

## ANALIZA EKONOMICZNA



# **DARATUMUMAB (DARZALEX®) STOSOWANY PODSKÓRNIE W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO**

Wersja 2.0



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 11 grudnia 2020

W dniu 16 kwietnia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.18.2021.AKJ.3 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

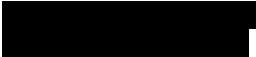
[Redacted text block]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>6</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>9</b>
1.1. Cel .....	9
1.2. Komparatory .....	10
1.3. Uzasadnienie metodyki analizy .....	10
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>11</b>
2.1. Technika analityczna .....	11
2.2. Populacja docelowa .....	11
2.3. Porównywane interwencje .....	11
2.4. Perspektywa analizy .....	11
2.5. Horyzont czasowy analizy .....	12
2.6. Koszty .....	12
2.7. Instrument dzielenia ryzyka .....	12
2.8. Dyskontowanie .....	12
2.9. Analiza wrażliwości .....	13
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>14</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	14
3.2. Czas trwania leczenia .....	14
3.3. Dawkowanie .....	15
3.4. Koszty .....	15
3.4.1. Koszty daratumumabu .....	15
3.4.2. Koszty podania leków .....	16
<b>4. CHARAKTERYSTYKA ANALIZY .....</b>	<b>19</b>
4.1. Założenia .....	19
4.2. Opcje modelu .....	19
<b>5. WYNIKI .....</b>	<b>21</b>
<b>6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....</b>	<b>22</b>
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości .....	22
6.2. Wyniki .....	22

<b>7. WALIDACJA.....</b>	<b>24</b>
7.1. Walidacja wewnętrzna .....	24
7.2. Walidacja konwergencji.....	24
7.3. Walidacja zewnętrzna .....	24
<b>8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>25</b>
<b>9. OGRANICZENIA.....</b>	<b>27</b>
<b>10. Dyskusja .....</b>	<b>28</b>
<b>11. Bibliografia .....</b>	<b>30</b>
<b>12. Spis tabel .....</b>	<b>31</b>
<b>13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>32</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>35</b>
■ [REDAKOWANE] .....	35
■ [REDAKOWANE] .....	35
■ [REDAKOWANE] .....	35
A.2. Strategie wyszukiwania.....	36
A.2.1. Analizy ekonomiczne .....	36
A.3. Czas trwania leczenia [dane poufne z analizy ekonomicznej ocenianej przez AOTMiT w 2018 r.] .....	38

## Indeks skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BOR</b>	Bortezomib
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów ( <i>Cost Minimization Analysis</i> )
<b>DARA</b>	Daratumumab
<b>DARA IV</b>	Daratumumab podawany dożylnie
<b>DARA SC</b>	Daratumumab podawany podskórnie
<b>DEX</b>	Deksametazon
<b>DVd</b>	Schemat leczenia daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
<b>IRR</b>	Zdarzenia niepożądane związane z infuzją ( <i>Infusion Related Reactions</i> )
<b>MM</b>	Szpiczak plazmocytowy / Szpiczak mnogi ( <i>Multiple Myeloma</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>■</b>	

## Streszczenie

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania daratumumabu (Darzalex®) podawanego w iniekcji podskórnej (DARA SC, ang. *subcutaneous*) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex, Velcade, dexamethasone) u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym.

[Redacted text block]

### ■ Metodyka

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy klinicznej. Odnalezione w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej dowody naukowe wskazują, iż terapia skojarzona z zastosowaniem podskórnej formy podania DARA nie różni się pod względem skuteczności od dotychczas stosowanej terapii z zastosowaniem dożylniej formy podania DARA (DARA IV). W przypadku bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie DARA w postaci podskórnej w porównaniu do postaci dożylniej wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR). Ze względu jednak na krótkofalowy i przemijający charakter tego typu zdarzeń odstąpiono od uwzględnienia ich w analizie, co stanowi podejście konserwatywne.

