

## ANALIZA EKONOMICZNA



**DARATUMUMAB (DARZALEX®) SKOJARZONY Z LENALIDOMIDEM  
I DEKSAMETAZONEM LUB BORTEZOMIBEM  
I DEKSAMETAZONEM W TERAPII NAWROTOWEGO LUB  
OPORNEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO**

Wersja 2.0



Analiza stanowi adaptację dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny analizy ekonomicznej: *Cost-effectiveness of Daratumumab as a Combination Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma* opracowanego na zlecenie firmy Janssen-Cilag.

### **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: 25 marca 2021 r. (wersja 1.0)

W dniu 18 lutego 2022 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.63.2021.AMK.2 i OT.4231.65.2021.AMK.20 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted content]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

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

ul. Łżecka 24  
02-135 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted signature]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>12</b>
1.1. Historia wniosku refundacyjnego i raportu HTA.....	12
1.2. Cel.....	13
1.3. Problem zdrowotny .....	14
1.4. Interwencja oceniana .....	15
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	16
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>19</b>
2.1. Technika analityczna.....	19
2.2. Struktura modelu.....	21
2.3. Populacja docelowa .....	22
2.4. Porównywane interwencje .....	23
2.5. Perspektywa analizy .....	23
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	24
2.7. Efekty zdrowotne.....	24
2.8. Koszty.....	25
2.9. ██████████ .....	25
2.10. Dyskontowanie.....	25
2.11. Korekta połowy cyklu .....	26
2.12. Próg opłacalności.....	26
2.13. Analiza wrażliwości .....	27
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>29</b>
3.1. Charakterystyka populacji.....	29
3.1. Efektywność interwencji.....	29
3.2. Bezpieczeństwo .....	65
3.3. Śmiertelność naturalna .....	68
3.4. Użyteczności stanów zdrowia .....	69
3.5. Dawkowanie.....	77
3.6. Koszty.....	78
3.7. Intensywność dawki .....	108

■	██████████	.....	<b>109</b>
■	██████████████████	.....	109
■	██████████████████████████████	.....	110
<b>5.</b>	<b>ANALIZA WRAŻLIWOŚCI</b>	.....	<b>139</b>
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	.....	139
■	██████████████████████████████	.....	142
5.3.	Podsumowanie wyników analizy wrażliwości	.....	170
<b>6.</b>	<b>WALIDACJA</b>	.....	<b>172</b>
6.1.	Walidacja wewnętrzna	.....	172
6.2.	Walidacja konwergencji	.....	172
6.3.	Walidacja zewnętrzna	.....	174
<b>7.</b>	<b>PODSUMOWANIE I WNIOSKI</b>	.....	<b>177</b>
<b>8.</b>	<b>OGRANICZENIA</b>	.....	<b>180</b>
<b>9.</b>	<b>DYSKUSJA</b>	.....	<b>182</b>
<b>10.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	.....	<b>185</b>
<b>11.</b>	<b>SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW</b>	.....	<b>190</b>
<b>12.</b>	<b>ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI</b>	.....	<b>201</b>
<b>ANEKS A.</b>	<b>ANEKS</b>	.....	<b>204</b>
■	██████████████████████████████████████	.....	204
■	██████████████████████████████████	.....	232
A.3.	Strategie wyszukiwania	.....	261
A.4.	Odnalezione analizy ekonomiczne	.....	270
A.5.	Efektywność Rd dla porównania DVd vs Rd	.....	272

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BEND</b>	Bendamustyna
<b>BOR</b>	Bortezomib
<b>BP</b>	Bendamustyna, prednizon
<b>BVD</b>	Bendamustyna, bortezomib, deksametazon
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i> )
<b>CEAR</b>	Rejestr analiz ekonomicznych ( <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> )
<b>CER</b>	Współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CIS</b>	Cisplatyna
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Cost-Utility Ratio</i> )
<b>CYKLO</b>	Cyklofosfamid
<b>DARA</b>	Daratumumab
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową ( <i>Defined Daily Dose</i> )
<b>DEX</b>	Deksametazon
<b>DOK</b>	Doksorubicyna
<b>DVd</b>	Daratumumab, bortezomib, deksametazon
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>ETO</b>	Etopozyd

<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>KAR</b>	Karfilzomib
<b>Kd</b>	Karfilzomib, deksametazon
<b>KRd</b>	Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
<b>LEN</b>	Lenalidomid
<b>MEL</b>	Melfalan
<b>MPV</b>	Melfalan, prednizon, bortezomib
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds Ratio</i> )
<b>PCD</b>	Pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>POM</b>	Pomalidomid
<b>Pd</b>	Pomalidomid, deksametazon
<b>PRE</b>	Prednizon
<b>PVD</b>	Pomalidomid, bortezomib, deksametazon
<b>Rd</b>	Lenalidomid, deksametazon
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )

<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>■</b>	■
<b>RVD</b>	Lenalidomid, bortezomib, deksametazon
<b>TAL</b>	Talidomid
<b>VCD</b>	Bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
<b>VP</b>	Bortezomib, prednizon
<b>VTD-PACE</b>	Bortezomib, talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

## Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd: Darzalex®, Revlimid®, deksametazon) lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd: Darzalex®, Velcade®, deksametazon) u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (MM, ang. *multiple myeloma*).

- **Metodyka**

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

[Redacted text block]

W analizie przeprowadzono następujące porównania:

- DRd vs Rd, DVd, Pd, Kd,
- DVd vs Vd, Rd, Kd.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym założono, że DARA w schemacie DRd oraz DVd dostępne będzie w formie dożylniej (DARA IV) i podskórnej (DARA SC).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównań DRd z Rd, DVd z Vd, DVd z Rd oraz DVd z Kd. Dla porównań DRd z DVd, DRd z Pd oraz DRd z Kd przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów, a wyniki zdrowotne zostały przedstawione w postaci QALY oraz LY. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Dostosowany model umożliwia śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 30-letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z horyzontem dożywotnim), przy uwzględnieniu cyklu tygodniowego. W ramach dostosowania modelu wprowadzono polskie dane kosztowe, użyteczności, tablice trwania życia, a także zmodyfikowano model w celu uwzględnienia polskiej praktyki klinicznej w zakresie stosowanych interwencji oraz polskich wymogów opracowywania analiz HTA.



Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki). Kosztami różnicującymi wyniki w przypadku uwzględnienia poszczególnych perspektyw są koszty deksametazonu stosowanego w ramach porównywanych schematów oraz w schematach kolejnych linii i koszty niektórych leków stosowanych w kolejnych liniach oraz w ramach BSC (najlepsze leczenie wspomagające).

[Redacted text block]

• Wyniki

[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 text block]

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

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

• **Wnioski końcowe**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

# 1. Wprowadzenie

## 1.1. Historia wniosku refundacyjnego i raportu HTA

W kwietniu 2021 roku do wniosku o refundację daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd (Darzalex®, Revlimid®, dexamethasone) lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex®, Velcade®, dexamethasone) u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (MM, ang. *multiple myeloma*) przygotowano raport HTA, w którym w ramach analiz klinicznej i ekonomicznej wnioskowane interwencje porównano z aktualną praktyką kliniczną [REDACTED]

W ramach odpowiedzi na pismo nr OT.4231.63.2021.AMK.2 oraz OT.4231.65.2021.AMK.20 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex® stosowanego w schematach DRd i DVd u pacjentów [REDACTED] przygotowano raport HTA w wersji 2.0 uwzględniając:

W wersji 2.0 raportu HTA poszerzeniu uległa populacja dla schematu DVd (AKL, AE), do wcześniej wskazanych komparatorów dodano nowy komparator – schemat Kd (APD, AKL, AE, AWB), [REDACTED] a wyniki AE i AWB zostały przygotowane w oparciu o aktualne (na dzień 18.02.2022) dane kosztowe i wartość prognozy opłacalności.

W ramach niniejszej analizy:

- zaktualizowano dane kosztowe oraz wyniki ekonomiczne dla dotychczas przeprowadzonych porównań (tj. DRd vs Rd, DVd vs Vd, DVd vs Rd, DRd vs DVd oraz DRd vs Pd),
- dokonano oceny opłacalności schematu DRd i DVd ze schematem złożonym z karfilzomibu i deksametazonu (Kd) u pacjentów z populacji docelowej analizy ([REDACTED]),
- uzupełniono analizę o wyniki dla porównania DVd vs Vd w populacji docelowej analizy ([REDACTED]).

## 1.2. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd: Darzalex®, Revlimid®, deksametazon) lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd: Darzalex®, Velcade®, deksametazon), u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (MM, ang. *multiple myeloma*).

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

### Populacja

[Redacted text]

### Interwencja

- Daratumumab stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd).
- Daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd).

W ramach poszczególnych schematów podanie daratumumabu będzie mogło mieć formę wlewu dożylnego lub wstrzyknięcia podskórnego.

### Komparatory

- Dla schematu DRd:
  - lenalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd),
  - daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd),
  - pomalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Pd),
  - karfilzomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd).
- [Redacted text]:
  - lenalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd),
  - bortezomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Vd),

- karfilzomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd).
- [REDACTED]  
[REDACTED]:
- bortezomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Vd),
- karfilzomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd).

### Punkty końcowe

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

## 1.3. Problem zdrowotny

**Szpiczak plazmocytowy**, nazywany też **szpiczakiem mnogim MM** (multiple myeloma / plasma cell myeloma, ICD – 10: C90) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego, wywodząca się z komórek plazmatycznych (czyli komórek produkujących przeciwciała). MM jest nowotworem złośliwym, przebiega wieloetapowo, wywodzi się z komórek linii B w końcowym etapie różnicowania, dla której charakterystyczna jest niekontrolowana, wielogniskowa proliferacja monoklonalnych plazmocytoów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe. Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20–30 lat, a nawet dłużej [1].

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w Polsce MM diagnozowany jest u około 2600 osób rocznie (dane za 2016 rok). Od momentu diagnozy objawowego MM, bez stosowania leczenia przeżycie chorych nie przekracza 1 roku. Zastosowanie leczenia umożliwia uzyskanie remisji choroby, wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego u większości chorych z MM. Niemniej jednak wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu choroby są gorsze, a MM pozostaje nadal nawrotową i nieuleczalną chorobą [1].

Najbardziej typowym objawem klinicznym MM są bóle kostne (głównie zlokalizowane w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa) obecne u 60–70% chorych w czasie rozpoznania, wywołane przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości. Do innych najczęściej występujących objawów zaliczyć można niedokrwistość (u ok. 60–70% chorych), niewydolność nerek (u ok. 30% pacjentów w chwili rozpoznania MM, później do 50%), hiperkalcemie i jej następstwa (u ok.10–20% chorych) a

także nawracające zakażenia bakteryjne i wirusowe, występujące nawet do 10 razy częściej niż w populacji kontrolnej [1].

U wszystkich chorych z rozpoznaniem objawowego MM powinno się wdrożyć odpowiednie leczenie, które obejmuje stosowanie chemioterapii (tradycyjnych leków cytotoksycznych), leków immunomodulujących (IMiD), inhibitorów proteasomów (IP) oraz leków o innych mechanizmach działania (m.in. daratumumab, deksametazon). Najczęściej stosuje się schematy 2–3 lekowe składające się z kombinacji leków z powyższych grup. Ponadto część pacjentów kwalifikuje się do procedury autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT) lub allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-SCT) [1].

Szczegóły przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

#### 1.4. Interwencja oceniana

Daratumumab to wykazujące działanie przeciwnowotworowe i immunomodulujące ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1κ, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni m.in. komórek nowotworowych MM. Jest lekiem przełomowym, charakteryzującym się zupełnie nowym mechanizmem działania. Może być stosowany w skojarzeniu z różnymi lekami. Obecnie produkt leczniczy DARZALEX® jest wskazany:

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię,
- w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia [1].

Daratumumab uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej:

- w dniu 20 maja 2016 r. (zostało przedłużone 24 kwietnia 2017 r) w postaci roztworu do wlewu dożylnego,
- w dniu 3 czerwca 2020 r. w formie roztworu do wstrzykiwań [1].

W Polsce, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r., produkt leczniczy DARZALEX® w schemacie DVd jest

dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego: B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD–10 C90.0) [2].

## 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [3], w której przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

### Porównanie DRd vs Rd

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane POLLUX [4], w którym porównano bezpośrednio schemat DRd z Rd. W badaniu tym wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność DRd w porównaniu z Rd w odniesieniu do:

- przeżycia wolnego od progresji: HR = 0,44 [0,35; 0,54],
- przeżycia całkowitego: HR = 0,63 [0,42; 0,95] (wartość dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji),

gdzie HR to hazard względny (*hazard ratio*).

### Porównanie DRd vs DVd

Dla porównania DRd oraz DVd, w ramach analizy klinicznej, zidentyfikowano badanie POLLUX (ramię DRd) oraz badanie CASTOR (ramię DVd). Badania te wykazały homogeniczność pod względem metodologicznym (szczegóły w analizie klinicznej [3]). Heterogeniczność porównywanych badań zaobserwowano w zakresie:

- populacji włączonej do badań – mediana uprzednio stosowanych terapii w badaniu POLLUX wynosiła 1, natomiast w badaniu CASTOR mediana ta wynosiła 2, występowały również różnice odnośnie stosowania wcześniejszej terapii (BOR 84% vs 65–66%, LEN 18% vs 36–49%),
- ekspozycji na leczenie – pacjenci z badania POLLUX dłużej stosowali przydzielone schematy leczenia (mediana okresu leczenia dla DRd i Rd: 34,3 mies. vs 16 mies.) w porównaniu z pacjentami z badania CASTOR (mediana okresu leczenia dla DVd 13,4 mies.).

Finalnie w analizie klinicznej porównanie DRd z DVd przedstawiono w postaci porównania bez dostosowania (zestawienie wyników poszczególnych badań).



## Porównanie DRd vs Pd

Dla porównania DRd vs Pd w ramach analizy klinicznej zidentyfikowano badanie POLLUX (ramię DRd) oraz 7 otwartych randomizowanych prób klinicznych (ramię Pd). Między badaniem POLLUX oraz badaniami dla Pd obserwowano duży poziom heterogeniczności w zakresie:

- populacji włączonej do badań – w badaniu POLLUX uczestniczyli pacjenci, których mediana wcześniejszych terapii wynosiła 1, podczas gdy w badaniach dla Pd mediana ta wynosiła od 3 do 5 wcześniejszych linii, najczęściej w poprzednich liniach leczenia pacjenci z badań dla Pd stosowali BOR oraz LEN, natomiast w badaniu POLLUX był to BOR,
- ekspozycji na leczenie – w badaniu POLLUX pacjenci stosowali leczenie DRd przez 34,3 miesiące (wartość mediany), a w badaniach dla Pd wartość ta wynosiła od 5 do 6 miesięcy.

Finalnie w analizie klinicznej porównanie DRd z Pd przedstawiono w postaci porównania bez dostosowania (zestawienie wyników poszczególnych badań).

## Porównanie DRd vs Kd

Ze względu na brak możliwości porównania pośredniego analiza ekonomiczna, zgodnie z metodyką przyjętą w analizie klinicznej, została przeprowadzona w formie analizy kosztów-konsekwencji, ograniczając się do tabelarycznego zestawienia wyników.

## Porównanie DVd vs Vd

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane CASTOR [5], w którym bezpośrednio porównano schemat DVd z Vd. W badaniu tym [REDAKTOWANO] wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność DVd w porównaniu z Vd w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji:

## Porównanie DVd vs Rd

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych porównanie pośrednie DVd względem Rd z korektą charakterystyki wyjściowej populacji, tj. porównanie metodą MAIC (ang. *matching adjusted indirect comparison*). Do porównania wykorzystano indywidualne dane pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, którzy brali udział w badaniach CASTOR (ramię DVd) oraz POLLUX (ramię Rd). Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem wykazały, że terapia DVd przyczyniła się do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z terapią Rd, a różnica ta była istotna statystycznie (wartość  $p = 0,0125$ ).

## Porównanie DVd vs Kd

W ramach analizy klinicznej odnaleziono badanie ENDEAVOR [6], które umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera schematu Kd ze schematem DVd (badanie CASTOR [5]) poprzez wspólną grupę referencyjną Vd.

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego w ramach analizy klinicznej wykazano, że przeżycie wolne od progresji choroby było znamienne statystycznie dłuższe wśród pacjentów leczonych schematem DVd w porównaniu z grupą chorych stosujących schemat Kd:

- HR = 0,58 [0,43; 0,79].

## Wybór metodyki analizy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [7] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. W przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę dla porównania DRd z Rd, DVd z Vd, DVd z Rd oraz DVd z Kd przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Natomiast dla porównań DRd z DVd, DRd z Pd oraz DRd z Kd przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów, a wyniki zdrowotne zostały przedstawione w postaci QALY oraz LY. Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [8].

**Tabela 4.**  
Metodyka analizy dla przeprowadzonych porównań

Porównanie	Metodyka analizy
DRd vs Rd	Analiza użyteczności kosztów
DRd vs DVd	Analiza konsekwencji kosztów
DRd vs Pd	Analiza konsekwencji kosztów
DRd vs Kd	Analiza konsekwencji kosztów
DVd vs Vd	Analiza użyteczności kosztów
DVd vs Rd	Analiza użyteczności kosztów
DVd vs Kd	Analiza użyteczności kosztów

## 2. Metodyka

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną dla porównań DRd vs Rd, DVd vs Vd, DVd vs Rd oraz DVd vs Kd przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model matematyczny, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

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

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

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

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

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

Dla porównań DRd vs Rd i DVd vs Vd istnieją randomizowane próby kliniczne wykazujące wyższość interwencji nad komparatorem (art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej [9]), zatem wobec zapisów rozporządzenia Ministra Zdrowia [8] cena progowa w przypadku tych porównań określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

Dla porównań DVd vs Rd, DVd vs Kd, DRd vs DVd, DRd vs Pd oraz DRd vs Kd w ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości schematu DRd nad schematami DVd oraz Pd (patrz rozdz. 1.5). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [8], w ramach analizy wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty stosowania porównywanych technologii są sobie równe.

W rozporządzeniu Ministra Zdrowia nie sprecyzowano, jakie koszty technologii powinny zostać zrównane, zatem w obliczeniach jako odpowiedni sposób wyznaczenia kosztu technologii przyjęto współczynnik CUR, który uwzględnia również efekty zdrowotne – wówczas wyznaczona cena progowa oznacza cenę, przy której koszt uzyskania określonego jednostkowego efektu zdrowotnego dla ocenianej interwencji i komparatora jest równy.

W przypadku porównania DVd vs Rd istnieje wiarygodne porównanie pośrednie przeprowadzone przy zastosowaniu techniki MAIC, wobec czego w przypadku tego porównania wyznaczono również wartość ICUR oraz cenę progową wyznaczoną względem ICUR.

Analizę ekonomiczną dla porównań DRd vs DVd, DRd vs Pd oraz DRd vs Kd przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów. Obliczenia dla tych porównań przeprowadzono w dwóch wariantach. W wariantcie I wyznaczono koszt terapii dla leczonego pacjenta w zadanym czasie terapii, a przedstawione wyniki dotyczyły wyłącznie kosztów leczenia (analiza kosztów). W wariantcie II dla ramienia Pd obliczenia przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim z uwzględnieniem średnich czasów odnośnie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu trwania terapii, natomiast dla schematu DRd oraz schematu DVd wykorzystano wyniki przeprowadzonego modelowania. W scenariuszu tym oszacowano zarówno wyniki dotyczące kosztów terapii, jak i uzyskanych efektów zdrowotnych, a także wyznaczone na ich podstawie współczynniki CUR. Ze względu na dużą

heterogeniczność badań pomiędzy badaniami dla interwencji ocenianej (DRd), a badaniami dla komparatorów (Dvd Pd oraz Kd) nie wyznaczono wyników inkrementalnych.

## 2.2. Struktura modelu

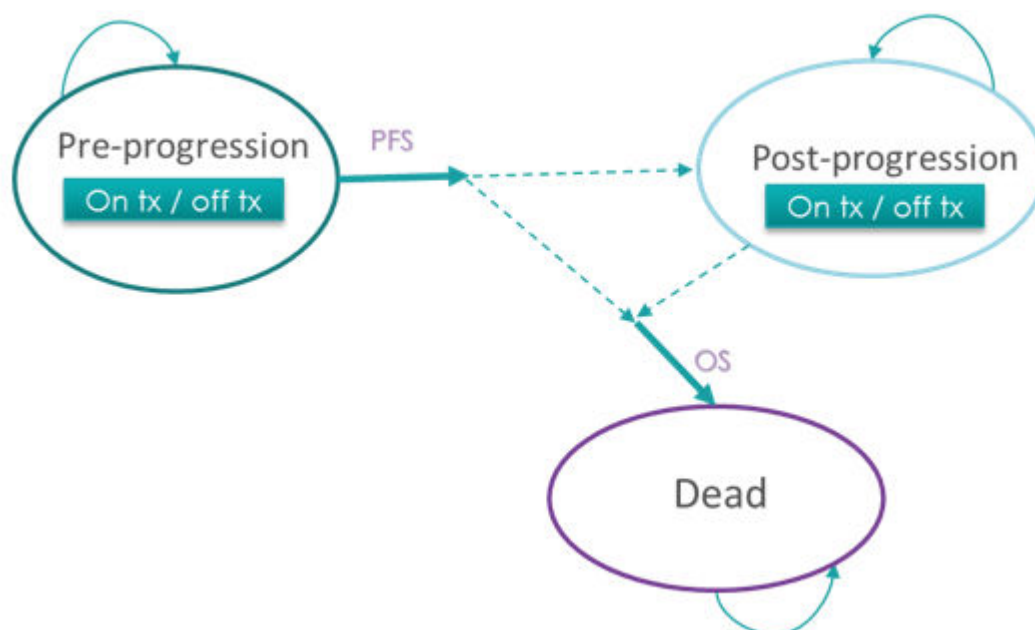
Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego (*Daratumumab rrMM CEM v4.0\_IA3* [10]). Model ten skonstruowano jako model typu *partitioned survival model*, w ramach którego obszar pod krzywymi przeżycia wykorzystywany jest do obliczenia skumulowanych lat życia i QALY. Struktura modelu bazuje na stanach zdrowia odzwierciedlających naturalny przebieg MM.

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

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

Strukturę modelu przedstawia poniższy rysunek (Rysunek 1).

Rysunek 1.  
Struktura modelu



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

Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień i została wybrana tak, aby odpowiadała częstości podania ocenianego leku oraz komparatorów.

Pacjenci kwalifikujący się do leczenia wchodzą do modelu w stanie „przed progresją” i rozpoczynają leczenie. Pacjenci z progresją choroby, którzy nie zmarli podczas pierwszej modelowanej linii leczenia przechodzą do stanu zdrowia „po progresji” i mogą otrzymywać kolejne terapie. Pacjenci mogą umrzeć w dowolnym momencie w modelu.

W celu modelowania czasu przebywania pacjenta w stanach „przed progresją”, „po progresji” lub „zgon”, uwzględniono krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). W celu określenia statusu leczenia w stanie „przed progresją” wykorzystano krzywe czasu trwania terapii (TTD, *time to treatment discontinuation*). Status leczenia po progresji określono poprzez uwzględnienie odsetka pacjentów wchodzących do stanu „po progresji” w każdym cyklu i zaaplikowanie krzywych czasu trwania terapii oraz czasu do progresji dla kolejnych linii.

W modelu *partitioned survival* skuteczność leczenia w odniesieniu do PFS nie wpływa bezpośrednio na OS. Ponadto skuteczność kolejnych linii leczenia jest zawarta w danych dotyczących OS, podczas gdy ich koszt należy oddzielnie oszacować.

Do każdego stanu zdrowia przypisano koszty i użyteczności. Użyteczności określono zgodnie ze statusem progresji choroby. Dane dotyczące kosztów i użyteczności zsumowano odpowiednio dla ramienia interwencji i komparatora, co umożliwiło wyznaczenie całkowitych efektów zdrowotnych w kosztach i efektach zdrowotnych dla interwencji ocenianej i komparatora, a także odpowiednich wyników inkrementalnych.

### 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (MM, ang. *multiple myeloma*), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

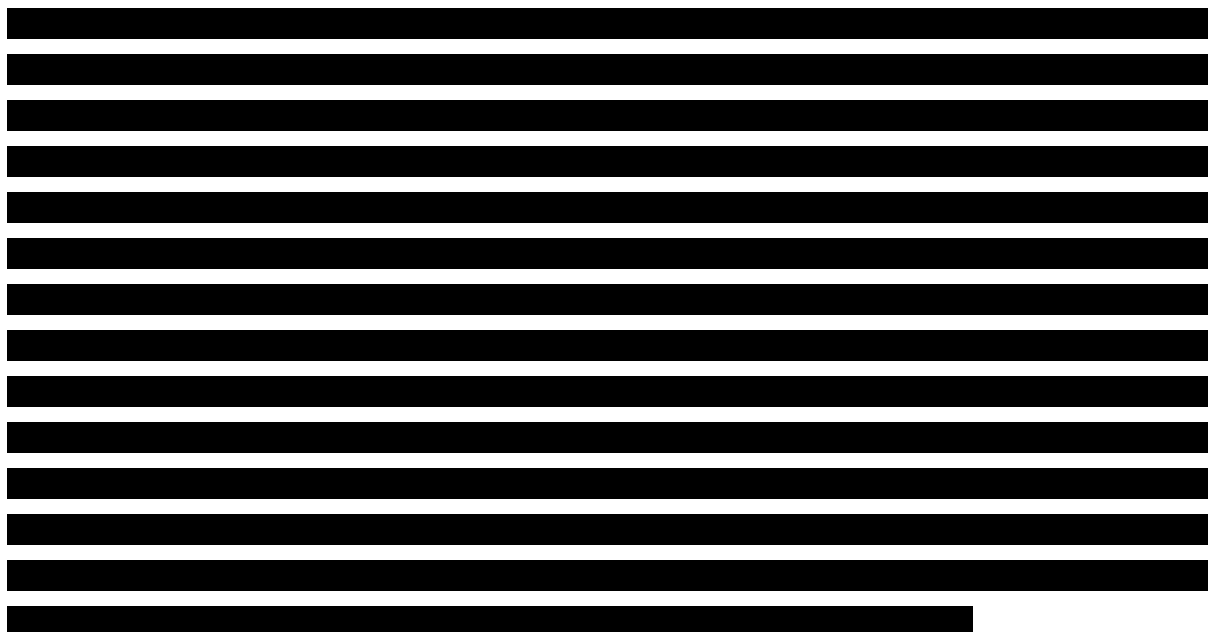
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 2.4. Porównywane interwencje

W analizie przeprowadzono następujące porównania:

- schematu DRd ze schematem Rd, schematem DVd, schematem Pd oraz schematem Kd,



Wnioskowana interwencja obejmuje schemat DRd oraz DVd, w ramach których podanie daratumumabu będzie mogło mieć formę wlewu dożylnego (DARA IV, opakowania 1 fiol. 5 ml. oraz 1 fiol. 20 ml.) lub wstrzyknięcia podskórnego (DARA SC, opakowanie 1800 mg).

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1]. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.5.

## 2.5. Perspektywa analizy

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

Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są koszty DEX stosowanego w ramach porównywanych schematów oraz w schematach kolejnych linii i koszty niektórych leków stosowanych w kolejnych liniach oraz w ramach najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. *best supportive care*).

Uwzględnione koszty pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów NFZ ponoszonych na leczenie analizowanej jednostki chorobowej i w związku z tym wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki należy uznać jako wyniki dodatkowe.

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnim.

Dożywotni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [2].

W ramach analizy wrażliwości, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] przetestowano krótszy horyzont czasowy. Jako scenariusz alternatywny przyjęto horyzont równy 5 lat.

Analizę konsekwencji kosztów przeprowadzono w dwóch wariantach: rocznym horyzoncie czasowym oraz dożywotnim horyzoncie czasowym (rozumianym jako średni czas przeżycia całkowitego) określonym na podstawie wyników modelu (schematy DRd, DVd oraz Kd) i badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej (schemat Pd).

## 2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki badań uwzględnionych w analizie klinicznej [3]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*).

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.1 i 3.1.8.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdziale 3.4 oraz w aneksie (rozdz. A.3).



## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

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

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.

[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]

## 2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy użyteczności kosztów przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [11] oraz rozporządzeniem

Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [8].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT, przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

W przypadku gdy horyzont czasowy analizy konsekwencji kosztów przekracza 1 rok w obliczeniach uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów. W wariantcie, w którym horyzont czasowy analizy konsekwencji kosztów jest równy 1 rok, dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów w obliczeniach nie zostało uwzględnione.

## 2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie, pomimo względnie krótkiej długości cyklu wynoszącej 1 tydzień, uwzględniono korektę połowy cyklu. Podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [11].

## 2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia wersji 2.0 analizy wynosi 166 758 zł [12].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

## 2.13. Analiza wrażliwości

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

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (166 758 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla parametrów masy ciała i powierzchni ciała, intensywności dawkowania, spadków użyteczności przyjęto rozkład normalny, jako dobrze reprezentujący zmienne o wartościach skupionych symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami; przyjęcie takiego rozkładu pozwala na łączne modelowanie współczynników regresji z uwzględnieniem współzależności między nimi;
- dla odsetków, proporcji, użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty.

## **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- efektywności interwencji,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów LEN,
- charakterystyk początkowych pacjentów,
- odsetka pacjentów stosujących DARA SC w DRd i DVd jako interwencji ocenianej,
- kosztu terapii w kolejnych liniach leczenia.

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

## 3. Dane źródłowe

### 3.1. Charakterystyka populacji

W analizie uwzględniono następujące charakterystyki początkowe pacjentów:

- wiek, odsetek mężczyzn (w celu określenia śmiertelności naturalnej pacjentów),
- masę ciała, powierzchnię ciała (w celu określenia wielkości dawek leków uwzględnionych w analizie).

Dane odnośnie wieku, płci i średniej masy ciała obliczono jako średnią ważoną wartość z badania POLLUX [4], badania CASTOR [5] oraz badania COLUMBA [13]. Dane odnośnie średniej powierzchni ciała przyjęto na podstawie analizy weryfikacyjnej dla panobinostat (w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym) [14]. W celu określenia wpływu przyjętych założeń w zakresie masy i powierzchni ciała na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości dla tych parametrów. Dla parametru dotyczącego powierzchni ciała przyjęto zakres zmienności równy  $\pm 10\%$ . Natomiast dla parametru dotyczącego masy ciała w analizie wrażliwości przetestowano wartość tylko z badania POLLUX [4] (wariant minimalny) oraz tylko z badania CASTOR [5] (wariant maksymalny).

Wartości przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
Charakterystyki populacji

Parametr	Wariant	Wartość	Źródło danych
<b>Wiek</b>	Analiza podstawowa	65 lata	Średnia ważona z badań POLLUX [4], CASTOR [5] i COLUMBA [13]
<b>Odsetek mężczyzn</b>	Analiza podstawowa	57,0%	
	Analiza podstawowa	75,07	
<b>Masa ciała [kg]</b>	Analiza wrażliwości (scenariusz MC1)	73,62	POLLUX [4]
	Analiza wrażliwości (scenariusz MC2)	77,69	CASTOR [5]
<b>Powierzchnia ciała [m<sup>2</sup>]</b>	Analiza podstawowa	1,71	AWA panobinostat [14]
	Analiza wrażliwości (scenariusz PC1)	1,54	Wartość podstawowa -10%
	Analiza wrażliwości (scenariusz PC2)	1,88	Wartość podstawowa +10%

AWA – analiza weryfikacyjna

### 3.1. Efektywność interwencji

W przypadku porównania schematów DRd i Rd skuteczność schematów w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, a także czas trwania terapii określono na podstawie

wyników badania POLLUX [4]. W przypadku porównania schematów DVd i Vd skuteczność określono na podstawie wyników badania CASTOR [5]. Dla porównania DVd z Rd wykorzystano wyniki przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego z dostosowaniem typu MAIC [3]. Porównania DRd z DVd, Pd i Kd polegały na zestawieniu wyników odnalezionych badań (dla tych porównań przeprowadzono analizę kosztów konsekwencji).

Ekstrapolacja danych na potrzeby modelu polegała na dopasowaniu do krzywych Kapłana-Meiera modeli parametrycznych zgodnie z rekomendacjami NICE w zakresie ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia (*NICE Decision Support Unit*) [15]. Podczas modelowania OS i PFS testowano 6 rozkładów parametrycznych:

- Weibulla,
- wykładniczy,
- log-normalny,
- log-logistyczny,
- Gompertza,
- uogólniony gamma.

W celu wyboru najlepiej dopasowanych krzywych przeprowadzono ocenę dopasowania modelu za pomocą kryterium Akaike (AIC) i Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC). Dodatkowo dokonano wizualnej oceny wiarygodności dopasowania i rozważono prawdopodobieństwo kliniczne ekstrapolowanych wyników.

