Limfocytopenia	0,13%	0,08%	7,03%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Biegunka	0,08%	0,13%	0,20%	0,41%	1,25%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zmęczenie	0,29%	0,28%	0,20%	0,45%	1,38%	0,15%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Działania niepożądane IV stopnia</b>											
Neutropenia	0,28%	0,41%	1,36%	0,17%	0,26%	0,17%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anemia	0,09%	0,08%	0,00%	0,17%	0,53%	0,05%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Trombocytopenia	0,35%	0,21%	0,80%	0,63%	1,95%	0,18%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Leukopenia	0,01%	0,02%	0,42%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Limfocytopenia	0,00%	0,02%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Biegunka	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zmęczenie	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

<sup>12</sup> Dla niektórych protokołów leczenia nie oszacowano częstości występowania działań niepożądanych (częstości występowania działań niepożądanych oszacowano tylko dla niektórych substancji, w związku z czym dla części protokołów leczenia niezawierających ani jednej spośród tych substancji wszystkie odsetki są równe 0,00%)

Sposób oszacowania kosztu leczenia poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

### 7.6.1. Anemia

W analizie kosztów dla anemii przyjęto średni koszt leczenia niedokrwistości wywołanej niewydolnością hematopoezy i niedokrwistością hemolityczną. Przyjęto, że niezbędne badania poprzedzające leczenie wykonane zostaną w ramach hospitalizacji rozliczanej jako koszt jednorazowy w ramach grup JGP. Szczegóły na temat kosztu hospitalizacji (doboru i wartości punktowej dokonano na podstawie *Katalogu grup JGP* [28]) przedstawione zostały w poniższej tabeli (Tabela 20.).

**Tabela 20.**  
**Koszt jednorazowej hospitalizacji w ramach leczenia anemii**

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	S07	5.51.01.0016007	324,00

Sposób leczenia farmakologicznego anemii określony został na podstawie informacji zawartych w publikacjach *Potemski 2013* [49] oraz *Walewski 2011* [66].

W wykazie leków refundowanych w ramach listy aptecznej odnaleziono leki z substancjami czynnymi darbepoetinum alfa, epoetinum alfa oraz epoetinum beta stosowane w leczeniu niewydolności hematopoezy. Dawkowanie określono na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych (*Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp*® [7], *Charakterystyka Produktu Leczniczego Binocrit*® [8], *Charakterystyka Produktu Leczniczego NeoRecormon*® [12]). Udziały poszczególnych substancji w leczeniu niewydolności hematopoezy oszacowano proporcjonalnie do wielkości refundacji tych substancji w okresie styczeń – grudzień 2017 r. (dane NFZ [44]). Wszystkie koszty w leczeniu niewydolności hematopoezy ponosi płatnik publiczny. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli – takie same dla perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (Tabela 21.).

**Tabela 21.**  
**Koszt leczenia farmakologicznego anemii (niewydolność hematopoezy)**

	Dawkowanie	Okres leczenia (tygodnie)	Koszt tygodniowy [PLN]	Koszt całkowity terapii [PLN]	liczba zrefundowanych dawek leku	Koszt ważony terapii [PLN]
Epoetinum alfa	450 j.m./kg m.c./tydzień	8	899,45	7 195,64	232,43	9 133,24
Epoetinum beta	450 j.m./kg m.c./tydzień	8	963,70	7 709,61	10 869,21	
Darbepoetinum alfa	2,25 mg/kg m.c./tydzień	8	1 214,26	9 714,11	27 414,00	

Leczenie niedokrwistości hemolitycznych z autoimmunizacji wymaga stosowania leków immunosupresyjnych. W analizie uwzględniono 2 możliwe ścieżki leczenia. W pierwszej z nich lekiem z wyboru są glikokortykosteroidy, np. PRE w dawce 1-2 mg/kg m.c. na dobę. Po 2-3 tygodniach leczenia PRE stężenie Hb powinno istotnie wzrosnąć, wówczas należy zmniejszyć dawkę PRE do jak najmniejszej, która pozwala utrzymać prawidłowe stężenie Hb (przyjęto dawkę podtrzymującą PRE 5-10 mg na dobę [50] przyjmowaną przez 28 dni). W przypadku nasilonej hemolizy (przełom hemolityczny) proponowana jest druga ścieżka leczenia i zamiast PRE stosowany jest metylprednisolon np. wg schematu: I dzień 1500 mg, II dzień – 1000 mg i III dzień – 500 mg (łącznie 3 g – koszt za metylprednisolon ponoszony jest przez szpital a koszt podania rozliczany jest w ramach *Hospitalizacji jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*). Następnie stosuje się PRE w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę przez 2-3 tygodnie (po czym przyjęto dawkę podtrzymującą PRE 5-10 mg na dobę [50] przyjmowaną przez 28 dni). Przyjęto, że połowa chorych stosować będzie ścieżkę z PRE, a połowa z metylprednisolonem.

**Tabela 22.**  
**Koszt leczenia farmakologicznego anemii (niedokrwistość hemolityczna)**

	Koszt całkowity terapii z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt całkowity terapii z perspektywy wspólnej [PLN]
Koszt średni	651,63	718,29

Koszt leczenia farmakologicznego anemii określony został w poniższej tabeli (Tabela 23.). W analizie przyjęto średni koszt leczenia anemii, w którym udziały w leczeniu niedokrwistości wywołane niewydolnością hematopoezy i niedokrwistością hemolityczną są takie same (odsetki po 50%).

**Tabela 23.**  
**Całkowity ważony koszt leczenia farmakologicznego anemii**

	Koszt całkowity terapii z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt całkowity terapii z perspektywy wspólnej [PLN]
Koszt łączny	5 216,43	5 249,76

### 7.6.2. Trombocytopenia

W przypadku wystąpienia trombocytopenii założono, że koszt leczenia tego działania niepożądanego zamyka się w cyklu leczenia i naliczany jest jednorazowo, następnie zastosowane może być leczenie profilaktyczne, którego koszt jest pomijalny.

Na podstawie publikacji *Potemski 2013* [49] określono, że w przypadku łagodnego przebiegu małopłytkowości bez objawów klinicznych nie podejmuje się leczenia farmakologicznego. Natomiast jeżeli nasilona małopłytkowość spowodowana jest hipoplazją szpiku i wymaga leczenia objawowego, najczęściej stosowaną formą leczenia jest przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w ilości 4-6 jednostek (średnio 5 jednostek). Szczegóły na temat kosztu przetoczenia zawarte zostały w tabeli poniżej (Tabela 24.).

**Tabela 24.**  
**Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych**

Świadczenie	Wycena punktowa (za każdą przetoczoną jednostkę)	Przetaczana liczba jednostek koncentratu	Koszt (PLN)
Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	94,10	5	470,50

Szczegóły na temat kosztu hospitalizacji związanej z przetoczeniem koncentratu krwinek płytkowych (doboru wartości punktowej świadczenia dokonano na podstawie *Katalogu grup JGP* [28]) przedstawione zostały w poniższej tabeli (Tabela 25.).

**Tabela 25.**

**Koszt hospitalizacji związanej w koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych**

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	S04	5.51.01.0016004	811,00

Koszt całkowity leczenia trombocytopenii z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej oszacowano na poziomie 1 281,50 PLN.

### 7.6.3. Biegunka

W leczeniu biegunki stosowana jest substancja loperamid. Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [44] produktem refundowanym, zawierającym substancję czynną loperamidi hydrochloridum, jest preparat Loperamid WZF®. Lek przyjmuje się w dawce 2 mg na dobę maksymalnie przez 10 dni [10, 34]. Koszt leczenia biegunki z wykorzystaniem loperamidu opisano w poniższej tabeli (Tabela 26.).

**Tabela 26.**

**Koszt leczenia biegunki**

Łączny koszt leczenia z perspektywy NFZ (PLN)	Łączny koszt leczenia z perspektywy wspólnej (PLN)
1,26	2,52

### 7.6.4. Neutropenia/Leukopenia

Leukopenia jest chorobą charakteryzującą się obniżoną liczbą białych krwinek. Najczęściej występującą formą leukopenii jest neutropenia cechująca się niskim poziomem neutrofilii – najliczniejszym podtypem białych krwinek. W związku z tym w niniejszej analizie założono, że koszt leczenia neutropenii i leukopenii jest taki sam (neutropenia jest odmianą leukopenii), a zamyka się ono w jednym cyklu, następnie możliwa jest profilaktyka, której koszt z uwagi na nieznaczną wysokość uznano za pomijalny. Na podstawie Charakterystyk produktów leczniczych dla leków stosowanych w leczeniu tego działania niepożądanego, publikacji *Potemski 2013* [49] oraz *Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej dla leku filigrastim* [52] określono, że u chorych cierpiących na neutropenię wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów oraz czynników

wzrostu granulocytów i makrofagów. W analizie uwzględniono koszt hospitalizacji chorego oraz założono, że rozliczona zostanie ona w obrębie grupy JGP (doboru wartości punktowej świadczenia dokonano na podstawie *Katalogu grup JGP* [28]) lub jako wizyta ambulatoryjna na podstawie *Zarządzenia nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r.* [71] (przyjęto udziały obu świadczeń na równym 50% poziomie). Poniższa tabela zawiera dodatkowe szczegóły na temat kosztu hospitalizacji występującej w leczeniu neutropenii.

**Tabela 27.**  
**Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii**

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	n/d	5.08.05.0000173	108,16
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	S07	5.51.01.0016007	324,00
Średni koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej PLN			216,08

Ważony koszt leczenia farmakologicznego neutropenii (wagi ustalono na podstawie wielkości refundacji w okresie styczeń – grudzień 2017 r. wg danych NFZ [44]) obliczony został na podstawie cen detalicznych leków odnalezionych na liście aptecznej *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [44] (oraz na podstawie wysokości limitów finansowania i wysokości dopłaty świadczeniobiorcy). Na podstawie ChPL odnalezionych na liście produktów leczniczych ustalono, że włączone do analizy leki podawane są głównie poza okresem hospitalizacji chorego. Dawkowanie leków w analizie ustalono na podstawie informacji zawartych w ChPL (*Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupogen®* [14]) odpowiednich leków stosowanych w leczeniu neutropenii (zawierających substancję czynną filgrastimum). Poniższa tabela przedstawia podsumowanie kosztów tychże leków ważonych udziałami poszczególnych substancji w leczeniu neutropenii na podstawie wielkości refundacji tych substancji w okresie styczeń – grudzień 2017 r. (dane NFZ [44]).

**Tabela 28.**  
**Koszt leków stosowanych w leczeniu neutropenii/leukopenii.**

	Dawkowa-nie w analizie	Liczba dni podawania	liczba zrefundowanych dawek leku	Koszt leczenia NFZ (PLN)	Koszt leczenia wspólny (PLN)
Filgrastimum	0,005 mg/kg m.c.	14	41 784,60	1 086,57	1 121,45



Koszt całkowity leczenia neutropenii/leukopenii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 29.).

**Tabela 29.**  
**Koszt całkowity leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej**

	Całkowity koszt leczenia (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt leczenia (perspektywa wspólna)
Koszt łączny (PLN)	1 302,65	1 337,53

### 7.6.5. Zmęczenie

W analizie zdecydowano się na nieuwzględnienie kosztu leczenia zmęczenia. Na podstawie publikacji *Larkin 2010* [32] określono zalecenia dotyczące chorych, u których wśród działań niepożądanych wyszczególniono zmęczenie. Zgodnie z publikacją, częstą praktyką jest uświadomienie rodziny chorego o możliwościach wystąpienia zmęczenia przy jednoczesnym podkreśleniu, że nie oznacza to postępu choroby. Dodatkowo w przypadku wystąpienia działania niepożądanego zaleca się choremu ogólne sposoby radzenia sobie ze zmęczeniem (w tym rozrywki, drzemki, angażowanie się w jedną czynność na raz), interwencje nefarmakologiczne (w tym pomoc psychologa i poprawa sprawności fizycznej) i interwencje farmakologiczne. Jednak autorzy zaznaczają, że skuteczność interwencji farmakologicznych wymaga dalszych badań, natomiast pozostałe wymienione interwencje mają potwierdzoną skuteczność. Tym samym uznano, że koszt leczenia zmęczenia jako jednego z działań niepożądanych w procesie leczenia szpiczaka mnogiego wynosi 0,00 PLN w perspektywie wspólnej oraz perspektywie płatnika publicznego.