W związku z powyższym dla porównania DARA SC stosowanego w schemacie DVd oraz DARA IV stosowanego w schemacie DVd zdecydowano o wykonaniu analizy minimalizacji kosztów. Dla porównywanych interwencji zostały wyznaczone średnie całkowite koszty terapii. W CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

## ■ Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## ■ Wnioski końcowe

[Redacted text block]

Omawiając analizowany problem zdrowotny należy wspomnieć o niewymiernych korzyściach dla pacjentów płynących z podania podskórnego w miejsce podania dożylnego. Pomimo braku różnic w efektywności stosowanych interwencji istotną korzyścią dla pacjentów otrzymujących DARA SC jest czas trwania pojedynczej infuzji. Zgodnie z analizą kliniczną mediana czasu trwania wstrzyknięcia w badaniu klinicznym w grupie DARA SC wynosiła 5 minut, natomiast mediana czasu trwania infuzji w grupie DARA IV była znacznie dłuższa i wynosiła 421 minut podczas pierwszej infuzji, 255 minut podczas drugiej infuzji oraz 205 minut podczas kolejnych infuzji. Dodatkowo zgodnie z wynikami analizy klinicznej, stosowanie DARA SC wykazuje przewagę numeryczną nad DARA IV odnośnie satysfakcji pacjentów z leczenia; odpowiedzi wskazujące na pozytywne postrzeganie terapii udzielił liczbowo większy odsetek pacjentów w grupie DARA SC niż w grupie DARA IV w przypadku większości pytań; różnice w niektórych aspektach satysfakcji są znamienne statystycznie. Ponadto stosowanie DARA w postaci podskórnej w porównaniu do postaci dożylnej wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją.

Krótki czas podania formy podskórnej wpływa na większą akceptację terapii przez pacjentów, jak i sam personel medyczny. Co szczególnie warte uwagi, w obecnej sytuacji pandemii COVID-19 zaleca się ograniczanie pobytu pacjentów z chorobą nowotworową w szpitalach – krótki czas podawania DARA SC umożliwia dostosowanie się do tych zaleceń. Ponadto krótszy czas hospitalizacji tych pacjentów pomógłby zwiększyć przepustowość szpitali poprzez uzyskanie oszczędności czasu oraz łóżek szpitalnych, co jest szczególnie istotne w odniesieniu do zapotrzebowania na miejsca w szpitalach w trakcie pandemii COVID-19.

Podsumowując, udostępnienie lekarzom i pacjentom stosowania daratumumabu w postaci podskórnej w miejsce postaci dożyłnej pozwoli na zwiększenie satysfakcji pacjentów z zastosowanego leczenia [REDACTED]



# 1. Wprowadzenie

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania daratumumabu (Darzalex®) podawanego w iniekcji podskórnej (SC, ang. *subcutaneous*) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex, Velcade, dexamethasone) u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym.

[Redacted text block]

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

### Populacja

[Redacted text block]

## **Interwencja**

Daratumumab w iniekcji podskórnej (DARA SC) stosowany w schemacie z bortezomibem i deksametazonem (DVd).

## **Komparatory**

Daratumumab w infuzji dożylniej (DARA IV) stosowany w schemacie z bortezomibem i deksametazonem (DVd).

## **Punkty końcowe**

- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

## **1.2. Komparatory**

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [1].

Wybór komparatorów został oparty na wynikach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [2]. W analizie problemu decyzyjnego jako właściwy komparator dla DARA SC stosowanego w schemacie DVd wskazany został DARA IV stosowany w schemacie DVd. W związku z powyższym przyjęto, że komparatorem w analizie będzie DARA IV stosowany w schemacie DVd.