### 3.1.1. Porównanie DRd vs Rd ( )

Efektywność DRd i Rd w zakresie krzywych OS i PFS zaczerpnięto z modelu oryginalnego, gdzie analiza przeżycia bazowała na danych surowych pacjentów z badania POLLUX. Metodyka zastosowana w celu oszacowania skuteczności DRd i Rd została dokładnie opisana w ramach raportu technicznego dołączonego do modelu globalnego [16].

Dopasowanie funkcji parametrycznych zostało przeprowadzone przez autorów oryginalnego modelu. Funkcje parametryczne zostały ocenione pod kątem dopasowania z wykorzystaniem kryterium AIC i BIC. Niskie wartości AIC i BIC wskazują na lepsze dopasowanie funkcji parametrycznej do danych rzeczywistych.

### 3.1.1.1. Przeżycie całkowite

Prawdopodobieństwo przeżycia w wykorzystanym modelu zostało określone na podstawie wyników badania POLLUX poprzez dopasowanie funkcji parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera. Dopasowanie przeprowadzono osobno dla obu ramion (Rd i DRd) zgodnie z podejściem przyjętym w oryginalnym modelu [16].

W poniższej tabeli (Tabela 6) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych.

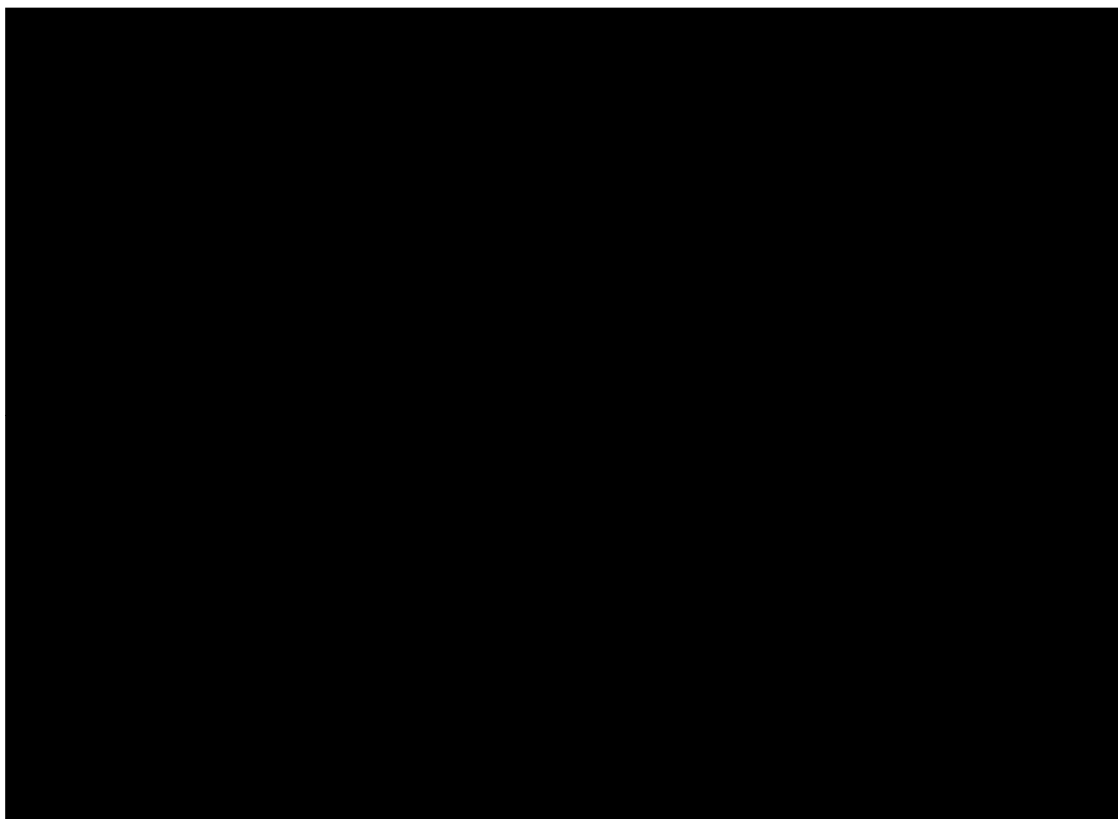
**Tabela 6.**  
**OS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla Rd i DRd**



Na poniższych wykresach zestawiono dopasowane krzywe parametryczne (Wykres 1, Wykres 2).

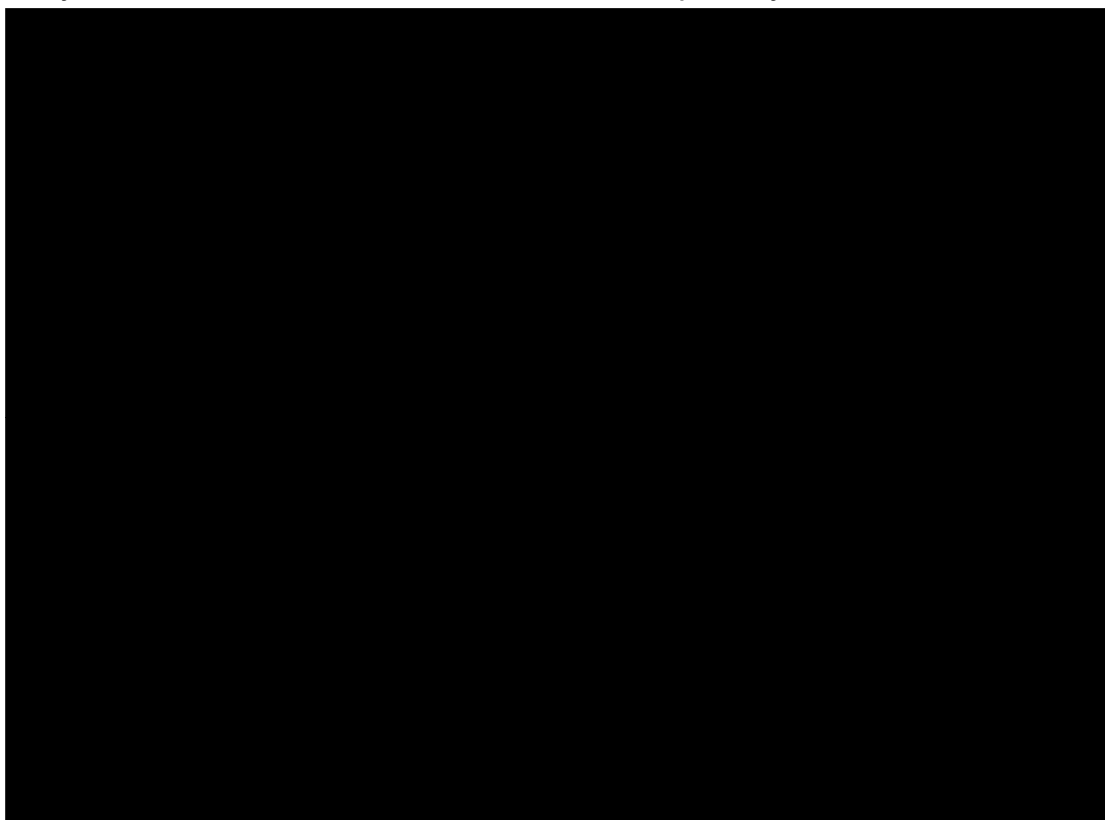
**Wykres 1.**

**Przeżycie całkowite z badania POLLUX dla schematu DRd wraz z dopasowanymi rozkładami**



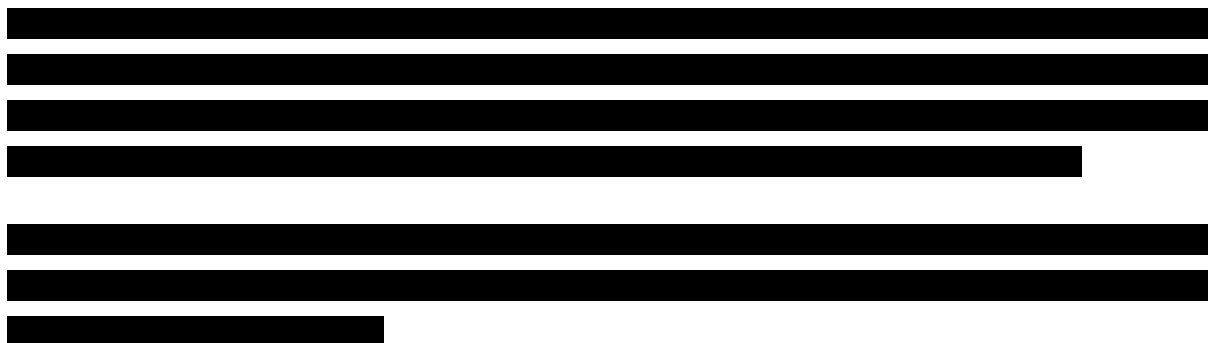
**Wykres 2.**

**Przeżycie całkowite z badania POLLUX dla schematu Rd wraz z dopasowanymi rozkładami**



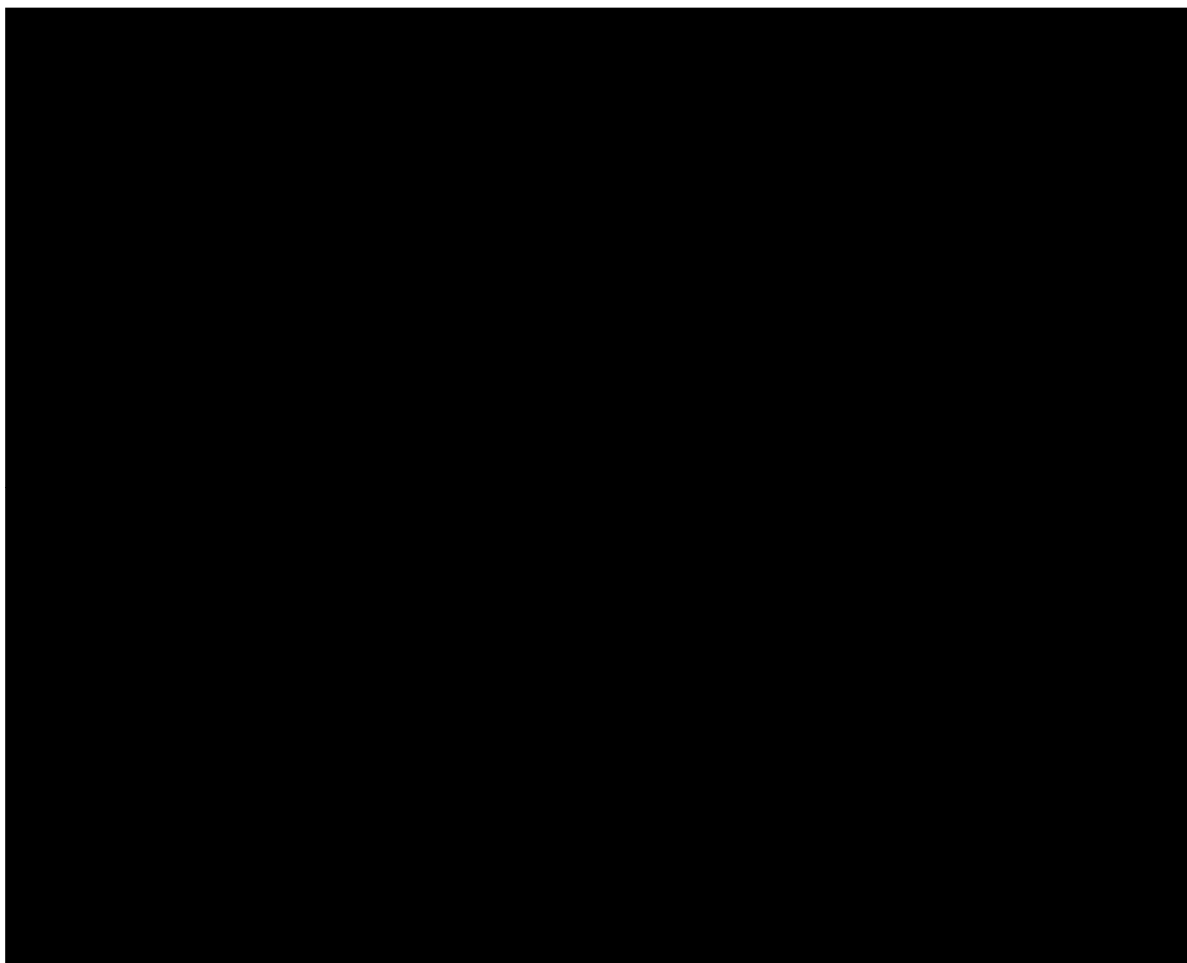


Wszystkie funkcje parametryczne dla schematu Rd i DRd dobrze pasowały do danych rzeczywistych w okresie trwania badania, na co wskazują zarówno kryteria statystyczne, jak i ocena wizualna. Dopasowane krzywe znacząco różnią się w zakresie długoterminowej prognozy przeżycia.



W celu weryfikacji poprawności ekstrapolacji OS przy pomocy wybranych krzywych podjęto próbę zestawienia krzywych z badania POLLUX z wynikami innych badań. W wyniku niesystematycznego przeszukania zidentyfikowano kilka badań raportujących wyniki dla schematu Rd. Na podstawie wyników odnalezionych badań porównano krzywe OS z badania POLLUX z krzywymi z innych badań dla Rd. Na poniższym wykresie (Wykres 3) zestawiono krzywe dla pełnych populacji z porównywanych badań (populacje ITT).

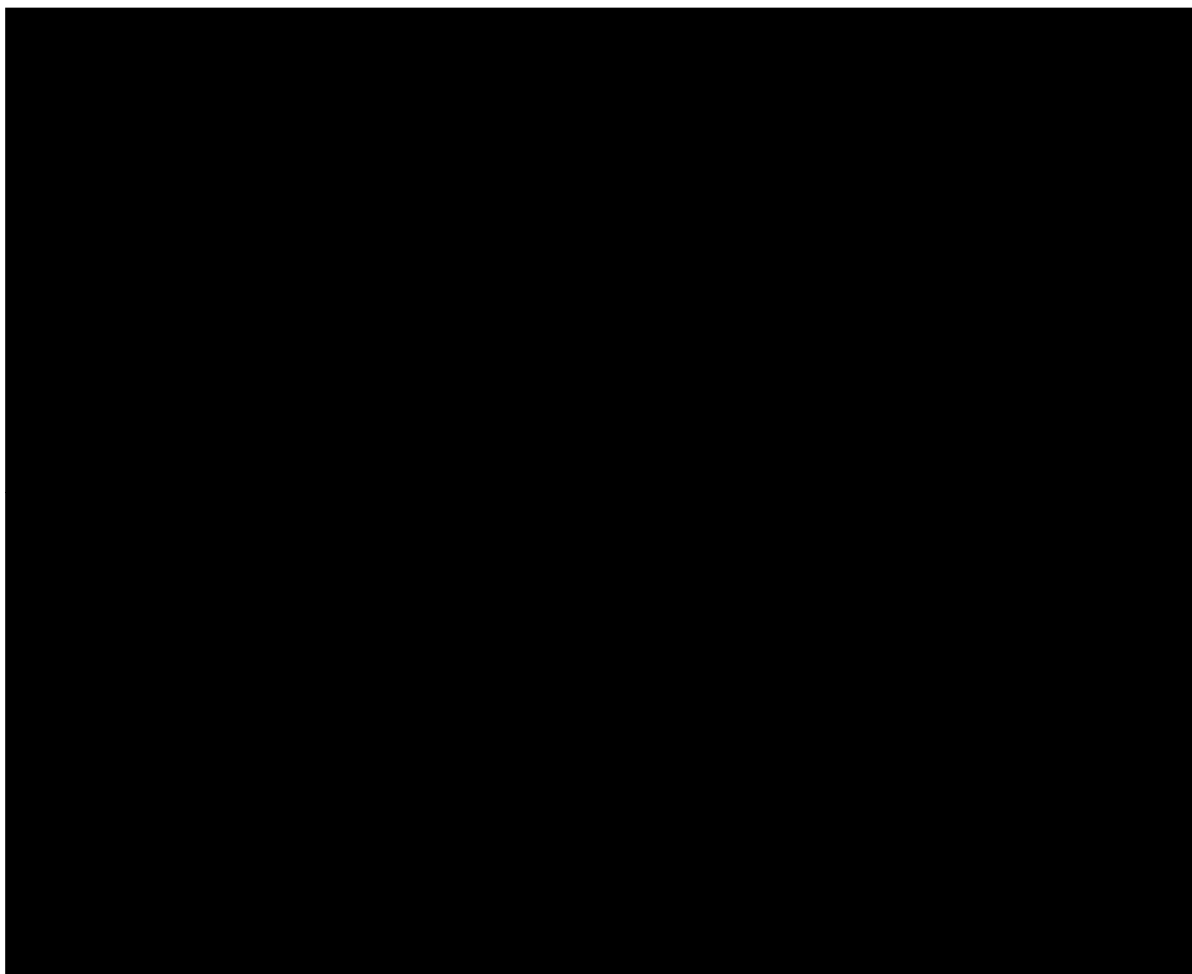
**Wykres 3.**  
**Porównanie prognoz OS dla Rd z danymi zewnętrznymi**



Na podstawie przedstawionego zestawienia można wnioskować, że przeżycie całkowite pacjentów stosujących schemat Rd jest wyższe w badaniu POLLUX niż w innych zidentyfikowanych badaniach dla opornego / nawrotowego MM, co wynika najprawdopodobniej z dostępności bardziej skutecznych terapii w ramach kolejnych linii leczenia w badaniu POLLUX. W szczególności, zgodnie z danymi z badania POLLUX, 46% pacjentów po Rd zastosowało w kolejnej linii DARA w monoterapii, a 32% schemat Pd. W innych zidentyfikowanych badaniach nie było możliwości zastosowania DARA w ramach kolejnej linii, natomiast skuteczne schematy oparte na POM lub karfilzomibie były stosowane jedynie u niewielkiej grupy pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED]

**Wykres 4.**  
**Porównanie prognoz OS dla Rd z danymi zewnętrznymi, rozkład wykładniczy zmodyfikowany**



W poniższej tabeli (Tabela 7) zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywych OS oraz testowane scenariusze w ramach analizy wrażliwości dla schematów DRd i Rd.

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

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

### 3.1.1.2. Przeżycie wolne od progresji

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w wykorzystanym modelu zostało określone na podstawie wyników badania POLLUX poprzez dopasowanie funkcji parametrycznych do krzywych

Kapłana-Meiera. Dopasowanie przeprowadzono osobno dla obu ramion (Rd i DRd) zgodnie z podejściem przyjętym w oryginalnym modelu [16].

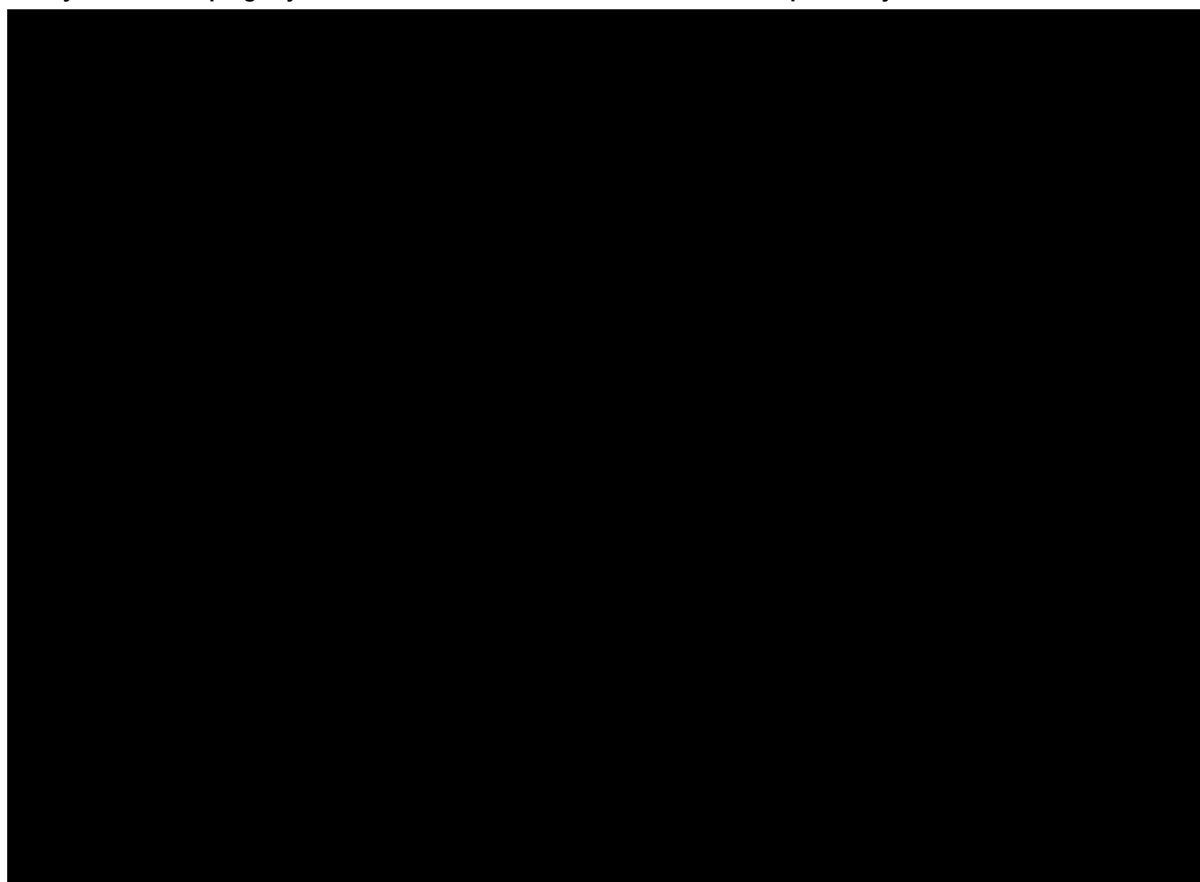
W poniższej tabeli (Tabela 8) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych.

**Tabela 8.**  
**PFS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla Rd i DRd**

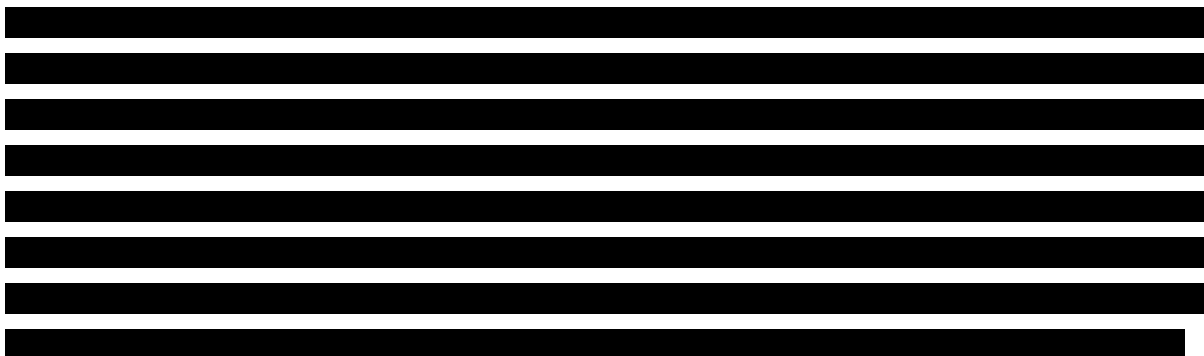
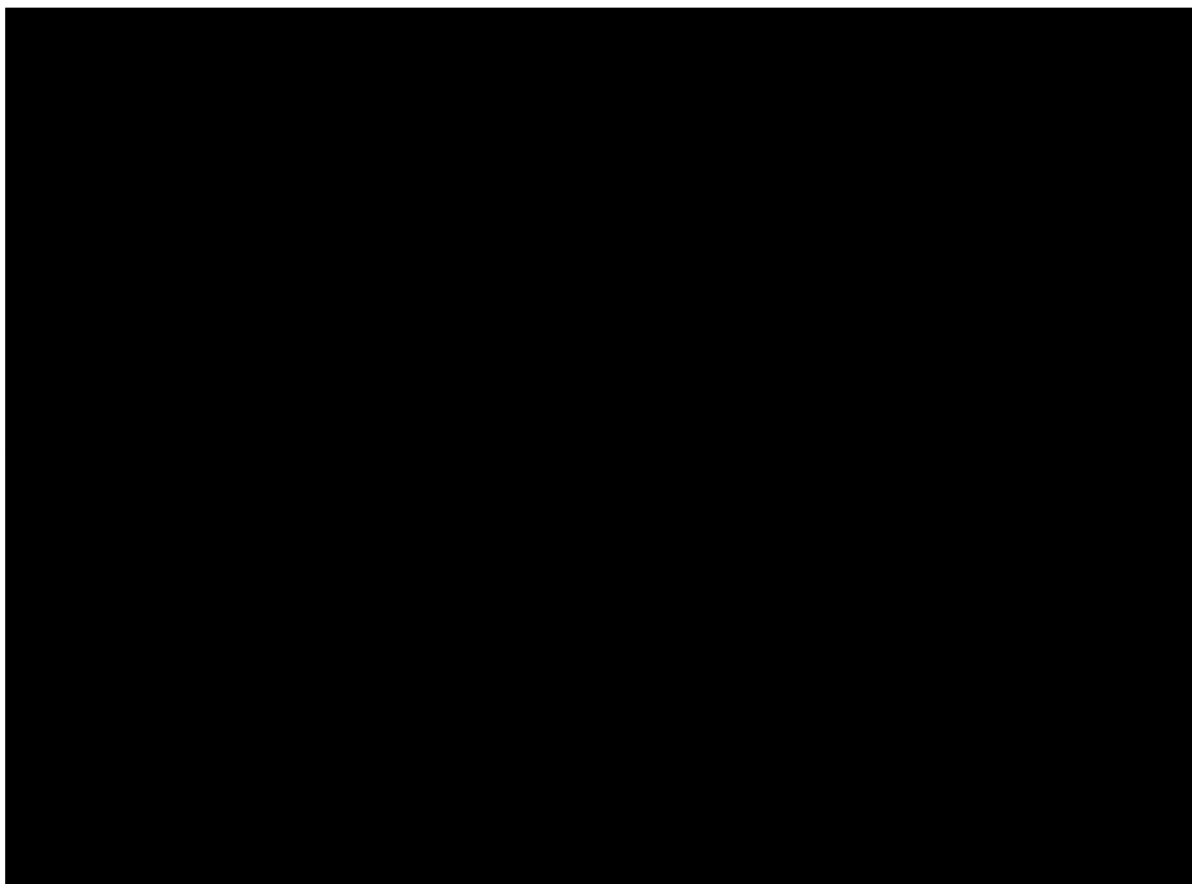


Na poniższych wykresach zestawiono dopasowane krzywe parametryczne (Wykres 5, Wykres 6).

**Wykres 5.**  
**Przeżycie wolne od progresji z badania POLLUX dla schematu DRd wraz z dopasowanymi rozkładami**



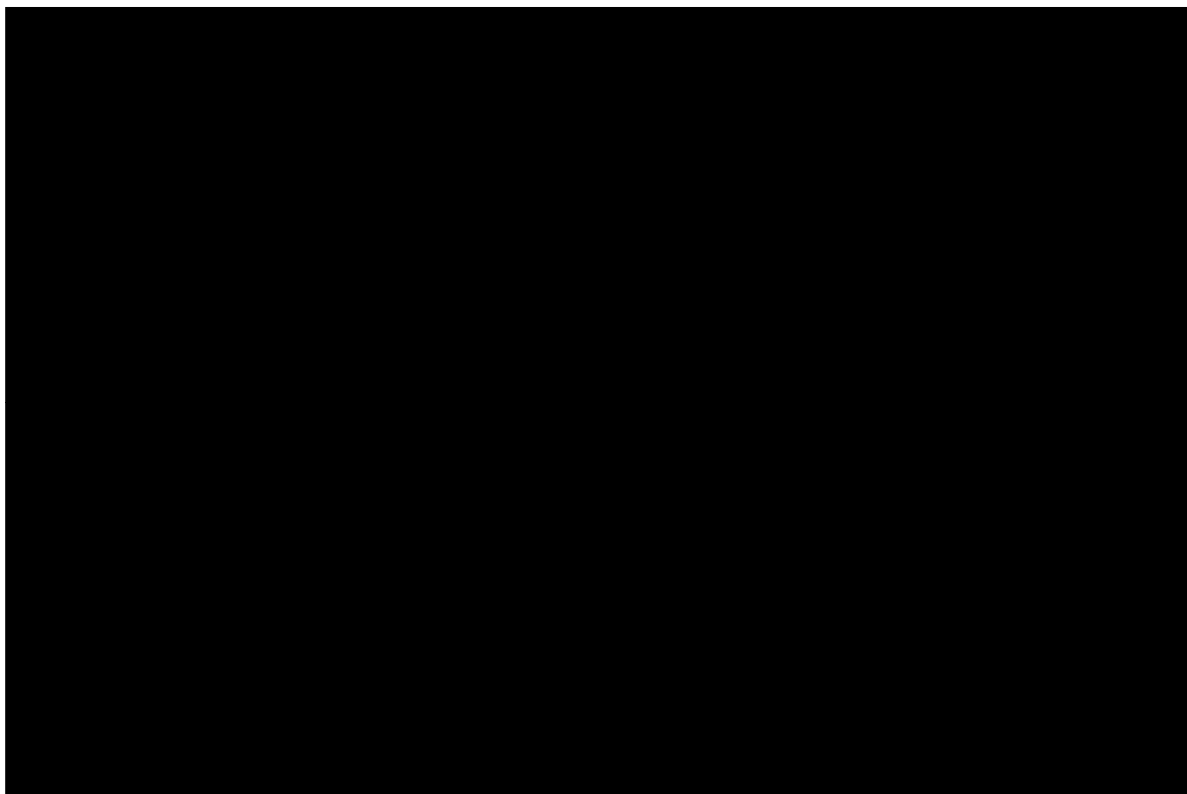
**Wykres 6.**  
**Przeżycie całkowite z badania POLLUX dla schematu Rd wraz z dopasowanymi rozkładami**



Powyższe dopasowanie zostało przeprowadzone na podstawie danych dostępnych w modelu otrzymanym od Zamawiającego (tj. na podstawie danych z medianą obserwacji 25,4 mies.). Aktualnie najnowsze opublikowane dane odnośnie PFS dotyczą znacznie dłuższego okresu obserwacji (mediana obserwacji 54,8 mies.). Zatem w celu weryfikacji poprawności przeprowadzonej ekstrapolacji PFS na podstawie danych z modelu zestawiono dopasowane krzywe parametryczne z najnowszą opublikowaną krzywą PFS [17] (Wykres 7, Wykres 8).

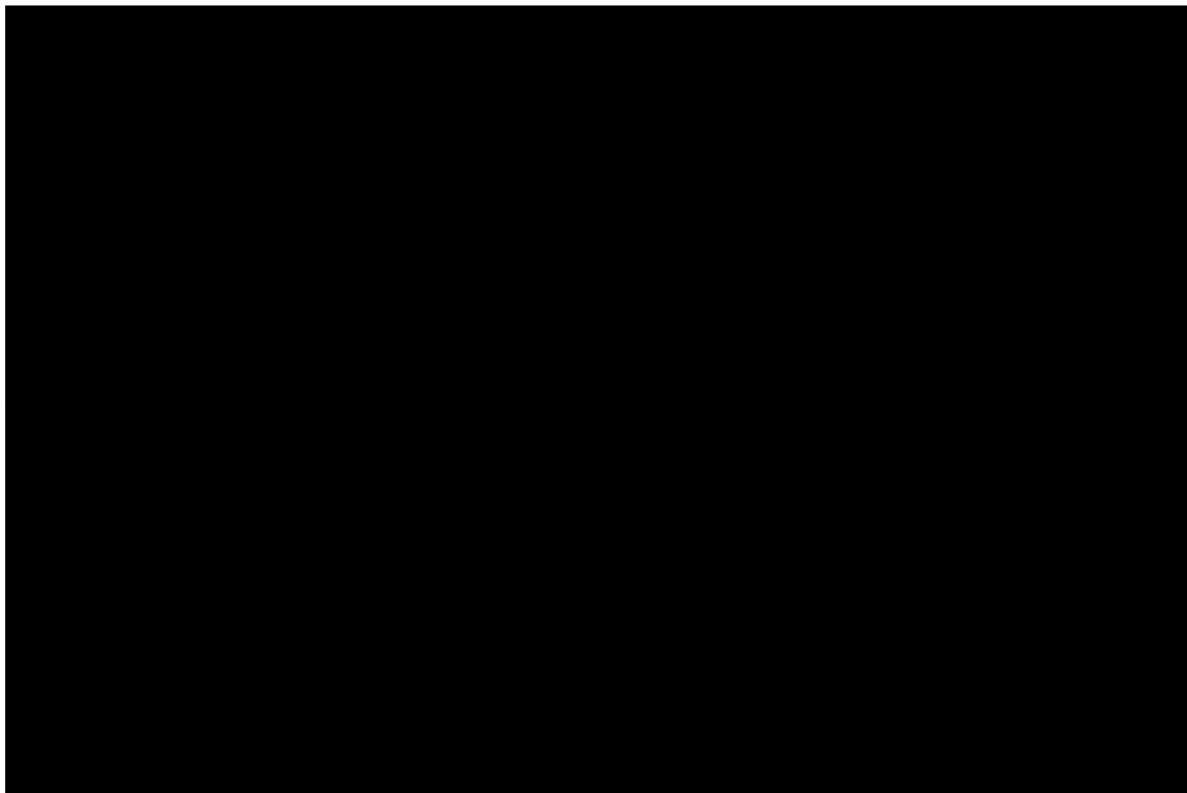
**Wykres 7.**

**Dopasowane rozkłady na podstawie danych z modelu oryginalnego (mediana obserwacji 25,4 mies.) oraz krzywa PFS (mediana obserwacji 54,8 mies.) - DRd**



**Wykres 8.**

**Dopasowane rozkłady na podstawie danych z modelu oryginalnego (mediana obserwacji 25,4 mies.) oraz krzywa PFS (mediana obserwacji 54,8 mies.) - Rd**



Na podstawie powyższych wykresów można stwierdzić, że krzywe wybrane do obliczeń na podstawie krótszych danych (mediana obserwacji 25,4 mies.) zarówno dla schematu DRd, jak i Rd, są dobrze dopasowane również do nowszych danych (mediana obserwacji 54,8 mies.).