### 7.6.6. Limfopenia

W analizie zdecydowano się na nieuwzględnienie kosztu leczenia limfopenii (limfocytopenii). Zgodnie z zaleceniami amerykańskiego Narodowego Instytutu Serca, Płuc i Krwi [39] częstą praktyką w leczeniu limfopenii jest leczenie choroby, która spowodowała obniżenie poziomu limfocytów we krwi, a zatem i osłabienie odporności. W przypadku ustąpienia choroby, poziom limfocytów powinien wrócić do normy. Tym samym uznano, że koszt leczenia limfopenii jako jednego z działań niepożądanych w procesie leczenia szpiczaka mnogiego jest już ujęty w ramach pozostałych kosztów leczenia tej choroby. Koszt leczenia tej kategorii działań niepożądanych wynosi zatem 0,00 PLN w perspektywie wspólnej oraz perspektywie płatnika publicznego.

Podsumowanie wyceny działań niepożądanych z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 30.).

**Tabela 30.**  
**Koszt leczenia działań niepożądanych.**

Działanie niepożądane	Łączny koszt leczenia z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Łączny koszt leczenia z perspektywy wspólnej (PLN)
Anemia	5 216,43	5 249,76
Trombocytopenia	1 281,50	1 281,50
Biegunka	1,26	2,52
Neutropenia	1 302,65	1 337,53
Leukopenia	1 302,65	1 337,53
Limfocytopenia	0,00	0,00
Zmęczenie	0,00	0,00

## 7.7. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach (Tabela 31. i Tabela 32.).

**Tabela 31.**  
**Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) – koszty leków i podania leków**

Schemat	Cykl	Koszty leku w przeliczeniu na miesiąc (PLN) – perspektywa płatnika publicznego	Koszty leku w przeliczeniu na miesiąc (PLN) – perspektywa wspólna	Koszty podania leku w przeliczeniu na cykl (PLN)
KAR+LEN+DEX bez RSA	I	████████	████████	648,84
	II	████████	████████	648,84
	III <sup>13</sup>	████████	████████	108,14
KAR+LEN+DEX z RSA	I	████████	████████	648,84
	II	████████	████████	648,84
	III	████████	████████	108,14
LEN+DEX	1-4	15 755,02	15 755,02	108,14
	5+	15 554,16	15 554,16	108,14
BP	wszystkie	821,97	839,86	108,16
CD	wszystkie	300,46	403,91	648,96
CTD	wszystkie	387,66	439,38	108,16
HD-DEK	wszystkie	300,93	456,10	108,16

Schemat	Cykl	Koszty leku w przeliczeniu na miesiąc (PLN) – perspektywa płatnika publicznego	Koszty leku w przeliczeniu na miesiąc (PLN) – perspektywa wspólna	Koszty podania leku w przeliczeniu na cykl (PLN)
VAD	wszystkie	293,23	396,68	1 622,40
VD	wszystkie	6 198,05	6 249,77	2 163,20
VMBCP	wszystkie	288,00	306,57	648,96
VTD-PACE	wszystkie	5 385,04	5 436,76	1 773,82
MP	wszystkie	96,70	111,56	486,72

**Tabela 32.**

**Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) – koszty leczenia działań niepożądanych, leczenia terminalnej fazy choroby oraz diagnostyki i monitorowania**

Koszt	Łączny koszt z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Łączny koszt z perspektywy wspólnej (PLN)
Koszt leczenia działań niepożądanych - Anemia	5 216,43	5 249,76
Koszt leczenia działań niepożądanych - Trombocytopenia	1 281,50	1 281,50
Koszt leczenia działań niepożądanych - Biegunka	1,26	2,52
Koszt leczenia działań niepożądanych - Neutropenia	1 302,65	1 337,53
Koszt leczenia działań niepożądanych - Leukopenia	1 302,65	1 337,53
Koszt leczenia działań niepożądanych - Limfocytopenia	0,00	0,00
Koszt leczenia działań niepożądanych - Zmęczenie	0,00	0,00
Koszt ASCT	53 322,83	53 322,83
Koszt leczenia terminalnej fazy choroby	████████	████████
Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na 1 rok w trakcie aktywnego leczenia na programie lekowym	████████	████████
Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na 1 rok po zakończeniu aktywnego leczenia na programie lekowym	████████	████████
Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na 1 rok na BSC	████████	████████

## 8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania KAR+LEN+DEX vs. LEN+DEX w rozpatrywanym wskazaniu wykonano de novo model podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowo wyznaczono oczekiwaną długość życia (LY, ang. *life years*).

### 8.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT [1] wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu

modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 522 cyklom (1 cykl w modelu ma długość 28 dni). Przyjęto więc czas modelowania równy 522 cyklom, co przekłada się na 40-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni<sup>14</sup>).

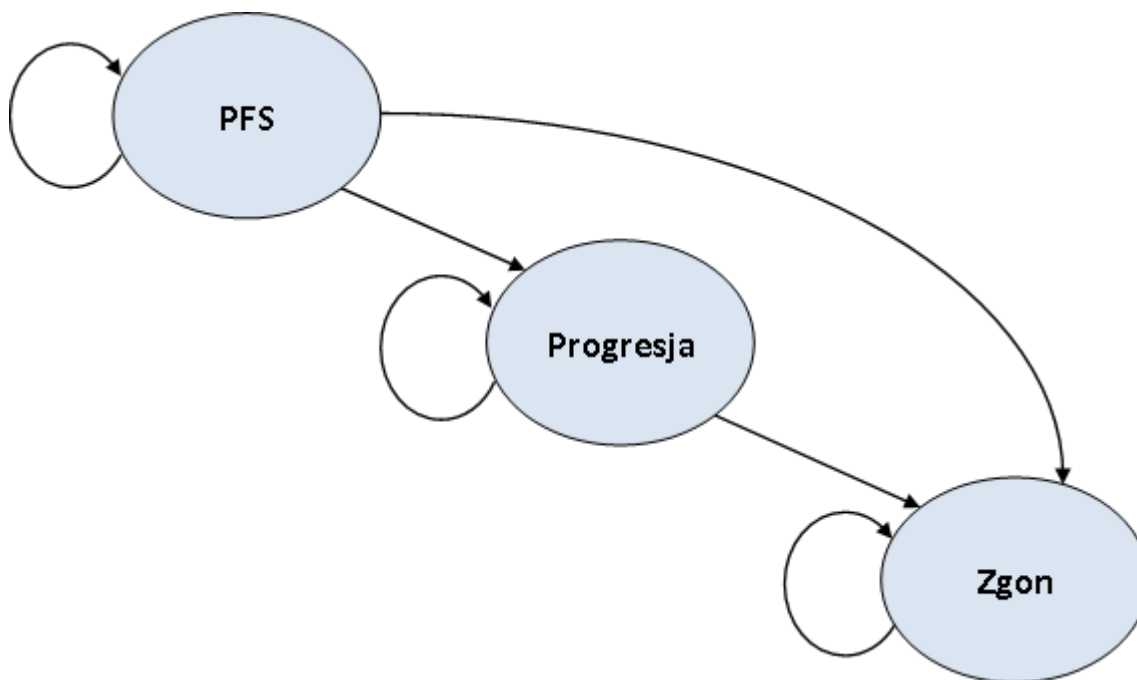
Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

W modelu uwzględniono trzy stany:

1. brak progresji choroby (PFS),
2. progresja choroby (PROG),
3. zgon (ZGON).

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej**



<sup>14</sup> Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny  $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$ .

---

Dodatkowo w stanie PFS wyodrębniono podstany zaprezentowane na poniższym rysunku.

---



[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić może w cyklach 4-tygodniowych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia), w horyzoncie dożywočním. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem 4-tygodniowego cyklu. Aby to uwzględnić, w modelu, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. z PFS oraz PROG.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY), a także dodatkowo uzyskane lata życia (LYG). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.3.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

## 8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

### 8.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

a) [REDACTED]  
[REDACTED]

b) [REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

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

16 [Redacted text]

[Redacted text block]

17

18

[Redacted text block]

17

18



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 8.2.1.1. Czas trwania aktywnego leczenia

[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 containing multiple lines of blacked-out content]

---

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[REDACTED]

- a) [REDACTED]  
[REDACTED]
- b) [REDACTED]  
[REDACTED]
- c) [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- d) [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- e) [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[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]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

### 8.2.2. Przeżycie całkowite (OS)

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

- a) [Redacted text block]
- b) [Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

---

19 [Redacted footnote text]

20 [Redacted footnote text]

21 [Redacted footnote text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]



### 8.3. Założenia i dane wejściowe

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

**Tabela 38.**  
**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	40 lat (dożywotni)	Założenie
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	Założenie
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	Wytyczne AOTMiT [1]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTMiT [1]
Długość cyklu w modelowaniu	28 dni	Założenie
Średnia powierzchnia ciała	1,73 m <sup>2</sup>	Clark 2011 [18]
Średnia masa ciała	75,54 kg	Portier 2007 [48]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Czy model uwzględnia <i>wastage</i> za leki podawane we wlewie dożylnym?	Nie	Założenie

Parametr	Wartość	Źródło
Schemat dawkowania leków	Rozdział 7.1.1.	ChPL Kyprolis® [11], ChPL Revlimid® [15], Michael 2010 [36], Mellquist 2008 [35], Dmoszyńska 2010 [21], Moreau 2016 [38], Knauf 2015 [29], Browman 1992 [5], ChPL Velcade® [17], Mineur 1998 [37], Buda 2013 [6]
Ceny leków uwzględnione w analizie (poza KAR)	Rozdział 7.1.2.	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [44], Zarządzenie nr 54/2017//DGL Prezesa NFZ [72] Dane refundacyjne NFZ [44]
Świadczenie w ramach którego rozlicza się diagnostykę i monitorowanie w programie lekowym	Diagnostyka w Programie Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	Zarządzenie nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ [71]
Częstość korzystania ze świadczeń opieki zdrowotnej u chorych na szpiczaka mnogiego	Tabela 12.	ankieta wśród ekspertów klinicznych (odpowiedzi w Analizie problemu decyzyjnego [31])
Świadczenie w ramach którego rozlicza się wizytę u onkologa /hematologa	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	Zarządzenie nr 54/2017//DGL Prezesa NFZ [72]
Świadczenie w ramach którego rozlicza się wizytę u radiologa	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	Zarządzenie nr 54/2017//DGL Prezesa NFZ [72]
Świadczenie w ramach którego rozlicza się pobyt w domu pomocy społecznej	Świadczenia w hospicjum domowym	Informator o umowach NFZ [26]
Świadczenie w ramach którego rozlicza się pobyt w oddziale szpitalnym	Hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej	Zarządzenie nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ [73]
Świadczenie w ramach którego rozlicza się pobyt w hospicjum domowym	Świadczenia w hospicjum domowym	Informator o umowach NFZ [26]
Świadczenie w ramach którego rozlicza się pobyt w hospicjum stacjonarnym	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	Informator o umowach NFZ [26]
Świadczenia w ramach których rozlicza się podanie i wydanie leku w schemacie KAR+LEN+DEX	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	Zarządzenie nr 114/2017/DGL Prezesa NFZ [73]
Świadczenia w ramach których rozlicza się podanie i wydanie leku w schemacie LEN+DEX	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	Zarządzenie nr 114/2017/DGL Prezesa NFZ [73]
Świadczenia w ramach których rozlicza się podanie i wydanie leku w schemacie BP	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	Zarządzenie nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ [72]

Parametr	Wartość	Źródło
Świadczenia w ramach których rozlicza się podanie i wydanie leku w schemacie CD	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	Zarządzenie nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ [72]
Świadczenia w ramach których rozlicza się podanie i wydanie leku w schemacie CTD	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	Zarządzenie nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ [72]
Świadczenia w ramach których rozlicza się podanie i wydanie leku w schemacie HD-DEK	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	Zarządzenie nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ [72]
Świadczenia w ramach których rozlicza się podanie i wydanie leku w schemacie VAD	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	Zarządzenie nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ [72]
Świadczenia w ramach których rozlicza się podanie i wydanie leku w schemacie VD	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	Zarządzenie nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ [72]
Świadczenia w ramach których rozlicza się podanie i wydanie leku w schemacie VMBCP	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	Zarządzenie nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ [72]
Świadczenia w ramach których rozlicza się podanie i wydanie leku w schemacie VTD-PACE	Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	Zarządzenie nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ [72]
Świadczenia w ramach których rozlicza się podanie i wydanie leku w schemacie MP	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	Zarządzenie nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ [72]
Częstość występowania działań niepożądanych	Tabela 19.	Onyx Pharmaceuticals, Inc 2014 [47], Food and Drug Administration Oncologic Drugs Advisory Committee. Briefing Document. Panobinostat capsules 2014 [23], Garderet 2012 [25], Food and Drug Administration. Treanda® (bendamustine hydrochloride) FDA label – Prescribing Information 2008 [24]

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Użyteczność w modelu	0,81 dla stanu przed progresją; 0,64 dla staniu po progresji w trakcie aktywnego leczenia; 0,59 dla stanu po progresji na BSC	van Agthoven [2]

## 8.4. Dyskontowanie

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

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [55] w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 9. Wyniki analizy

W ramach analizy ekonomicznej, do oceny opłacalności stosowania KAR+LEN+DEX vs. LEN+DEX w rozpatrywanym wskazaniu zastosowano analizę kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa opiera się na porównaniu kosztów stosowania diet i jakości życia w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W poniższych tabelach (Tabela 39., Tabela 40., Tabela 41., Tabela 42.) przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej, tj.:

- ⊕ całkowite koszty związane z terapią chorych w analizowanym horyzoncie czasowym;
- ⊕ łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych;
- ⊕ wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla rozpatrywanych technologii medycznych;

- ⊕ inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.

Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej, w wariancie bez RSA i z RSA.

**Tabela 39.**  
**Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu – wariant z RSA**

	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] <sup>22</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<sup>22</sup> [REDACTED]



**Tabela 41.**  
**Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu – wariant bez RSA**

[REDACTED]		
[REDACTED]		

**Tabela 42.**  
**Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym – wariant bez RSA**

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

Wyniki analizy ekonomicznej w wariancie z RSA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej w wariancie bez RSA

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Nazwa parametru	Zakres zmienności		Źródło danych
	min	max	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-żyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w perspektywie wspólnej i płatnika publicznego, w wersji bez RSA i z uwzględnieniem RSA, zebrano w poniższych tabelach (Tabela 44., Tabela 45., Tabela 46., Tabela 47.).

































---

## 10.2. Analiza scenariuszy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie. Parametry uwzględnione w analizie scenariuszy oraz zakres ich zmienności i źródła danych, a także wyniki przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 48., Tabela 49.):

**Tabela 48.**  
**Parametry użyte w analizie scenariuszy wraz z wartością alternatywną i źródłem danych**

Nazwa scenariusza	Opis scenariusza	Parametr uwzględniony w analizie podstawowej	Źródło danych
<i>Dyskonto</i>	Stopa dyskonta 0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych	Stopa dyskonta 5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych	Wytyczne AOTMiT
<i>Wastage</i>	Założenie, w którym niepełna objętość leku jest wykorzystana w terapii chorego. Założenie to dotyczy leków podawanych dożylnie, dawkowanych w stosunku do masy lub powierzchni ciała	Brak wastage	Założenie
			
Cena LEN na podstawie Obwieszczenia MZ	Koszt lenalidomidu został określony na podstawie Obwieszczenia MZ (na podstawie największego opakowania leku)	Cena LEN na podstawie komunikatu DGL	Obwieszczenie MZ [45]
Średnia ważona cena LEN za mg	Cena za mg lenalidomidu na podstawie komunikatu DGL została oszacowana na podstawie średniej ważonej udziałami w refundacji poszczególnych opakowań leku (cena za mg nie jest liniowa dla wszystkich prezentacji leku)	Cena LEN na mg na podstawie największego opakowania (21 kaps. 25 mg)	Komunikat DGL [44]
			



Nazwa scenariusza	Opis scenariusza	Parametr uwzględniony w analizie podstawowej	Źródło danych
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Nazwa scenariusza	Opis scenariusza	Parametr uwzględniony w analizie podstawowej	Źródło danych
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Horizont czasowy	A: 1 rok	Dożywni (40 lat)	Założenie





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











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







## 11. Analiza probabilistyczna

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

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli. Rozkłady przyjęte dla poszczególnych parametrów zostały przypisane na podstawie opracowania *Briggs 2006* [4].

**Tabela 53.**  
**Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości**

Parametr	Rozkład	Wartość		Jednostka
		Min	Max	
Wzrost	Normalny	160	180	cm
Waga	Normalny	60	90	kg
Stężenie hemoglobiny	Normalny	120	160	g/l
Stężenie kreatyniny	Normalny	0,5	1,5	mg/dl
Stężenie albuminy	Normalny	3,5	5,0	g/dl
Stężenie bilirubiny	Normalny	0,2	1,2	mg/dl
Stężenie glukozy	Normalny	70	110	mg/dl
Stężenie cholesterolu	Normalny	150	250	mg/dl
Stężenie kwasu mlekowego	Normalny	0,5	1,5	mmol/l
Stężenie wapnia	Normalny	8,0	10,0	mg/dl
Stężenie sodu	Normalny	130	145	mmol/l
Stężenie potasu	Normalny	3,5	5,0	mmol/l
Stężenie magnezu	Normalny	0,7	1,3	mmol/l
Stężenie żelaza	Normalny	50	100	µg/dl
Stężenie miedzi	Normalny	0,7	1,3	µg/dl
Stężenie cynku	Normalny	70	110	µg/dl
Stężenie kobaltu	Normalny	0,05	0,15	µg/dl
Stężenie manganu	Normalny	0,05	0,15	µg/dl
Stężenie seleniu	Normalny	0,05	0,15	µg/dl
Stężenie miedzi	Normalny	0,05	0,15	µg/dl
Stężenie cynku	Normalny	0,05	0,15	µg/dl
Stężenie kobaltu	Normalny	0,05	0,15	µg/dl
Stężenie manganu	Normalny	0,05	0,15	µg/dl
Stężenie seleniu	Normalny	0,05	0,15	µg/dl



Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

## 11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

[Redacted]

[Redacted] Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla leczenia z wykorzystaniem schematu KAR+LEN+DEX i leczenia z wykorzystaniem schematu LEN+DEX przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 54).

**Tabela 54.**  
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego

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



---

Wyniki w perspektywie wspólnej w bardzo nieznacznym stopniu odbiegają od tych w perspektywie płatnika publicznego, stąd nie przedstawiono ich osobno.

## **11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)**


Na poniższych wykresach (Rysunek 15., Rysunek 16.) przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania leczenia z wykorzystaniem schematu KAR+LEN+DEX i leczenia z wykorzystaniem schematu LEN+DEX, w perspektywie płatnika w wariancie z RSA oraz w wariancie bez RSA.







Przedstawiono na nich rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji.





---

Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe CEAC (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia z wykorzystaniem schematu KAR+LEN+DEX będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego w wariacie z RSA oraz w wariacie bez RSA. 

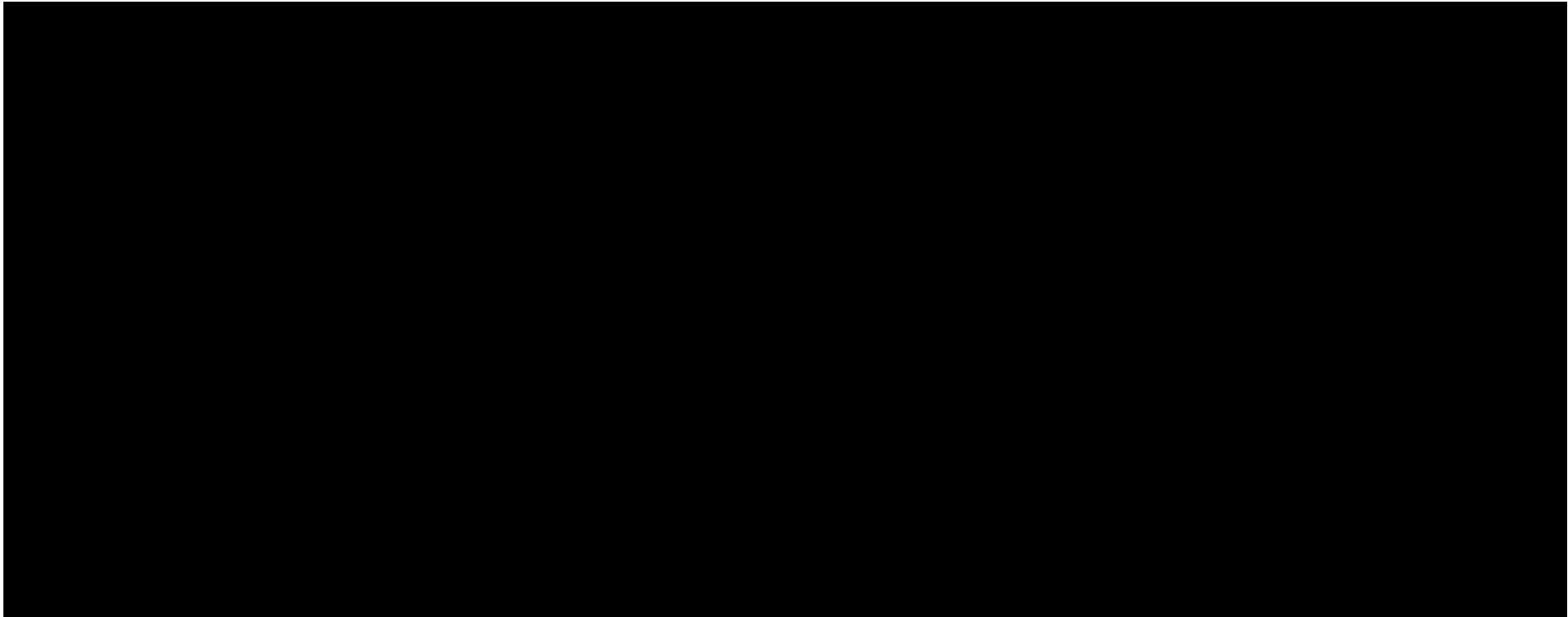


Wyniki w perspektywie wspólnej w bardzo nieznacznym stopniu odbiegają od tych w perspektywie płatnika publicznego.

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 12. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [55] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji* [63]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [64]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015* [45] PKB per capita wyniosło w Polsce 44 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **134 514 PLN**.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 55.).

**Tabela 55.**

**Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej – za opakowanie leku Kyprolis®**

		Wariant podstawowy	
		PKB na jednego mieszkańca	Wysokość progowej ceny zbytu netto

---

W poniższych tabelach (Tabela 56., Tabela 57., Tabela 58., Tabela 59.) przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z wykorzystaniem schematu KAR+LEN+DEX z komparatorem w postaci technologii wykorzystującej schemat LEN+DEX.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.











**Tabela 58.**  
**Wyniki analizy progowej dla wszystkich wariantów analizy scenariuszy – wersja z RSA**

Wariant	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3		Wariant 4	Wariant 5
			Wariant 3a	Wariant 3b		
Wariant 1	...	...	...	...	...	...
Wariant 2	...	...	...	...	...	...
Wariant 3	...	...	...	...	...	...
Wariant 4	...	...	...	...	...	...
Wariant 5	...	...	...	...	...	...
Wariant 6	...	...	...	...	...	...
Wariant 7	...	...	...	...	...	...
Wariant 8	...	...	...	...	...	...
Wariant 9	...	...	...	...	...	...
Wariant 10	...	...	...	...	...	...
Wariant 11	...	...	...	...	...	...
Wariant 12	...	...	...	...	...	...
Wariant 13	...	...	...	...	...	...
Wariant 14	...	...	...	...	...	...
Wariant 15	...	...	...	...	...	...
Wariant 16	...	...	...	...	...	...
Wariant 17	...	...	...	...	...	...
Wariant 18	...	...	...	...	...	...
Wariant 19	...	...	...	...	...	...
Wariant 20	...	...	...	...	...	...





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



## 13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

### 13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 60.).

---

**Tabela 60.**  
**Wyniki walidacji wewnętrznej<sup>23</sup>**

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

<sup>23</sup> Walidację wewnętrzną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie bez RSA.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono 6 równań:

- ⊗ odsetek chorych w stanie PFS leczonych schematem KAR+LEN+DEX/LEN+DEX + odsetek chorych w stanie PFS nieleczonych schematem KAR+LEN+DEX/LEN+DEX + odsetek chorych po progresji + skumulowany odsetek zgonów = 1;
- ⊗ odsetek chorych w stanie PFS = odsetek chorych w stanie PFS leczonych schematem KAR+LEN+DEX/LEN+DEX + odsetek chorych w stanie PFS nieleczonych schematem KAR+LEN+DEX/LEN+DEX;
- ⊗ odsetek chorych w stanie PFS leczonych karfilzomibem w cyklu  $t-1$  = odsetek chorych w stanie PFS leczonych karfilzomibem w cyklu  $t$  – odsetek chorych w stanie PFS zaprzestających leczenie karfilzomibem pomiędzy cyklami  $t$  oraz  $t-1$ ;
- ⊗ odsetek chorych w stanie PFS leczonych lenalidomidem w cyklu  $t-1$  = odsetek chorych w stanie PFS leczonych lenalidomidem w cyklu  $t$  – odsetek chorych w stanie PFS zaprzestających leczenie lenalidomidem pomiędzy cyklami  $t$  oraz  $t-1$ ;
- ⊗ odsetek chorych w stanie PFS leczonych deksametazonem w cyklu  $t-1$  = odsetek chorych w stanie PFS leczonych deksametazonem w cyklu  $t$  – odsetek chorych w stanie PFS zaprzestających leczenie deksametazonem pomiędzy cyklami  $t$  oraz  $t-1$ ;
- ⊗ odsetek chorych po progresji w danym cyklu = odsetek chorych po progresji w danym cyklu którzy otrzymają kolejną linię leczenia + odsetek chorych po progresji w danym cyklu którzy nie otrzymają kolejnej linii leczenia.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

## 13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem oraz deksametazonem (*Jakubowiak 2016 [27]*). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 61.).