## **1.3. Uzasadnienie metodyki analizy**

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy klinicznej [3]. Odnalezione w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [3] dowody naukowe wskazują, iż terapia skojarzona z zastosowaniem podskórnej formy podania DARA nie różni się pod względem skuteczności od dotychczas stosowanej terapii z zastosowaniem dożylniej formy podania DARA.. W przypadku bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie DARA w postaci podskórnej w porównaniu do postaci dożylniej wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia: reakcji związanych z infuzją (IRR), w tym IRR 3. stopnia, a także IRR prowadzących do tymczasowego odstawienia leku (odsetek pacjentów, u których raportowano ten typ AE wynosił 31% w grupie DARA IV, podczas gdy u pacjentów leczonych DARA SC nie odnotowano żadnego tego typu przypadku). Ze względu jednak na krótkofalowy i przemijający charakter tego typu zdarzeń odstąpiono od uwzględnienia ich w analizie, co stanowi podejście konserwatywne.

W związku z powyższym dla porównania DARA SC stosowanego w schemacie DVd oraz DARA IV stosowanego w schemacie DVd zdecydowano o wykonaniu analizy minimalizacji kosztów.

## 2. Metodyka

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*) z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy analizowanymi interwencjami. Dla porównywanych interwencji zostały wyznaczone średnie całkowite koszty terapii. W CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

Analiza ekonomiczna składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016, umożliwiającą powtórzenie obliczeń przeprowadzonych w ramach analizy.

### 2.2. Populacja docelowa

[Redacted content]

### 2.3. Porównywane interwencje

W ramach analizy dokonano porównania opłacalności daratumumabu (Darzalex®) podawanego podskórnie stosowanego w schemacie DVd z daratumumabem (Darzalex®) podawanym dożylnie stosowanym w schemacie DVd.

### 2.4. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego

specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [4], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie leków oraz świadczeń brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame. W związku z powyższym w niniejszym dokumencie przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy płatnika publicznego

## 2.5. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym odpowiadającym średniej długości leczenia schematem DVd tj. ok. [REDACTED].

## 2.6. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty różnicujące stosowanie DARA SC w schemacie DVd oraz DARA IV w schemacie DVd tj.:

- koszt substancji czynnej daratumumab,
- koszt podania DARA,

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w rozdziale 3.4.

## 2.7. Instrument dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.8. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie kosztów.

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczna stopa dyskontowa dla kosztów wynosi 5%, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [1].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dyskontowania kosztów (scenariusz D1).

## 2.9. Analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- średniej masy ciała,
- dyskontowania kosztów.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 4.

### 3. Dane źródłowe

#### 3.1. Charakterystyka populacji

Dawkowanie DARA jest określone w oparciu o masę ciała

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

#### 3.2. Czas trwania leczenia

Średni czas trwania schematem DVd oszacowano na podstawie mediany czasu trwania leczenia schematem DVd otrzymanej od Zamawiającego, uzyskanej w badaniu CASTOR i uwzględnionej w analizie ekonomicznej dla schematu DVd ocenianej przez AOTMiT w 2018 roku [7]. Zgodnie z cytowaną analizą ekonomiczną, najlepsze dopasowanie do danych pacjenckich opisujących czas trwania leczenia stanowi rozkład wykładniczy (i został on przyjęty w obliczeniach analizy). Szczegóły odnośnie przeprowadzonej analizy przeżycia zamieszczono w aneksie – rozdz. A.3).

Zgodnie z właściwościami rozkładu wykładniczego wartość średnia została wyznaczona przy zastosowaniu następującego wzoru:

$$\text{średnia} = \frac{\text{mediana}}{\ln(2)}$$

Na podstawie raportowanej mediany, przy uwzględnieniu rozkładu wykładniczego oszacowano średni czas leczenia schematem DVd. Oszacowana wartość wynosi 19,2 miesiąca (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
Średnia długość leczenia – wartości w analizie

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

### 3.3. Dawkowanie

Informacje dotyczące dawkowania DARA stosowanego w schemacie DVd zaczerpnięto z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Darzalex [8]. Dawkowanie DARA IV stosowanego w schemacie DVd jest zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego B.54 [9].