Dodatkowo dane zaprezentowane w analizie klinicznej w kolejnych okresach obserwacji wskazują, że mediana PFS utrzymuje się na stałym poziomie w przypadku obu schematów (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów z MM – dane z analizy klinicznej [3]

Mediana OB. [mies.]	DRd		Rd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]
13,5	286	NR [NE]	283	18,4 mies. [13,9; NE]
17,3 <sup>a</sup>	286	NR	283	17,5 mies. [bd]
25,4 <sup>b</sup>	286	NR	283	17,5 mies. [bd]
44,3 <sup>c</sup>	286	44,5 mies. [34,1; NE]	283	17,5 mies. 13,9; 20,8]
51,3 <sup>d</sup>	286	45,8 mies. [bd]	283	17,5 mies. [bd]
54,8 <sup>e</sup>	286	45,0 mies. [bd]	283	17,5 mies. [bd]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Zatem, mając na uwadze powyższe, rozkłady modelujące przeżycie bez progresji choroby wybrane do obliczeń na podstawie danych z modelu oryginalnego są odpowiednie również do nowszych danych odnośnie przeżycie bez progresji choroby.

W poniższej tabeli (Tabela 10) zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywych PFS oraz testowane scenariusze w ramach analizy wrażliwości dla schematów DRd i Rd.

**Tabela 10.**  
Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla PFS dla DRd i Rd – podsumowanie założeń

DRd		Rd	
Typ krzywej	Opis	Typ krzywej	Opis
1	...	1	...
2	...	2	...
3	...	3	...
4	...	4	...

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

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

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

- przy uwzględnieniu stałego tygodniowego odsetka zgonów wśród zdarzeń PFS z badania POLLUX, wynoszącego █████ szacuje się odsetek pacjentów przechodzących do stanu „po progresji” zgodnie z równaniem:

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

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

- przy uwzględnieniu stałego tygodniowego prawdopodobieństwa zgonu w stanie „przed progresją” w badaniu POLLUX, wynoszącego █████ szacuje się odsetek pacjentów przechodzących do stanu „po progresji” zgodnie z równaniem:

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

gdzie  $NewPPS_n$  oznacza nowych pacjentów w stanie „po progresji” w cyklu  $n$ ,  $PFS_n$  oznacza pacjentów w stanie „przed progresją” w cyklu  $n$ , natomiast  $ProbDeathPFS$  oznacza prawdopodobieństwo zgonu w stanie PFS.

W analizie podstawowej wykorzystano drugie podejście, przy wykorzystaniu odsetka zgonu w stanie „przed progresją”. Stałe prawdopodobieństwo zgonu można traktować jako odzwierciedlenie śmiertelności ogólnej, która niekoniecznie jest bezpośrednio związana z MM.

Alternatywnie w analizie wrażliwości wykorzystano drugie zaimplementowane w analizie podejście, wykorzystujące odsetek zgonów wśród zdarzeń PFS (scenariusz Mort-1).

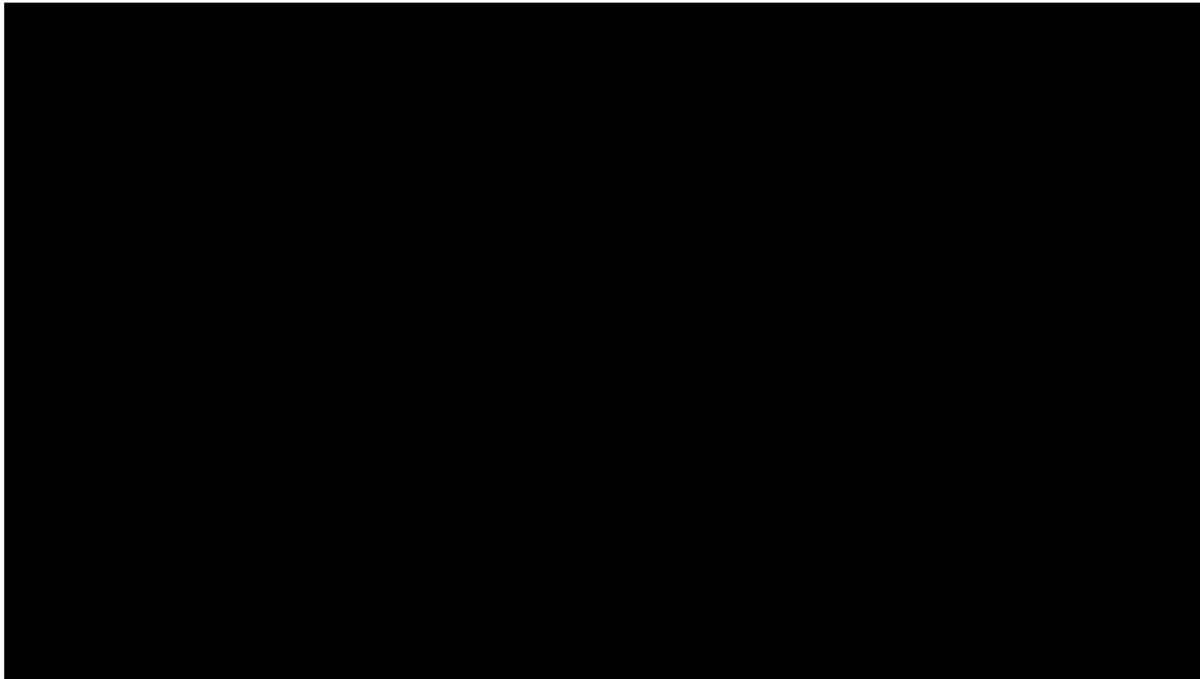
#### 3.1.1.4. Czas trwania terapii

Czas trwania leczenia modelowano zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, gdzie dane z badania POLLUX modelowano █████ (statystycznie najlepsze dopasowanie, szczegóły w raporcie technicznym do modelu [16]).

Dopasowane krzywe zestawiono na poniższym wykresie (Wykres 9).



**Wykres 9.**  
**TTD – krzywe dla DRd i Rd**



**3.1.2. Porównanie DVd vs Vd ( )**

Efektywność DVd i Vd w zakresie krzywych OS i PFS zaczerpnięto z modelu oryginalnego, gdzie analiza przeżycia bazowała na danych surowych pacjentów z badania CASTOR. Metodyka zastosowana w celu oszacowania skuteczności DVd i Vd została dokładnie opisana w ramach raportu technicznego dołączonego do modelu globalnego [16].

**3.1.2.1. Przeżycie całkowite**

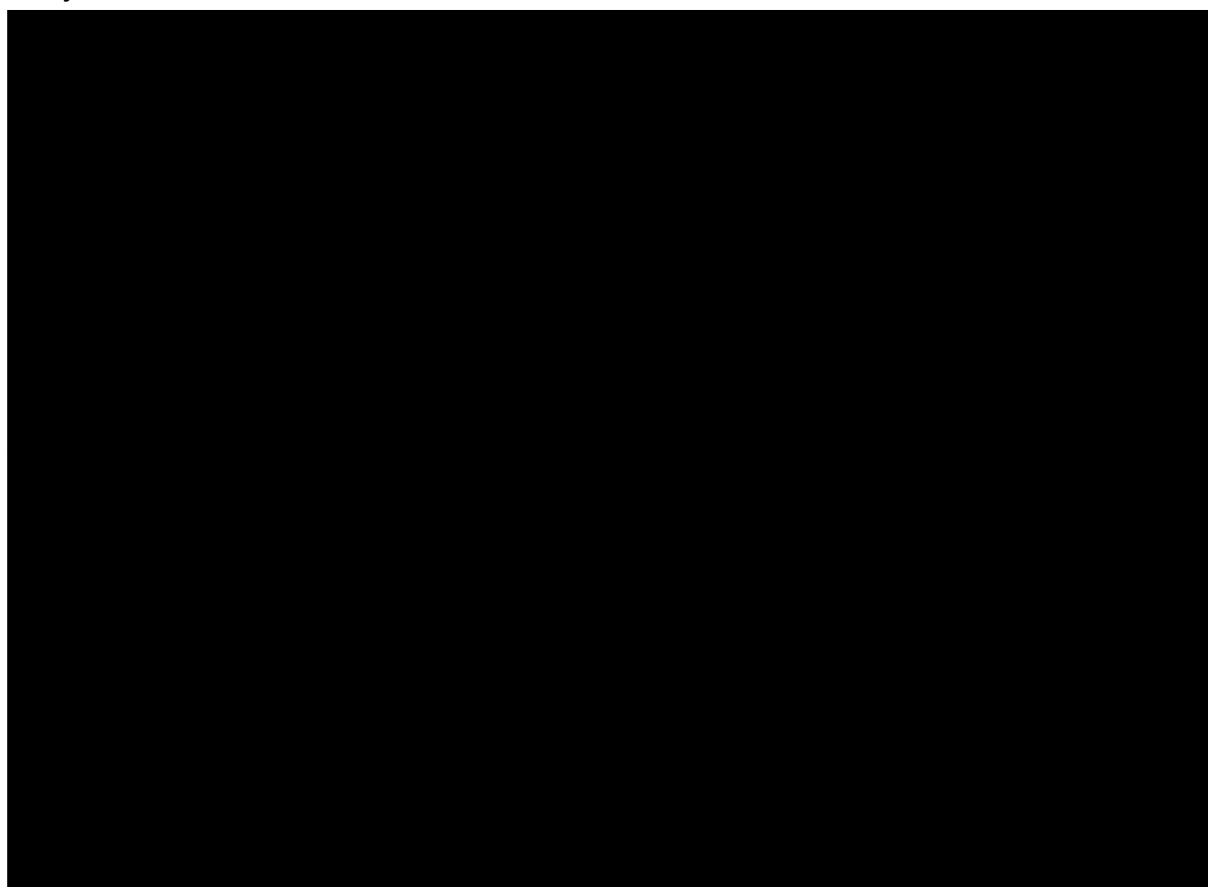
Prawdopodobieństwo przeżycia w wykorzystanym modelu zostało określone na podstawie wyników badania CASTOR przez dopasowanie funkcji parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera. Dopasowanie przeprowadzono osobno dla obu ramion (Vd i DVd) zgodnie z podejściem przyjętym w oryginalnym modelu.

W poniższej tabeli (Tabela 11) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych.

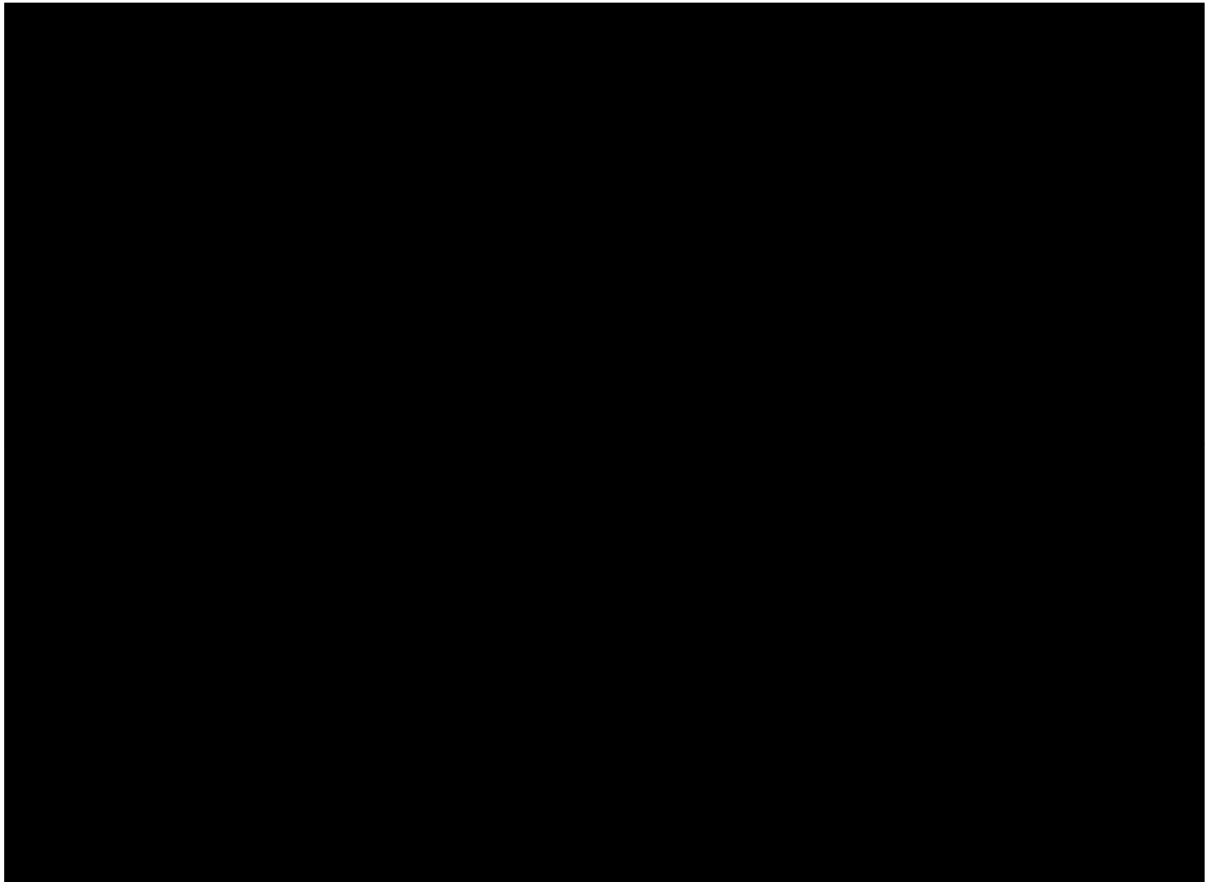
**Tabela 11.**  
**OS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla Vd i DVd**

Na poniższych wykresach zestawiono dopasowane krzywe parametryczne (Wykres 10, Wykres 11).

**Wykres 10.**  
Przeżycie całkowite dla schematu DVd



**Wykres 11.**  
**Przeżycie całkowite dla schematu Vd**



[Redacted text block]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli (Tabela 12) zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywych OS oraz testowane scenariusze w ramach analizy wrażliwości dla schematów DVd i Vd.

**Tabela 12.**  
**Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla OS dla DVd i Vd – podsumowanie założeń**



### 3.1.2.2. Przeżycie wolne od progresji

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w wykorzystanym modelu zostało określone na podstawie wyników badania CASTOR poprzez dopasowanie funkcji parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera. Dopasowanie przeprowadzono osobno dla obu ramion (Vd i DVd) zgodnie z podejściem przyjętym w oryginalnym modelu [16].

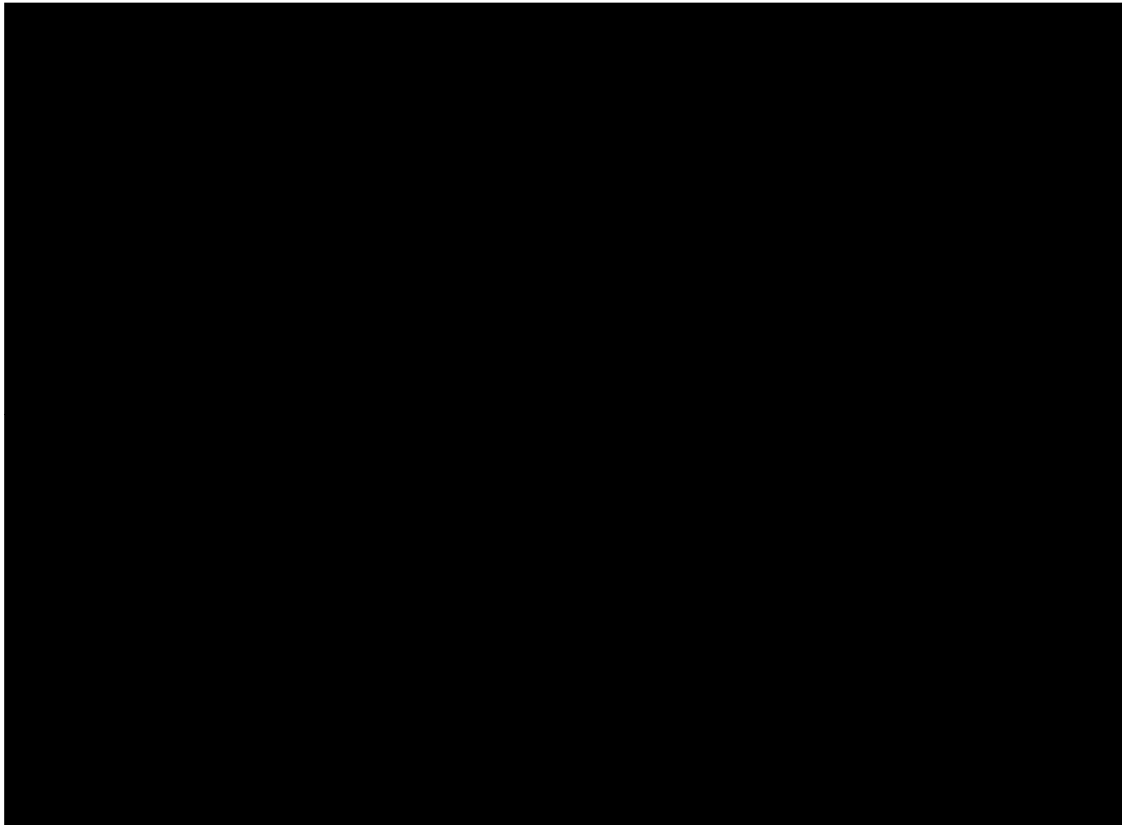
W poniższej tabeli (Tabela 13) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych.

**Tabela 13.**  
**PFS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla DVd i Vd**

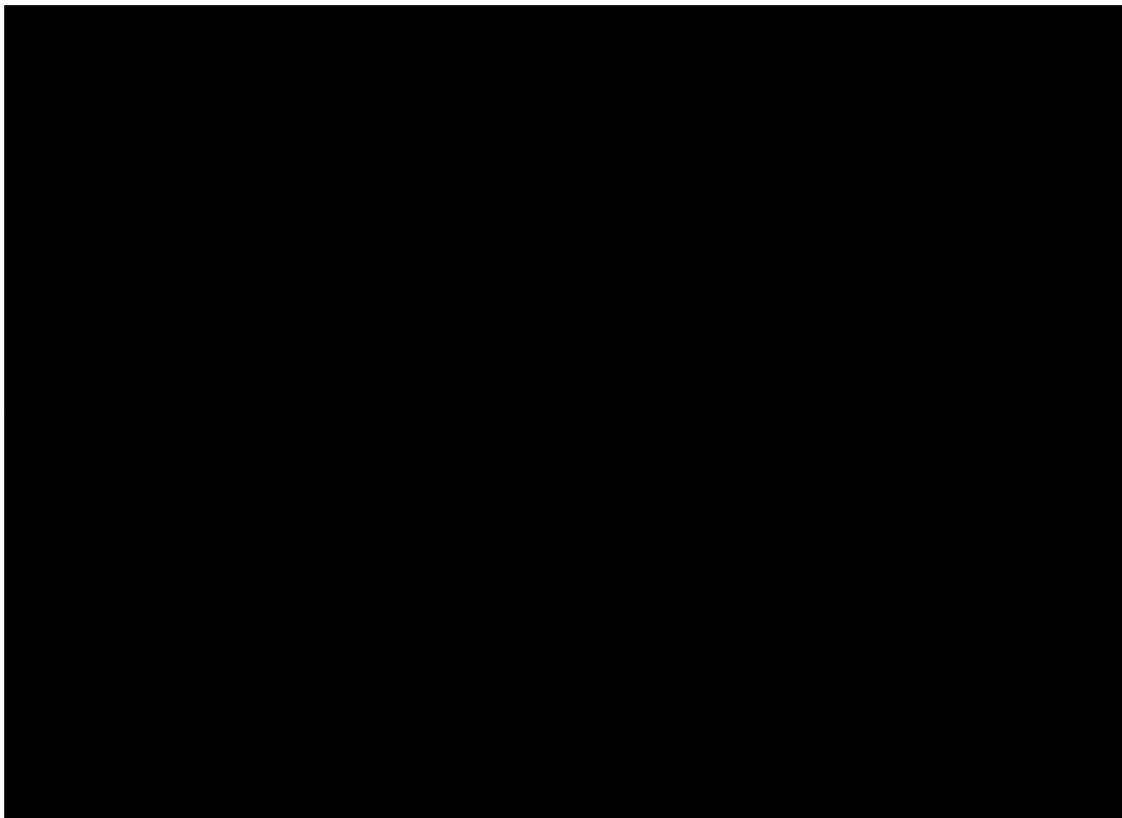


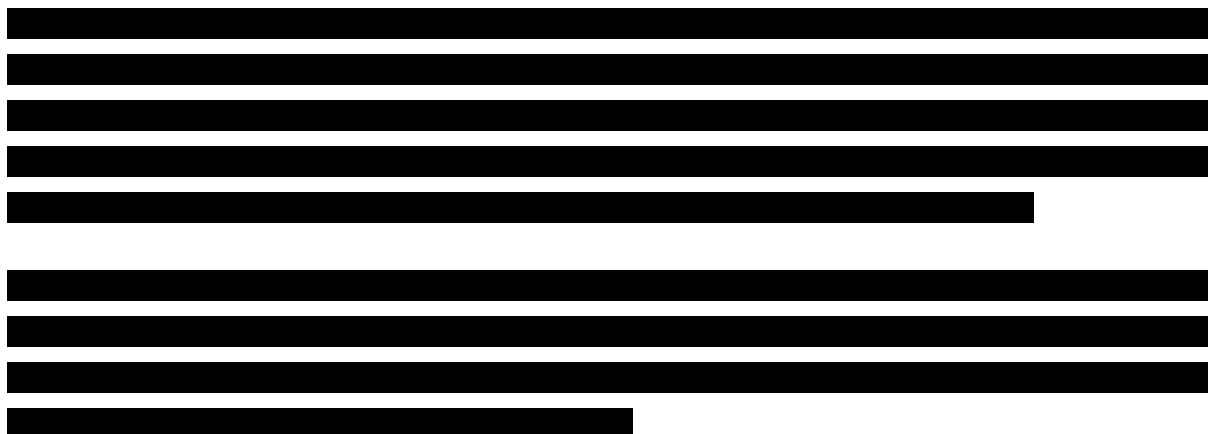
Na poniższych wykresach zestawiono dopasowane krzywe parametryczne (Wykres 12, Wykres 13).

**Wykres 12.**  
**Przeżycie wolne od progresji dla schematu DVd**



**Wykres 13.**  
**Przeżycie wolne od progresji dla schematu Vd**

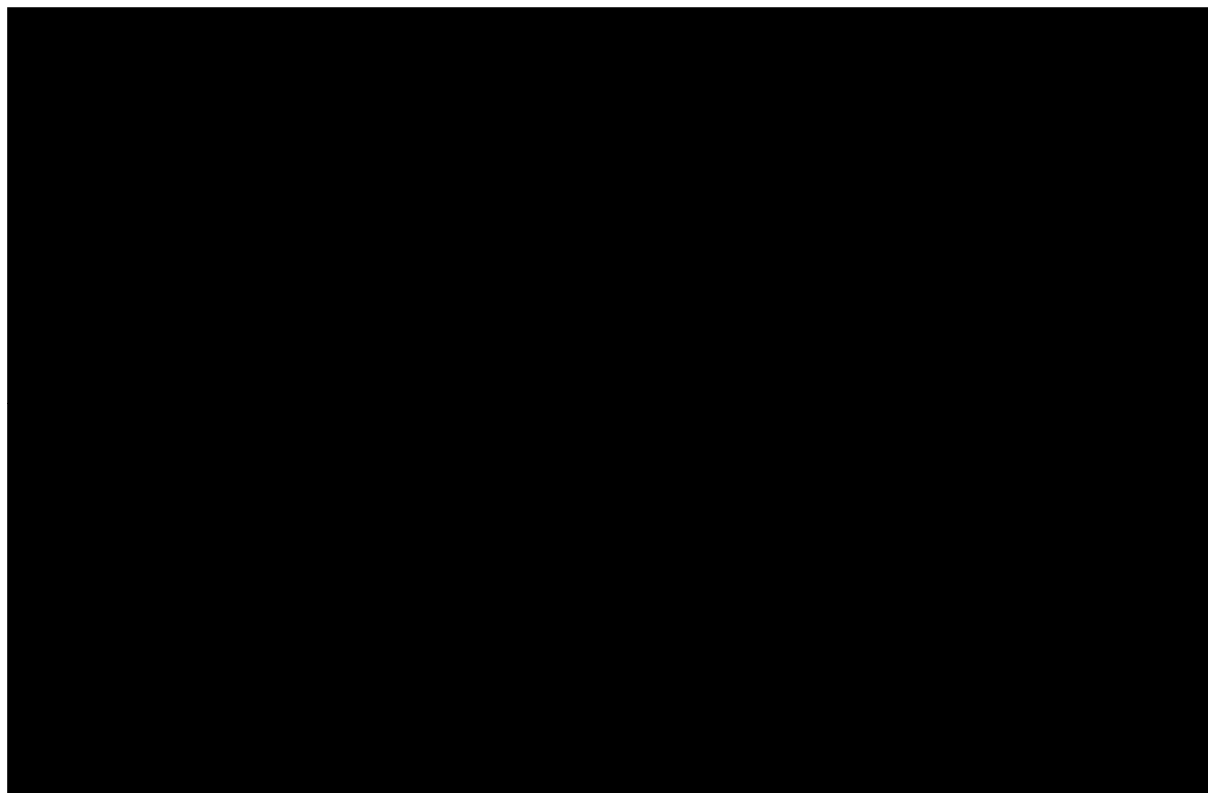




Powyższe dopasowanie zostało przeprowadzone na podstawie danych dostępnych w modelu otrzymanym od Zamawiającego (tj. na podstawie danych z medianą obserwacji 19,4 mies.). Aktualnie najnowsze opublikowane dane odnośnie PFS dotyczą znacznie dłuższego okresu obserwacji (mediana obserwacji 50,2 mies.). Zatem w celu weryfikacji poprawności przeprowadzonej ekstrapolacji PFS na podstawie danych z modelu zestawiono dopasowane krzywe parametryczne z najnowszą opublikowaną krzywą PFS [18] (Wykres 14, Wykres 15).

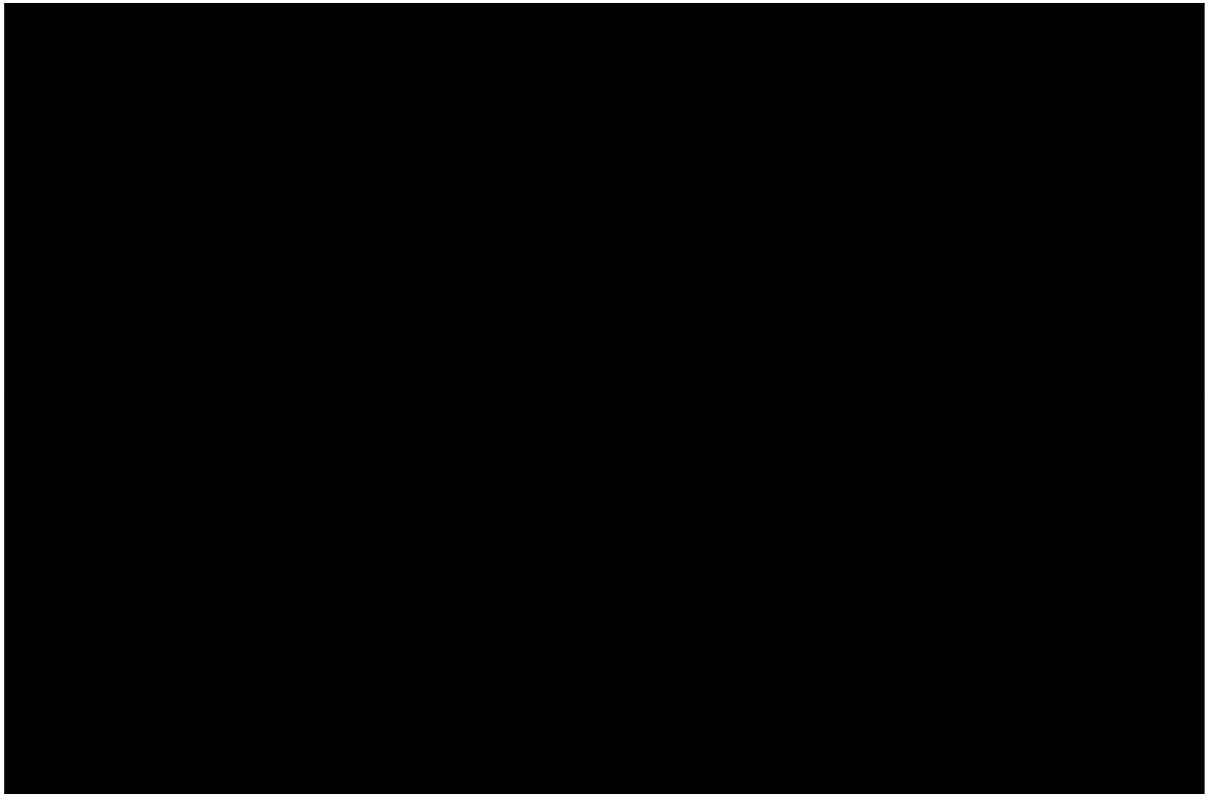
**Wykres 14.**

**Dopasowane rozkłady na podstawie danych z modelu oryginalnego (mediana obserwacji 19,4 mies.) oraz krzywa PFS (mediana obserwacji 50,2 mies.) - DVd**



**Wykres 15.**

**Dopasowane rozkłady na podstawie danych z modelu oryginalnego (mediana obserwacji 19,4 mies.) oraz krzywa PFS (mediana obserwacji 50,2 mies.) - Vd**



Na podstawie powyższych wykresów można stwierdzić, że krzywe wybrane do obliczeń na podstawie krótszych danych (mediana obserwacji 19,4 mies.) są dobrze dopasowane również do nowszych danych (mediana obserwacji 50,2 mies.).

[Redacted text block]

Dane zaprezentowane w analizie klinicznej w kolejnych okresach obserwacji wskazują, że mediana PFS utrzymuje się na stałym poziomie w przypadku obu schematów (Tabela 14).

**Tabela 14.**

**Przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów z MM – dane z analizy klinicznej [3]**

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

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Zatem, mając na uwadze powyższe, rozkłady modelujące przeżycie bez progresji choroby wybrane do obliczeń na podstawie danych z modelu oryginalnego są odpowiednie również do nowszych danych odnośnie przeżycie bez progresji choroby.

W poniższej tabeli (Tabela 15) zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywych PFS oraz testowane scenariusze w ramach analizy wrażliwości dla schematów DVd i Vd.

**Tabela 15.**  
Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla PFS dla DVd i Vd – podsumowanie założeń



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

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

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

- przy uwzględnieniu stałego tygodniowego odsetka zgonów wśród zdarzeń PFS z badania CASTOR, wynoszącego █████ szacuje się odsetek pacjentów przechodzących do stanu „po progresji” zgodnie z równaniem:

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

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

- przy uwzględnieniu stałego tygodniowego prawdopodobieństwa zgonu w stanie „przed progresją” w badaniu CASTOR, wynoszącego █████ szacuje się odsetek pacjentów przechodzących do stanu „po progresji” zgodnie z równaniem:

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



gdzie  $NewPFS_n$  oznacza nowych pacjentów w stanie „po progresji” w cyklu  $n$ ,  $PFS_n$  oznacza pacjentów w stanie „przed progresją” w cyklu  $n$ , natomiast  $ProbDeathPFS$  oznacza prawdopodobieństwo zgonu w stanie PFS.