**Tabela 61.**  
**Wyniki analizy z badania *Jakubowiak 2016***

Kategoria kosztowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego pacjenta		
	KAR+LEN+DEX	LEN+DEX	Różnica
Koszt leków (USD)	356 041	189 923	166 118
Koszt podania leków (USD)	7 391	0	7 391
Koszt leczenia działań niepożądanych (USD)	15 097	13 087	2 010
Koszt kolejnych linii leczenia (USD)	75 141	78 236	- 3 095
Koszt monitorowania leczenia (USD)	30 175	23 205	6 970
<b>Koszty ogółem (USD)</b>	<b>483 845</b>	<b>304 452</b>	<b>179 393</b>
<b>QALY (lata)</b>	<b>5,88</b>	<b>4,21</b>	<b>1,67</b>
<b>ICER (USD/QALY)</b>	<b>107 520</b>		

\*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu na dolary amerykańskie (USD)

Wyniki analizy przedstawione w publikacji *Jakubowiak 2016* [27] wskazują, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia w wyniku zastąpienia schematu LEN+DEX technologią KAR+LEN+DEX w leczeniu nawrotowego szpiczaka mnogiego w USA wynosi 107 520 USD, co mieści się w przyjętym w Stanach Zjednoczonych progu opłacalności wynoszącym 150 000 USD. Co więcej, w wyniku zastosowania wnioskowanej terapii KAR+LEN+DEX zwiększa się długość życia skorygowana jakością względem technologii LEN+DEX (o równowartość ok. 20 miesięcy życia w pełnym zdrowiu). Ostateczna konkluzja badania *Jakubowiak 2016* [27] opiera się na stwierdzeniu, że przy uwzględnieniu kryterium progu opłacalności, karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem oraz deksametazonem jest efektywnym kosztowo oraz przynoszącym dodatkowe korzyści zdrowotne schematem leczenia nawrotowego szpiczaka mnogiego [REDACTED]

Zróznicowanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej oraz wyników z badania *Jakubowiak 2016* [27] opiera się na kilku przyczynach. Po pierwsze, w publikacji *Jakubowiak 2016* [27] przedstawiono dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych z krzywych Kaplana-Meiera dla PFS i OS dokonane na podstawie danych dla pełnej populacji z badania *ASPIRE* [47] (ekstrapolację krzywej OS poza okres obserwacji z badania *ASPIRE* wykonano poprzez dopasowanie funkcji parametrycznych do danych z rejestru *US Surveillance, Epidemiology and End Results*). [REDACTED]

[REDACTED]

Po drugie, wynik ICUR z badania *Jakubowiak 2016* [27] mieści się w przyjętym w Stanach Zjednoczonych progu opłacalności, jednak nie zmieściłby się w progu opłacalności w Polsce (przy kursie dolara amerykańskiego na poziomie 4,0837 PLN/USD<sup>24</sup> wynik ICUR z badania *Jakubowiak 2016* [27] wynosiłby w przeliczeniu na polskie złote 439 079 PLN, a więc znacznie przekraczałby przyjęty w Polsce próg opłacalności równy 134 514 PLN).

### 13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej odstąpiono od dokonania oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 14. Ograniczenia i założenia

W celu porównania opłacalności stosowania KAR+LEN+DEX vs. LEN+DEX w rozpatrywanym wskazaniu wykonano dostosowany do warunków polskich model podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<sup>24</sup> Oficjalny średni kurs publikowany przez Narodowy Bank Polski z dnia 15.11.2016 r. (<http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html>)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W modelu opisującym koszty i wyniki zdrowotne w ramieniu KAR+LEN+DEX oraz LEN+DEX w przyjętym horyzoncie czasowym założono, że chory może znaleźć się w jednym z 3 stanów:

- ⊕ PFS – stan początkowy i niepowracający, w którym chory pozostaje w trakcie aktywnego leczenia przeciwnowotworowego w II, III i IV linii z wykorzystaniem schematów KAR+LEN+DEX/LEN+DEX lub po tym leczeniu z powodu braku odpowiedzi, nietolerancji bądź działań/zdarzeń niepożądanych i pozostaje w tym stanie aż do czasu progresji choroby lub zgonu;

[REDACTED]

- ⊗ PROG – stan przejściowy, do którego chory może trafić po progresji choroby ze stanu PFS; w ramach tego stanu chory może stosować leczenie w kolejnej linii (III, IV lub V) bądź otrzymywać opiekę paliatywną;
- ⊗ ZGON – stan końcowy i pochłaniający, do którego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. z PFS oraz PROG.

[REDACTED]

- ⊗ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Do modelu włączono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków (ze schematów KAR+LEN+DEX i LEN+DEX podawanych w II, III i IV linii leczenia oraz leków stosowanych w kolejnych liniach po progresji);
- ⊗ koszty podania leków;
- ⊗ koszt przeszczepienia komórek krwiotwórczych;

- ⊗ koszty leczenia terminalnej fazy choroby;
- ⊗ koszty leczenia działań niepożądanych;
- ⊗ koszty diagnostyki i monitorowania.

Założono, że powyższe kategorie stanowią koszty różniące oceniane technologie medyczne mające znaczący i zauważalny wpływ na wynik analizy, dlatego też zostały włączone do modelu.

W ramach analizy dawkowanie leków zostało określone na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych bądź publikacji, w których opisano sposób dawkowania poszczególnych schematów leczenia w analizowanym wskazaniu. Kilka kluczowych ograniczeń oraz założeń mających znaczący wpływ na wynik analizy wymieniono poniżej:

- ⊗ lek Kyprolis® nie może być przyjmowany dłużej niż przez 18 cykli, a wynika to z faktu, że dane dotyczące tolerancji i toksyczności karfilzomibu podawanego dłużej niż przez 18 cykli są ograniczone [11]. [REDACTED]
- ⊗ dawkowanie w schemacie CD zostało określone na podstawie publikacji *Mellquist 2008* [35], w której opisano leczenie chorych z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, bowiem nie odnaleziono badania, w którym przedstawiono schemat dawkowania CD u chorych z nawrotowym szpiczakiem mnogim, co stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy;
- ⊗ dawkowanie w schemacie CTD zostało określone na podstawie publikacji *Dmoszyńska 2010* [21], w której wymieniono 2 potencjalne sposoby podawania CYK: w postaci wlewu dożylnego lub doustnie (założono przyjmowanie doustne, które nie



wiąże się z dodatkowymi obciążeniami finansowymi dla płatnika publicznego związanymi z podaniem leku);

- ⊗ dawkowanie w schemacie BP zostało określone na podstawie publikacji *Michael 2010* [36], w której dawka BEN została podana w przedziale 80-150 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę (w analizie założono średnią dawkę BEN na poziomie 115 mg/m<sup>2</sup> p.c.);
- ⊗ dawkowanie w schemacie VTD-PACE zostało określone na podstawie publikacji *Buda 2013* [6], w której długość cyklu leczenia została podana w przedziale 4-6 tygodni (w analizie przyjęto średnią wartość 5 tygodni, czyli 35 dni).

W ramach analizy podstawowej wymienić należy także kilka założeń oraz ograniczeń związanych z kosztami leczenia w badanym wskazaniu:

- ⊗ fiolki poszczególnych leków (podawanych w postaci wlewu) rozliczane są bez uwzględnienia reguły *wastage*, a więc założono, że chorzy przyjmują sugerowaną dawkę produktu a płatnik publiczny ponosi koszt tylko za faktycznie przyjętą dawkę leku; koszt wszelkich niewykorzystanych resztek produktu leczniczego znajdujących się we fiolkach ponosi szpital, w którym realizowana jest procedura podania leku;
- ⊗ cenę leku stanowi iloczyn sugerowanej dawki (w mg) oraz kosztu za mg fiołki/tabletki zawierającej daną substancję o określonej mocy, która w przeliczeniu na 1 mg jest najtańsza spośród wszystkich fiołek/tabletek zawierających tą substancję;
- ⊗ koszt diagnostyki i monitorowania w ramach leczenia w *Programie lekowym Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)* oraz programie lekowym dla karfilzomibu są takie same;

[Redacted content]

- ██
- ██
- ⊗ wizyta u onkologa/hematologa rozliczana jest w ramach świadczenia *Porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią*; wizyta u radiologa rozliczana jest w ramach świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*; jeden dzień pobytu w oddziale szpitalnym rozliczany jest w ramach świadczenia *Hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej*; jeden dzień pobytu w ramach hospicjum domowego lub hospicjum stacjonarnego rozliczany jest w ramach świadczeń odpowiednio: *Świadczenia w hospicjum domowym oraz Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym*; jeden dzień pobytu w domu pomocy społecznej rozliczany jest w ramach *Świadczenia w hospicjum domowym*;
  - ⊗ okres, w którym naliczany jest koszt leczenia działań niepożądanych pokrywa się z okresem leczenia poszczególnymi schematami;
  - ⊗ przyjęto odsetki wystąpienia działań niepożądanych dla protokołów KAR+LEN+DEX, LEN+DEX takie jak wskazano w badaniu *ASPIRE* [47], a w przypadku protokołów stosowanych na kolejnych liniach odsetki wystąpienia określonych działań niepożądanych określono jako maksymalną wartość spośród oszacowań uzyskanych dla poszczególnych substancji wchodzących w skład danego protokołu;
  - ⊗ prawdopodobieństwo zdarzenia niepożądanego w danym schemacie w każdym miesiącu leczenia jest takie samo;
  - ⊗ w związku z tym, że najczęściej występującą formą leukopenii jest neutropenia założono, że koszt leczenia neutropenii i leukopenii jest taki sam;
  - ⊗ w schemacie KAR+LEN+DEX każde podanie KAR odbywa się w ramach wykonania świadczenia *Przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu*; w ramach tego świadczenia wydawane są pacjentowi leki w postaci tabletek do samodzielnego stosowania doustnego także w przypadku schematu LEN+DEX (1 raz w ciągu cyklu leczenia schematem LEN+DEX);
  - ⊗ w przypadku pozostałych schematów chemioterapeutycznych (poza KAR+LEN+DEX/LEN+DEX) w dniach, w których pacjentowi podawane są leki w postaci wlewu dożylnego, który trwa nieprzerwanie krócej niż 24 godziny, podanie rozlicza się w ramach *Hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z katalogu 1n część A*; w dniach, w których pacjentowi podawane są leki w postaci wlewu dożylnego, który trwa nieprzerwanie co najmniej 24 godziny podanie rozlicza

się w ramach *Hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie*; raz w cyklu leczenia danym schematem pacjenci otrzymują leki do samodzielnego przyjęcia (doustnego) w ramach *Porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią*;

- ⊕ w szacowaniu kosztów terminalnej fazy choroby przyjęto, że średnia liczba dni opieki nad chorym w hospicjum domowym jest równa także średniej liczbie dni opieki w domu pomocy społecznej, zaś średnia liczba dni opieki nad chorym w oddziale opieki paliatywnej jest równa średniej liczbie dni opieki w hospicjum stacjonarnym oraz oddziale szpitalnym;

W związku z tym, że w analizie uwzględniono koszty ujawniające się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto **dożywotni horyzont czasowy** (40-letni). Założono także, że w modelu rozpatrywany będzie 28-dniowy cykl terapii, jeden miesiąc liczy ok. 30,44 dni, a jeden rok liczy 365,25 dni.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

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

## 15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT [1]) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.1. W efekcie wykonania przeglądu odnaleziono 1 publikację spełniającą kryteria włączenia do analizy (rozdział 17.1.) Metodykę i wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Celem badania *Jakubowiak 2016* [27] była analiza kosztów-efektywności dla porównania karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem oraz deksametazonem (KAR+LEN+DEX) względem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (LEN+DEX) w leczeniu nawrotowego szpiczaka mnogiego (u osób, u których zastosowano uprzednio od 1 do 3 linii leczenia) w USA. Analizę wykonano w celu oszacowania inkrementalnego współczynnika

kosztów-efektywności (ICER), tj. kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikającego z zastąpienia schematu LEN+DEX technologią KAR+LEN+DEX. Wszelkie kategorie kosztowe oraz wyniki uzyskane w przyjętym horyzoncie czasowym przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 62.).