W poniższej tabeli zestawiono dawkowanie uwzględnione w analizie (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
Dawkowanie uwzględnione w analizie

Substancja	Cykl	Dawka/podanie	Podania/cykl	Długość cyklu [dni]
DARA IV	1-3	16 mg/kg mc	3	21
	4-8	16 mg/kg mc	1	21
	9 i dalsze	16 mg/kg mc	1	28
DARA SC	1-3	1800 mg	3	21
	4-8	1800 mg	1	21
	9 i dalsze	1800 mg	1	28

### 3.4. Koszty

#### 3.4.1. Koszty daratumumabu

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 3.4.2. Koszty podania leków

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [8], DARA IV *powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji*. W związku z powyższym koszt podania DARA IV w analizie wyznaczono na podstawie świadczenia [REDACTED].

W przypadku DARA SC *produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, a pierwsza dawka powinna zostać podana w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji*. Założono zatem, że pierwsze podanie DARA SC odbywać się będzie w ramach świadczenia [REDACTED].



Wycenę świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 162/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programu lekowe [10]. W poniższej tabeli podsumowano koszty podania (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
Koszty podania uwzględnione w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Koszt punktu	Koszt świadczenia

Dożylna i podskórna forma DARA różnią się czasem podania. Podanie podskórne jest bardzo szybkie – polega na kilkuminutowej iniekcji leku, podczas gdy infuzja dożylna może trwać kilka godzin (możliwe zróżnicowane tempo podawania DARA IV wynikające z występowania IRR – Tabela 7) [8]. Zgodnie z analizą kliniczną [3] mediana czasu trwania wstrzyknięcia w badaniu klinicznym w grupie DARA SC wynosiła 5 minut, natomiast mediana czasu trwania infuzji w grupie DARA IV była znacznie dłuższa i wynosiła 421 minut podczas pierwszej infuzji, 255 minut podczas drugiej infuzji oraz 205 minut podczas kolejnych infuzji.

**Tabela 7.**  
Czas trwania jednego podania DARA SC i DARA IV

DARA SC	DARA IV*
Dawka: 1800 mg	Dawka: 16 mg/kg
Czas trwania iniekcji (przy każdym podaniu 3-tygodniowego schematu): <b>4–5 min</b>	Czas trwania infuzji: Tydzień 1 (opcja podania leku w jednej dawce) -> <b>300 min</b> (podanie 1000 ml z maksymalną szybkością 200 ml/godzinę); Tydzień 1 (opcja podania leku w 2 dawkach – rozdzielonych na dwa dni) -> <b>150 min</b> (podanie każdego dnia 500 ml z maksymalną szybkością 200 ml/godzinę) Tydzień 2 i tydzień 3 -> <b>150 min</b> (podanie każdego dnia 500 ml z maksymalną szybkością 200 ml/godzinę)
	Szybkość infuzji dostosowywana w zależności od występowania IRR
Zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20)	Brak rHUPH20

IRR – zdarzenia niepożądane związane z infuzją (IRR, ang. *Infusion Related Reactions*)

Ponieważ jednak zgodnie z tabelą powyżej (Tabela 7) czas podania pierwszej dawki DARA IV wynosi kilka godzin, a ponadto istnieje możliwość podania leku w 2 dawkach rozdzielonych na dwa dni, w niektórych przypadkach u pacjentów stosujących tę formę podania hospitalizacja może przedłużyć się do dwóch dni rozliczeniowych. Nie uwzględniono jednak

takiej możliwości w obliczeniach, a założenie jednodniowej hospitalizacji u wszystkich pacjentów stanowi podejście konserwatywne.



## 4. Charakterystyka analizy

### 4.1. Założenia

- Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień.
- W obliczeniach został uwzględniony ok. 2 letni horyzont czasowy (19,2 miesiąca).
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5%.