W analizie podstawowej wykorzystano drugie podejście, przy wykorzystaniu odsetka zgonu w stanie „przed progresją”. Stałe prawdopodobieństwo zgonu można traktować jako odzwierciedlenie śmiertelności ogólnej, która niekoniecznie jest bezpośrednio związana z MM.

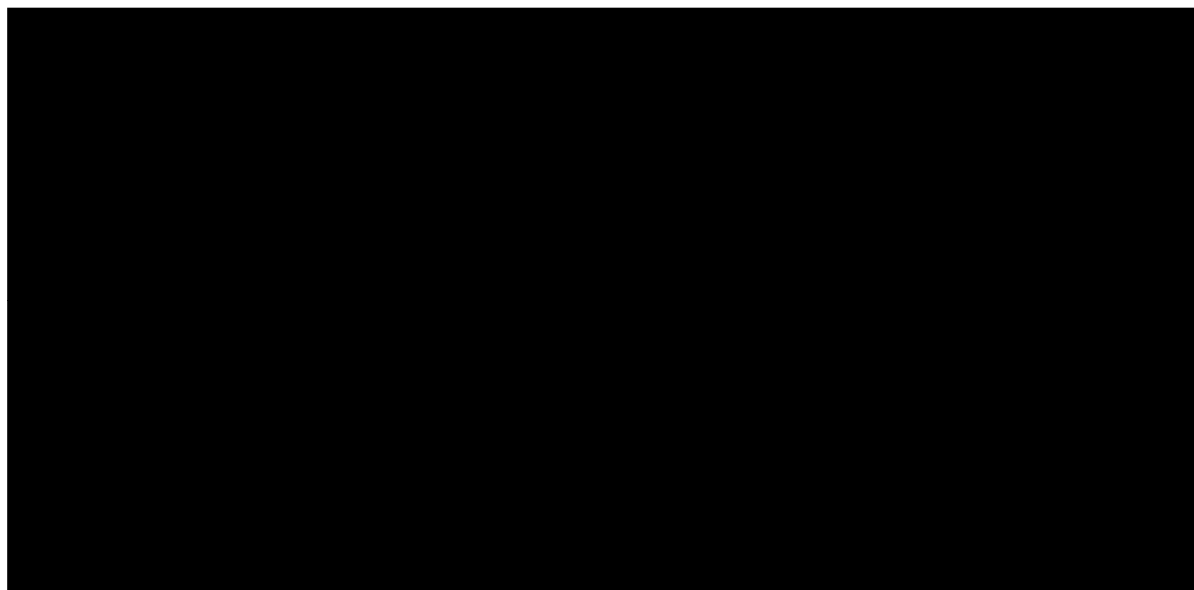
Alternatywnie w analizie wrażliwości wykorzystano drugie zaimplementowane w analizie podejście, wykorzystujące odsetek zgonów wśród zdarzeń PFS (scenariusz Mort-2).

#### 3.1.2.4. Czas trwania terapii

Czas trwania leczenia modelowano zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, gdzie dane z badania CASTOR modelowano [redacted] (statystycznie najlepsze dopasowanie, szczegóły w raporcie technicznym do modelu [16]).

Dopasowane krzywe zestawiono na poniższym wykresie (Wykres 16).

**Wykres 16.**  
TTD – krzywe dla DVd i Vd



#### 3.1.3. DVd vs Vd ([redacted])

Efektywność schematu DVd w zakresie krzywych OS i PFS w populacji pacjentów [redacted] [redacted] zaczerpnięto z modelu oryginalnego, gdzie analiza przeżycia bazowała na danych surowych pacjentów z badania CASTOR. Metodyka zastosowana w celu oszacowania skuteczności DVd i Vd została dokładnie opisana w ramach raportu technicznego dołączonego do modelu globalnego [16].

### 3.1.3.1. Przeżycie całkowite

Prawdopodobieństwo przeżycia w wykorzystanym modelu zostało określone na podstawie wyników badania CASTOR [REDACTED] poprzez dopasowanie funkcji parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera. Dopasowanie przeprowadzono osobno dla obu ramion (Vd i DVd) zgodnie z podejściem przyjętym w oryginalnym modelu.

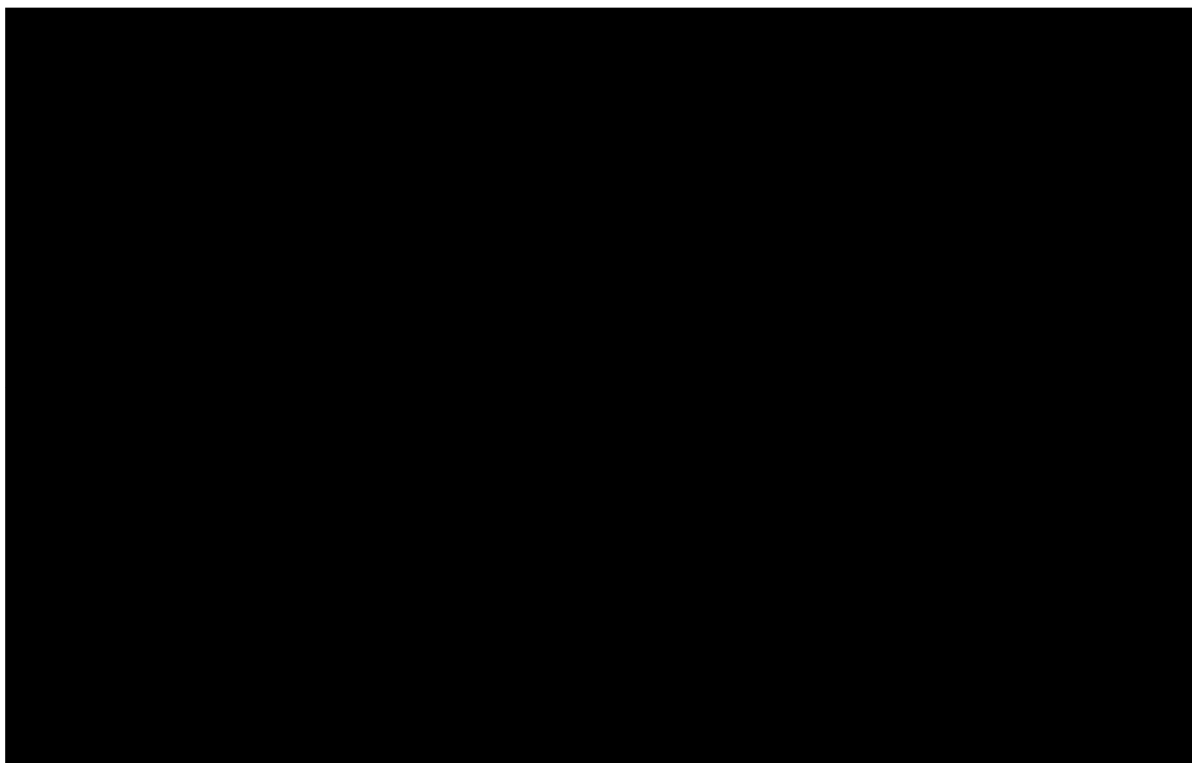
W poniższej tabeli (Tabela 11) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych.

**Tabela 16.**  
**OS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla Vd i DVd**

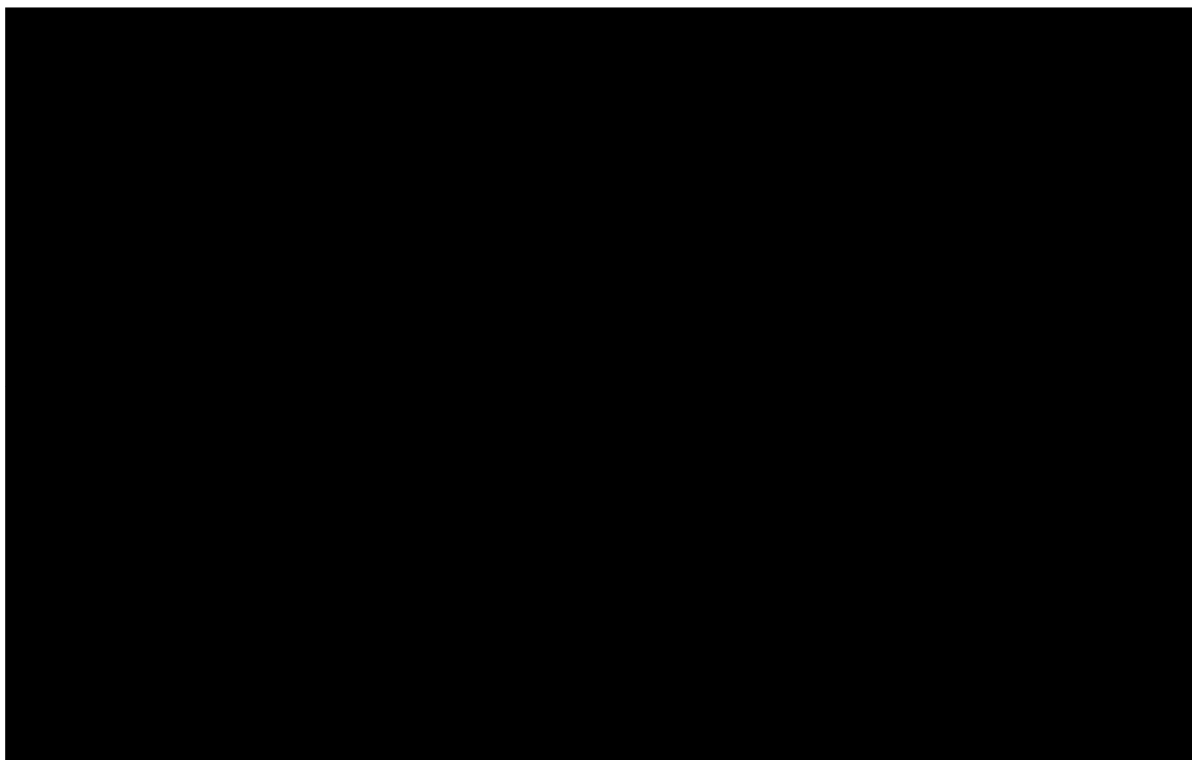
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Na poniższych wykresach zestawiono dopasowane krzywe parametryczne (Wykres 17, Wykres 18).

**Wykres 17.**  
**Przeżycie całkowite dla schematu DVd**



**Wykres 18.**  
**Przeżycie całkowite dla schematu Vd**



[REDACTED]

W poniższej tabeli (Tabela 17) zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywych OS oraz testowane scenariusze w ramach analizy wrażliwości dla schematów DVd i Vd.

**Tabela 17.**  
Typy krzywych przyjętych dla OS dla DVd i Vd – podsumowanie założeń

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

### 3.1.3.2. Przeżycie wolne od progresji

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w wykorzystanym modelu zostało określone na podstawie wyników badania CASTOR poprzez dopasowanie funkcji parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera. Dopasowanie przeprowadzono osobno dla obu ramion (Vd i DVd) zgodnie z podejściem przyjętym w oryginalnym modelu [16].

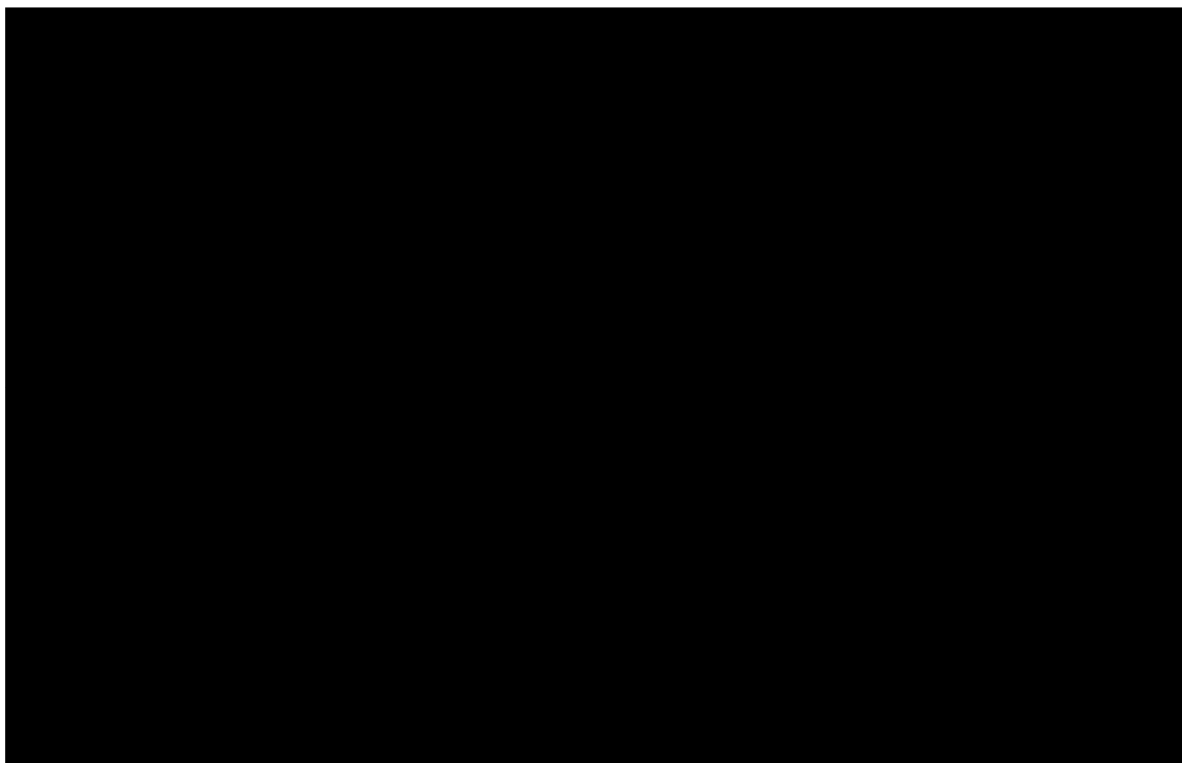
W poniższej tabeli (Tabela 13) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych.

**Tabela 18.**  
PFS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla DVd i Vd

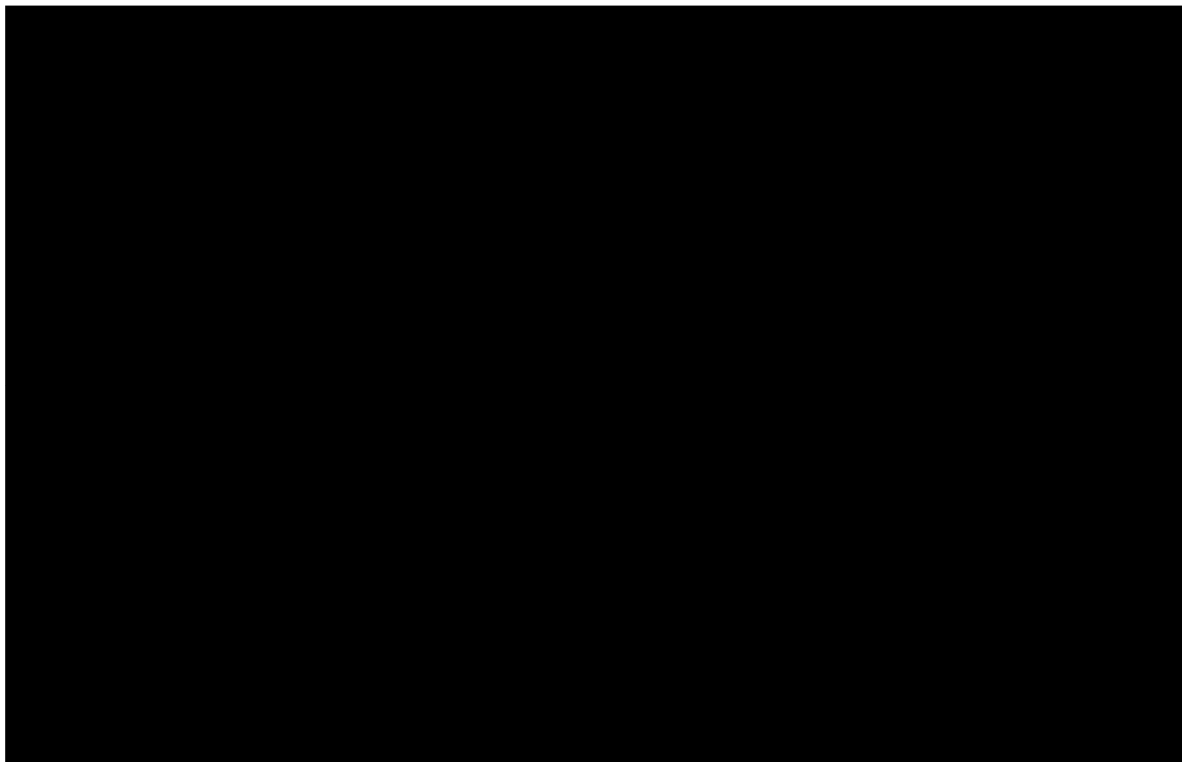
[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]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

Na poniższych wykresach zestawiono dopasowane krzywe parametryczne (Wykres 19, Wykres 20).

**Wykres 19.**  
**Przeżycie wolne od progresji dla schematu DVd**



**Wykres 20.**  
**Przeżycie wolne od progresji dla schematu Vd**



[Redacted text block]

W poniższej tabeli (Tabela 15) zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywych PFS oraz testowane scenariusze w ramach analizy wrażliwości dla schematów DVd i Vd.

**Tabela 19.**  
**Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla PFS dla DVd i Vd – podsumowanie założeń**



**3.1.3.3. Prawdopodobieństwo zgonu w stanie „przed progresją”**

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

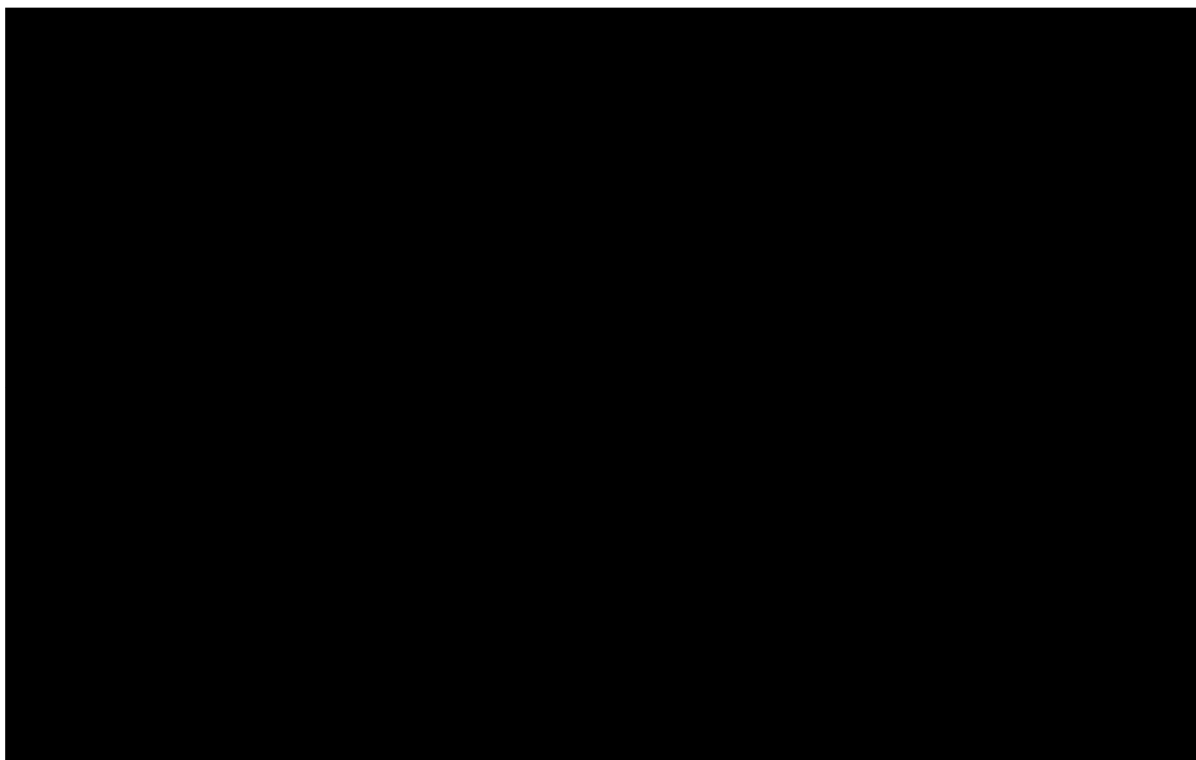
[Redacted text block]

**3.1.3.4. Czas trwania terapii**

[Redacted text block]

Dopasowane krzywe zestawiono na poniższym wykresie.

**Wykres 21.**  
**TTD – krzywe dla DVd i Vd**



**3.1.4. Porównanie DVd z Rd ( )**

Dla porównania DVd z Rd wykorzystano wyniki przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego z dostosowaniem typu MAIC opublikowanego w postaci doniesienia konferencyjnego [3]. Do porównania wykorzystano indywidualne dane pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, którzy brali udział w badaniu CASTOR (ramię DVd) oraz badaniu POLLUX (ramię DRd).

**3.1.4.1. Przeżycie wolne od progresji**

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem wykazały, że terapia DVd przyczyniła się do wydłużenia czasu wolnego od progresji u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM w porównaniu z terapią Rd, a różnica ta była istotna statystycznie (wartość  $p = 0,0125$  dla PFS).

**Tabela 20.**  
**Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania pośredniego DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (MAIC)**

Punkt końcowy	DVd vs Rd z dostosowaniem*	
	HR [95% CI]	Wartość p
PFS	0,68 [0,51; 0,92]	0,0125

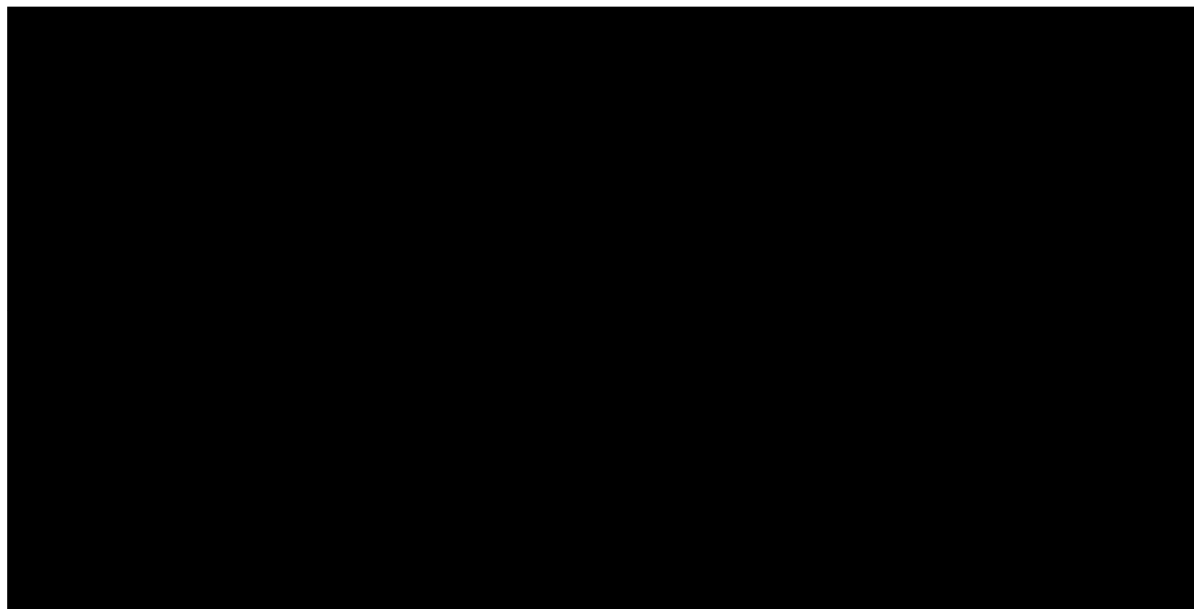
Mediana okresu obserwacji: DVd: 40 mies., Rd: 44,3 mies.

\* Dostosowanie za pomocą odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia (IPW, ang. *inverse probability weighting*).

W oparciu o dane z analizy klinicznej (Tabela 20) oraz dopasowaną krzywą PFS dla schematu DVd zaimplementowaną w modelu ( ) dokonano dopasowania krzywej Rd.

**Wykres 22.**

**PFS – krzywe dla DVd i Rd – rozkład log-logistyczny (rozkład uwzględniony w analizie podstawowej dla DVd)**



### 3.1.4.2. Przeżycie całkowite

W odnalezionym w ramach analizy klinicznej porównaniu pośrednim z dostosowaniem typu MAIC opublikowanym w postaci doniesienia konferencyjnego nie raportowano wyników przeprowadzonego porównania w zakresie przeżycia całkowitego. W związku z tym w ramach niniejszej analizy nie było możliwe przeprowadzenie analogicznego dostosowania krzywej OS, jak krzywej PFS. Jednocześnie dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby w sposób jednoznaczny wskazują na różnice pomiędzy DVd i Rd w tym zakresie. Różnice w PFS wynikają z dwóch aspektów: występowania progresji i występowania zgonów. Jednocześnie ze względu na brak danych na temat różnic w przeżyciu całkowitym brak jest możliwości zróżnicowania przeżycia w stanie po progresji choroby. W konsekwencji w scenariuszu podstawowym analizy zdecydowano się krzywą OS dla schematu Rd wyznaczyć w oparciu o krzywą PFS wyznaczoną jak powyżej (przy uwzględnieniu zróżnicowania PFS pomiędzy ocenianymi schematami, patrz rozdz. 3.1.4.1) oraz w oparciu o krzywą PPS wyznaczoną na podstawie zaimplementowanych do modelu oryginalnego krzywych OS i PFS dla Rd (dla populacji po jednej wcześniejszej linii leczenia):

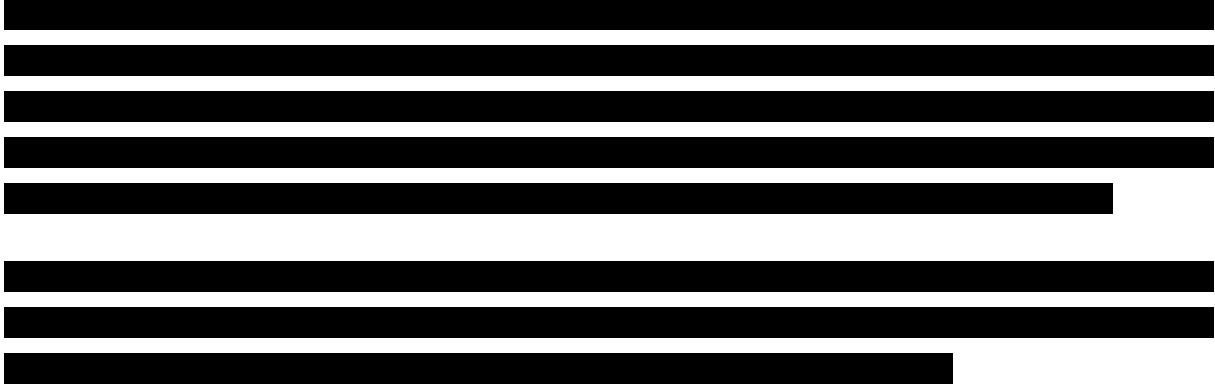
$$PPS_1 = OS_1 - PFS_1,$$

$$OS_2 = PFS_2 + PPS_1,$$

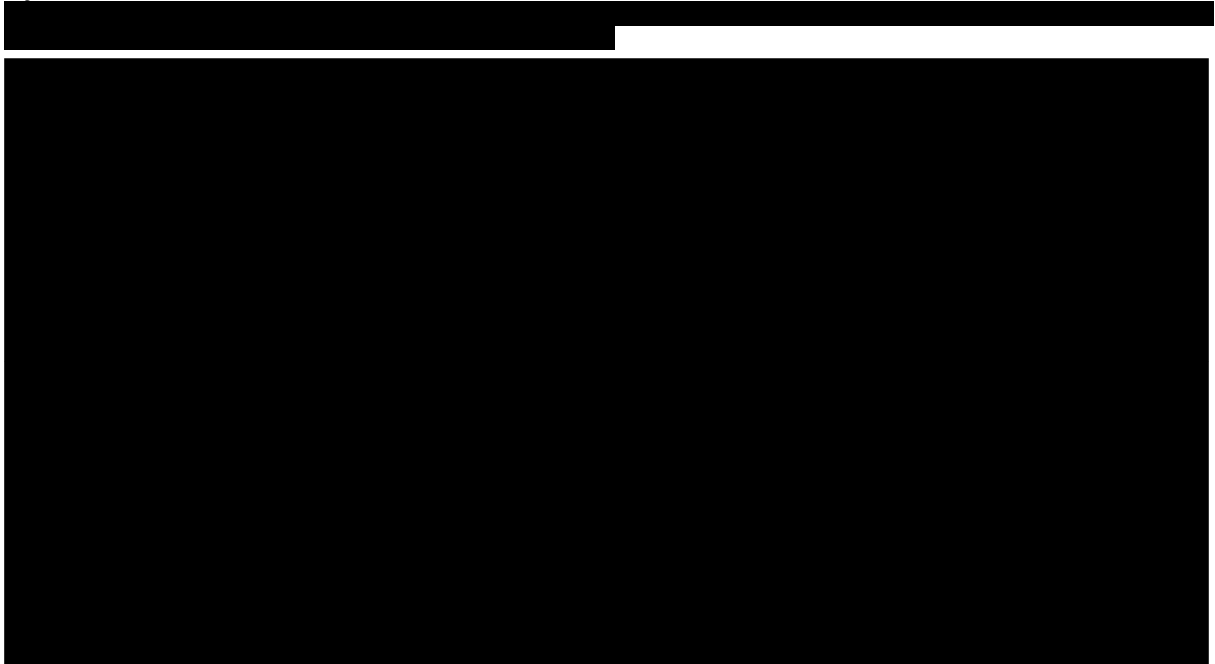
gdzie  $PPS_1$ ,  $OS_1$  oraz  $PFS_1$  oznaczają krzywe dla Rd w , natomiast  $PFS_2$  oznacza krzywą dla Rd wyznaczoną w oparciu o dane dla DVd oraz HR dla



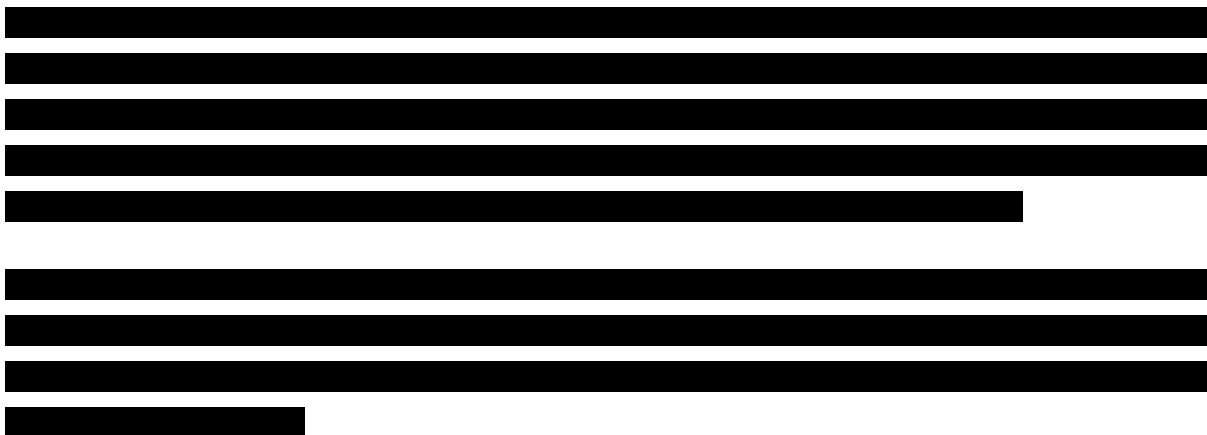
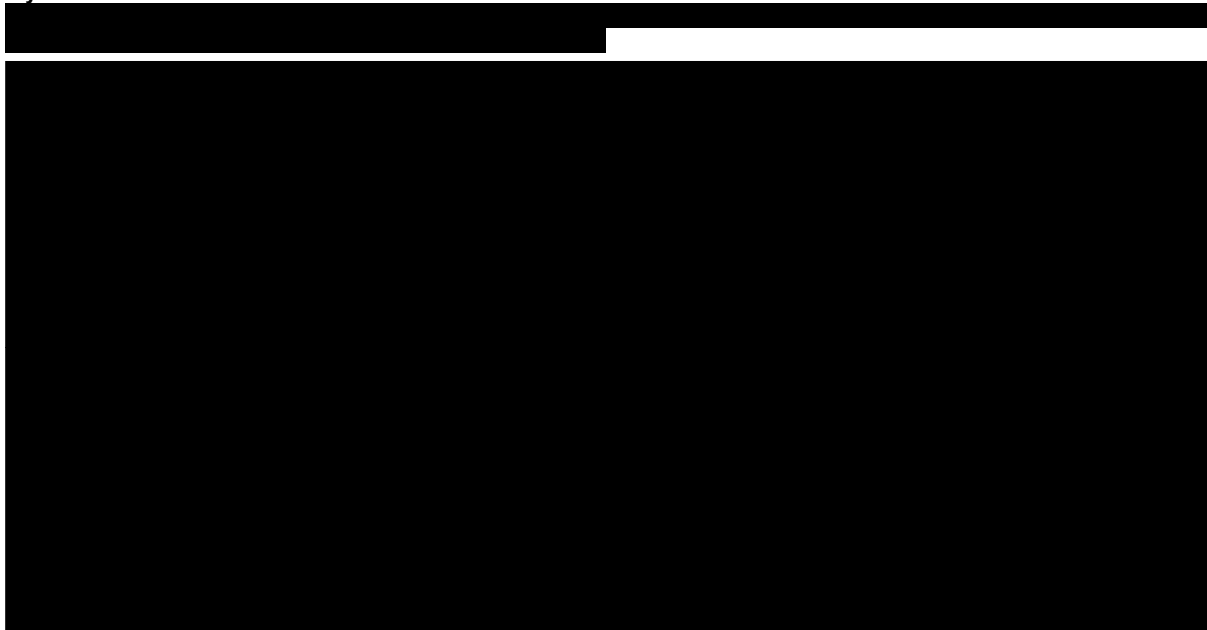
porównania DVd vs Rd (rozdz. 3.1.4.1). W ten sposób uwzględniono dostosowanie danych dla Rd w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby również w przeżyciu całkowitym, nie ingerując jednocześnie w przeżycie po progresji (ze względu na brak danych w tym okresie pozwalających na odpowiednią modyfikację wartości).