**Tabela 62.**  
**Wyniki analizy z badania *Jakubowiak 2016***

Kategoria kosztowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego pacjenta		
	KAR+LEN+DEX	LEN+DEX	Różnica
Koszt leków (USD)	356 041	189 923	166 118
Koszt podania leków (USD)	7 391	0	7 391
Koszt leczenia działań niepożądanych (USD)	15 097	13 087	2 010
Koszt kolejnych linii leczenia (USD)	75 141	78 236	- 3 095
Koszt monitorowania leczenia (USD)	30 175	23 205	6 970
Koszty ogółem (USD)	<b>483 845</b>	<b>304 452</b>	<b>179 393</b>
QALY (lata)	<b>5,88</b>	<b>4,21</b>	<b>1,67</b>
ICER (USD/QALY)	<b>107 520</b>		

\*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu na dolary amerykańskie (USD)

Wyniki analizy przedstawione w publikacji *Jakubowiak 2016* [27] wskazują, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia w wyniku zastąpienia schematu LEN+DEX technologią KAR+LEN+DEX w leczeniu nawrotowego szpiczaka mnogiego w USA wynosi 107 520 USD, co mieści się w przyjętym w Stanach Zjednoczonych progu opłacalności wynoszącym 150 000 USD. Co więcej, w wyniku zastosowania wnioskowanej terapii KAR+LEN+DEX zwiększa się długość życia skorygowana jakością względem technologii LEN+DEX (o równowartość ok. 20 miesięcy życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

[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]

## 16. Podsumowanie i wnioski końcowe

W analizie ekonomicznej spełniającej wymogi formalne przeprowadzono ocenę opłacalności stosowania w Polsce substancji karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym w II, III i IV linii leczenia, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu lekowego: Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (plazmocytowego) ICD-10 C90.0*.

W analizie dokonano porównania terapii z wykorzystaniem schematu KAR+LEN+DEX z terapią opartą na schemacie LEN+DEX, dla której w *Analizie klinicznej* [30] odnaleziono badanie kliniczne porównujące skuteczność wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem, obecnie finansowanym w Polsce w analizowanym wskazaniu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu oceny opłacalności stosowania karfilzomibu we wskazanej populacji chorych, zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której za jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

[REDACTED]

[REDACTED]

Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca finansowania leku Kyprolis® w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym w II, III i IV linii leczenia w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu tej choroby. Ponadto, finansowanie karfilzomibu wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

---

## 17. Załączniki

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

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [55] i *Wytycznymi AOTMiT* [1], w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

#### 17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

##### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogiego;
- ⊕ **interwencja:** karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KAR w schemacie KAR+LEN+DEX);
- ⊕ **komparatory:** lenalidomid + deksametazon (schemat LEN+DEX);
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

##### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
  - ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
  - ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
-



- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

### 17.1.2. Strategia wyszukiwania

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

**Tabela 63.**

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	929 423	1351
2	Carfilzomib OR Kyprolis OR PR171 OR "PR-171" OR "PR 171"	469	24
3	1 AND 2	14	1

Data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2016

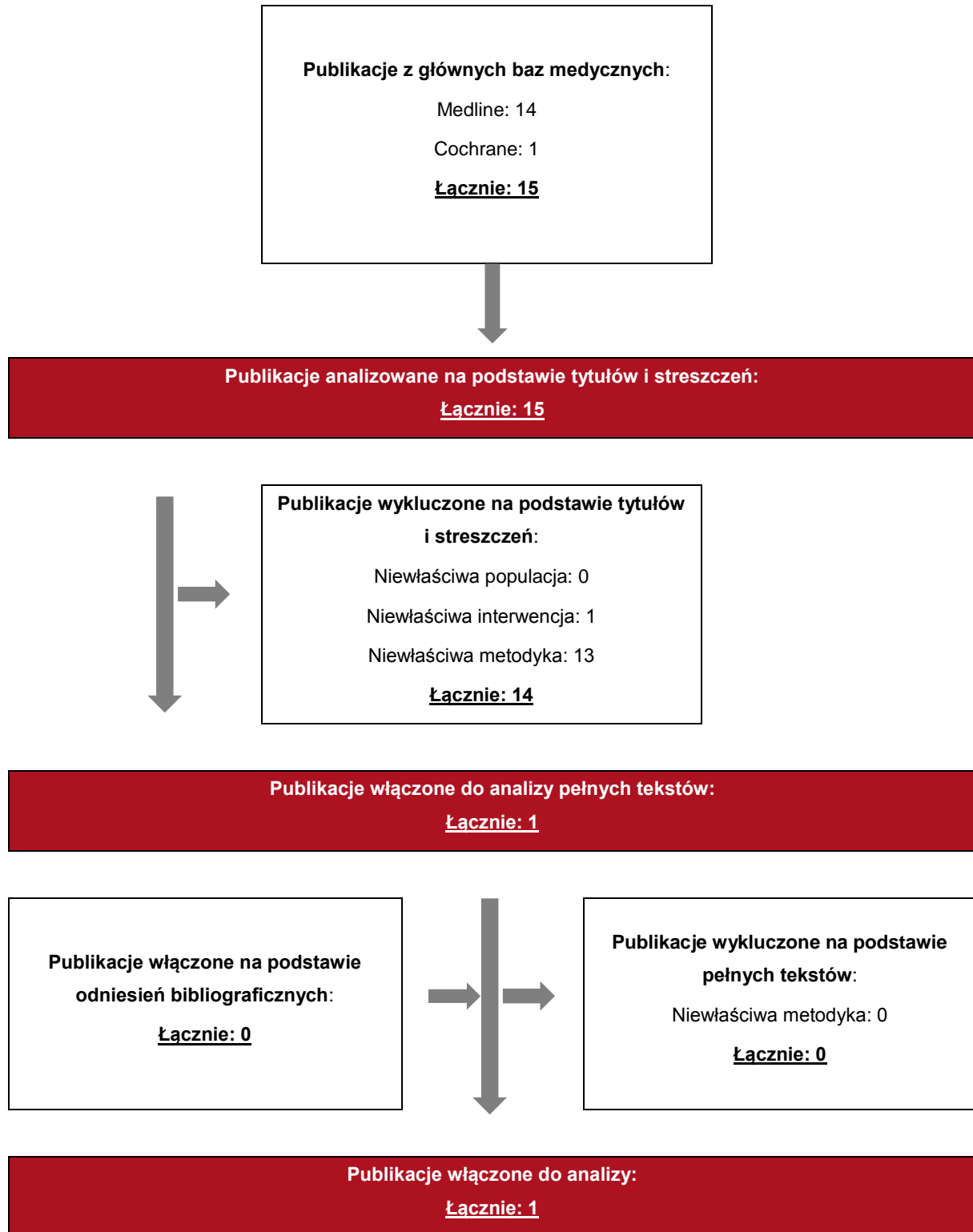
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

### 17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.1.1.

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

**Rysunek 19.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia analiz ekonomicznych**



#### **17.1.4. Publikacje analiz ekonomicznych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 14 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 14 publikacji;
- ⊗ w bazie Cochrane Library odnaleziono 1 publikację.

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację analizy ekonomicznej.

#### **17.1.5. Metodyka włączonych publikacji analiz ekonomicznych**

Ostatecznie w pracy odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania schematu karfilzomib + lenalidomid + deksametazon w porównaniu ze schematem lenalidomid + deksametazon w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego. Wyniki analizy przedstawiono w dyskusji (rozdział 15.).

Celem publikacji *Jakubowiak 2016* [27] była ocena kosztowej efektywności zastosowania karfilzomibu (Kyprolis) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym szpiczakiem mnogim w 2-4 linii leczenia z perspektywy amerykańskiego płatnika publicznego. W tym celu skonstruowano model globalny (*Kyprolis Global Economic Model*, K-GEM) oparty na wynikach badania *ASPIRE* III fazy, w którym porównywano kosztową efektywność dwóch schematów leczenia: terapia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem w niskich dawkach (KAR+LEN+DEX) oraz terapia z zastosowaniem wyłącznie lenalidomidu oraz deksametazonu w niskich dawkach (LEN+DEX). Przy wykorzystaniu wyników badania *ASPIRE* zmierzono wpływ obydwu schematów leczenia na przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) chorych w 2-4 linii leczenia. Skonstruowany model obejmował trzy stany chorobowe: stan wolny od progresji, stan po progresji oraz śmierć. Rozkład chorych w poszczególnych stanach został ustalony na podstawie funkcji PFS oraz OS obliczonych przy wykorzystaniu danych z badania. W modelu zostały uwzględnione koszty bezpośrednie tj. koszt leku, koszt

podania leku, koszt monitorowania, koszt kolejnych linii leczenia oraz koszty związane ze zdarzeniami/działaniami niepożądanymi w trakcie aktywnego leczenia oraz w kolejnych liniach leczenia. W celu ekstrapolacji danych poza przedział czasowy raportowany w badaniu *ASPIRE*, dopasowano dane dostępne z badania z danymi z Rejestru *US Surveillance, Epidemiology and End Results*. Ekstrapolacji krzywej PFS dokonano przy użyciu rozkładu log-logistycznego, natomiast krzywa OS została ekstrapolowana przy użyciu rozkładu Weibulla. Podejścia te zostały wybrane na podstawie oceny wizualnej oraz kryteriów informacyjnych: kryterium Akaikego oraz Bayesowskiego kryterium Schwarza. Wyniki wskazują na wyższą efektywność terapii KAR+LEN+DEX nad LEN+DEX. Chorzy leczeni lekiem Kyprolis® (karfilzomib) wstrzykiwanym dożylnie w połączeniu z lekiem Revlimid® (lenalidomid) i deksametazonem w niskiej dawce (KAR+LEN+DEX) żyli średnio dłużej o 1,99 roku, niż chorzy leczeni wyłącznie lekiem Revlimid® uzupełnionym deksametazonem w niskiej dawce (LEN+DEX). Liczba lat życia skorygowana jego jakością była wyższa u chorych leczonych w schemacie KAR+LEN+DEX o 1,67 w porównaniu do chorych leczonych schematem LEN+DEX. Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów wyniósł 107 520 USD/QALY, czyli mniej, niż przyjęty w US próg opłacalności, który wynosi 150 000 USD/QALY (przy kursie dolara amerykańskiego na poziomie 4,0837 PLN/USD<sup>26</sup> wynik ICUR z badania *Jakubowiak 2016* [27] wynosiłby w przeliczeniu na polskie złote 439 079 PLN).

## 17.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [55], w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

### 17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

<sup>26</sup> Oficjalny średni kurs publikowany przez Narodowy Bank Polski z dnia 15.11.2016 r. (<http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html>)

### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

## 17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 64.**

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia analiz dotyczących jakości życia.**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR utility OR utilities OR QoL OR "quality of life" OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR SF-6D OR SF6D OR HUI OR "health utilities index"	427 794
2	"Myeloma-Multiple" OR "Myeloma-Multiples" OR Myeloma* OR "Kahler Disease" OR "Morbus Kahler"	54 455
3	refractory OR relapsed	120 408
4	1 AND 2 AND 3	125