[Redacted text block]

- W obliczeniach uwzględniono wyłącznie koszty różnicujące stosowanie DARA SC i DARA IV, tj. koszty leku oraz koszty podania DARA.

[Redacted text block]

- Oszacowano średnie koszty terapii, bez uwzględnienia potencjalnego przerywania leczenia.

### 4.2. Opcje modelu

W pliku obliczeniowym niniejszej analizy umożliwiono przeprowadzenie szeregu kalkulacji, przy zastosowaniu wybranych wartości poszczególnych parametrów. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia obliczeń przy różnych założeniach. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Opis	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych kosztów.

Arkusz	Charakterystyka
<b>Ustawienia</b>	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
<b>Parametry</b>	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce <i>Ustawienia</i> .
<b>Dane kosztowe</b>	Zestawienie danych kosztowych wykorzystane w analizie.
<b>Pozostałe dane</b>	Zestawienie pozostałych danych źródłowych wykorzystanych w analizie.
<b>Wyniki podstawowe</b>	Zestawienie wyników analizy podstawowej.

## 5. Wyniki

[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 text block]

[Redacted text block]

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

## 6. Analiza wrażliwości

### 6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 11.  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Wartość parametru	Wartość parametru	Wartość parametru
1	0,05	0,1	0,2
2	0,1	0,2	0,5
3	0,2	0,5	1,0
4	0,5	1,0	2,0

### 6.2. Wyniki

Scenariusz	Wartość parametru	Wartość parametru	Wartość parametru	Wartość parametru
1	0,05	0,1	0,2	0,5
2	0,1	0,2	0,5	1,0
3	0,2	0,5	1,0	2,0
4	0,5	1,0	2,0	5,0

[Redacted content]

[REDACTED]

## 7. Walidacja

### 7.1. Walidacja wewnętrzna

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

### 7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazy informacji medycznych pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono odpowiednich źródeł danych, w związku z czym nie przeprowadzono walidacji konwergencji.

### 7.3. Walidacja zewnętrzna

Ze względu na uproszczony charakter analizy (wyznaczone wyłącznie koszty rocznej terapii), przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było konieczne i nie zostało przeprowadzone.



## 8. Podsumowanie i wnioski

### Wyniki

[REDACTED]

### Wnioski końcowe

[REDACTED]

Omawiając analizowany problem zdrowotny należy wspomnieć o niewymiernych korzyściach dla pacjentów płynących z podania podskórnego w miejsce podania dożylnego. Pomimo braku różnic w efektywności stosowanych interwencji istotną korzyścią dla pacjentów otrzymujących DARA SC jest czas trwania pojedynczej infuzji. Zgodnie z analizą kliniczną mediana czasu trwania wstrzyknięcia w badaniu klinicznym w grupie DARA SC wynosiła 5 minut, natomiast mediana czasu trwania infuzji w grupie DARA IV była znacznie dłuższa i wynosiła 421 minut podczas pierwszej infuzji, 255 minut podczas drugiej infuzji oraz 205 minut podczas kolejnych infuzji. Dodatkowo zgodnie z wynikami analizy klinicznej, stosowanie DARA SC wykazuje przewagę numeryczną nad DARA IV odnośnie satysfakcji pacjentów z leczenia; odpowiedzi wskazujące na pozytywne postrzeganie terapii udzielił liczbowo większy odsetek pacjentów w grupie DARA SC niż w grupie DARA IV w przypadku większości pytań; różnice w niektórych aspektach satysfakcji są znamienne statystycznie. Ponadto stosowanie DARA w postaci podskórnej w porównaniu do postaci dożylnej wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją.