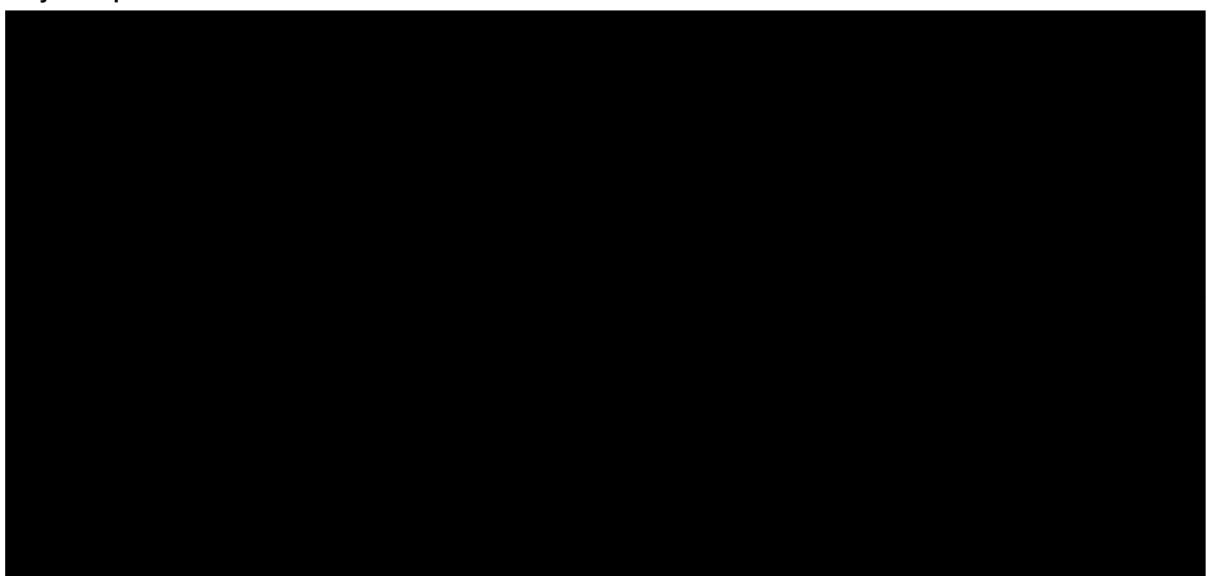
**Wykres 23.**



**Wykres 24.**



**Wykres 25.**  
**Krzywe Kaplana-Meiera dla schematu DVd oraz Rd**

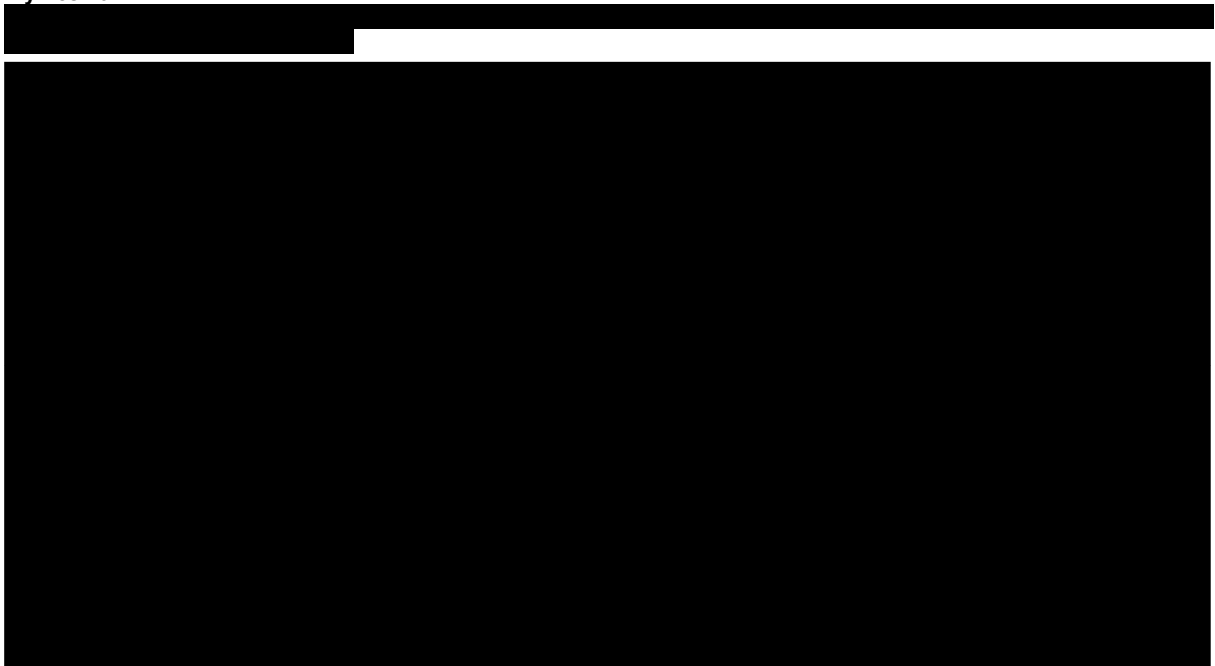


[Redacted text block]

[Redacted text block]

Krzywe przyjęte w analizie wrażliwości zaprezentowano poniżej (Wykres 26).

**Wykres 26.**



[Redacted text block]



Tabela 22.

Parametr wykorzystany do wyznaczenia krzywej TTD w ramieniu Rd dla porównania DVd vs Rd


### 3.1.5. Porównanie DVd vs Kd ( )

#### 3.1.5.1. Przeżycie całkowite

Dane dla przeżycia całkowitego w badaniu CASTOR pozostają niedojrzałe. W związku z tym w analizie klinicznej nie przeprowadzono porównania pośredniego w zakresie przeżycia całkowitego.

W modelu oryginalnym dostarczonym przez Zamawiającego krzywe przeżycia całkowitego dla schematu Kd zostały wyznaczone w oparciu o HR względem Vd. Zatem w obliczeniach uwzględniono prezentowany w analizie klinicznej HR = 0,76 [0,63; 0,92] dla porównania Kd vs Vd (Tabela 23).

Tabela 23.

Współczynnik HR w odniesieniu do przeżycia całkowitego dla porównania Kd vs Vd uwzględniony w obliczeniach

Parametr	Wartość
HR [95% C ]	0,76 [0,63; 0,92]

#### 3.1.5.2. Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, iż przeżycie wolne od progresji choroby było znamienne statystycznie dłuższe wśród pacjentów leczonych schematem DVd w porównaniu z grupą chorych stosujących schemat Kd (Tabela 24).

Tabela 24.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	HR [95% CI]		
		DVd vs Vd	Kd vs Vd	DVd vs Kd
<b>Populacja ogólna z badania</b>				
<b>PFS</b>	50,2 vs 19,4	0,31 [0,24; 0,39]	0,53 [0,44; 0,63]	0,58 [0,43; 0,79]

a) Ocena niezależnej komisji

W modelu krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby dla schematu Kd zostały wyznaczone w oparciu o HR vs Vd. Jest to podejście spójne z modelowaniem krzywej przeżycia całkowitego (ze względu na niedojrzałe dane z badania CASTOR nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego w tym zakresie). W związku z tym w obliczeniach uwzględniono HR = 0,53 [0,44; 0,63] dla porównania Kd vs Vd (Tabela 25).

Tabela 25.

Współczynnik HR w odniesieniu do przeżycia bez progresji choroby dla porównania Kd vs Vd uwzględniony w obliczeniach

Parametr	Wartość
HR [95% C ]	0,53 [0,44; 0,63]

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

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

Wartości oraz podejście wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości dla porównania DVd vs Kd są takie same, jak dla porównania DVd vs Vd.

### 3.1.5.4. Czas trwania terapii

Czas trwania leczenia dla schematu Kd modelowano zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, w oparciu o [REDACTED] medianie czasu trwania leczenia z badania ENDEAVOR (publikacja Dimopoulos 2017 [19]) (Tabela 26).

Tabela 26.

Czas trwania leczenia dla schematu Kd uwzględniony w analizie

Parametr	Wartość z badania	Wartość uwzględniona w modelu
Mediana czasu trwania leczenia [mies.]	11,0	10,8

### 3.1.6. Porównanie DRd z DVd

Dla porównania DRd vs DVd przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów. Obliczenia przeprowadzono dla następujących horyzontów czasowych:

- 12 miesięcy,
- horyzont dożywotni.

W wariantcie uwzględniającym horyzont czasowy równy 12 miesięcy obliczenia przeprowadzono przy założeniu, że pacjenci z zastosowaniem porównywanych schematów leczenia będą w całym horyzoncie czasowym analizy. Oznacza to, że pacjentom w analizowanym horyzoncie czasowym nie zostały naliczone koszty leczenia po progresji choroby (koszty kolejnych linii leczenia, monitorowania po progresji choroby oraz opieki terminalnej). W scenariuszach tych oszacowano jedynie koszty związane z terapią (nie szacowano wyników zdrowotnych).

Dodatkowo przeprowadzono oszacowania dla dożywotniego horyzontu czasowego. W przypadku horyzontu dożywotniego dla porównania DRd vs DVd wykorzystano uzyskane wyniki modelowania dla DRd vs DVd niezależnie.


**Tabela 27.**  
Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla PFS, OS i TTD dla DVd


W tabeli poniżej poglądowo zaprezentowano czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia bez progresji choroby oraz czasu trwania leczenia wykorzystany w modelu (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
OS, PFS, TTD dla schematu DRd oraz schematu DVd – wartości wykorzystane w analizie


\* wartości określone w oparciu o zaimplementowane w modelu krzywe dla populacji ogólnej

### 3.1.7. Porównanie DRd z Pd

Dla porównania DRd vs Pd przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów. Obliczenia przeprowadzono w analogicznych horyzontach czasowych, jak dla porównania DRd vs DVd (tj. dla 12 miesięcy oraz w horyzoncie dożywotnim). W przypadku horyzontu dożywotniego dla schematu DRd wykorzystano uzyskane wyniki modelowania (Tabela 28). Dane odnośnie przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji choroby oraz czasu trwania leczenia dla schematu Pd zaczerpnięto z przeprowadzonej w tym zakresie analizy klinicznej [3]. W analizie klinicznej dla schematu Pd zaprezentowano wyniki z 7 badań klinicznych. Wyniki zamieszczone w analizie klinicznej zestawiono poniżej (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
**OS, PFS, TTD dla schematu Pd – dane z analizy klinicznej, mediana**

Badanie	OS	PFS	TTD
<b>MM002</b>	16,5 mies.	4,2 mies.	5 mies.
<b>MM003</b>	13,1 mies.	4,0 mies.	12,4 tyg
<b>KEYNOTE - 183</b>	15,2 mies.	8,4 mies.	127 dni
<b>Baz 2016</b>	16,8 mies.	4,4 mies.	bd
<b>ICARIA-MM</b>	NR	6,5 mies.	24 tyg.
<b>ELOQUENT 3</b>	17,4 mies.	4,7 mies.	bd
<b>IFM200 - 02</b>	14,9 mies.	5,4 mies.	7,2 mies.

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*), bd – brak danych

Ze względu na ograniczoną liczbę danych z badania ICARIA-MM (tj. brak danych odnośnie przeżycia całkowitego oraz danych odnośnie zdarzeń niepożądanych, które mogłyby zostać wykorzystane w obliczeniach) nie zostało ono uwzględnione w obliczeniach. Wyniki zaprezentowane w analizie klinicznej dla pozostałych 6 badań zostały przetestowane w ramach scenariuszy dodatkowych niniejszej analizy.

W analizie klinicznej dane odnośnie przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji choroby oraz czasu trwania terapii zaprezentowano w postaci median. Na potrzeby niniejszej analizy niezbędne było określenie średniego przeżycia całkowitego, średniego przeżycia bez progresji choroby oraz średniego czasu trwania terapii. Do oszacowania wartości średnich na podstawie median dla tych parametrów zastosowano rozkład wykładniczy (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
**OS, PFS, TTD dla schematu Pd – dane wykorzystane w analizie, wartość średnia**

Badanie	OS	PFS	TTD
<b>MM002</b>	23,8 mies.	6,1 mies.	7,2 mies.
<b>MM003</b>	18,9 mies.	5,8 mies.	4,1 mies.
<b>KEYNOTE - 183</b>	21,9 mies.	12,1 mies.	6,0 mies.
<b>Baz 2016</b>	24,2 mies.	6,3 mies.	6,3 mies.*
<b>ELOQUENT 3</b>	25,1 mies.	6,8 mies.	6,8 mies.*
<b>IFM200 - 02</b>	21,5 mies.	7,8 mies.	10,4 mies.
<b>Średnia ważona</b>	21,3 mies.	7,2 mies.	5,7 mies.

\*w przypadku braku danych odnośnie TTD z badania, przyjęto wartość dla PFS

W ramieniu Pd oszacowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych przeprowadzono bez modelowania biorąc pod uwagę wartości średnie zaprezentowane powyżej (Tabela 30).



### 3.1.8. Porównanie DRd vs Kd

Dla porównania DRd vs kd przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów. Obliczenia przeprowadzono w analogicznych horyzontach czasowych, jak dla porównania DRd vs DVd (tj. dla 12 miesięcy oraz w horyzoncie dożywotnim).

Ze względu na definicję populacji docelowej dla schematu DRd ( ) modelowanie dla schematu Kd w porównaniu ze schematem DRd również zostało przeprowadzone . Poniżej zamieszczono współczynniki HR (vs Vd) oraz czas trwania leczenia uwzględnione dla schematu Kd (Tabela 31, Tabela 32).

**Tabela 31.**  
Współczynniki HR (względem Vd) dla schematu Kd uwzględnione w porównaniu z DRd

Punkt końcowy	HR [95% CI]
OS	0,76 [0,63; 0,92]
PFS	0,53 [0,44; 0,63]

**Tabela 32.**  
Czas trwania leczenia dla schematu Kd uwzględniony w analizie

Punkt końcowy	Wartość z badania	Wartość w modelu
Mediana czasu trwania leczenia (miesiące)	11,0	10,8

## 3.2. Bezpieczeństwo

W analizie, za autorami modelu oryginalnego, uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ występujących u przynajmniej 5% pacjentów w co najmniej jednym z porównywanych ramion ( z wyjątkiem porównań z Kd).

Częstości zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy klinicznej. W przypadku DRd i Rd w analizie klinicznej na podstawie wyników badania POLLUX raportowano dane o częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3+:

- występujących u co najmniej 10% pacjentów w okresie obserwacji 54,8 miesiąca,
- występujących u co najmniej 5% pacjentów w okresie obserwacji 44,3 miesiąca.

W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3+ występujące u co najmniej 5% pacjentów. W przypadku, gdy zdarzenie niepożądane raportowane było w krótszym i dłuższym okresie obserwacji, w obliczeniach uwzględniano wyższą wartość.

Dla DVd oraz Vd dane w analizie klinicznej pochodzą z badania CASTOR z 50,2 msc. obserwacji. W przypadku schematu Pd w ramach analizy klinicznej odnaleziono 6 publikacji dotyczących

skuteczności Pd w leczeniu nawrotowego lub opornego MM. Ze względu na brak możliwości wyceny, w analizie nie uwzględniono jednego zdarzenia raportowanego w badaniu ELOQUENT 3 definiowanego jako *Nowotwór*, który wystąpił u 11% pacjentów leczonych Pd. Zdarzenie to nie zostało zaraportowane dla żadnej z pozostałych rozważanych w analizie interwencji.

W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione częstości zdarzeń niepożądanych (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Częstości zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	DVd	Vd	DRd	Rd	Pd*
Neutropenia	13,6%	4,6%	56,9%	41,6%	39,2%
Niedokrwistość	15,6%	16,0%	18,7%	21,4%	20,6%
Małopłytkowość	46,1%	32,9%	15,2%	15,7%	14,5%
Limfopenia	10,3%	2,5%	5,7%	4,3%	1,5%
Gorączka neutropeniczna	0,0%	0,0%	6,4%	2,8%	2,0%
Biegunka	3,7%	1,3%	9,9%	3,9%	–
Zmęczenie	4,9%	3,4%	6,7%	4,3%	3,9%
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym ( <i>pneumonia</i> )	10,3%	10,1%	15,5%	10,0%	8,7%
Obwodowa neuropatia czuciowa	4,5%	6,8%	0,0%	0,0%	–
Nadciśnienie	7,4%	0,8%	0,0%	0,0%	–
Zaćma	0,0%	0,0%	6,0%	4,3%	–
Hipokaliemia	0,0%	0,0%	6,0%	3,2%	0,9%
Infekcja / zakażenie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	9,1%

\*Średnia z badań

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu Kd określono w oparciu o współczynniki RR zaprezentowane w analizie klinicznej. Szczegóły odnośnie wartości uwzględnionych w obliczeniach zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu Kd – wartości uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	DVd	RR (DVd vs Kd)	Kd
Niedokrwistość	15,6%	0,57	27,4%
Biegunka	3,7%	6,23	0,6%
Nadciśnienie	7,4%	1,90	3,9%
Zmęczenie	4,9%	1,62	3,0%

W poniższej tabeli zestawiono częstości zdarzeń niepożądanych dla wszystkich schematów uwzględnionych w analizie (Tabela 33).

**Tabela 35.**  
Częstości zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	DVd	Vd	DRd	Rd	Pd*	Kd
Neutropenia	13,6%	4,6%	56,9%	41,6%	39,2%	–
Niedokrwistość	15,6%	16,0%	18,7%	21,4%	20,6%	27,4%
Małopłytkowość	46,1%	32,9%	15,2%	15,7%	14,5%	–
Limfopenia	10,3%	2,5%	5,7%	4,3%	1,5%	–
Gorączka neutropeniczna	0,0%	0,0%	6,4%	2,8%	2,0%	–
Biegunka	3,7%	1,3%	9,9%	3,9%	–	0,6%
Zmęczenie	4,9%	3,4%	6,7%	4,3%	3,9%	3,0%
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym ( <i>pneumonia</i> )	10,3%	10,1%	15,5%	10,0%	8,7%	–
Obwodowa neuropatia czuciowa	4,5%	6,8%	0,0%	0,0%	–	–
Nadciśnienie	7,4%	0,8%	0,0%	0,0%	–	3,9%
Zaćma	0,0%	0,0%	6,0%	4,3%	–	–
Hipokaliemia	0,0%	0,0%	6,0%	3,2%	0,9%	–
Infekcja / zakażenie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	9,1%	–

\*Średnia z badań

Zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu założono, że zdarzenia niepożądane występują na początku terapii (koszty i spadki użyteczności naliczane są jednorazowo w pierwszym cyklu modelu). Czas trwania zdarzeń niepożądanych, niezbędny do oszacowania spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych, ustalono za autorami modelu oryginalnego na podstawie wartości raportowanych w analizie ekonomicznej dla POM ocenianym przez NICE [20]. W przypadku zdarzeń nieuwzględnionych w oryginalnym modelu przyjęto szereg założeń zestawionych w tabeli. Poniżej przedstawiono dane dotyczące czasu trwania zdarzeń niepożądanych (Tabela 36).

**Tabela 36.**  
Czas trwania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Liczba dni	Źródło
Neutropenia	13,2	Jak w oryginalnym modelu
Niedokrwistość	10,7	Jak w oryginalnym modelu
Małopłytkowość	14,1	Jak w oryginalnym modelu
Limfopenia	15,5	Jak w oryginalnym modelu
Gorączka neutropeniczna	9,4	Jak w oryginalnym modelu

Zdarzenie niepożądane	Liczba dni	Źródło
Biegunka	12,0	Jak w oryginalnym modelu
Zmęczenie	14,6	Jak w oryginalnym modelu
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym ( <i>pneumonia</i> )	12,0	Jak w oryginalnym modelu
Obwodowa neuropatia czuciowa	8,0	Jak w oryginalnym modelu
Nadciśnienie	0,0	Jak w oryginalnym modelu
Zaćma	15,5	Maksymalny czas trwania spośród pozostałych zdarzeń
Hipokaliemia	15,5	Maksymalny czas trwania spośród pozostałych zdarzeń
Infekcja / zakażenie	-	Nie uwzględnione – założenie konserwatywne*

\*zdarzenie raportowane tylko w ramieniu Pd – konserwatywnie zdecydowano się nie uwzględniać tego zdarzenia niepożądanego we wpływie na jakość życia pacjentów

### 3.3. Śmiertelność naturalna

W modelu uwzględniono dane dotyczące śmiertelności naturalnej. Prawdopodobieństwa zgonu są w każdym cyklu porównywane z prawdopodobieństwami zgonu wynikającymi z przyjętej krzywej OS dla DRd i Rd, a następnie w obliczeniach uwzględniana jest wyższa z porównywanych wartości.

W celu określenia miesięcznej śmiertelności naturalnej skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2019 roku [21] (Tabela 37).

Tabela 37.  
Śmiertelność naturalna – roczne prawdopodobieństwo zgonu (dane GUS)

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
64	0,0226	0,0096	83	0,0951	0,0646
65	0,0244	0,0104	84	0,1052	0,0744
66	0,0263	0,0114	85	0,1153	0,0845
67	0,0280	0,0124	86	0,1252	0,0947
68	0,0298	0,0135	87	0,1350	0,1050
69	0,0316	0,0147	88	0,1452	0,1156
70	0,0334	0,0160	89	0,1562	0,1271
71	0,0355	0,0175	90	0,1684	0,1396
72	0,0378	0,0192	91	0,1822	0,1539
73	0,0403	0,0211	92	0,1968	0,1691
74	0,0431	0,0231	93	0,2123	0,1853
75	0,0463	0,0254	94	0,2286	0,2025
76	0,0498	0,0278	95	0,2458	0,2207
77	0,0537	0,0304	96	0,2638	0,2398

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
78	0,0581	0,0334	97	0,2827	0,2599
79	0,0633	0,0371	98	0,3023	0,2809
80	0,0695	0,0419	99	0,3227	0,3028
81	0,0767	0,0479	100	0,3438	0,3255
82	0,0854	0,0556			

### 3.4. Użyteczności stanów zdrowia

#### 3.4.1. Użyteczności w stanie „przed progresją” i „po progresji” – analiza podstawowa

Do każdego stanu zdrowia i zdarzenia w modelu zastosowano wartości użyteczności, aby uwzględnić jakość życia pacjentów związaną z leczeniem i chorobą. Tam, gdzie było to możliwe, wyniki zaczerpnięto z analiz danych z kwestionariusza pięciowymiarowego EuroQoL (EQ-5D-5L) z badań POLLUX oraz CASTOR. Dane z badania są preferowane jako źródło wejściowych użyteczności, ponieważ ich wykorzystanie umożliwiało przypisanie użyteczności i skuteczności z tej samej populacji, z której zaczerpnięto dane na temat skuteczności. Co więcej, kwestionariusz EQ-5D-5L, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [11], jest narzędziem preferowanym do gromadzenia danych o jakości życia. W analizie uwzględniono wartości użyteczności stanów zdrowia z badań POLLUX i CASTOR przeliczone zgodnie z normami polskimi przedstawionymi w publikacji Golicki 2019 [22].

Wyniki z badań wykazały, że jakość życia początkowo wzrastała i pozostawała stosunkowo wysoka w czasie całego badania. Między ramionami leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Przeprowadzono analizy mające na celu uzyskanie użyteczności specyficznych dla poszczególnych rodzajów odpowiedzi, jednak oszacowane użyteczności nie różnią się statystycznie w tym zakresie. W związku z tym w modelu stosowana jest taka sama użyteczność dla wszystkich pacjentów w stanie zdrowia przed progresją, obliczona jako średnia wszystkich mierzonych użyteczności przed progresją za pomocą powtarzanych pomiarów z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych. Przeciętna wartość użyteczności mierzonych podczas ostatniej obserwacji wśród pacjentów w trakcie progresji choroby została wykorzystana w stanie zdrowia po progresji.

W poniższych tabelach przedstawiono dane dotyczące wartości użyteczności z badania POLLUX oraz CASTOR (Tabela 38, Tabela 39) oraz wartości przyjęte w analizie podstawowej (Tabela 40).



Darzalex AE 2017 z analizy wykluczono badania, które dotyczyły jedynie chorych wcześniej nieleczonych, z nowo zdiagnozowanym MM lub w których nie wydzielono wyników dla MM albo oceniano jedynie pojedynczych chorych z MM oraz badania mające na celu ocenę specyficznych podgrup chorych z MM, np. z dodatkowymi schorzeniami. Strategię przeszukania i szczegóły dotyczące selekcji odnalezionych badań zamieszczono w aneksie (0).

Do analizy włączono cztery publikacje: Moreau 2019 [25], Tay 2019 [26], Weisel 2020 [27] i przegląd systematyczny Hatswell 2019 [28] oraz 9 badań odnalezionych w ramach przeszukania w Darzalex AE 2017. W tabeli poniżej (Tabela 41) przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeszukań (przeszukania z Darzalex AE 2017 oraz jego aktualizacji).

**Tabela 41.**  
**Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeszukania systematycznego**

Publikacja	Metoda pomiaru	Wyróżnione stany zdrowia	Wartości użyteczności
<b>Acaster 2013 [29]</b>	EQ-5D	Chorzy z MM otrzymujący: 1. linię leczenia 2. linię leczenia 3. dalsze linie	N=12: 0,63 (0,26) N=59: 0,67 (0,25) N=122: 0,63 (0,29)
<b>Proskorovsky 2014 [30]</b>	EQ-5D	Dorośli chorzy z MM: bez objawów z lekkimi objawami o umiarkowanym przebiegu choroby o ciężkim przebiegu choroby	N=154: 0,7 (0,3) N=17: 0,923 N=48: 0,806 N=50: 0,675 N=39: 0,501
<b>Kvam 2011 [31]</b>	EQ-5D	Średnia zmiana użyteczności w 3-miesięcznej obserwacji, MM – pogorszenie stanu zdrowia MM – poprawa stanu zdrowia	N=49: -0,10 N=79: 0,08
<b>Slovacek 2007 [32]</b>	EQ-5D VAS	Chorzy z MM po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych w wieku: 40-49 50-59 60-69 70-79	N=32; 0,666 N=2: 0,775 N=13: 0,673 N=13: 0,604 N=4: 0,712
<b>Uyl-de Groot 2005 [33]</b>	EQ-5D	Dorośli pacjenci z MM w różnym stadium choroby	N=25: 0,52 (0,33)
<b>Kent 2014 [34]</b>	SF-6D/VR-6D	Dorośli pacjenci z MM (brak szczegółowych danych)	N=192, 0,63 (95%CI: 0,62-0,65)
<b>Ramsenthaler 2016 [35]</b>	EQ-5D Index score/ EQ-5D VAS	Chorzy z nawrotowym szpiczakiem mnogim	N=184, średnia: 0,59 (SD=0,29)
<b>Weisel 2015 [36]</b>	EQ-5D	Chorzy z MM otrzymujący trzecią lub dalsze linie leczenia - w grupie POM + DEX - w grupie DEX	N=302, 0,61 N=153, 0,59
<b>Naik 2017 [37]</b>	EQ-5D	Dorośli pacjenci ze szpiczakiem (brak szczegółowych danych)	N=52, 0,78 (Kanada), 0,79 (Stany Zjednoczone), 0,72 (Wielka Brytania)
<b>Moreau 2019 [25]</b>	EQ-5D Index score/ EQ-5D VAS	Chorzy na MM nawrotowy lub oporny na leczenie (RRMM), wcześniej leczeni 2-3 liniami, leczeni carfilzomibem (Kd): - raz w tygodniu w dawce 70 mg/m <sup>2</sup> - dwa razy w tygodniu 27 mg/m <sup>2</sup>	N=235, średnia: 0,768 (0,196) N=234, średnia: 0,769 (0,213)

Publikacja	Metoda pomiaru	Wyróżnione stany zdrowia	Wartości użyteczności
Tay 2019 [26]	EQ-5D	Dorośli pacjenci z MM po 1 autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT): - 30-100 dni po ASCT, którzy nie rozpoczęli żadnego leczenia podtrzymującego - >100 dni po ASCT i otrzymujący dowolną terapię podtrzymującą - >100 dni po ASCT i nieotrzymujący leczenia podtrzymującego	N=84, 0,77 N=141, 0,81 N=78, 0,79
Weisel 2020 [27]	EQ-5D	Chorzy z MM po 1-3 linii leczenia - w grupie POM + BOR + DEX - w grupie DEX	N=240, 0,71 N=209, 0,73
Hatswell 2019 [28]	EQ-5D	Nowo zdiagnozowani Liczba otrzymanych linii leczenia: 1. linia leczenia 2. linia leczenia 3. linia leczenia ≥4. linia leczenia	0,530 0,620 0,590 0,578 0,469

W analizie uwzględniono wartości z badania Hatswell 2019. Badanie to stanowi przegląd systematyczny publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z MM. Zidentyfikowane wyniki poddano następnie metaanalizie bayesowskiej uwzględniając dodatkowo indywidualne dane pacjenckie z rejestrów EMMOS i badania APEX. W wyniku przeprowadzonej metaanalizy raportowano użyteczności w zależności od stopnia zaawansowania MM. Na podstawie raportowanych w publikacji wyników na potrzeby niniejszej analizy utożsamiono wyniki dla 2. linii terapii ze stanem „przed progresją”, natomiast dla stanu „po progresji” przyjęto:

- średnią z wyników dla 3, 4 oraz 5 linii dla porównania, w którym interwencją ocenianą jest DRd,
- wyniki dla 3. linii dla porównania, w którym interwencją ocenianą jest DVd.

Wartości te uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (Tabela 42).

**Tabela 42.**

**Wartości użyteczności wykorzystane w analizie wrażliwości – na podstawie danych z badania Hatswell 2019**

Stan zdrowia	Interwencja oceniana	
	DRd	DVd
Bez progresji	0,62	
Po progresji	0,55	0,59

Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono wartości użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej dla DARA w schemacie DVd ocenianej przez AOTMiT [23] (Tabela 43).



**Tabela 43.**  
**Użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej dla DARA w schemacie DVd**


### 3.4.3. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

Wartości spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych ustalono za autorami modelu oryginalnego na podstawie danych z publikacji Bacelar 2014 [38], Lloyd 2006 [39] i Launois 1996 [40].

Poniżej przedstawiono dane dotyczące wartości użyteczności wykorzystanych w modelu (Tabela 44).