Data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2016

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

### **17.2.3. Selekcja badań**

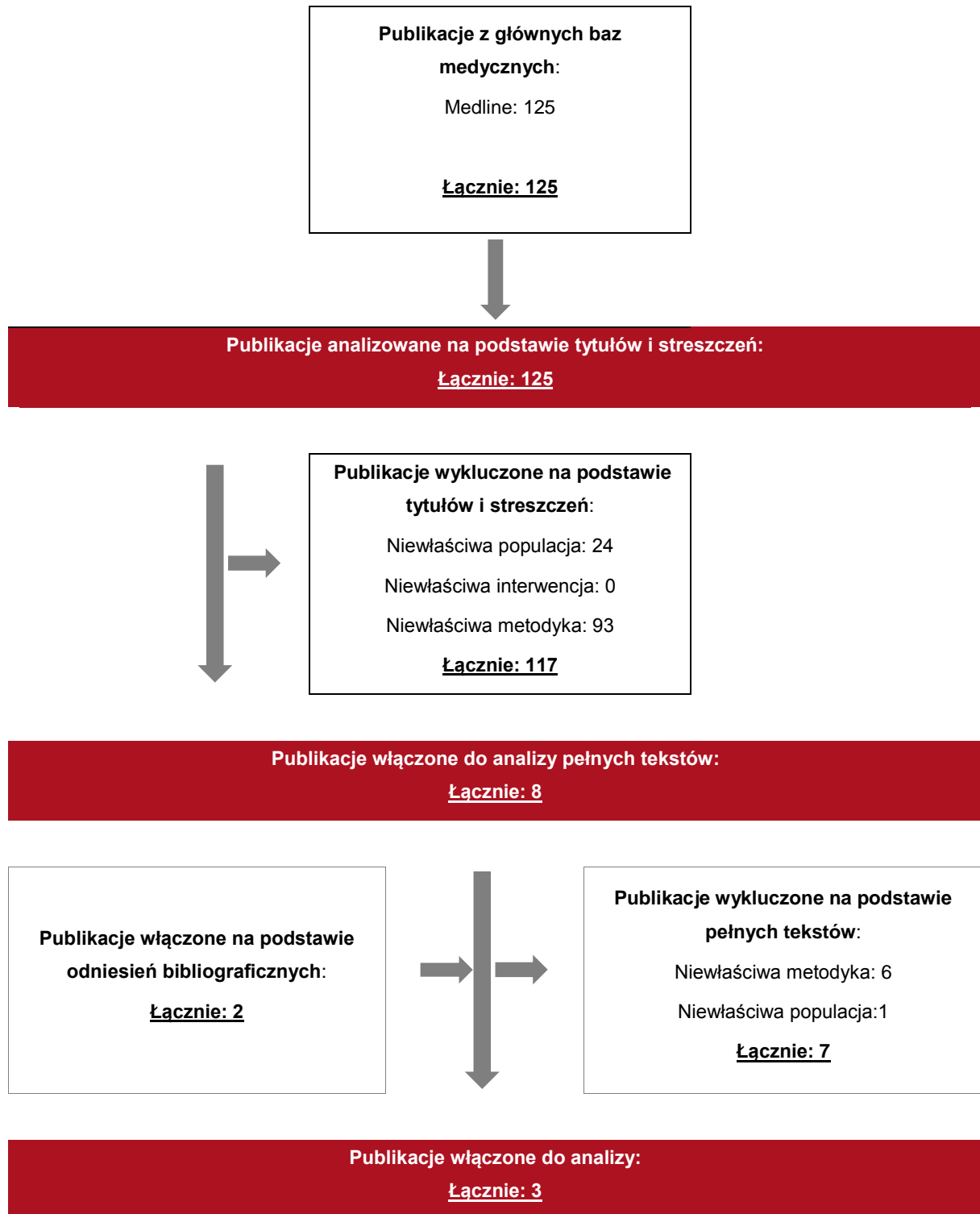
Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED]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

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

---

**Rysunek 20.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu**



#### **17.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 125 publikacji w bazie Medline w formie tytułów i abstraktów.

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych.

#### **17.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych**

Ostatecznie w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych, 2 z nich na podstawie analizy pełnych tekstów: *Agthoven 2004* [2], *Ramsenthaler 2016* [51] oraz 1 na podstawie odniesień bibliograficznych: *Segeren 2002* [57]. Dodatkowo uwzględniono odnalezioną w przeglądzie innych analiz ekonomicznych publikację *Jakubowiak 2016* [27].

Jedną z publikacji, w których raportowano jakość życia u chorych na szpiczaka mnogiego w różnych stanach choroby jest publikacja opisywana w przeglądzie dotyczącym analiz ekonomicznych *Jakubowiak 2016* [27]. Użyteczności potrzebne do modelu opisywanego w publikacji dla poszczególnych stanów choroby zostały oszacowane przy użyciu dwóch źródeł informacji. Pierwszym z nich jest wartość referencyjna (0,81) uzyskana bezpośrednio z wyników kwestionariusza EQ-5D wśród chorych na szpiczaka mnogiego [2]. Następnie wartość tą dostosowano przy pomocy współczynników uwzględniających długość leczenia i podawany schemat leczenia. Współczynniki te zostały uzyskane w dwóch krokach. W pierwszym z nich dla obydwu schematów leczenia dostosowano wartości EORTC QLQ-C30 raportowane w badaniu *ASPIRE* do wartości kwestionariusza EQ-5D poprzez zastosowanie odpowiedniego algorytmu mapującego. Następnie, na podstawie relatywnej różnicy w mapowanych użytecznościach pomiędzy cyklem 1 oraz ocenami w kolejnych cyklach obliczono współczynniki dopasowania charakterystyczne dla czasu oraz schematu leczenia. Różnica pomiędzy użytecznościami w stanie przed oraz po progresji została ustalona na podstawie publikacji *Agthoven 2004* [2] na poziomie 0,17 oraz dostosowana do modelu. Szczegółowe wartości przedstawia poniższa tabela:



**Tabela 65.**

**Jakość życia dla poszczególnych schematów leczenia raportowana w badaniu *Jakubowiak 2016***

Stan	Wartość referencyjna	Współczynnik dopasowania		Użyteczność użyta w modelu K-GEM	
		KAR+LEN+DEX	LEN+DEX	KAR+LEN+DEX	LEN+DEX
Przed progresją (Cykl 1)	0,81	1,00	1,00	0,810	0,810
Przed progresją (Cykl 3)	0,81	1,01	0,98	0,818	0,798
Przed progresją (Cykl 6)	0,81	1,02	1,00	0,829	0,808
Przed progresją (Cykl 12)	0,81	1,04	1,01	0,840	0,818
Przed progresją (Cykl 18)	0,81	1,05	1,02	0,851	0,829
Po progresji	0,64			0,664*	0,643*

\*Wartości użyteczności dla stanu po progresji zostały obliczone poprzez odjęcie różnicy użyteczności między stanami przed oraz po progresji (0,17) od średniej ważonej użyteczności w stanie przed progresją (w cyklach 1-18) przy uwzględnieniu proporcji pacjentów w poszczególnych stanach.

W modelu uwzględniono ponadto obniżkę jakości życia spowodowaną zdarzeniami niepożądanymi. Wartość tej zmiany została ustalona na podstawie raportu NICE [43] dla pomalidomidu w leczeniu szpiczaka mnogiego.

**Tabela 66.**

**Obniżka jakości życia związana z występowaniem zdarzeń niepożądanych raportowana w badaniu *Jakubowiak 2016***

Zdarzenia niepożądane	Obniżka jakości życia	Czas trwania (Dni)	Obniżka jakości życia (na rok)	Częstość występowania w stopniu 3 (na miesiąc)		Częstość występowania w stopniu 4 (na miesiąc)	
				KAR+LEN+DEX	LEN+DEX	KAR+LEN+DEX	LEN+DEX
<b>Zaburzenia Krwi i Układu Chłonnego</b>							
Neutropenia	0,15	13,20	0,0052	0,0118	0,0112	0,0029	0,0043
Anemia	0,25	10,70	0,0073	0,0034	0,0051	0,0009	0,0008
Thrombocytopenia (trombo albo małopłytkowość)	0,01	14,10	0,0003	0,0037	0,0043	0,0037	0,0021
Leukopenia	0,00	15,50	0,0000	0,0012	0,0021	0,0001	0,0002
Febrile Neutropenia	0,15	9,40	0,0039	0,0009	0,0005	0,0001	0,0000
Limfopenia	0,00	15,50	0,0000	0,0013	0,0008	0,0000	0,0002
<b>Zaburzenia Żołądkowo – Jelitowe</b>							
Biegunka	0,10	12,00	0,0034	0,0008	0,0013	0,0000	0,0000
Nudności	0,10	24,30	0,0069	0,0001	0,0005	0,0000	0,0000
Zaparcia	0,10	12,40	0,0035	0,0001	0,0002	0,0000	0,0000
Wymioty	0,10	24,30	0,0069	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Zdarzenia niepożądane	Obniżka jakości życia	Czas trwania (Dni)	Obniżka jakości życia (na rok)	Częstość występowania w stopniu 3 (na miesiąc)		Częstość występowania w stopniu 4 (na miesiąc)	
				KAR+LEN+DEX	LEN+DEX	KAR+LEN+DEX	LEN+DEX
<b>Zaburzenia Serca</b>							
Zastoinowa Niewydolność Serca	0,06	21,00	0,0036	0,0003	0,0000	0,0000	0,0000
<b>Zaburzenia Naczyniowe</b>							
Nadciśnienie	0,00	28,00	0,0000	0,0004	0,0005	0,0000	0,0000
Zakrzepica	0,06	21,00	0,0036	0,0019	0,0018	0,0006	0,0008
<b>Zaburzenia Oddechowe, Klatki Piersiowej i Śródpiersia</b>							
Duszności	0,00	11,00	0,0000	0,0008	0,0002	0,0000	0,0000
<b>Zaburzenia Ogólne i Stany w Miejscu Podania</b>							
Zmęczenie	0,00	14,60	0,0000	0,0030	0,0029	0,0000	0,0000
Oslabienie	0,00	22,00	0,0000	0,0013	0,0013	0,0000	0,0000
<b>Zaburzenia Metabolizmu i Odżywiania</b>							
Hipofosfatemia	0,00	11,40	0,0000	0,0026	0,0005	0,0000	0,0003
Hiperkalcemia	0,00	11,40	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
<b>Zaburzenia Układu Nerwowego</b>							
Neuropatia Obwodowa	0,07	8,00	0,0014	0,0008	0,0010	0,0000	0,0000
<b>Zaburzenia Nerek i Dróg Moczowych</b>							
Niewydolność Nerek	0,11	29,80	0,0090	0,0006	0,0002	0,0000	0,0002
<b>Zaburzenia Mięśniowo-Szkieletowe i Tkanki Łącznej</b>							
Ból Kości	0,04	43,60	0,0043	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
<b>Zakażenia i Zakażenia Pasożytnicze</b>							
Zakażenia i Zakażenia Pasożytnicze (włączając zapalenie płuc)	0,14	12,00	0,0046	0,0045	0,0048	0,0009	0,0008

Wartości zagregowanych obniżek użyteczności dla zdarzeń niepożądanych uzyskano poprzez pomnożenie obniżek wartości użyteczności przez prawdopodobieństwo ich wystąpienia oraz czas trwania, które określono na podstawie próby klinicznej *ASPIRE*. Zostały one przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 67.**

**Zagregowana obniżka jakości życia w poszczególnych schematach leczenia związana ze zdarzeniami niepożądanymi zastosowana w modelu K-GEM**

Interwencja	Obniżka jakości życia	
	Wartość wyliczona	Wartość użyta w modelu
KAR+LEN+DEX	0,00015	0,00015

Interwencja	Obniżka jakości życia	
	Wartość wyliczona	Wartość użyta w modelu
LEN+DEX	0,00016	0,00016

Publikacja *Agthoven 2004* [2], miała na celu porównanie kosztowej efektywności stosowania wyłącznie intensywnej chemioterapii w porównaniu z intensywną chemioterapią uzupełnioną mieloablacyjną chemioterapią wspomaganą przeszczepieniem autologicznym komórek macierzystych (ang. *autologous stem-cell transplantation, ASCT*). Analiza wykorzystywała wyniki III fazy badania *HOVON* [57]. W badaniu tym wzięli udział nieleczeni wcześniej chorzy na szpiczaka mnogiego poniżej 66 r. życia. Badanie obejmowało dwa kwestionariusze dotyczące jakości życia: kwestionariusz EuroQoL-5D [62] oraz kwestionariusz EORTC QLQ-C30. Na ich podstawie uzyskano wartości jakości życia chorych w różnych stanach choroby. Użyteczności wykorzystane w modelu przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 68.**  
**Jakość życia raportowana w badaniu *Agthoven 2004***

	Intensywna chemioterapia	mieloablacyjna chemioterapia
6 miesięcy od randomizacji	0,81	0,65
12 miesięcy od randomizacji	0,80	0,62
18 miesięcy od randomizacji	0,81	0,69
24 miesiące od randomizacji	0,77	0,75

Wyniki obydwu kwestionariuszy zostały opisane w pracy doktorskiej *Segeren 2002* [57]. Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 posłużyły autorce do porównania jakości życia dla obu schematów leczenia w różnych obszarach życia, natomiast wyniki kwestionariusza EuroQoL - 5D zostały wykorzystane do uzyskania wartości użyteczności, które pozwalają obliczyć liczbę lat życia skorygowaną jego jakością. Współczynnik ten nie został bezpośrednio wyliczony w pracy, jednak wartości użyteczności EuroQoL są w pracy raportowane ze względu na niedostępność takich danych w przypadku chorych na szpiczaka mnogiego.

**Tabela 69.**  
**Jakość życia raportowana w publikacji *Segeren 2002***

	Intensywna chemioterapia	mieloablacyjna chemioterapia
3 miesiące od randomizacji	0,77	0,59
6 miesięcy od randomizacji	0,81	0,66
9 miesięcy od randomizacji	0,79	0,68
12 miesięcy od randomizacji	0,81	0,63

Należy zaznaczyć, że istnieje pewna rozbieżność w charakterystyce populacji, która posłużyła do wyodrębnienia powyższych użyteczności, a tej, która faktycznie będzie leczona schematem KAR+LEN+DEX w Polsce. W raportowanym badaniu wzięli udział nieleczeni wcześniej chorzy na szpiczaka mnogiego poniżej 66 r. życia w II lub III stadium choroby<sup>27</sup>. Chorzy leczeni w Polsce są starsi, w większości powyżej 65 roku życia prawdopodobnie w bardziej zaawansowanym stadium.