Krótki czas podania formy podskórnej wpływa na większą akceptację terapii przez pacjentów, jak i sam personel medyczny. Co szczególnie warte uwagi, w obecnej sytuacji pandemii COVID-19 zaleca się ograniczanie pobytu pacjentów z chorobą nowotworową w szpitalach – krótki czas podawania DARA SC umożliwi dostosowanie się do tych zaleceń. Ponadto krótszy czas hospitalizacji tych pacjentów pomógłby zwiększyć przepustowość szpitali poprzez uzyskanie oszczędności czasu oraz łóżek szpitalnych, co jest szczególnie istotne w odniesieniu do zapotrzebowania na miejsca w szpitalach w trakcie pandemii COVID-19.

Podsumowując, udostępnienie lekarzom i pacjentom stosowania daratumumabu w postaci podskórnej w miejsce postaci dożylniej pozwoli na zwiększenie satysfakcji pacjentów z zastosowanego leczenia



## 9. Ograniczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności daratumumabu (Darzalex®) podawanego podskórnie stosowanego w schemacie DVd obejmującym daratumumab, bortezomib oraz deksametazon u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym.

Efektywność DARA SC została oceniona w przeprowadzonej analizie klinicznej. Jej wyniki wskazują, że DARA SC nie różni się od dotychczas stosowanej terapii z zastosowaniem dożylniej formy podania (DARA IV) odnośnie do skuteczności. W przypadku bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie DARA w postaci podskórnej w porównaniu do postaci dożylnej wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR). Ze względu jednak na krótkofalowy i przemijający charakter tego typu zdarzeń odstąpiono od uwzględnienia ich w analizie, co stanowi podejście konserwatywne..

Przeprowadzone w ramach niniejszej analizy obliczenia wskazują, że w przypadku uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka, w analizowanym horyzoncie czasowym, koszty leczenia pacjentów z populacji docelowej z zastosowaniem DARA SC są niższe niż koszty leczenia z zastosowaniem DARA IV.

Na koszty terapii składają się dwa aspekty różnicujące DARA SC i DARA IV:


- różnice w dawkowaniu: dawka DARA IV zależna jest od masy ciała pacjenta (w obliczeniach średnia dawka wynosi 1 214 mg), zaś dawka DARA SC jest niezależna od masy ciała (1 800 mg leku na jedno podanie). Po uwzględnieniu kosztów leków otrzymanych od Zamawiającego, koszt jednej dawki DARA SC jest niższy niż koszt jednej dawki DARA IV, co przekłada się na niższy koszt całej terapii. W przypadku pacjentów z niższą masą ciała różnica w kosztach terapii zmienia się na korzyść podania dożylnego,
- różnica w kosztach podania: DARA IV jest najprawdopodobniej podawany w ramach droższej hospitalizacji, zaś DARA SC nie wymaga takiego podawania. Korzyść kosztowa stosowania DARA SC w miejsce DARA IV wynika z oszczędności generowanych w obrębie podawania leku. Im krótszy czas trwania terapii, tym różnica w kosztach będzie maleć na korzyść terapii DARA IV. [REDACTED]

[REDACTED] Ponieważ jednak czas podania pierwszej dawki DARA IV wynosi kilka godzin, a ponadto istnieje możliwość podania leku w 2 dawkach rozdzielonych na dwa dni, w niektórych przypadkach u pacjentów stosujących tę formę podania hospitalizacja może przedłużyć się do dwóch dni rozliczeniowych. Nie uwzględniono jednak takiej możliwości w obliczeniach, a założenie jednodniowej hospitalizacji u wszystkich pacjentów stanowi podejście konserwatywne.