**Tabela 44.**  
**Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych**

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Neutropenia	-0,145	Brown 2013 / Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014) [38]
Niedokrwistość	-0,31	Brown 2013 / Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014) [38]
Małopłytkowość	-0,31	Brown 2013 / Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014) [38]
Limfopenia	-0,065	Brown 2013 / Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014) [38]
Gorączka neutropeniczna	-0,39	Launois 1996 [40]
Biegunka	-0,103	Lloyd 2006 [39]
Zmęczenie	-0,115	Lloyd 2006 [39]
Ból pleców	0,00	Założono brak wpływu na jakość życia, kontrolowany przez leki
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	-0,19	Brown 2013 / Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014) [38]
Obwodowa neuropatia czuciowa	-0,065	Brown 2013 / Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014) [38]
Nadciśnienie	0,00	Założono brak wpływu na jakość życia, kontrolowany przez leki
Duszność	0,00	Założono brak wpływu na jakość życia, kontrolowana przez leki
Przewlekłe zmęczenie	-0,115	Jak zmęczenie
Zaćma	-0,39	Maksymalna z wartości dla innych zdarzeń
Hipokaliemia	-0,115	Jak zmęczenie
Leukopenia	-0,39	Maksymalna z wartości dla innych zdarzeń
Infekcja / zakażenie	-0,19	Jak zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym
Zakażenie płuc	-0,39	Maksymalna z wartości dla innych zdarzeń
Hiperglikemia	0,00	Założono brak wpływu na jakość życia, kontrolowana przez leki
Ból kości	0,00	Założono brak wpływu na jakość życia, kontrolowany przez leki
Zakażenie dróg moczowych	-0,19	Jak zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Posocznica	-0,39	Maksymalna z wartości dla innych zdarzeń
Odwodnienie	0,00	Założono brak wpływu na jakość życia, kontrolowane przez leki
Niewydolność nerek	-0,39	Maksymalna z wartości dla innych zdarzeń
Ostra niewydolność nerek	-0,39	Maksymalna z wartości dla innych zdarzeń

### 3.4.4. Wartości użyteczności związane ze sposobem podania leku

Użyteczność stanu zdrowia „przed progresją” zaczerpnięte z badań CASTOR i POLLUX nie uwzględniają możliwości stosowania przez pacjentów DARA SC (wszyscy pacjenci w badaniu stosowali postać dożylną, tj. jest jedyną dostępną formę DARA w okresie badania). Tymczasem istnieje szereg opublikowanych dowodów wskazujących na wpływ formy podania leków stosowanych w różnych wskazaniach na jakość życia [41, 42]. Podanie podskórne leku jest wygodniejsze dla pacjenta w porównaniu z podaniem dożylnym i również w przypadku DARA ma pozytywny wpływ na jakość życia, co wykazano w badaniu COLUMBA [13]. W konsekwencji w analizie założono, że pacjenci stosujący DARA SC będą mieli wyższą użyteczność stanu zdrowia podczas trwania terapii tym schematem, niż pacjenci stosujący DARA IV.

W celu określenia wzrostu wartości użyteczności w związku ze stosowaniem podskórnej formy leku względem postaci dożylnej przeprowadzono przegląd systematyczny bazy PubMed [43] (w tym MEDLINE). Strategię przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. 0). Nie odnaleziono danych dla populacji pacjentów z MM. Włączono zatem publikacje dotyczące pacjentów z innymi jednostkami chorobowymi:

- Matza 2013 [44] – publikacja dotycząca pacjentów z nowotworami z przerzutami do kości,
- Holko 2018 [45] – publikacja dotycząca pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit,
- Davies 2018 [46] – publikacja dotycząca pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Badania Matza 2013 i Davies 2018 przeprowadzone zostały w populacji ogólnej, natomiast badanie Holko 2018 wśród pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit. Uczestnicy badań odnosili się do przedstawionych opisów stanu zdrowia. W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje oraz wyniki raportowane w wymienionych publikacjach, w szczególności uwzględnione formy podania leków (Tabela 45).

**Tabela 45.**  
**Odnalezione badania dotyczące jakości życia związanej z formą podania leku**

Badanie	Liczba ankietowanych	Państwo	Choroba	Metoda pomiaru	Oceniane formy podania (SC / IV)	Wartości użyteczności
<b>Matza 2013</b>	121	Wielka Brytania	Nowotwory z przerzutami do kości	TTO	SC – podanie podskórne raz na 4 tygodnie IV (30 min) – podanie dożylnie we wlewie 30-minutowym raz na 4 tygodnie IV (2h) – podanie dożylnie we wlewie 2-godzinny raz na 4 tygodnie	Podanie SC: -0,004 Podanie IV (30 min): -0,023. Podanie IV (2h): -0,037
<b>Holko 2018</b>	127	Polska	Nieswoiste zapalenia jelit	TTO	SC – podanie podskórne raz na 2 tygodnie IV – podanie dożylnie we wlewie 2-godzinny raz na 8 tygodni	Podanie SC: -0,147 Podanie IV: -0,164
<b>Davies 2018</b>	150	Wielka Brytania	Tętniczne nadciśnienie płucne	EQ-5D-5L	SC – ciągłe podanie podskórne IV – ciągłe podanie dożylnie	Podanie SC: -0,262 Podanie IV: -0,307

TTO – metoda handlowania czasem (*time trade-off*)

Podanie DARA SC i DARA IV odbywa się w jednakowych odstępach czasowych, a wlew DARA IV trwa co najmniej 6,5 godziny w pierwszym podaniu, 4,5 godziny w drugim podaniu i 3,5 godziny w kolejnych podaniach [47, 48]. W konsekwencji odrzucono badanie Davies 2018 ze względu na uwzględnioną w nim formę podania leków stosowanych podskórnie i dożylnie (podanie ciągłe) nie odzwierciedlające sposobu podania DARA. Ponadto odrzucono badanie Holko 2018 ze względu na uwzględnioną w nim różnicę w częstości podania leków SC (co 2 tygodnie) i IV (co 8 tygodni), co może przekładać się na ocenę jakości życia.

W analizie uwzględniono wyniki badania Matza 2013 ze względu na najbardziej zbliżone wskazanie (wskazanie onkologiczne), jednakową częstość podania leków stosowanych podskórnie i dożylnie (co 4 tygodnie, co jest również zbieżne ze schematem dawkowania DARA od 7. cyklu).

Jak wskazano wyżej, podanie DARA IV trwa co najmniej 3,5 godziny (pomijając dwa pierwsze podania, które trwają dłużej). W konsekwencji przyjęto, że różnica użyteczności między podaniem DARA SC i DARA IV będzie równa różnicy w użytecznościach dla podań SC i IV w 2-godzinny wlewie. Przyjęte podejście jest konserwatywne, gdyż dłuższy czas wlewu DARA IV może się wiązać z jeszcze wyższym spadkiem użyteczności.

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym nie uwzględniono wpływu formy podania leku na jakość życia. W poniższej tabeli podsumowano założenia przyjęte w analizie odnośnie użyteczności związanych z formą podania (Tabela 46).



### 3.5. Dawkowanie

Dane dotyczące dawkowania leków w schematach DRd IV i Rd zaczerpnięto z badania POLLUX [4], natomiast w schematach DVd IV i Vd zaczerpnięto z badania CASTOR [5]. Dawkowanie leków składających się na schematy leczenia DRd SC oraz DVd SC przyjęto według badania COLUMBA [13]. Dawkowanie schematu Kd określono w oparciu o dawkowanie z badania ENDEAVOR [6]. Dane dotyczące dawkowania leków w schemacie Pd określono na podstawie kryteriów programu lekowego B.54 [2].

W przypadku LEN i POM możliwa jest modyfikacja podstawowej dawki (zmniejszenie) w przypadku wystąpienia kryteriów określonych w ChPL [50, 51]. Możliwość modyfikacji dawki uwzględniono przy szacowaniu kosztu jednostkowego LEN i POM.

Szczegółowe dane dotyczące dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 48).

**Tabela 48.**  
**Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie**

Schemat	Substancja	Cykl	Dawka / podanie	Podania / cykl	Długość cyklu [dni]	Źródło
DRd z DARA IV	DARA	1-2	16 mg/kg	4	28	POLLUX [4]
		3-6	16 mg/kg	2	28	
		7 i dalsze	16 mg/kg	1	28	
	LEN	Wszystkie	25 mg <sup>a</sup>	21	28	
	DEX	Wszystkie	40 mg	4	28	
DRd z DARA SC	DARA	1-2	1800 mg	4	28	COLUMBA [13]
		3-6	1800 mg	2	28	
		7 i dalsze	1800 mg	1	28	
	LEN	Wszystkie	25 mg <sup>a</sup>	21	28	
	DEX	Wszystkie	40 mg	4	28	
DVd z DARA IV	DARA	1-3	16 mg/kg	3	21	CASTOR [5]
		4-8	16 mg/kg	1	21	
		9 i dalsze	16 mg/kg	1	28	
	BOR	1-8	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	21	
	DEX	1-8	20 mg	8	21	
DVd z DARA SC	DARA	1-3	1800 mg	3	21	COLUMBA [13]
		4-8	1800 mg	1	21	
		9 i dalsze	1800 mg	1	28	
	BOR	Wszystkie	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	21	
	DEX	Wszystkie	20 mg	8	21	

Schemat	Substancja	Cykl	Dawka / podanie	Podania / cykl	Długość cyklu [dni]	Źródło
Rd	LEN	Wszystkie	25 mg <sup>a</sup>	21	28	POLLUX [4]
	DEX	Wszystkie	40 mg	4	28	
Vd	BOR	1-8	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	21	CASTOR [5]
	DEX	1-8	20 mg	8	21	
Pd	POM	Wszystkie	4 mg <sup>b</sup>	21	28	Obwieszczenie MZ (program lekowy B.54) [2]
	DEX	Wszystkie	40 mg <sup>c</sup>	4	28	
Kd	KAR	1	20 mg/m <sup>2</sup>	2	28	ENDEAVOR [6]
		1	56 mg/m <sup>2</sup>	4	28	
		2 i dalsze	56 mg/m <sup>2</sup>	6	28	
	DEX	Wszystkie	20 mg	8	28	

a) dawka zalecana, zgodnie z ChPL dla LEN [50] może ona być obniżona w przypadku wystąpienia określonych kryteriów; realnie stosowaną średnią dawkę uwzględniono przy określaniu średniego kosztu LEN,

b) dawka zalecana, zgodnie z ChPL dla POM [51] może ona być obniżona w przypadku wystąpienia określonych kryteriów; realnie stosowaną średnią dawkę uwzględniono przy określaniu średniego kosztu POM,

c) 20 mg u chorych >75 lat

DARA w schematach DRd i DVd dostępne będzie w formie dożylniej (DARA IV) i podskórnej (DARA SC). W analizie podstawowej odsetek pacjentów stosujących DARA SC przyjęto na poziomie [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze [REDACTED] pacjentów stosujących DARA SC. Odsetek pacjentów stosujących DARA SC i DARA IV przedstawia poniższa tabela. (Tabela 49)

**Tabela 49.**  
Odsetek pacjentów stosujących DARA SC oraz DARA IV – dane przyjęte w analizie

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

## 3.6. Koszty

### 3.6.1. Daratumumab

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

Daratumumab w postaci infuzji dożylniej (DARA IV) jest refundowany w ramach schematu DVd, w następujących populacjach:

- pacjenci, u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego  $\geq 2$  stopnia,
- pacjenci, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.

W niniejszej analizie, w przypadku kosztu schematu DVd będącego komparatorem dla schematu DRd oraz w przypadku schematu DVd stosowanego w kolejnych liniach uwzględniono cenę DARA IV oszacowaną na podstawie przetargów, określającą aktualnie obowiązujący RSS.

Oszacowany aktualny koszt DARA w schemacie DVd zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 51).

**Tabela 51.**  
**Koszt DARA IV w schemacie DVd – dane z przetargów**

Szpital	Data	Koszt za 1 mg
Specjalistyczny Szpital im. dr Alfreda Sokołowskiego [52]	29.06.2021	12,78 zł
Szpital Specjalistyczny nr 1 w Bytomiu [53]	28.07.2021	12,37 zł
Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej [54]	10.08.2021	12,37 zł
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu [55]	26.08.2021	12,37 zł
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Biziela [56]	22.09.2021	12,37 zł
Średnia		<b>12,45 zł</b>

### 3.6.2. Koszty pozostałych leków

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

- lenalidomid (LEN),
- bortezomib (BOR),
- deksametazon (DEX),
- pomalidomid (POM),
- karfilzomib (KAR).

#### 3.6.2.1. Substancje refundowane w ramach programu lekowego

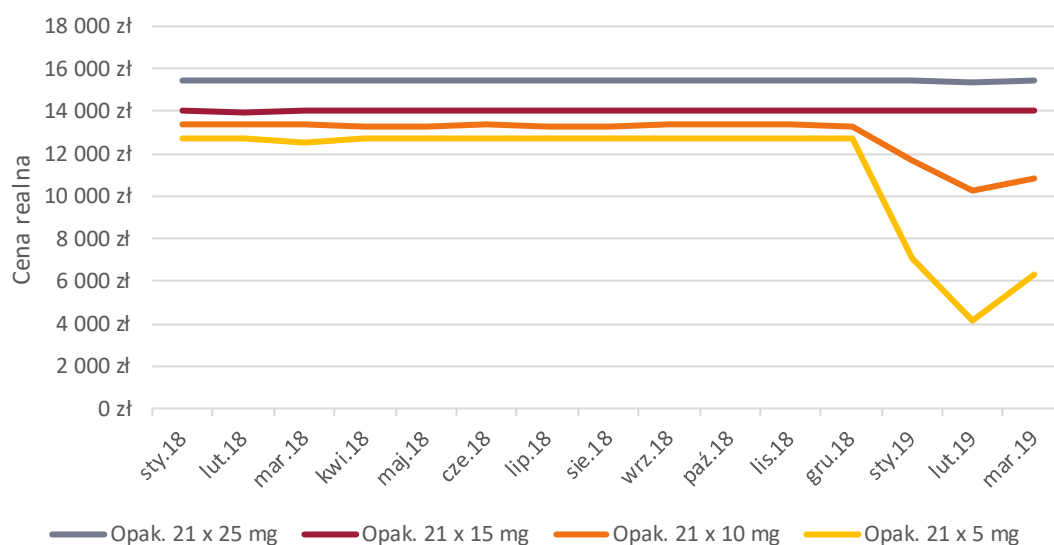
LEN oraz POM finansowane są w ramach programu lekowego B.54 Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. W analizie uwzględniono realne koszty jednostkowe LEN i POM wyznaczone na podstawie przetargów, danych sprzedażowych DGL NFZ [57] lub zaczerpnięte z Obwieszczenia MZ [2] (wybrano najniższe wartości).

Ze względu na sposób dawkowania LEN, tj. 25 mg lub mniej (etapy zmniejszania dawki: 20 mg, 15 mg, 10 mg, 5 mg i 2,5 mg) doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cykli założono, że w zależności od dawki dziennej przyjmowanej przez pacjenta lekarz przepisuje choremu konkretne opakowanie LEN o odpowiedniej dawce. W związku z tym, zamiast średniej ceny jednostkowej za miligram substancji wyznaczono średnią cenę za tabletkę, która będzie zawierała dawkę substancji na podanie.

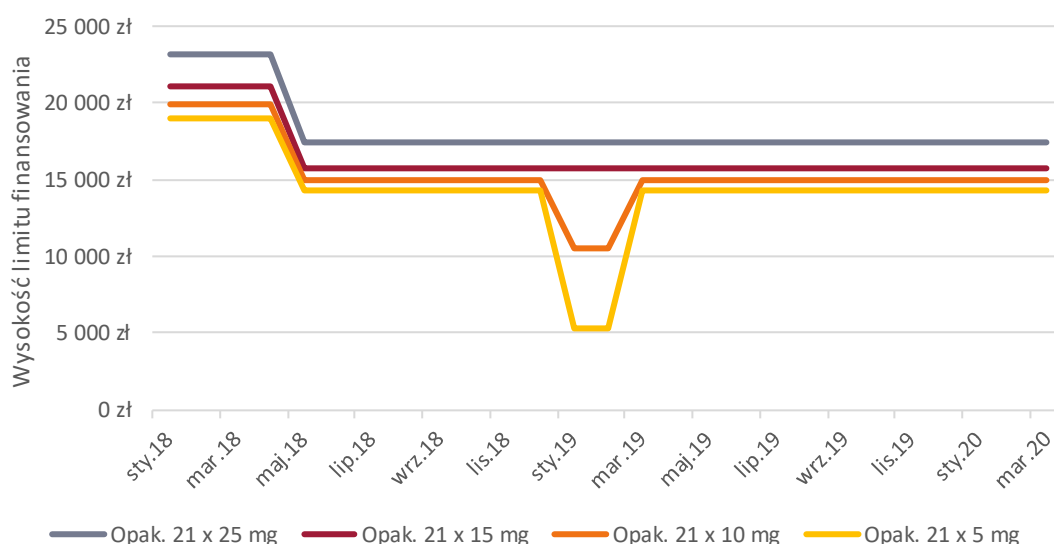
Najbardziej aktualne dane DGL obejmują okres do marca 2019 roku. Analiza historycznych danych DGL wskazuje, że w okresie od stycznia do marca 2019 roku nastąpił znaczący spadek ceny realnej opakowań LEN 21 x 10 mg i 21 x 5 mg (Wykres 27). Wynika to z krótkotrwałej zmiany podstawy limitu finansowania, jaka miała miejsce w grupie limitowej 1120.0 w okresie 01.2019-02.2019 (limit wyznaczany przez opakowanie 21 x 15 mg zamiast uprzedniej podstawy wyznaczanej przez opakowanie 7 x 2,5 mg finansowane w programie lekowym B.84, por. Wykres 28).



**Wykres 27.**  
Ceny realne za opakowania LEN – dane DGL

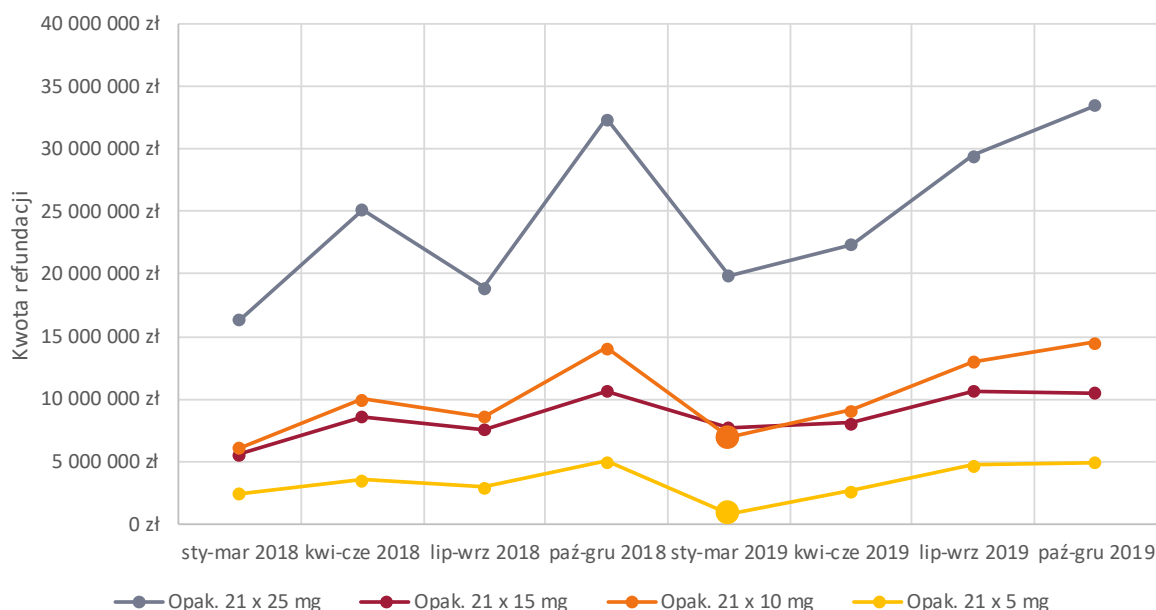


**Wykres 28.**  
Limit finansowania dla opakowań LEN



Biorąc pod uwagę, że od marca 2019 limit finansowania ponownie wyznaczało opakowanie 7 x 2,5 mg, można przypuszczać, że ceny realne opakowań 10 mg i 5 mg powróciły do wysokości z 2018 roku. Brak jest danych DGL dotyczących liczby sprzedanych opakowań od kwietnia 2019 roku pozwalających jednoznacznie potwierdzić tę hipotezę, jednak analiza danych dotyczących kwoty refundacji w 2019 roku wskazuje, że kwota refundacji dla tych opakowań po chwilowym spadku powróciła do wcześniejszego poziomu (Wykres 29), co wydaje się potwierdzać, że ceny realne tych opakowań są na stabilnym poziomie z 2018 roku.

**Wykres 29.**  
**Kwota refundacji dla opakowań LEN w latach 2018-2019**



Biorąc pod uwagę powyższe spostrzeżenia, koszt realny za tabletkę LEN ponoszony przez płatnika publicznego oszacowano jako średni koszt tabletki ważony wielkością sprzedaży opakowań poszczególnych leków LEN za okres 01.2018 – 12.2018 [57]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 52).

**Tabela 52.**  
**Średni koszt tabletki LEN ważony liczbą sprzedanych opakowań**

Nazwa, postać, dawka leku i zawartość opakowania	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [liczba opakowań] 01.2018-12.2018	Kwota refundacji 01.2018-12.2018	Średni koszt za tabl. z Obw. MZ	Średni ważony koszt NFZ za tabl.
Revlimid, kaps. twarde, 25 mg, 21 szt.	5909990086771	17 393,00 zł	6 004	92 812 982 zł	828,24	736,18 zł
Revlimid, kaps. twarde, 15 mg, 21 szt.	5909990086764	15 812,08 zł	2 309	32 437 331 zł	752,96	668,99 zł
Revlimid, kaps. twarde, 10 mg, 21 szt.	5909990086702	14 990,81 zł	2 912	38 772 448 zł	713,85	634,03 zł
Revlimid, kaps. twarde, 5 mg, 21 szt.	5909990086696	14 297,70 zł	1 100	13 965 419 zł	680,84	604,69 zł
<b>Średnia</b>					<b>773,95 zł</b>	<b>687,72 zł</b>

Ze względu na brak danych dotyczących liczby sprzedanych opakowań w komunikatach DGL od kwietnia 2019 roku, w celu określenia realnej ceny LEN przeanalizowano dodatkowo dane z przetargów (Tabela 53).

**Tabela 53.**  
**Koszt LEN – dane z przetargów**

Szpital	Przetarg	Data	Wielkość zamówienia [opak.]	Wielkość zamówienia [tabletki]	Koszt całkowity [zł]	Koszt za 1 tabletkę [zł]
<b>Dawka 5 mg</b>						
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu	[58]	31.03.2020	60	1260	817 012 zł	648 zł
Specjalistyczny Szpital im. dr Alfreda Sokołowskiego	[59]	15.07.2020	8	168	108 935 zł	648 zł
Uniwersytecki Szpital kliniczny we Wrocławiu	[55]	26.08.2021	100	2100	1 361 686 zł	648 zł
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu	[60]	25.08.2021	6	126	81 701 zł	648 zł
<b>Średnia</b>						<b>648 zł</b>
<b>Dawka 10 mg</b>						
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	[61]	28.04.2020	200	4200	2 855 393 zł	680 zł
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu	[58]	31.03.2020	70	1470	999 387 zł	680 zł
Specjalistyczny Szpital im. dr Alfreda Sokołowskiego	[59]	15.07.2020	139	2919	1 984 498 zł	680 zł
Uniwersytecki Szpital kliniczny we Wrocławiu	[55]	26.08.2021	260	5460	3 712 010 zł	680 zł
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu	[60]	25.08.2021	14	294	199 877 zł	680 zł
<b>Średnia</b>						<b>680 zł</b>
<b>Dawka 15 mg</b>						
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	[61]	28.04.2020	80	1680	1 204 730 zł	717 zł
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu	[58]	31.03.2020	110	2310	1 656 503 zł	717 zł
Specjalistyczny Szpital im. dr Alfreda Sokołowskiego	[59]	15.07.2020	32	672	481 863 zł	717 zł
Uniwersytecki Szpital kliniczny we Wrocławiu	[55]	26.08.2021	440	9240	6 626 013 zł	717 zł
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu	[60]	25.08.2021	12	252	180 709 zł	717 zł
<b>Średnia</b>						<b>717 zł</b>
<b>Dawka 25 mg</b>						
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	[61]	28.04.2020	550	11550	9 110 618 zł	789 zł

Szpital	Przetarg	Data	Wielkość zamówienia [opak.]	Wielkość zamówienia [tabletki]	Koszt całkowity [zł]	Koszt za 1 tabletkę [zł]
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu	[58]	31.03.2020	500	10500	8 282 380 zł	789 zł
Specjalistyczny Szpital im. dr Alfreda Sokołowskiego	[59]	15.07.2020	180	3780	2 981 657 zł	789 zł
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu	[60]	25.08.2021	35	735	579 767 zł	789 zł
Uniwersytecki Szpital kliniczny we Wrocławiu	[55]	26.08.2021	470	9870	7 785 437 zł	789 zł
<b>Średnia</b>					<b>789 zł</b>	

Tabela 54.

Średni koszt tabletki LEN na podstawie przetargów ważony liczbą sprzedanych opakowań zgodnie z danymi DGL

Nazwa, postać, dawka leku i zawartość opakowania	Kod EAN	Sprzedaż [liczba opakowań] 01.2018-12.2018	Średni ważony koszt z przetargów za tabl.
Revlimid, kaps. twarde, 25 mg, 21 szt.	5909990086771	6 004	788,80 zł
Revlimid, kaps. twarde, 15 mg, 21 szt.	5909990086764	2 309	717,09 zł
Revlimid, kaps. twarde, 10 mg, 21 szt.	5909990086702	2 912	679,86 zł
Revlimid, kaps. twarde, 5 mg, 21 szt.	5909990086696	1 100	648,42 zł
<b>Średnia</b>			<b>737,10 zł</b>

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

Cenę POM, podobnie jak cenę LEN, określono na podstawie przetargów, danych sprzedażowych DGL NFZ [57] oraz Obwieszczenia MZ [2] (wybrano najniższą wartość). Ze względu na sposób dawkowania POM (4 mg lub mniej w przypadku toksyczności doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cykli), analogicznie jak w przypadku LEN założono, że w zależności od dawki dziennej przyjmowanej przez pacjenta, lekarz przepisuje konkretne opakowanie z POM z kapsułkami o odpowiedniej dawce. W związku z tym, zamiast średniej ceny jednostkowej za miligram substancji wyznaczono średnią cenę za tabletkę, która będzie zawierała dawkę substancji na podanie. Koszt za tabletkę ponoszony przez płatnika publicznego POM oszacowano jako średni koszt tabletki ważony wielkością sprzedaży opakowań poszczególnych leków z POM za okres 11.2018 – 03.2019 (najbardziej aktualne dane) [57]. W tym okresie najwięcej zrefundowano opakowań Imnovid 4 mg x 21 kaps. Kwota refundacji za to opakowanie jednostkowe wyniosła 0,051 zł i znacznie odbiega od kwoty za pozostałe opakowania – 865,05 zł. Podobnie jak w analizie ekonomicznej dla karfilzomibu (Kyprolis

AE 2019 [62]) założono, że kwota refundacji za opakowanie Imnovid 4 mg x 21 kaps. będzie wzrastać, aby ulec w końcu stabilizacji i ostatecznie będzie równa kwocie refundacji, jak dla pozostałych opakowań POM.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 55).

**Tabela 55.**  
**Średni koszt tabletki POM ważony liczbą sprzedanych opakowań**

Nazwa, postać, dawka leku i zawartość opakowania	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [liczba opakowań] 11.2018-03.2019	Kwota refundacji 11.2018-03.2019	Średni koszt za tabl. z Obw. MZ	Średni ważony koszt NFZ za tabl.
Imnovid, kaps. twarda, 4 mg, 21 kaps.	5909991185619	38 927,95 zł	355	382 zł	1 853,71 zł	0,051 zł
Imnovid, kaps. twarda, 3 mg, 21 kaps.	5909991185602	38 927,95 zł	3	54 498 zł	1 853,71 zł	865,05 zł
Imnovid, kaps. twarda, 2 mg, 21 kaps	5909991185596	38 927,95 zł	1	18 166 zł	1 853,71 zł	865,05 zł
Imnovid, kaps. twarda, 1 mg, 21 kaps.	5909991185589	38 927,95 zł	0	0 zł	1 853,71 zł	-
<b>Średnia</b>					<b>1 853,71 zł</b>	<b>865,05 zł<sup>a</sup></b>

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

Ze względu na brak danych dot. liczby sprzedanych opakowań w komunikatach DGL od kwietnia 2019 roku, w celu określenia realnej ceny POM przeanalizowano dodatkowo dane z przetargów (Tabela 56).

**Tabela 56.**  
**Koszt POM – dane z przetargów**

Szpital	Przetarg	Data	Wielkość zamówienia [opak.]	Wielkość zamówienia [tabletki]	Koszt całkowity [zł]	Koszt za 1 tabletkę [zł]
<b>Dawka 1 mg</b>						
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	[63]	28.05.2019	65	1365	2 409 826 zł	1 765 zł
Szpital Uniwersytecki nr 2 im dr. Jana Biziela	[64]	25.05.2020	12	252	444 891 zł	1 765 zł
<b>Średnia</b>						<b>1 765 zł</b>
<b>Dawka 2 mg</b>						
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu	[58]	31.03.2020	5	105	185 371 zł	1 765 zł
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	[65]	21.01.2021	24	504	889 782 zł	1 765 zł
<b>Średnia</b>						<b>1 765 zł</b>

Szpital	Przetarg	Data	Wielkość zamówienia [opak.]	Wielkość zamówienia [tabletki]	Koszt całkowity [zł]	Koszt za 1 tabletkę [zł]
<b>Dawka 3 mg</b>						
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu	[58]	31.03.2020	20	420	741 485 zł	1 765 zł
<b>Dawka 4 mg</b>						
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu	[66]	25.07.2019	170	3570	6 302 621 zł	1 765 zł
	[58]	31.03.2020	100	2100	3 707 424 zł	1 765 zł
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mieleckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	[67]	09.06.2021	15	315	556 113	1 765 zł
Szpital Specjalistyczny Nr 1 w Bytomiu	[53]	28.07.2021	24	504	889 782 zł	1 765 zł
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	[55]	26.08.2021	110	2310	4 078 166 zł	1765 zł
<b>Średnia</b>						<b>1 765 zł</b>

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

Cenę KAR określono na podstawie przetargów oraz Obwieszczenia MZ [2] (wybrano najniższą wartość). Ze względu na fakt iż dane odnośnie liczby sprzedanych opakowań w programach lekowych dostępne są do marca 2019 roku, natomiast KAR jest refundowany od maja 2021 roku nie ma możliwości oszacowania kosztu tej substancji w oparciu o dane sprzedażowe DGL NFZ. Dane z odnalezionych przetargów zaprezentowano poniżej (Tabela 57).

**Tabela 57.**  
**Koszt KAR – dane z przetargów**

Szpital	Przetarg	Data	Wielkość zamówienia [fiol.]	Dawka w 1 fiol. [mg]	Koszt całkowity [zł]	Koszt za 1 mg [zł]
Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej	[54]	10.08.2021	62/2	10/60	42 591 zł	57,56 zł
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli	[68]	23.08.2021	510	10	293 531 zł	57,56 zł
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu	[60]	25.08.2021	180	10	103 600 zł	57,56 zł
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	[55]	26.08.2021	920	10	529 509 zł	57,56 zł
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku	[69]	20.12.2021	5 000	10	2 877 768 zł	57,56 zł

Szpital	Przetarg	Data	Wielkość zamówienia [fiol.]	Dawka w 1 fiol. [mg]	Koszt całkowity [zł]	Koszt za 1 mg [zł]
<b>Średnia</b>						<b>57,56 zł</b>

Koszt otrzymany w oparciu o dane z przetargów jest niższy niż koszt KAR zgodny z Obwieszczeniem MZ [2] (Tabela 58), zatem został uwzględniony w obliczeniach.

**Tabela 58.**  
Koszt 1 mg KAR na postawie Obwieszczenia MZ [2] i odnalezionych przetargów

Nazwa, postać, dawka leku i zawartość opakowania	Kod EAN	Limit finansowania	Koszt z Obwieszczenia MZ	Koszt z przetargów
Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol.	5909991298470	2 294,07 zł	76,47 zł	-
Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg, 1 fiol.	5909991256388	4 588,14 zł	76,47 zł	-
Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol.	5909991298463	764,69 zł	76,47 zł	-
<b>Średnia</b>			<b>76,47 zł</b>	<b>57,56 zł</b>

Uwzględniony w analizie średni koszt za tabletkę odpowiednio LEN i POM otrzymany w oparciu o dane DGL został przedstawiony w poniższej tabeli (Tabela 59).