Kolejną publikacją, w której estymowana jest jakość życia u chorych na szpiczaka mnogiego, jest publikacja *Ramsenthaler 2016* [51]. Raportowane są w niej wyniki badania przekrojowego pacjentów ze szpiczakiem mnogim z 18 ośrodków onkologicznych w Wielkiej Brytanii. Narzędziami do pomiaru jakości życia były kwestionariusz EORTC QLQ-C30 oraz EuroQoL EQ-5D. Badanie obejmowało 557 chorych, średnio 3,5 lat od diagnozy szpiczaka mnogiego. U 18,2% chorych szpiczak mnogi został dopiero zdiagnozowany lub byli oni w trakcie pierwszej linii leczenia, 47,9% chorych było w okresie pomiędzy liniami leczenia, natomiast 32,7% badanych miało nawrotową postać szpiczaka. Liczba chorych zdiagnozowanych w stadium I wyniosła 154, w stadium II wyniosła 109, natomiast w stadium III – 116. Wyniki kwestionariusza EQ-5D wśród badanych przedstawione są w poniższej tabeli:

**Tabela 70.**  
**Użyteczności raportowane w badaniu *Ramsenthaler 2016***

	Wynik		Chorzy nowo zdiagnozowani (n=102)		Stan stabilny (n=268)		Progresja, stan nawrotowy (n=184)	
	Średnia (SD)	Mediana	Średnia (SD)	Medians	Średnia (SD)	Mediana	Średnia (SD)	Mediana
Wynik kwestionariusza EQ5D	0,65 (0,28)	0,69	0,66 (0,28)	0,69	0,67 (0,27)	0,69	0,59 (0,29)	0,69

<sup>27</sup> Autorka posługuje się następującą klasyfikacją stadiów choroby:

Stadium I: Hb > 6.2 mmol/l oraz stężenie Ca w surowicy < 2.65 mmol/l oraz prawidłowy układ szkieletowy na zdjęciu rentgenowskim lub pojedyncza zmiana oraz IgG > 35 g/l oraz < 50 g/l, IgA > 20 g/l oraz < 30 g/l

Urine M-protein > 1 g/24 hours oraz < 4 g/24 hours

Stadium II: Chorzy, którzy nie zostali zakwalifikowani do stadium I oraz stadium III.

Stadium III: Hb < 5.3 mmol/l lub stężenie Ca w surowicy > 2.65 mmol/l lub IgG > 70 g/l lub IgA >50 g/l lub urine M-protein > 12 g/24 h lub wielokrotne zmiany szkieletowe

A: Prawidłowa czynność nerek

B: Zaburzenia czynności nerek: kreatynina  $\geq$ 177  $\mu$ ol/l

### 17.3. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej

Lek Kyprolis® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej zasadnym byłoby umieszczenie go w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część B – Leki dostępne w ramach programu lekowego)*, tworząc dla tego produktu odrębną nową grupę limitową. Przyjęto, że podstawę limitu w nowej grupie limitowej będzie stanowić lek Kyprolis®, 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [63] należy stwierdzić, że leku Kyprolis® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych wraz z lekami obecnie finansowanymi w *Programie lekowym leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego*. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* [63] ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. W związku z tym objęcie refundacją leku Kyprolis® może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej.

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

Tabela 71.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	NIE, nie wykazano istnienia populacji szerszej niż we wniosku
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 9.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.
5.2.	dotatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dotatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d (w ramach analizy podstawowej wykonywano analizę CUA)
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz	TAK, rozdział 8.3.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	przeprowadzonych kalkulacji	
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK (przeгляд został przedstawiony w rozdziale 17.2.)
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	■
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeгляdy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

## 17.5. Program lekowy B.54 Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1	2	3
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia lenalidomidem</b></p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia;</li> <li>2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib;</li> <li>3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.</li> </ol> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem pkt 4 niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 15, 10 lub 5 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p><b>3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</b></p>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Lenalidomid w postaci kapsułek twardych a 5,10, 15 lub 25 mg, jest stosowany w skojarzeniu z deksametazonem.</p> <p><b>Lenalidomid:</b> Zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p><b>Deksametazon:</b> Zalecana dawka: 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni.</p> <p>Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.</p> <p><b>UWAGA:</b></p> <p>Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi;</li> <li>2) stężenie wapnia w surowicy;</li> <li>3) AspAT, AlAT;</li> <li>4) stężenie bilirubiny;</li> <li>5) stężenie kreatyniny;</li> <li>6) klirens kreatyniny;</li> <li>7) stężenie białka M;</li> <li>8) RTG kości (do decyzji lekarza).</li> </ol> <p>Badania winny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zajść w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>Badania kontrolne, w szczególności morfologia krwi i test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, powinny być wykonywane przed każdym cyklem leczenia zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Ponadto po 6. cyklu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stężenie wapnia w surowicy;</li> <li>2) AspAT, AlAT;</li> <li>3) stężenie bilirubiny;</li> </ol>



<p>1) bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt;1,0 \times 10^9/l</math> lub liczba płytek krwi <math>&lt;75 \times 10^9/l</math> lub <math>&lt;30 \times 10^9/l</math>, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne;</p> <p>2) ciąża;</p> <p>3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn);</p> <p>4) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p><b>4. Kryteria zakończenia udziału w programie:</b></p> <p>1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;</p> <p>2) brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia.</p>	<p>lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p>	<p>4) stężenie kreatyniny;</p> <p>5) klirens kreatyniny;</p> <p>6) stężenie białka M;</p> <p>7) RTG kości (do decyzji lekarza).</p> <p><b>3. Monitorowanie programu:</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	---	--



<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

---

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>		
---	--	--

---

## 17.7. Jakość dopasowania funkcji parametrycznych do danych empirycznych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## 17.8. Wyniki dodatkowej analizy ekonomicznej

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]







## 18. Spis tabel

Tabela 1. Zagregowana obniżka jakości życia w poszczególnych schematach leczenia związana ze zdarzeniami niepożądanymi zastosowana w modelu K-GEM....	27
<b>Tabela 2. Zalecany schemat dawkowania leków uwzględnionych w analizie .....</b>	<b>35</b>
<b>Tabela 3. Ceny leków w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (PLN) .....</b>	<b>38</b>
<b>Tabela 4. Ceny leku Kyprolis® uwzględnione w analizie (PLN) .....</b>	<b>47</b>
Tabela 5. Ceny lenalidomidu uwzględnione w analizie (PLN) .....	47
<b>Tabela 6. Ceny leków w katalogu świadczeń dodatkowych. ....</b>	<b>48</b>
<b>Tabela 7. Koszt jednostkowy leków w katalogu świadczeń dodatkowych.....</b>	<b>49</b>
<b>Tabela 8. Ważony koszt fiolek i tabletek poszczególnych substancji. ....</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 9. Średni koszt substancji w poszczególnych protokołach leczenia bez reguły wastage (analiza podstawowa) .....</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 10. Średni koszt substancji karfilzomib w protokole KAR+LEN+DEX z regułą wastage (analiza wrażliwości) .....</b>	<b>53</b>
Tabela 11. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym <i>leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego</i> .....	54
Tabela 12. Częstość korzystania ze świadczeń opieki zdrowotnej.....	54
Tabela 13. Koszt świadczeń opieki zdrowotnej.....	56
Tabela 14. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia .....	58
Tabela 15. Koszt świadczeń w ramach podania leków (PLN).....	60
Tabela 16. Koszt podania i wydania leków (PLN) .....	60

---

Tabela 17. Koszt przeszczepienia na podstawie danych ze statystyk JGP 2016 .....	61
Tabela 18. Koszt leczenia terminalnej fazy choroby (PLN) .....	62
Tabela 19. Częstości występowania działań niepożądanych w skali miesiąca uwzględnione w analizie. ....	65
Tabela 20. Koszt jednorazowej hospitalizacji w ramach leczenia anemii .....	66
<b>Tabela 21. Koszt leczenia farmakologicznego anemii (niewydolność hematopoezy) ...</b>	<b>67</b>
<b>Tabela 22. Koszt leczenia farmakologicznego anemii (niedokrwistość hemolityczna).....</b>	<b>67</b>
<b>Tabela 23. Całkowity ważony koszt leczenia farmakologicznego anemii.....</b>	<b>68</b>
<b>Tabela 24. Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych .....</b>	<b>68</b>
Tabela 25. Koszt hospitalizacji związanej w koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych .....	69
Tabela 26. Koszt leczenia biegunki .....	69
Tabela 27. Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii.....	70
Tabela 28. Koszt leków stosowanych w leczeniu neutropenii/leukopenii. ....	70
Tabela 29. Koszt całkowity leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej .....	71
Tabela 30. Koszt leczenia działań niepożądanych.....	72
Tabela 31. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) – koszty leków i podania leków .....	72
Tabela 32. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) – koszty leczenia działań niepożądanych, leczenia terminalnej fazy choroby oraz diagnostyki i monitorowania .....	73

---

	
	.....77
	
	.....79
	
	.....82
	
	
	.....92
	
	.....98

<b>Tabela 38. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia</b> .....	102
---	-----

Tabela 39. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu – wariant z RSA .....	106
--	-----

Tabela 40. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym – wariant z RSA .....	107
--	-----

Tabela 41. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu – wariant bez RSA .....	109
--	-----

Tabela 42. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym – wariant bez RSA .....	109
--	-----

Tabela 43. Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości. ....	112
--	-----

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości – wersja z RSA w perspektywie płatnika publicznego .....	114
--	-----

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości – wersja z RSA w perspektywie wspólnej .....	116
--	-----

---

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości – wersja bez RSA w perspektywie płatnika publicznego .....	119
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości – wersja bez RSA w perspektywie wspólnej .....	122
<b>Tabela 48. Parametry użyte w analizie scenariuszy wraz z wartością alternatywną i źródłem danych .....</b>	<b>126</b>
<b>Tabela 49. Wyniki analizy scenariuszy – wariant z uwzględnieniem RSA w perspektywie płatnika publicznego .....</b>	<b>129</b>
Tabela 50. Wyniki analizy scenariuszy – wariant z uwzględnieniem RSA w perspektywie wspólnej .....	132
Tabela 51. Wyniki analizy scenariuszy – wariant bez uwzględnienia RSA w perspektywie płatnika publicznego .....	134
Tabela 52. Wyniki analizy scenariuszy – wariant bez uwzględnienia RSA w perspektywie wspólnej .....	137
<b>Tabela 53. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości .....</b>	<b>140</b>
<b>Tabela 54. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego .....</b>	<b>142</b>
Tabela 55. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej – za opakowanie leku Kyprolis® .....	149
Tabela 56. Wyniki analizy progowej dla wszystkich wariantów analizy wrażliwości – w wariacie z RSA .....	153
Tabela 57. Wyniki analizy progowej dla wszystkich wariantów analizy wrażliwości – w wariacie bez RSA .....	155
<b>Tabela 58. Wyniki analizy progowej dla wszystkich wariantów analizy scenariuszy – wersja z RSA .....</b>	<b>157</b>

---

---

<b>Tabela 59. Wyniki analizy progowej dla wszystkich wariantów analizy scenariuszy – wersja bez RSA</b> .....	158
<b>Tabela 60. Wyniki walidacji wewnętrznej</b> .....	162
Tabela 61. Wyniki analizy z badania <i>Jakubowiak 2016</i> .....	164
Tabela 62. Wyniki analizy z badania <i>Jakubowiak 2016</i> .....	171
Tabela 63. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazach Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia analiz ekonomicznych.....	177
Tabela 64. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia analiz dotyczących jakości życia.....	181
Tabela 65. Jakość życia dla poszczególnych schematów leczenia raportowana w badaniu <i>Jakubowiak 2016</i> .....	185
Tabela 66. Obniżka jakości życia związana z występowaniem zdarzeń niepożądanych raportowana w badaniu <i>Jakubowiak 2016</i> .....	185
Tabela 67. Zagregowana obniżka jakości życia w poszczególnych schematach leczenia związana ze zdarzeniami niepożądanymi zastosowana w modelu K-GEM..	186
Tabela 68. Jakość życia raportowana w badaniu <i>Agthoven 2004</i> .....	187
Tabela 69. Jakość życia raportowana w publikacji <i>Segeren 2002</i> .....	187
Tabela 70. Użyteczności raportowane w badaniu <i>Ramsenthaler 2016</i> .....	188
Tabela 71. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	189
<b>[REDAKOWANA]</b> .....	196
<b>[REDAKOWANA]</b> .....	
<b>[REDAKOWANA]</b> .....	196