Omawiając analizowany problem zdrowotny nie można nie wspomnieć o korzyściach dla pacjentów płynących z podania podskórnego w miejsce podania dożylnego. Pomimo braku różnic w efektywności stosowanych interwencji istotną korzyścią dla pacjentów otrzymujących DARA SC jest czas trwania pojedynczej infuzji. Zgodnie z analizą kliniczną mediana czasu trwania wstrzyknięcia w badaniu klinicznym w grupie DARA SC wynosiła 5 minut, natomiast mediana czasu trwania infuzji w grupie DARA IV była znacznie dłuższa i wynosiła 421 minut podczas pierwszej infuzji, 255 minut podczas drugiej infuzji oraz 205 minut podczas kolejnych infuzji. Dodatkowo zgodnie z wynikami analizy klinicznej, stosowanie DARA SC wykazuje przewagę numeryczną nad DARA IV odnośnie do satysfakcji pacjentów z leczenia; odpowiedzi wskazujące na pozytywne postrzeganie terapii udzielił liczbowo większy odsetek pacjentów w grupie DARA SC niż w grupie DARA IV w przypadku większości pytań; różnice w niektórych aspektach satysfakcji są znamienne statystycznie. Dodatkowo stosowanie DARA w postaci podskórnej w porównaniu do postaci dożylnej wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją.

Krótki czas podania formy podskórnej wpływa na większą akceptację terapii przez pacjentów, jak i sam personel medyczny. Co szczególnie warte uwagi, w obecnej sytuacji pandemii COVID-19 zaleca się ograniczanie pobytu pacjentów z chorobą nowotworową w szpitalach – krótki czas podawania DARA SC umożliwi dostosowanie się do tych zaleceń. Ponadto krótszy czas hospitalizacji tych pacjentów pomógłby zwiększyć przepustowość szpitali poprzez uzyskanie oszczędności czasu oraz łóżek szpitalnych, co jest szczególnie istotne w odniesieniu do zapotrzebowania na miejsca w szpitalach w trakcie pandemii COVID-19 [11, 12].

Podsumowując, udostępnienie lekarzom i pacjentom stosowania daratumumabu w postaci podskórnej w miejsce postaci dożylnej pozwoli na zwiększenie satysfakcji pacjentów z zastosowanego leczenia





## 12. Spis tabel

### Spis tabel

[REDACTED]	[REDACTED]	14
[REDACTED]	[REDACTED]	14
Tabela 3.	Średnia długość leczenia – wartości w analizie	15
Tabela 4.	Dawkowanie uwzględnione w analizie	15
[REDACTED]	[REDACTED]	16
Tabela 6.	Koszty podania uwzględnione w analizie	17
Tabela 7.	Czas trwania jednego podania DARA SC i DARA IV	17
Tabela 8.	Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy	19
[REDACTED]	[REDACTED]	21
[REDACTED]	[REDACTED]	21
Tabela 11.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	22
[REDACTED]	[REDACTED]	22
Tabela 13.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	32
[REDACTED]	[REDACTED]	35
[REDACTED]	[REDACTED]	35
[REDACTED]	[REDACTED]	35
Tabela 17.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dla DARA SC	36
Tabela 18.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline)	37
Tabela 19.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane	37
[REDACTED]	[REDACTED]	38
[REDACTED]	[REDACTED]	39

### Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla DARA SC w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego	38
------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## 13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

**Tabela 13.**

**Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku**

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Nie dotyczy
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynkach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 5
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz. 5



Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.5</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. A.1.1
<b>§ 5.6</b>		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Nie dotyczy
	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.	
<b>§ 5.7</b>		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.		Rozdz. 2.5
<b>§ 5.8</b>		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Nie dotyczy
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		Rozdz. 6.1
2. uzasadnienie zakresów zmienności		Rozdz. 6.1
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		Rozdz. 6.2 Rozdz. A.1.2
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Rozdz. 2.4 Rozdz. 5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
<b>§ 5.11</b>		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.		Rozdz. 2.5
<b>§ 5.12</b>		
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.		Rozdz. A.2.1.