**Tabela 59.**  
Koszty leków uwzględnione w analizie

Substancja	Dawkowanie	Dawka na podanie	Koszt za jednostkę		Koszt za dawkę	
			NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
<b>LEN</b>	25 mg lub mniej <sup>a</sup> raz na dobę	25 mg lub mniej <sup>a</sup>	687,72 zł/ tabl.	687,72 zł/ tabl.	687,72 zł	687,72 zł
<b>POM</b>	4 mg lub mniej <sup>b</sup> raz na dobę	4 mg lub mniej <sup>b</sup>	865,05 zł/ tabl.	865,05 zł/ tabl.	865,05 zł	865,05 zł
<b>KAR</b>	20 mg/m <sup>2</sup> / 56 mg/m <sup>2</sup> dwa razy w tygodniu przez 3 tygodniu (cykle 4-tygodniowe)	20 mg/m <sup>2</sup> / 56 mg/m <sup>2</sup>	57,56 zł / 1 mg	57,56 zł / 1 mg	1968,39 zł – 5 511,49 zł	

a) na podstawie ChPL dla LEN [50]

b) na podstawie ChPL dla POM [51]

### 3.6.2.2. Substancje refundowane w ramach katalogu chemioterapii

W przypadku BOR dane dotyczące realnego kosztu dla leków zawierających daną substancję czynną zaczerpnięto z komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [70]. Zgodnie z komunikatem aktualna cena za 1 mg bortezomibu wynosi 45,27 zł.

### 3.6.2.3. Koszty leków finansowanych w ramach wykazu otwartego

Na potrzeby analiz oszacowano koszty jednostkowe leków zawierających deksametazon (DEX). Deksametazon finansowany jest w ramach wykazu otwartego. Koszt jednostkowy DEX ponoszony przez płatnika publicznego, oszacowano jako średni koszt za mg ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków z DEX za okres 10.2019 – 09.2020 [57]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 60).

**Tabela 60.**  
**Średni koszt za mg DEX ważony liczbą sprzedanych miligramów**

Nazwa, postać, dawka leku i zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna	Sprzedaż [mg] 10.2020-09.2021	Kwota refundacji 10.2019-09.2020	Średni ważony koszt NFZ za mg	Średni ważony koszt NFZ + pacjent za mg
Demezson, tabl., 4 mg, 20 szt.	5909991389208	58,57	1 009 280	667 538,07 zł		
Demezson, tabl., 1 mg, 40 szt.	5909991389178	30,86	325 240	217 946,12 zł		
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg, 20 szt	5909991397524	265,21	190 800	113 053,05 zł		
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg, 20 szt	5909991397319	60,61	77 920	52 892,12 zł		
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg, 20 szt	5909991397258	273,15	98 400	60 198,66 zł		
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg, 20 szt	5909991393984	59,14	105 760	70 706,42 zł		
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg, 20 szt	5909991297763	284,49	4 532 800	2 904 317,28 zł	0,66 zł	0,78 zł
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg, 20 szt	5909991297633	119,95	4 497 440	3 053 478,37 zł		
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg, 20 szt	5909991297480	62,88	11 998 360	8 148 251,90 zł		
Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg, 20 szt	5909991297879	553,04	1 257 600	781 262,26 zł		
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg, 20 szt	5904374007861	11,39	32 320	14 111,62 zł		
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, 20 szt	5904374007854	21,96	1 978 320	1 169 677,98 zł		

### 3.6.2.4. Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 61) zestawiono koszty leków uwzględnione w analizie.



**Tabela 61.**  
**Koszty leków uwzględnione w analizie**

Substancja	Dawkowanie	Dawka na podanie	Koszt za jednostkę		Koszt za dawkę	
			NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
<b>LEN</b>	25 mg lub mniej <sup>a</sup> raz na dobę	25 mg lub mniej <sup>a</sup>	687,72 zł/ tabl.	687,72 zł/ tabl.	687,72 zł	687,72 zł
<b>POM</b>	4 mg lub mniej <sup>b</sup> raz na dobę	4 mg lub mniej <sup>b</sup>	865,05 zł/ tabl.	865,05 zł/ tabl.	865,05 zł	865,05 zł
<b>KAR</b>	20 mg/m <sup>2</sup> / 56 mg/m <sup>2</sup> dwa razy w tygodniu przez 3 tygodniu (cykle 4-tygodniowe)	20 mg/m <sup>2</sup> / 56 mg/m <sup>2</sup>	57,56 zł / 1 mg	57,56 zł / 1 mg	1968,39 zł – 5 511,49 zł	1968,39 zł – 5 511,49 zł
<b>BOR</b>	1,3 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała dwa razy w tygodniu	1,3 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	45,27 zł/ mg	45,27 zł/ mg	100,63 zł	100,63 zł
<b>DEX</b>	40 mg co tydz.	40 mg	0,66 zł/ mg	0,78 zł/ mg	26,41 zł	31,30 zł

a) na podstawie ChPL dla LEN [50]

b) na podstawie ChPL dla POM [51]

### 3.6.3. Potencjalne koszty generyka LEN

W 2022 roku spodziewane jest wprowadzenie na rynek leku generycznego dla LEN, co najprawdopodobniej spowoduje znaczny spadek ceny LEN, a co za tym idzie koszt terapii DRd i Rd obniży się. Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, „Urzędowa cena zbytu, [...] z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu”[9]. W związku z tym, że preparat Revlimid® jest jedynym refundowanym preparatem w grupie limitowej 1120.0, wprowadzenie leku generycznego spowoduje spadek kosztów refundacji LEN o przynajmniej 25%.

W rzeczywistości wprowadzenie leków generycznych wiąże się najczęściej ze znacznie wyższym obniżeniem ceny substancji niż ustawowe 25%. W celu określenia potencjalnej skali obniżki ceny LEN w kolejnych latach od momentu wygaśnięcia ochrony patentowej, przeprowadzono analizę spadku limitu finansowania oraz ceny realnej za mg substancji [57] po wprowadzeniu leków generycznych dla innych leków stosowanych w chorobach hematologicznych, dla których wygasła ochrona patentowa tj. dla BOR i imatynibu (IMA).

W poniższych tabelach (Tabela 62, Tabela 63) przedstawiono wpływ wprowadzenia do refundacji generyków BOR i IMA na odpłatność NFZ dla tych substancji w kolejnych latach.

**Tabela 62.**  
**Średnia odpłatność NFZ dla BOR i IMA po wejściu generyków**

Substancja	Kategoria	Średnia odpłatność NFZ za mg [zł]				
		Przed wejściem generyków	1. rok po wejściu generyków	2. rok po wejściu generyków	3 rok po wejściu generyków	4. rok po wejściu generyków
<b>BOR</b>	Limit finansowania	1289,51	681,97	675,52	674,22	314,60
	Cena realna	1046,48	513,98	169,10	109,45	97,53
<b>IMA</b>	Limit finansowania	0,79	0,33	0,09	0,07	0,08
	Cena realna	0,78	0,04	0,02	0,01	0,02

**Tabela 63.**  
**Obniżka odpłatności NFZ za mg BOR i IMA po wejściu generyków**

Substancja	Kategoria	Obniżka odpłatności NFZ za mg substancji po wejściu generyków w stosunku do kosztu przed wejściem generyków			
		1. rok po wejściu generyków	2. rok po wejściu generyków	3 rok po wejściu generyków	4. rok po wejściu generyków
<b>BOR</b>	Limit finansowania	47%	48%	48%	76%
	Cena realna	51%	84%	90%	91%
<b>IMA</b>	Limit finansowania	59%	89%	91%	90%
	Cena realna	95%	98%	98%	98%
<b>Średnia</b>	Limit finansowania	<b>47%</b>	<b>48%</b>	<b>48%</b>	<b>76%</b>
	Cena realna	<b>73%</b>	<b>91%</b>	<b>94%</b>	<b>94%</b>

Wprowadzenie generyków BOR i IMA skutkowało gwałtownym obniżeniem ceny tych substancji, w okresie 3 lat o ponad 90%. Wprowadzenie leków generycznych zawierających BOR spowodowało spadek realnych kosztów refundacji od 51% w pierwszym roku po wejściu generyków do 91% w czwartym roku. Wprowadzenie leków generycznych zawierających IMA spowodowało spadek realnych kosztów refundacji od 95% w pierwszym roku po wejściu generyków do 98% w czwartym roku.

Biorąc pod uwagę powyższe spostrzeżenia, można oczekiwać, że cena LEN od 2022 znacząco się obniży. W celu przeanalizowania wpływu potencjalnej refundacji generyka LEN na wyniki analizy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusze, w których cena LEN jest niższa od obecnej o 73% (na podstawie średniej wartości spadków dla pierwszego roku po wprowadzeniu generyków dla BOR i IMA) i o 94% (na podstawie średniej wartości spadków dla czwartego roku po wprowadzeniu generyków dla BOR i IMA).

W poniższej tabeli zestawiono koszty za tabletkę LEN w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 64).

**Tabela 64.**  
**Koszty LEN w odniesieniu do potencjalnego wprowadzenia generyka do refundacji**

Scenariusz	Obniżka ceny	Cena za tabl.
Analiza podstawowa	brak	687,72 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz 7a)	-73%	185,69 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz 7b)	-94%	41,26 zł

### 3.6.4. Koszty podania

#### 3.6.4.1. Leki stosowane w ramach programu lekowego

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [48], DARA w formie wlewu dożylnego *powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji*. W związku z powyższym, koszt podania DARA IV wyznaczono na podstawie świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*.

W przypadku DARA w formie iniekcji podskórnej: *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 *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, natomiast każde kolejne w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*.

W przypadku BOR przyjęto, że część podań będzie odbywało się w ramach podania DARA. W analizie przyjęto, że pacjenci otrzymujący BOR we wstrzyknięciu podskórnym będą przyjmowani w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Natomiast podanie BOR w formie wlewu dożylnego będzie rozliczane w ramach świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Odsetek pacjentów przyjmujących BOR we wstrzyknięciu dożylnym określono na poziomie 3% na podstawie ankiety przeprowadzonej na potrzeby analizy dla schematu DVd ocenianej przez AOTMiT [23].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, KAR podawany jest w formie wlewu dożylnego trwającego 10 minut. W związku z tym koszt podania KAR przyjęto na podstawie świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu*.

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

Wycenę świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [71]. W poniższej tabeli podsumowano koszty podania (Tabela 65).

**Tabela 65.**  
**Koszty podania uwzględnione w analizie**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł	486,72 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,00 zł	108,16 zł

### 3.6.4.2. Leki stosowane w schemacie Vd

Koszt podania bortezomibu stosowanego poza proponowanym programem lekowym w ramach chemioterapii został oszacowany na podstawie Zarządzenia Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [72].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [73] BOR podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w 21-dniowym cyklu leczenia. Między podaniem kolejnych dawek BOR powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Odsetek pacjentów przyjmujących BOR we wstrzyknięciu dożylnym określono na podstawie opinii ekspertów na poziomie 3% i przyjęto, że podanie będzie rozliczane w ramach świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków*. Pozostali pacjenci będą otrzymywali BOR we wstrzyknięciu podskórnym i podanie to będzie rozliczane jako *podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*.

Wycenę świadczeń wykorzystanych do wyznaczenia kosztu podania bortezomibu zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 66).

**Tabela 66.**  
**Wycena świadczeń wykorzystanych do oszacowania kosztu podania leków stosowanych w chemioterapii**

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,00 zł	390,00 zł
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181	1,00 zł	181,00 zł

DEX przyjmowany jest w formie tabletek, zatem nie generuje dodatkowych kosztów podania.

### 3.6.5. Koszty monitorowania

#### 3.6.5.1. Monitorowanie przed progresją

##### 3.6.5.1.1. Program lekowy

Aktualnie monitorowanie leczenia DARA IV w skojarzeniu z BOR i DEX, a także LEN w skojarzeniu z DEX oraz POM w skojarzeniu z DEX rozliczane jest świadczeniem: *Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego*. Założono, że monitorowanie schematu DRd oraz schematu DVd (z DARA SC) również będzie rozliczane tym świadczeniem.

Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [71]. (Tabela 67).

**Tabela 67.**  
**Koszty monitorowania uwzględnione w analizie**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego	3 350	1 zł	3 350,00 zł

##### 3.6.5.1.2. Schemat Vd

Podanie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem odbywa się w ramach chemioterapii. Koszt monitorowania leczenia chemioterapią oszacowano na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [72] odnośnie punktowej wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 - *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (Tabela 68).

**Tabela 68.**  
**Wycena świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii**

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

Zgodnie z informacją zawartą w zarządzeniu, świadczenie *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* realizowane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W związku z tym, w analizie przyjęto wartość środkową tego przedziału i założono, że monitorowanie leczenia chemioterapią odbywa się raz na dwa miesiące (6 razy w roku). Koszt monitorowania przypadający na jeden cykl leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 69).

**Tabela 69.**  
**Koszt monitorowania przypadający na jeden cykl leczenia schematem Vd**

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

### 3.6.5.2. Monitorowanie po progresji - BSC

Zużycie zasobów (procedury i leki) w ramach monitorowania po progresji – BSC przyjęto na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej w 2017 roku wśród 4 ekspertów klinicznych na potrzeby analizy dotyczącej schematu DVd w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

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

Koszty leków zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 [2], danych NFZ [57] oraz serwisu Medycyna Praktyczna [74] (w przypadku leków nierefundowanych). Koszty monitorowania zaczerpnięto z zarządzeń Prezesa NFZ [75–79].

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe dane dla leków stosowanych w BSC (Tabela 70) oraz dla monitorowania w ramach BSC (Tabela 71).

**Tabela 70.**  
**Koszty BSC – leki**

Preparat	Dzienna dawka [mg]	Długość leczenia	Odsetek chorych	Cena za 1 mg [zł]		Koszt tygodniowy [zł]	
				NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
<b>Leki przeciwbólowe</b>							
<b>Fentanyl-system transdermalny</b>	1,2	Codziennie	60%	3,473	3,634	17,504	18,317
<b>Tramadol</b>	200	Codziennie	28%	0,007	0,007	2,667	2,831
<b>Ketoprofen</b>	175	Codziennie	11%	0,002	0,005	0,208	0,655
<b>Tramadol + paracetamol</b>	37,5	Codziennie	28%	0,006	0,006	0,457	0,464
<b>Morfina</b>	100	Codziennie	24%	0,045	0,046	7,463	7,584
<b>Diklofenak</b>	100	Codziennie	6%	0,003	0,007	0,128	0,309
<b>Gabapentyna</b>	900	Codziennie	45%	0,002	0,002	4,380	4,806
<b>Paracetamol</b>	1000	Codziennie	20%	0,000	0,001	0,000	1,090
<b>Oksykodon</b>	40	Codziennie	16%	0,060	0,066	2,745	2,999

Preparat	Dzienna dawka [mg]	Długość leczenia	Odsetek chorych	Cena za 1 mg [zł]		Koszt tygodniowy [zł]	
				NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
<b>Oksykodon + nalokson</b>	10	Codziennie	10%	0,155	0,155	1,084	1,085
<b>Sertralina</b>	50	Codziennie	4%	0,006	0,009	0,078	0,122
<b>Buprenorfina-system transdermalny</b>	1,2	Codziennie	5%	4,080	4,291	1,714	1,802
<b>Pregabalina</b>	600	Codziennie	13%	0,011	0,012	5,992	6,340
<b>Glikokortykosteroidy</b>							
<b>Deksametazon</b>	6	Codziennie	58%	0,660	0,782	15,946	18,896
<b>Hydrokortyzon</b>	30	Codziennie	9%	0,021	0,030	0,391	0,558
<b>Prednison</b>	40	Codziennie	5%	0,059	0,079	0,829	1,108
<b>Bisfosfoniary</b>							
<b>Zolendronian</b>	4	Co 4 tyg.	68%	10,523	10,523	7,103	7,103
<b>Pamidronian</b>	90	Co 4 tyg.	16%	3,393	3,446	12,407	12,599
<b>Leki przeciwwymiotne</b>							
<b>Ondansetron</b>	9	Co 2 tyg.	29%	0,171	0,171	0,221	0,221
<b>Metoklopramid</b>	0,02	Codziennie	11%	0,000	0,112	0,000	0,002
<b>Tietyloperazyna</b>	6,5	Codziennie	5%	0,066	0,076	0,150	0,172
<b>Inne leki</b>							
<b>Aspiryna</b>	75	Codziennie	18%	0,000	0,003	0,000	0,251
<b>Amoksylicyna</b>	1000	2 tyg. / rok	13%	0,002	0,002	0,007	0,009
<b>Ciprofloksacylna</b>	1000	10 dni / rok	13%	0,001	0,002	0,004	0,008
<b>Łącznie</b>						<b>81,48 zł</b>	<b>89,33 zł</b>

Tabela 71.  
Koszty BSC – monitorowanie

Procedura	Liczba wizyt / badań w okresie 12 miesięcy	Wycena punktowa	Wycena punktu NFZ	Koszt [zł]
<b>Świadczenia specjalistyczne</b>				
<b>W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu</b>	18,6	44,00	1,00	819,50
<b>W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (m.in. RTG klatki piersiowej, USG)</b>	2,4	75,00	1,00	178,13
<b>W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu</b>	0,8	133,00	1,00	99,75
<b>Badania kosztochłonne</b>				
<b>Tomografia komputerowa</b>	0,8	383,00 <sup>a</sup>	1,00	287,25
<b>Rezonans magnetyczny</b>	0,3	714,12 <sup>a</sup>	1,00	178,53

Procedura	Liczba wizyt / badań w okresie 12 miesięcy	Wycena punktowa	Wycena punktu NFZ	Koszt [zł]
<b>Radioterapia paliatywna</b>				
Teleradioterapia paliatywna (cały kurs)	0,1	3181,50 <sup>a</sup>	1,00	222,71
Hospitalizacja do teleradioterapii / terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku > 17 r.ż.	0,03	352,00	1,00	11,44
<b>Leczenie radioizotopami</b>				
Porada kwalifikacyjna	0,3	592,25	1,00	152,50
Porada kontrolna	0,8	118,45	1,00	88,84
Stront	0,3	2959,19	1,00	739,80
Hospitalizacja do brachyterapii i terapii izotopowej w oddziale radioterapii/ onkologii klinicznej	0,01	379,00	1,00	2,84
<b>Inne</b>				
Przezkórna wertebroplastyka	0,2	3955,00	1,00	741,56
Dializa	12,8	319,15	1,00	4069,10
Plazmafereza	0,2	4056,00	1,00	679,38
Okresowa ocena odpowiedzi	4,5	270,40	1,00	1216,80
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej	3,1	186,00	1,00	581,25
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi	3,1	270,00	1,00	843,75
<b>Łącznie</b>				
Łącznie koszt roczny				<b>10 913,12</b>
W przeliczeniu na tygodniowy cykl				<b>209,87</b>

a) wartość średnia wyceny punktowej dostępnych świadczeń

Tygodniowe koszty cyklu BSC przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 72).

**Tabela 72.**  
Koszty BSC w przeliczeniu na tygodniowy cykl

Kategoria	Koszt NFZ [zł]	Koszt NFZ + pacjent [zł]
Leki	81,48	89,33
Monitorowanie	209,87	209,87
Łącznie	<b>291,34</b>	<b>299,20</b>

### 3.6.6. Koszty kolejnych linii leczenia

W analizie uwzględniono koszty leczenia kolejnych linii po niepowodzeniu wcześniejszych terapii MM.



Koszt kolejnych linii leczenia obliczony został jako średnia ważona udziałów procentowych poszczególnych terapii oraz ich kosztów. W analizie uwzględniono najczęściej stosowane schematy leczenia wskazane przez ekspertów, tj.

- Rd (LEN + DEX),
- DVd (DARA + BOR + DEX),
- KRd (KAR + LEN + DEX),
- Kd (KAR + DEX)
- Pom-d (POM + DEX),
- VTD-PACE (BOR+ TAL + DEX + CIS + DOK + CYKLO + ETO),
- Bendamustyna,
- MPV (MEL + PRE + BOR),
- BP (BEND + PRE),
- VCD (BOR + CYKLO + DEX),
- RVD (LEN+ BOR + DEX),
- BVD (BEND+ BOR + DEX),
- VP (BOR + PRE),
- PVD (POM + BOR + DEX),
- PCD (POM + CYKLO + DEX).

Na koszty poszczególnych schematów leczenia składają się koszty leków, ich podania oraz koszty monitorowania leczenia. W poniższych podrozdziałach przedstawione koszty leczenia kolejnych linii.

#### 3.6.6.1. Oszacowanie udziałów

Schematy stosowane w kolejnych linii leczenia zostały określone w oparciu o wyniki przeprowadzonego badania ankietowego (szczegóły przeprowadzonego badania ankietowego zaprezentowano w analizie BIA [80]).

W obliczeniach uwzględniono, że pacjent może otrzymać więcej niż jedną kolejną linię leczenia. Aby oszacować, ile średnio kolejnych linii otrzymują pacjenci, wykorzystano liczbę pacjentów z populacji docelowej z podziałem na linie leczenia zaczerpniętą z analizy BIA (Tabela 73) oraz odsetek pacjentów przechodzących na kolejne linie (wartości również z analizy BIA) (Tabela 74).

**Tabela 73.**  
**Podział pacjentów na stosowane linie leczenia – dane z BIA**



**Tabela 74.**  
**Odsetek pacjentów przechodzących na kolejne linie – dane z BIA**



\*wartość jak dla 3. → 4. linia

Na podstawie danych z powyższych tabel oszacowano rozkład na kolejne linie leczenia po zakończeniu aktualnej linii. W poniższych oszacowaniach założono, że na pierwszą kolejną linię leczenia przechodzą wszyscy pacjenci, rzeczywisty odsetek pacjentów rozpoczynających kolejną linię jest uwzględniony w modelu.

Odsetek pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia uwzględniony w obliczeniach przyjęto na podstawie danych z badania POLLUX oraz CASTOR (w przypadku schematów: DRd, DVd, Rd oraz Vd). Natomiast dla schematu Pd konserwatywnie przyjęto niższy odsetek pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia z porównania DRd vs Rd (Pd stanowi komparator dla schematu DRd). Wartości te zostały zaimplementowane do pliku obliczeniowego przez autorów oryginalnego modelu (Tabela 75).

**Tabela 75.**  
**Odsetek pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia – wartości uwzględnione w obliczeniach**

Schemat	Odsetek pacjentów	Źródło
DRd	93%	POLLUX
DVd	82%	CASTOR
Rd	100%	POLLUX
Vd	100%	CASTOR
Pd	93%	Założenie, niższa z wartości z porównania DVd vs Rd



**Tabela 78.**  
**Udziały poszczególnych schematów w kolejnych liniach leczenia – scenariusz nowy**

	Schemat 1		Schemat 2		Schemat 3		Schemat 4	
Linia	ASCT	non-ASCT	ASCT	non-ASCT	ASCT	non-ASCT	ASCT	non-ASCT
1	100%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
2	0%	0%	100%	100%	0%	0%	0%	0%
3	0%	0%	0%	0%	100%	100%	0%	0%
4	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	100%
5	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
6	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
7	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
10	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
11	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
12	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
13	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
14	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
15	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
16	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
17	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
18	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
19	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
20	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
21	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
22	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
23	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
24	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
25	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
26	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
27	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
28	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
29	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
30	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
31	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
32	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
33	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
34	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
35	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
36	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
37	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
38	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
39	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
40	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
41	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
42	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
43	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
44	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
45	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
46	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
47	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
48	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
49	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
50	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
51	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
52	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
53	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
54	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
55	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
56	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
57	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
58	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
59	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
60	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
61	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
62	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
63	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
64	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
65	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
66	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
67	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
68	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
69	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
70	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
71	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
72	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
73	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
74	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
75	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
76	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
77	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
78	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
79	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
80	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
81	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
82	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
83	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
84	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
85	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
86	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
87	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
88	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
89	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
90	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
91	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
92	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
93	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
94	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
95	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
96	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
97	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
98	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
99	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
100	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

a) oszacowanie przy założeniu, że 30% to pacjenci ASCT, a 70% to pacjenci non-ASCT

### 3.6.6.2. Całkowite koszty leczenia

Całkowite koszty leczenia uwzględnionymi w kolejnych liniach schematami zaczerpnięto z modelu BIA [81]. W obliczeniach wykorzystano mediany czasu trwania leczenia, na podstawie których oszacowano tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania danej terapii a następnie całkowite koszty terapii. W poniższej tabeli zastawiono oszacowane koszty (Tabela 79, Tabela 80). W kolejnych liniach uwzględniono w przypadku schematu DVd, że 100% pacjentów stosuje DARA IV (gdyż jest to aktualnie terapia finansowana ze środków publicznych).

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



## Podsumowanie



Tabela 81.  
Koszty kolejnych linii leczenia – podsumowanie



### 3.6.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty następujących zdarzeń niepożądanych:

1. neutropenia,
2. gorączka neutropeniczna,
3. niedokrwistość,
4. małopłytkowość,
5. limfopenia,
6. biegunka,
7. zmęczenie,
8. zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym,
9. zaćma,
10. hipokaliemia,
11. obwodowa neuropatia czuciowa,
12. nadciśnienie,
13. infekcja / zakażenie,

## Neutropenia, gorączka neutropeniczna, biegunka

Koszty wystąpienia biegunki oraz neutropenii oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [82]. Dane w publikacji oszacowano w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2021 [83]. Koszty gorączki neutropenicznej przyjęto na poziomie wyznaczonych kosztów neutropenii – obu zdarzeniom towarzyszy znaczny spadek liczby granulocytów obojętnochłonnych. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 82).

**Tabela 82.**  
Koszty leczenia biegunki, neutropenii i gorączki neutropenicznej

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

## Limfopenia, zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym, hipokaliemia

Koszty wystąpienia limfopenii, zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym oraz hipokaliemii oszacowano na podstawie wartości hospitalizacji przyjętych grup JGP, które zaczerpnięto ze Statystyk JGP [84] za 2020 rok (najświeższe dostępne dane). Dla limfopenii była to grupa S07 – *Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni*, dla zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym była to grupa D48 – *Zapalenie płuc bez pw*, natomiast dla hipokaliemii była to grupa K26 – *Zaburzenia wodno-elektrolitowe*. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli (Tabela 83).

**Tabela 83.**  
Koszt leczenia limfopenii, zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym i hipokaliemii

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Wartość hospitalizacji w 2020 roku
Limfopenia	S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	592,37 zł
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	D48 – Zapalenie płuc bez pw	2 364,41 zł
Hipokaliemia	K26 – Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 960,24 zł

## Niedokrwistość, małopłytkowość

Koszty wystąpienia niedokrwistości i małopłytkowości oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla trzech grup JGP [84], w ramach których rozliczane jest leczenie tych zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 84).

**Tabela 84.**  
**Koszty leczenia niedokrwistości i małopłytkowości**

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Wartość hospitalizacji w 2020 roku
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	8 225	5 866,41 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	16 094	1 908,92 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	12 967	592,37 zł
<b>Średnia ważona</b>		<b>2 324,05 zł</b>

## Zaćma

Koszty wystąpienia zaćmy oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla dwóch grup JGP [84], w ramach których rozliczane jest leczenie tego zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 85).

**Tabela 85.**  
**Koszty leczenia zaćmy**

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku
B18G – Usunięcie zaćmy – kategoria I	9 793	2 511,57 zł
B19G – Usunięcie zaćmy – kategoria II	224 198	1 930,02 zł
<b>Średnia ważona</b>		<b>1 954,36 zł</b>

## Nadciśnienie

Koszty wystąpienia nadciśnienia oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla trzech grup JGP [84], w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 86).

**Tabela 86.**  
**Koszty leczenia nadciśnienia**

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku
E86 Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	471	6 251,48 zł
E87 Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	555	3 944,95 zł
E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	19 076	1 523,80 zł
<b>Średnia ważona:</b>		<b>1 701,42 zł</b>



## Obwodowa neuropatia czuciowa

Koszty wystąpienia obwodowej neuropatii czuciowej oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla trzech grup JGP [84], w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 87).

**Tabela 87.**  
Koszty leczenia obwodowej neuropatii czuciowej

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku
A25 Zabiegi na nerwach obwodowych	7 407	2 646,61 zł
A30 Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni	5 405	5 203,74 zł
A31 Choroby nerwów obwodowych	3 102	7 997,94 zł
<b>Średnia ważona:</b>		<b>4 558,20 zł</b>

## Infekcja / zakażenie

Koszty wystąpienia infekcji / zakażenia oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla pięciu wybranych grup JGP [84], w ramach których mogą być rozliczane infekcje i zakażenia różnego pochodzenia, m.in. infekcje i zakażenia dróg oddechowych, zapalenia płuc, zakażenia układu moczowego, zakażenia bakteryjne. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia zakażenia wyniósł 3 835,10 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 88).

**Tabela 88.**  
Koszty leczenia infekcji / zakażenia

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku
C57 – Inne choroby gardła, uszu i nosa	25 392	1 084,13 zł
D48 – Zapalenie płuc bez powikłań i chorób współistniejących	15 304	2 364,41 zł
L07 – Zakażenia nerek lub dróg moczowych	10 908	1 662,61 zł
S56 – Posocznica o ciężkim przebiegu	17 381	10 650,94 zł
S60 – Choroby zakaźne niewirusowe	12 231	3 638,19 zł
<b>Średnia ważona:</b>		<b>3 835,10 zł</b>

## Zmęczenie

W przypadku wystąpienia zmęczenia przyjęto, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną 1-go typu. Na podstawie zarządzenia 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ [75] oszacowano koszty wizyt specjalistycznych. Szczegóły zostały zaprezentowane w tabeli poniżej (Tabela 89).

**Tabela 89.**  
**Koszt leczenia zmęczenia**

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

### Podsumowanie

Uwzględnione w analizie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 90). W modelu koszt leczenia zdarzeń niepożądanych jest naliczany jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

**Tabela 90.**  
**Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie**

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Neutropenia	6 608,71 zł
Gorączka neutropeniczna	6 608,71 zł
Niedokrwistość	2 324,05 zł
Małopłytkowość	2 324,05 zł
Limfopenia	592,37 zł
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	2 364,41 zł
Hipokaliemia	1 960,24 zł
Obwodowa neuropatia czuciowa	4 558,20 zł
Nadciśnienie	1 701,42 zł
Zaćma	1 954,36 zł
Zmęczenie	44,00 zł
Infekcja / zakażenie	3 835,10 zł
Biegunka	3 274,99 zł

Na podstawie oszacowanych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz omówionych w rozdziale 3.1.8 częstości ich występowania oszacowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przypadające na jednego pacjenta (Tabela 91).

**Tabela 91.**  
**Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w danym schemacie leczenia**

Schemat	Koszt
DVd	3 092,11 zł
Vd	2 063,70 zł
DRd	5 931,68 zł
Rd	4 337,19 zł

Schemat	Koszt
Pd	4 119,23 zł (1 573,71 zł – 6 697,45 zł)
Kd	724,74 zł

### 3.6.8. Koszty opieki terminalnej

U wszystkich pacjentów, którzy zmarli w analizowanym horyzoncie czasowym naliczany jest jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia pacjenta. Przyjęto, że czas prowadzenia takiej opieki trwa 28 dni (jeden cykl modelu).

Koszt jednego osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w hospicjum domowym oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [85]) oraz informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 196/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [86] (Tabela 92).

**Tabela 92.**  
Wycena osobodnia opieki w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa	Wycena osobodnia
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	55,65 zł	6,10	339,47 zł
Osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	54,10 zł	1,00	54,10 zł

Odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym oszacowano na podstawie danych z umów, jakie zawarł płatnik publiczny ze świadczeniodawcami. Uwzględniając długość cyklu (28 dni) oszacowano średni koszt opieki terminalnej przypadający na jeden cykl terapii (Tabela 93).

**Tabela 93.**  
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Nazwa świadczenia	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktów	Odsetek kontraktów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	339,47 zł	7 043 101	54,9%	28	9 505,24 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	54,10 zł	5 778 864	45,1%	28	1 514,70 zł
<b>Średni ważony koszt</b>					<b>5 903,90 zł</b>

### 3.7. Intensywność dawki

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

W obliczeniach kosztów leków w modelu uwzględniono zarówno intensywność dawki, jak i przerwanie leczenia (z powodu progresji choroby, z powodu zdarzeń niepożądanych, maksymalnego czasu trwania leczenia lub z innych przyczyn nieklinicznych). Ekspozycję pacjenta na leczenie określonym schematem odzwierciedla względna intensywność dawki, obliczana jako średnia dawek na cykl leczenia podzielona przez dawki w cyklu zgodnie z projektem badania. Zastosowanie obu czynników w kalkulacji kosztu leku zapewnia spójność wielkości ekspozycji na lek z danymi dotyczącymi skuteczności z badania POLLUX oraz badania CASTOR.

Intensywność dawki substancji w schematach:

- DRd i Rd zaczerpnięto z badania POLLUX, wartości zamieszczono w raporcie do modelu oryginalnego [16],
- DVd i Vd określono na podstawie badania CASTOR [16],
- Pd, jak w modelu oryginalnym, przyjęto na poziomie schematu DRd, przy czym dla POM przyjęto taką samą intensywność, jak dla DARA,
- Kd, jak w modelu oryginalnym, przyjęto na poziomie schematu DVd, przy czym dla CAR przyjęto taką samą intensywność, jak dla DARA.