---

---

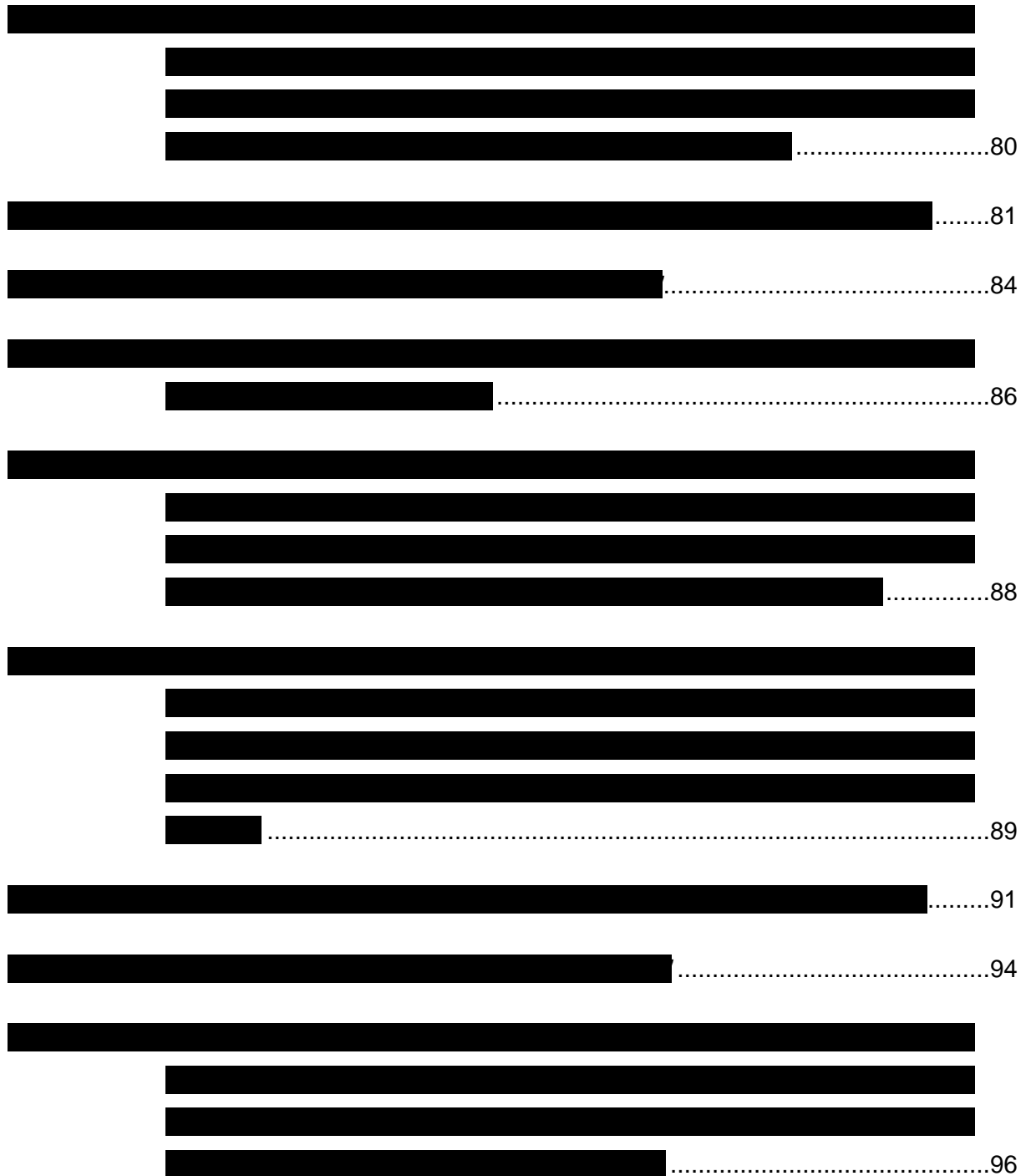
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	198
[Redacted]	
[Redacted]	199

---

## 19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....75

Rysunek 2. Podstany wyodrębnione w stanie PFS.....76



[Redacted]	80
[Redacted]	81
[Redacted]	84
[Redacted]	86
[Redacted]	88
[Redacted]	89
[Redacted]	91
[Redacted]	94
[Redacted]	96





Rysunek 19. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia analiz ekonomicznych.....178

Rysunek 20. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu .....183

---

## 20. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 40/2016 Prezesa AOTMiT w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
  2. Agthoven M., Segeren C.M., Buijtt I. i in., A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma: a prospective randomized phase III study, *European Journal of cancer* 40: 1159-1169, 2004
  3. Amgen, *Long-term disease outcomes in symptomatic multiple myeloma patients: a retrospective analysis of the Czech RMG registry, Report on analysis results*, 15 January 2016.
  4. Briggs A.H., Sculpher M.J., Claxton K., *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press, 2006.
  5. Browman G.P., Belch A., Skillings J. i in., *Modified adriamycin-vincristine-dexamethasone (m-VAD) in primary refractory and relapsed plasma cell myeloma: an NCI (Canada) pilot study*, The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Br J Haematol.* 1992 Nov;82(3):555-9.
  6. Buda G., Orciuolo E., Galimberti S. i in., *VDTPACE As Salvage Therapy For Heavily Pretreated MM Patients*, *Blood* 2013, 122(21), 5377, <http://www.bloodjournal.org/content/122/21/5377> (data dostępu: 17.10.2016 r.)
  7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp®
  8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Binocrit®
  9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lonquex®
  10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Loperamid WZF®
  11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyprolis®
  12. Charakterystyka Produktu Leczniczego NeoRecormon®
  13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neulasta®
  14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupogen®
-

- 
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid®
  16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Thalidomide Celgene®
  17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Velcade®
  18. Clark L., Castro A.P., Fortes A.F. i in., Ideal vial size for bortezomib: real-world data on waste and cost reduction in treatment of multiple myeloma in Brazil, *Value Health*. 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S82-4
  19. Dane dostarczone przez Zamawiającego
  20. Dimopoulos M.A., Chen C., Spencer A. i in., *Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*, *Leukemia*. 2009 Nov;23(11):2147–52.
  21. Dmoszynska A., Walter-Croneck A., Hus I. i in., *The efficacy and safety of the low-thalidomide dose CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone) regimen in patients with multiple myeloma--a report by the Polish Myeloma Study Group*, *Leuk Res*. 2010 Oct;34(10):1330-5.
  22. Dmoszyńska i in., Walter-Croneck A., Usnarska-Zubkiewicz L., *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2015*, *Acta Haematologica Polonica* 2015 May; 46(3): 159-211.
  23. Food and Drug Administration Oncologic Drugs Advisory Committee. Briefing Document. Panobinostat capsules. 2014  
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM421624.pdf> (data dostępu: 28.10.2016r.).
  24. Food and Drug Administration. Treanda® (bendamustine hydrochloride) FDA label – Prescribing Information. 2008.  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/022303lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/022303lbl.pdf) (data dostępu: 28.10.2016r.).
  25. Garderet L., Iacobelli S., Moreau P. i in., *Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*, *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2475–82.
-

- 
26. Informator o umowach NFZ, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx>
  27. Jakubowiak A.J., Campioni M., Benedict Á. i in., *Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective*, J Med Econ. 2016 Jun 16:1-14.
  28. Katalog grup JGP, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>
  29. Knauf W., Tapprich C., Schlag R. i in., *Bortezomib-containing regimens are effective in multiple myeloma--results of a non-interventional phase IV study*, Oncol Res Treat. 2015;38(4):167-73.
  30. ██████████ *Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym w II, III i IV linii leczenia – analiza kliniczna*
  31. ██████████ *Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym w II, III i IV linii leczenia – analiza problemu decyzyjnego*
  32. Larkin J.M.G., Pyle L.M., Gore M.E., *Fatigue in Renal Cell Carcinoma: The Hidden Burden of Current Targeted Therapies*, The Oncologist, 2010, 15: s. 1135-1146
  33. Longworth L., Yang Y., Young T. i in., *Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey*, Health Technol Assess. 2014 Feb;18(9):1–224.
  34. Loperamid (opis profesjonalny), [https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=519](https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=519) (data dostępu: 02.11.2016 r.)
  35. Mellqvist, U.-H., Lenhoff S., Johnsen H.E. i in., *Cyclophosphamide plus dexamethasone is an efficient initial treatment before high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma*, Cancer 2008, 112: 129–135.
  36. Michael M., Bruns I., Bölke E. i in., *Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*, Eur J Med Res. 2010 Jan 29;15(1):13-9.
  37. Mineur P, Ménard JF, Le Loët X. i in., *VAD or VMBCP in multiple myeloma refractory to or relapsing after cyclophosphamide-prednisone therapy (protocol MY 85)*, Br J Haematol. 1998 Nov;103(2):512-7.
  38. Moreau P., Weisel K.C., Song K.W. i in., *Relationship of response and survival in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide plus*
-

- 
- low-dose dexamethasone in the MM-003 trial randomized phase III trial (NIMBUS)*, Leuk Lymphoma. 2016 Dec;57(12):2839-2847.
39. National Health, Lung and Blood Institute, <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/lym/treatment> (data dostępu: 31.10.2016 r.)
  40. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
  41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma, Technology appraisal guidance [TA228], czerwiec 2009, <https://www.nice.org.uk/Guidance/ta228> (data dostępu: 15.11.2016 r.)
  42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy, Technology appraisal guidance [TA171], czerwiec 2009, <https://www.nice.org.uk/guidance/TA171> (data dostępu: 15.11.2016 r.)
  43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Pomalidomide for relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib, Technology appraisal guidance [TA338], marzec 2015, <https://www.nice.org.uk/guidance/TA338> (data dostępu: 15.11.2016 r.)
  44. NFZ, Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2017 – grudzień 2017), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html> (data dostępu: 9.04.2018 r.)
  45. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r.
  46. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015; <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  47. Onyx Pharmaceuticals, Inc. *A randomized, multicenter, phase 3 study comparing carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in subjects with relapsed multiple myeloma*, Clinical Study Report. 14 October 2014.
-

- 
48. Portier K., Tolson J.K., Roberts S.M., *Body weight distributions for risk assessment*, Risk Anal. 2007 Feb;27(1):11-26.
  49. Potemski P, Krzakowski M. (red.), *Leczenie wspomagające*, Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych
  50. Prednizon (opis profesjonalny), [https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=681](https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=681) (data dostępu: 02.11.2016 r.).
  51. Ramsenthaler C., Osborne T.R., Gao W. i in., *The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study*, BMC Cancer. 2016 Jul 7;16:427
  52. Rekomendacja nr 3/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „filgrastim (Neupogen®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”
  53. *Retrospective Non-interventional Observational Study on symptomatic Multiple Myeloma treatment patterns in Central and Eastern European (CEE) countries*, Amgen, September 26<sup>th</sup> 2016.
  54. Rowen D., Brazier J., Young T. i in., *Deriving a preference-based measure for cancer using the EORTC QLQ-C30*, Value Health. 2011 Jul-Aug;14(5):721–31.
  55. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (data dostępu: 11.10.2016 r.)
  56. Sacco J.J., Botten J., Macbeth F. i in., *The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study*, PLoS One. 2010 Jan 28;5(1):e8933
  57. Segeren C.M., *Intensive Therapy in Multiple Myeloma*, 169-186, 2002
  58. *Sprawozdanie z działalności Stowarzyszenia Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej za 2014 rok*
-

- 
59. Stewart A.K., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. i in., *Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone for relapsed multiple myeloma*, N Engl J Med. 2015 Jan 8;372(2):142-52.
  60. Summary of Product Characteristics BiCNU 100 mg-Powder and solvent for solution for infusion
  61. Summary of Product Characteristics Melphalan 50 mg Powder and Solvent for Solution for Injection/Infusion - <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/703> (data dostępu: 28.10.2016 r.)
  62. The EuroQol Group, EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life, Health Policy 16: 199-208, 1990
  63. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
  64. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
  65. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
  66. Walewski J., *Nowotwory układu chłonnego*, Warszawa 2011, 1-256
  67. *Wyniki badań ankietowych na temat: Waga i nadwaga Polaków*, Estymator 2006
  68. Veltri L., Milton D., Delgado R. i in., Outcome of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Refractory Multiple Myeloma, Cancer. 2017 Sep 15;123(18):3568-3575
  69. Yong K., Delforge M., Driessen C. i in., *Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice*, Br J Haematol. 2016 Oct;175(2):252-264.
  70. Zarządzenie nr 83/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
  71. Zarządzenie nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
-

72. Zarządzenie nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
  73. Zarządzenie nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
  74. Zarządzenie Nr 26/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
-