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

## Aneks A.

[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 text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

## A.2. Strategie wyszukiwania

### A.2.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia oraz porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed. Kryteria włączenia i wykluczenia uwzględnione w ramach przeprowadzonego przeglądu literatury zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dla DARA SC

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizy ekonomiczne;</li> <li>• Interwencja – daratumumab podawany podskórnie w schemacie DVd;</li> <li>• Komparator – daratumumab podawany dożylnie w schemacie DVd;</li> <li>• Populacja z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interwencja inna niż DARA SC;</li> <li>• Komparator inny niż DARA IV.</li> </ul>

Strategię wyszukiwania wykorzystaną w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline)**

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 604 236
#2	daratumumab	749
#3	#1 and #2	30
<b>Data przeszukania: 27.11.2020</b>		

W bazie PubMed odnaleziono 30 publikacji, z czego 6 zostało włączonych do dalszej analizy na podstawie tytułów i abstraktów. Ostatecznie żadna publikacja nie została włączona do analizy.

Dodatkowo w celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego przeszukano bazę Cochrane. Wykorzystaną strategię przeszukania wraz z liczbą odnalezionych pozycji zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 19).

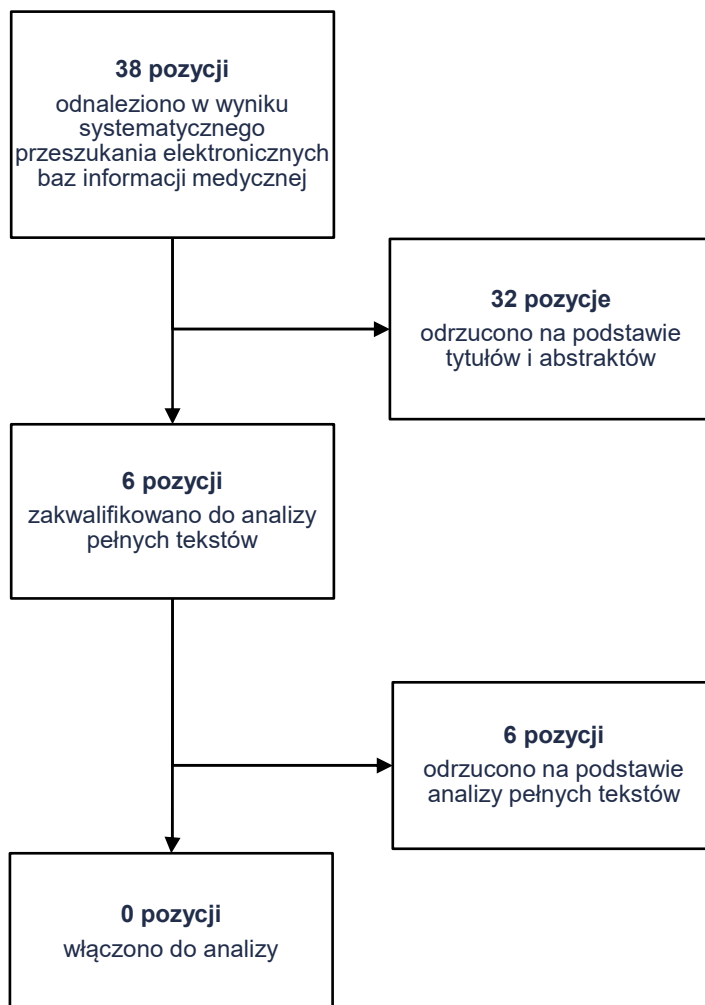
**Tabela 19.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane**

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	60 633
#2	daratumumab	285
#3	#1 and #2	8
<b>Data przeszukania: 25.11.2020</b>		

W bazie Cochrane odnaleziono 8 pozycji. Publikacje te nie zostały uwzględnione w dalszej analizie.

Łącznie odnaleziono 38 publikacji, żadna z nich nie została włączona do analizy. Proces weryfikacji odnalezionych publikacji przedstawiono na schemacie poniżej

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla DARA SC w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego**



**A.3. Czas trwania leczenia [dane poufne z analizy ekonomicznej ocenianej przez AOTMiT w 2018 r.]**

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