**Tabela 94.**  
Intensywność dawki – dane uwzględnione w obliczeniach

	I		
	I		
		I	
		I	

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[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]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 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]

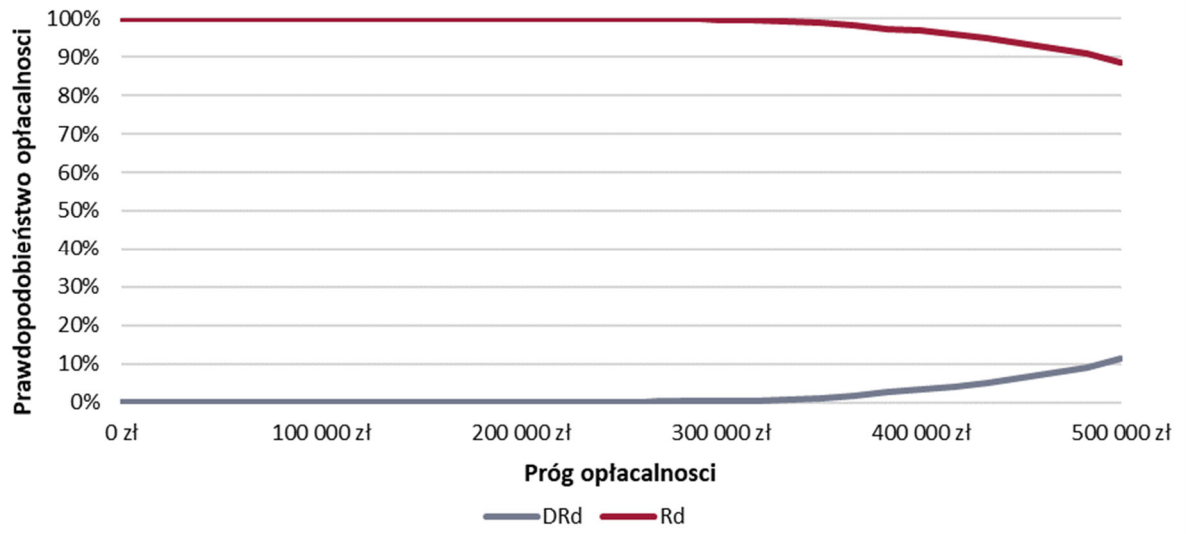
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

---

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

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]

---

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

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

## 5. Analiza wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej w wariacie uwzględniającym RSS. Wyniki w wariacie bez uwzględnienia RSS są dostępne w pliku obliczeniowym.

### 5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 141). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

**Tabela 141.**  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scen.	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Porównanie, którego dotyczy scenariusz	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, rozdz. 2.10)	Wszystkie	0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (rozdz. 2.10)	Arkusz <i>Settings</i> Komórka D9, D10	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
H	Horyzont czasowy (dożywni, rozdz. 2.6)	DRd vs Rd DVd vs Vd DVd vs Kd DRd vs DVd DRd vs Kd	5 lat (rozdz. 2.6)	Arkusz <i>Settings</i> Komórka D8	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej. Jako alternatywny scenariusz przyjęto medianę czasu przeżycia w ramieniu DRd.

Scen.	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Porównanie, którego dotyczy scenariusz	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
<b>Mort-1</b>	Prawdopodobieństwo zgonu przed progresją; odsetek zgonów w stanie „przed progresją” dla porównania DRd vs Rd	DRd vs Rd	Prawdopodobieństw o zgonu przed progresją; odsetek zgonów wśród zdarzeń PFS dla porównania DRd vs Rd	Arkusz <i>Clinical inputs</i> Komórka <i>inputConstPFSMort</i>	W celu zbadania wpływu założeń dotyczących prawdopodobieństwa zgonu w stanie „przed progresją” dla porównania DRd vs Rd

Scen.	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Porównanie, którego dotyczy scenariusz	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
<b>Mort-2</b>	Prawdopodobieństwo zgonu przed progresją: odsetek zgonów w stanie „przed progresją” dla porównań: DVd vs Vd oraz DVD vs Rd	DVd vs Vd DVd vs Kd DVd vs Rd	Prawdopodobieństw o zgonu przed progresją: odsetek zgonów wśród zdarzeń PFS dla porównań: DVd vs Vd oraz DVD vs Rd	Arkusz <i>Clinical inputs</i> Komórka <i>inputConstPFSMort</i>	W celu zbadania wpływu założeń dotyczących prawdopodobieństwa zgonu w stanie „przed progresją” dla porównań: DVd vs Vd oraz DVD vs Rd
<b>U1</b>	Użyteczności stanów zdrowia (dane z badania POLLUX oraz badania CASTOR, rozdz. 3.4)	Wszystkie	Hatswell 2019 (rozdz. 3.4)		Ze względu na zidentyfikowanie alternatywnych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia w analizie wrażliwości testowano alternatywne scen. z zastosowaniem odmiennych zestawów użyteczności
<b>U2</b>		Wszystkie	Analiza ekonomiczna dla DARA w schemacie DVd oceniana przez AOTMiT (rozdz. 3.4)	Arkusz <i>Utility</i> Komórka D12	
<b>U3</b>	Użyteczność związana z podaniem DARA SC (rozdz. 3.4)	Wszystkie	Nie uwzględniona (rozdz. 3.4)	Arkusz <i>Utility</i> Komórka D77	Ze względu na brak danych dla populacji pacjentów z MM w analizie wrażliwości testowano scenariusz konserwatywny nieuwzględniający wpływ formy podania DARA na jakość życia.
<b>LEN1</b>	Koszt LEN (aktualny koszt, rozdz.3.6.2.1, 3.6.3)	DRd vs Rd DVd vs Rd DRd vs DVd DRd vs Pd DRd vs Kd	Potencjalny koszt generyka – obniżka ceny o 73% (rozdz. 3.6.3)	Arkusz <i>Medical Cost - Drug</i> Komórka D46	W związku z prawdopodobną refundacją generyka LEN w najbliższych latach testowano wpływ potencjalnej obniżki ceny LEN na wyniki analizy.
<b>LEN2</b>			Potencjalny koszt generyka – obniżka ceny o 94% (rozdz. 3.6.3)		
<b>MC1</b>	Masa ciała (75,07 kg, rozdz. 3.1)	Wszystkie	73,62 kg (rozdz. 3.1)	Arkusz <i>Medical Cost - Drug</i> Komórki: D16, D17	W celu określenia wpływu przyjętych założeń na dawkowanie leków i wyników analizy, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości dla tych parametrów przyjmując zakres zmienności równy ±10%.
<b>MC2</b>			77,69 kg (rozdz. 3.1)		
<b>PC1</b>	Powierzchnia ciała (1,71 m <sup>2</sup> , rozdz. 3.1)	DRd vs Rd DVd vs Vd DVd vs Kd DRd vs DVd DRd vs Kd	1,54 m <sup>2</sup> (rozdz. 3.1)	Arkusz <i>Medical Cost - Drug</i> Komórka D18	
<b>PC2</b>			1,88 m <sup>2</sup> (rozdz. 3.1)		

Scen.	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Porównanie, którego dotyczy scenariusz	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
MM00 2			Dane odnośnie efektywności schematu Pd z badania MM002		
MM00 3			Dane odnośnie efektywności schematu Pd z badania MM003		
ELOQUENT 3	Dane odnośnie efektywności dla schematu Pd na podstawie średnich ważonych wartości z badań MM002, MM003, KEYNOTE – 183, ELOQUENT 3, IFM20 – 02, Baz 2016	DRd vs Pd	Dane odnośnie efektywności schematu Pd z badania ELOQUENT 3	Arkusz <i>Medical Results_CCA</i> Komórka E14	W celu określenia wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy testowano różne dane odnośnie efektywności dla schematu Pd
IFM20 0 - 02			Dane odnośnie efektywności schematu Pd z badania IFM20 - 02		
KEYNOTE - 183			Dane odnośnie efektywności schematu Pd z badania KEYNOTE - 183		
Baz 20 16			Dane odnośnie efektywności schematu Pd z badania Baz 2016		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



№	Imię i nazwisko	Adres	Wzrost	Waga	Wiek	Płeć	Stwierdzenie choroby	Typ choroby	Stadium choroby	Wzrost	Waga	Wiek	Płeć
1													

№	Imię i nazwisko	Adres	Wzrost	Waga	Wiek	Płeć	Stwierdzenie choroby	Typ choroby	Stadium choroby	Wzrost	Waga	Wiek	Płeć
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													

















[Redacted text]

[Redacted text]





№	Imię i nazwisko	Data urodzenia	Adres	Grupa krwi	Wzrost	Waga	CIężar ciała	CIężar ciała	CIężar ciała	CIężar ciała	CIężar ciała
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

№	Imię i nazwisko	Data urodzenia	Adres	Grupa krwi	Wzrost	Waga	CIężar ciała	CIężar ciała	CIężar ciała	CIężar ciała	CIężar ciała
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[Redacted Section Header]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted Section Header]





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

[REDACTED]

[REDACTED]

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





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

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











### 5.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

[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]		

## 6. Walidacja

### 6.1. Walidacja wewnętrzna

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

### 6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny [11].

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie (rozd. A.1 i A.4). Do analizy włączono 7 publikacji, z czego 6 uwzględniono w ramach walidacji konwergencji. W jednej analizie nie raportowano wyników dla efektywności pozwalających na przeprowadzenie walidacji.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki raportowane w odnalezionych publikacjach z wynikami niniejszej analizy przy uwzględnieniu horyzontu czasowego i stóp dyskontowych zgodnych ze zidentyfikowanymi publikacjami oraz bez uwzględnienia DARA SC, jako że taka forma podania nie była uwzględniana w innych analizach (Tabela 169).

**Tabela 169.**  
Porównanie wyników QALY zidentyfikowanych analiz ekonomicznych z wynikami niniejszej analizy

Analiza	DRd	Rd	DRd vs Rd	DVd	Vd	DVd vs Vd
<b>Horyzont dożywni, stopa dyskontowa = 3,5% (wariant podstawowy), uwzględnione DARA SC</b>						
██████	██	██	██	██	██	██
<b>Horyzont dożywni, stopa dyskontowa = 3%, brak DARA SC</b>						
██████	██	██	██	██	██	██
<b>Carlson 2018 [87]</b>	2.linia: 5,44 3. linia: 4,38	2.linia: 2,59 3. linia: 2,04	2. linia: 2,85 3. linia: 2,34	2.linia: 5,29 3. linia: 4,38	2.linia: 2,74 3. linia: 2,16	2. linia: 2,55 3. linia: 2,22

Analiza	DRd	Rd	DRd vs Rd	DVd	Vd	DVd vs Vd
<b>Horyzont 10 lat, stopa dyskontowa = 3%, brak DARA SC</b>						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zhang 2018 [88]	1,772	1,509	0,26	1,655	1,285	0,37
<b>Horyzont dożywotni, stopa dyskontowa = 3%, brak DARA SC</b>						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zeng X. 2020 [89]	-	-	-	2,206	0,947	1,259
<b>Horyzont 30 lat, stopa dyskontowa = 1,5%, brak DARA SC</b>						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CADTH 2017 [90]	-	-	4,20	-	-	1,86
<b>Horyzont 20 lat, stopa dyskontowa = 1,5%, brak DARA SC</b>						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CADTH 2017 [90]	-	-	3,76	-	-	1,72
<b>Horyzont dożywotni<sup>a</sup>, stopa dyskontowa = 3%, brak DARA SC</b>						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pelligra C 2018 <sup>a</sup> [91]	6,24	3,84	2,40	3,86	-	-
<b>Horyzont dożywotni, stopa dyskontowa = 5%, brak DARA SC</b>						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Paquete AT 2019 [92]	-	-	-	-	-	2,48

a) brak informacji o horyzoncie w badaniu Pelligra 2018, na podstawie raportowanych wyników najprawdopodobniej przyjęto horyzont dożywotni

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

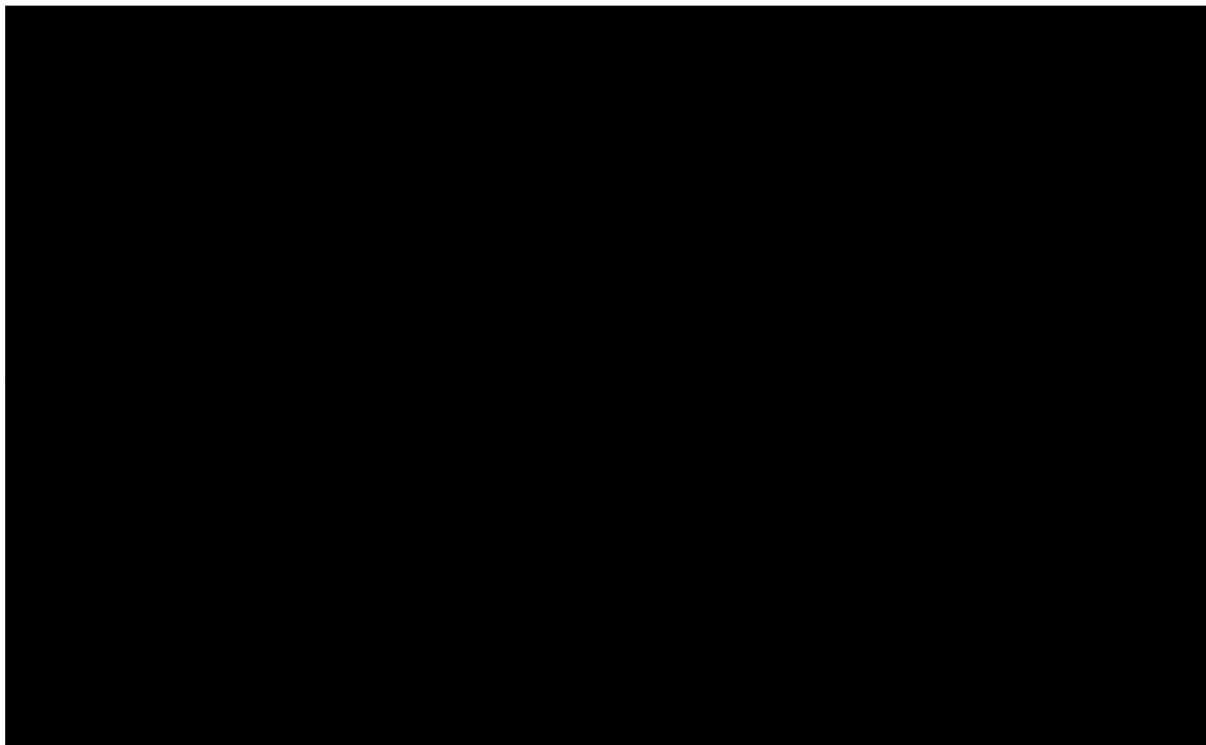
[REDACTED]

### 6.3. Walidacja zewnętrzna

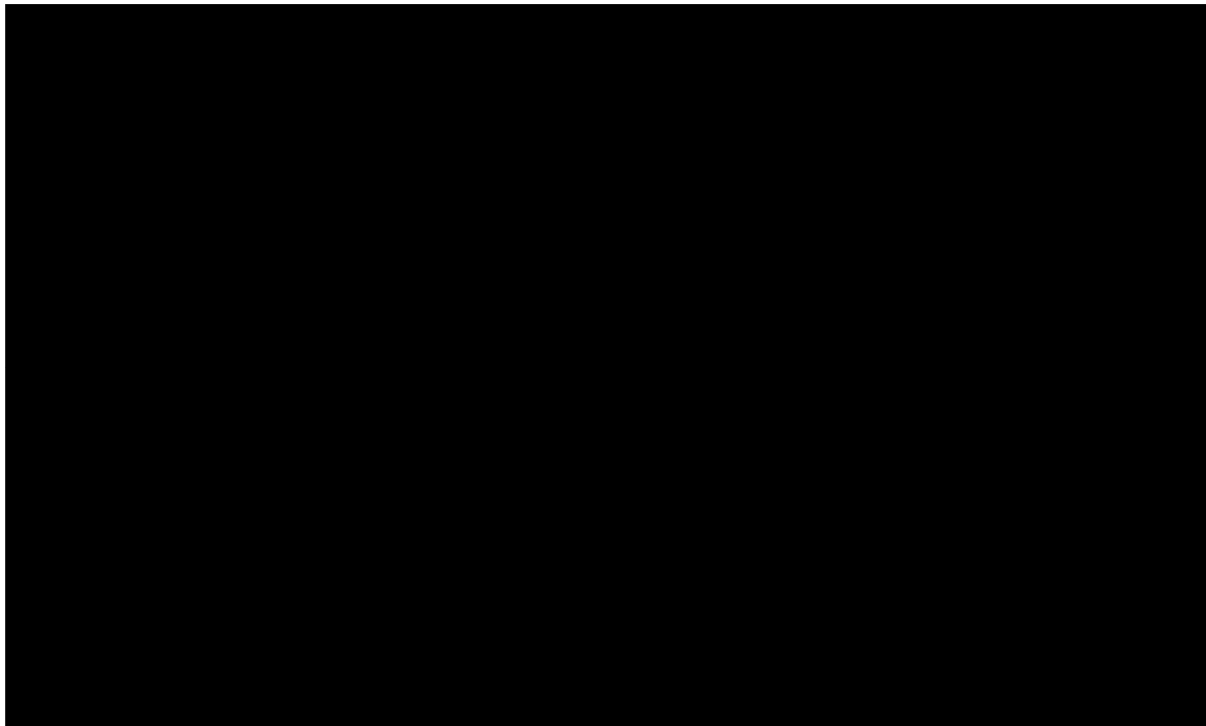
Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. W toku prac nad raportem HTA odnaleziono badania kliniczne opisujące przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów z populacji docelowej stosujących DRd lub DVd. Wyniki odnalezionych badań zostały przedstawione w analizie klinicznej [3]. Poniżej przedstawiono porównanie wartości krzywych przeżycia i krzywych przeżycia wolnego od progresji.

Wyniki badań rzeczywistej efektywności interwencji charakteryzowały się dużą rozbieżnością między sobą. W przypadku krzywej przeżycia wolnego od progresji dla schematu DVd dopasowany model (na bazie danych z badania CASTOR) pasuje się pomiędzy wynikami odnalezionych badań RWD (ang. *real-world data*). Wyniki badania POLLUX wskazują na wyższe przeżycie i przeżycie wolne od progresji choroby, niż wynika to z odnalezionych badań RWD. Należy podkreślić, że odnalezione badania charakteryzowały się niewielką liczebnością populacji badanej (34 i 44 pacjentów), co w znacznym stopniu wpływa na uzyskiwane wyniki.

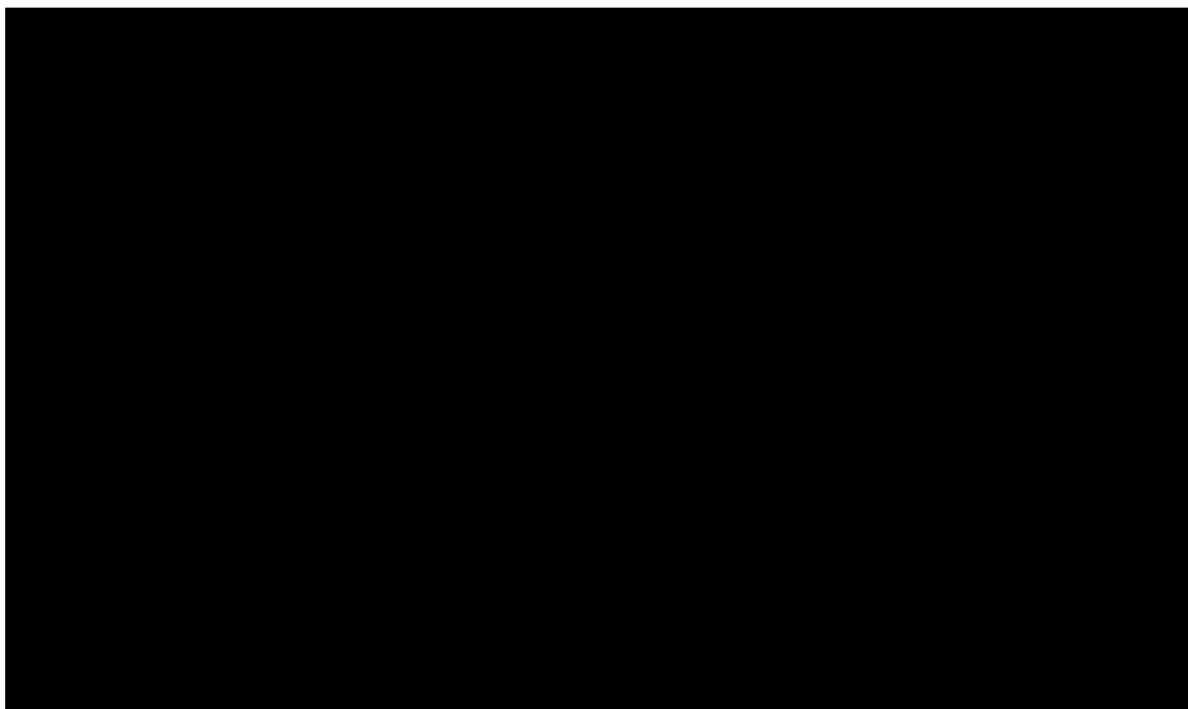
**Rysunek 2.**  
**Walidacja zewnętrzna – DRd, przeżycie wolne od progresji choroby**



**Rysunek 3.**  
**Walidacja zewnętrzna – DRd, przeżycie całkowite**



**Rysunek 4.**  
**Walidacja zewnętrzna – DVd, przeżycie wolne od progresji choroby**





## 7. Podsumowanie i wnioski

Poniżej zestawiono wyniki analizy podstawowej w zakresie efektów zdrowotnych oraz wyników analizy kosztów.

**Tabela 170.**  
Podsumowanie wyników zdrowotnych

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

**Tabela 171.**

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



[Redacted content]



- Nie odnaleziono danych dla populacji pacjentów z MM dotyczących wpływu formy podania na użyteczność. W konsekwencji wykorzystano dane dotyczące innych jednostek chorobowych.
- Ze względu na ograniczenia techniczne modelu w analizie konsekwencji kosztów, koszt monitorowania po progresji choroby w stanie BSC naliczono wyłącznie pacjentom nowym w stanie po progresji choroby (koszty te nie zostały naliczone pacjentom po progresji choroby, którzy przegrali leczenie w ramach kolejnej linii terapii).

## 9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd (Darzalex®, Revlimid®, deksametazon) lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex®, Velcade®, dexamethasone), u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (MM, ang. *multiple myeloma*).

Z populacji docelowej wykluczeni są pacjenci, u których schemat DVd jest obecnie refundowany, tj. pacjenci, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- przebyli jedną linię leczenia obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego  $\geq 2$  stopnia,
- zastosowano u tych pacjentów 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid [1].

W celu oceny opłacalności wykorzystano model uzyskany od Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie systematycznych przeszukań baz informacji medycznej.

W przypadku porównania DRd vs Rd efektywność terapii określono na podstawie wyników badania randomizowanego POLLUX, bezpośrednio porównującego schematy DRd i Rd, zatem w oparciu o dowody najwyższej jakości. Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie korzyść wynikającą ze stosowania DRd zamiast Rd odnośnie PFS i OS. Uzyskane dane obejmują okres obserwacji, którego mediana wyniosła około 4,5 roku (54,8 mies.). W konsekwencji modelowanie efektywności cechuje się wysokim stopniem wiarygodności. W celu określenia długoterminowych efektów konieczna była ekstrapolacja krzywych PFS i OS, która została przeprowadzona z zastosowaniem standardowych metod statystycznych i oceny wizualnej.

Również w przypadku porównania DVd vs Vd efektywność terapii określono na podstawie przeprowadzonego bezpośredniego porównania tych schematów na podstawie wyników badania randomizowanego CASTOR, zatem w oparciu o dowody najwyższej jakości. Wyniki badania zaczerpnięto wprost z modelu oryginalnego otrzymanego od Zamawiającego, wykorzystano dane dla populacji pacjentów po jednej wcześniejszej linii leczenia. W celu określenia długoterminowych efektów konieczna była ekstrapolacja krzywych PFS i OS z modelu, która została przeprowadzona z zastosowaniem standardowych metod statystycznych i oceny wizualnej.

Dla porównania DVd z Rd wykorzystano wyniki przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego z dostosowaniem typu MAIC opublikowanego w postaci doniesienia konferencyjnego [3]. Do porównania wykorzystano indywidualne dane pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, którzy brali udział w badaniu CASTOR (ramię DVd) oraz badaniu POLLUX (ramię DRd). Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem wykazały, że terapia DVd przyczyniła się do wydłużenia czasu wolnego od progresji u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM w porównaniu z terapią Rd, a różnica ta była istotna statystycznie (wartość  $p = 0,0125$  dla PFS).

Dla porównania DRd vs DVd oraz PD przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów. Obliczenia przeprowadzono dla horyzontu czasowego 12 miesięcy oraz horyzontu dożywotniego. W wariancie uwzględniającym horyzont czasowy równy 12 miesięcy obliczenia przeprowadzono przy założeniu, że pacjenci z zastosowaniem porównywanych schematów leczenia będą w całym horyzoncie czasowym analizy (dla tych horyzontów analizy pacjentom nie zostały naliczone koszty leczenia po progresji choroby). W przypadku horyzontu dożywotniego dane odnośnie przeżycia całkowitego pacjentów, przeżycia bez progresji choroby oraz czasu trwania terapii zaczerpnięto z analizy klinicznej [3].

W analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników badania POLLUX oraz badania CASTOR dostosowanych do polskich norm, co oznacza, że uwzględnione wartości w maksymalnie dokładny sposób odzwierciedlają jakość życia polskich pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Uzyskane wartości użyteczności wyznaczone z badania POLLUX są stosunkowo wysokie w porównaniu do ogólnej populacji Polski, niemniej jednak brak jest podstaw do uznania ich za niewiarygodne. Ponadto, zastosowanie wartości użyteczności dostosowanych do polskiej populacji jest zalecane przez wytyczne AOTMiT oceny technologii medycznych [11]. W konsekwencji, zastosowane podejście istotnie podwyższa wiarygodność oszacowań w zakresie efektów zdrowotnych. W analizie wrażliwości testowano alternatywne założenia na podstawie danych z odnalezionych publikacji. Dodatkowo uwzględniono wpływ formy podania na jakość życia. Istnieje szereg dowodów naukowych wskazujących na przełożenie formy podania na użyteczności stanu zdrowia, w szczególności w przypadku zastąpienia dożylną formą podania przez postać podskórną.

Koszty w modelu określono na podstawie przetargów ogłaszanych przez MZ, danych NFZ oraz rozporządzeń Prezesa NFZ. Należy mieć na uwadze, że w przyszłości koszty leków i rozważanych procedur mogą ulec zmianie, co potencjalnie może wpływać na ocenę efektywności kosztowej. W szczególności, w czasie kilku najbliższych lat wygaśnie ochrona patentowa dla LEN, co najprawdopodobniej skutkować będzie wprowadzeniem do obrotu i do refundacji w Polsce odpowiednika i znaczną obniżką ceny LEN. Analiza historycznych przypadków wskazuje, że obniżka w przeciągu 2-4 lat sięga nawet 90-95%, co w niniejszej analizie zilustrowano na przykładzie BOR i IMA, a więc leków stosowanych w chorobach hematologicznych. Potencjalne wprowadzenie generyka skutkować będzie istotnym obniżeniem kosztów zarówno w przypadku schematu DRd jak i Rd, przy czym ze względu na dłuższy czas stosowania schematu DRd nominalna obniżka dla tego schematu będzie bardziej znacząca niż w przypadku schematu Rd. W ramach analizy wrażliwości

wykazano, że wprowadzenie generyka LEN i obniżka ceny o 94% przekłada się na obniżkę ICUR o około 20%.

Daratumumab zarówno w schemacie DRd jak i DVd jest terapią, która przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia oraz poprawy jakości życia.

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

Czynnikiem determinującym różnicę w kosztach pomiędzy analizowanymi schematami jest zdecydowanie dłuższy czas do wystąpienia progresji choroby w przypadku interwencji ocenianych, który determinuje długość trwania terapii, a zatem i ich koszty.

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



## 10. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Daratumumab (Darzalex®) skojarzony z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting 2021.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>.
3. ██████████ Analiza kliniczna. Daratumumab (Darzalex®) skojarzony z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting 2021.
4. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orłowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon S-S, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, i in. (2016) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375(14):1319–1331.
5. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schechter J, Amin H, Qin X, i in. (2016) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375(8):754–766.
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Oriol A, Goldschmidt H, Rosiñol L, Straub J, Suvorov A, Araujo C, Rimashevskaya E, i in. (2016) Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology* 17(1):27–38.
7. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Dostęp: [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytoczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf).
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE608634> (22.1.2021).
9. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (8.11.2017).
10. Daratumumab rrMM CEM v4.0\_IA3.
11. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016 Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytoczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf).
12. Komunikat w sprawie wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – AOTMiT. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologie-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/> (29.1.2021).
13. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2020) Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 7(5):e370–e380.
14. Analiza weryfikacyjna do zlecenia 146/2016. Wniosek o objęcie refundacją leku Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0). Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/146/AWA/146\\_AWA\\_OT\\_4351\\_24\\_2016\\_Farydak\\_MM\\_2016.08.12.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/AWA/146_AWA_OT_4351_24_2016_Farydak_MM_2016.08.12.pdf) (1.2.2021).
15. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: SURVIVAL ANALYSIS FOR ECONOMIC EVALUATIONS ALONGSIDE CLINICAL TRIALS - EXTRAPOLATION WITH PATIENT-LEVEL DATA.
16. Cost-effectiveness of Daratumumab as a Combination Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - Global Technical Report.

17. Kaufman JL, Usmani SZ, San-Miguel J, Bahlis N, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Ho PJ, Kim K, Takezako N, Moreau P, Krevvata M, Pei H, Ukropec J, i in. (2019) Four-Year Follow-up of the Phase 3 Pollux Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood* 134(Supplement\_1):1866–1866.
18. Weisel KC, Sonneveld P, Mateos M-V, Hungria VTM, Spencer A, Estell J, Barreto WG, Corradini P, Min C-K, Medvedova E, Krevvata M, Trivedi S, Qin X, Pei H, Ukropec J, i in. (2019) Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients (pts) with Multiple Myeloma (MM): Four-Year Update of Castor. *Blood* 134(Supplement\_1):3192–3192.
19. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, Orlowski RZ, Ludwig H, Facon T, Hajek R, Weisel K, Hungria V, Minuk L, Feng S, Zahlten-Kumeli A, i in. (2017) Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 18(10):1327–1337.
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pomalidomide for multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib. Technology appraisal guidance (TA427). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta427>.
21. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia - tablice wynikowe. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (1.2.2021).
22. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.
23. Analiza ekonomiczna do zlecenia 80/2018. Daratumumab (Darzalex) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/080/AW/080\\_AW\\_3\\_OT\\_4331\\_12\\_2018\\_Darzalex.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AW/080_AW_3_OT_4331_12_2018_Darzalex.pdf).
24. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (20.11.2019).
25. Moreau P, Kumar S, Boccia R, Iida S, Goldschmidt H, Cocks K, Trigg A, Zahlten-Kumeli A, Yucel E, Panjabi SS, Dimopoulos M. (2019) Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m<sup>2</sup> vs. twice-weekly 27 mg/m<sup>2</sup> carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). *Leukemia*.
26. Tay J, Vij R, Norkin M, Buadi F, Kindwall-Keller TL, Roberts JS, White DJ, Wood RP, Blanthorn-Hazell SE, Rossi AC, Dhanasiri S, Zafar F, Newhouse K, McCurdy AR. (2019) Health related quality of life for multiple myeloma patients according to treatment strategy after autologous stem cell transplant: a cross-sectional study using EORTC, EQ-5D and MY-20 scales. *Leuk. Lymphoma* 60(5):1275–1282.
27. Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, Yagci M, Larocca A, Kanate AS, Vural F, Cascavilla N, Basu S, Johnson P, Byeff P, Hus M, Rodríguez-Otero P, Muelduer E, Anttila P, i in. (2020) Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* 1–10.
28. Hatswell AJ, Burns D, Baio G, Wadelin F. (2019) Frequentist and Bayesian meta-regression of health state utilities for multiple myeloma incorporating systematic review and analysis of individual patient data. *Health Econ* 28(5):653–665.
29. Acaster S, Gaugris S, Velikova G, Yong K, Lloyd AJ. (2013) Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. *Support Care Cancer* 21(2):599–607.
30. Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD, Jordan K, Kyriakou C, Ishak J, Davies FE. (2014) Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health Qual Life Outcomes* 12:35.
31. Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F. (2011) Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 87(4):330–337.
32. Slovacek L, Slovackova B, Blazek M, Jebavy L. (2007) Quality of life in patients with multiple myeloma and malignant lymphoma undergoing autologous progenitor stem cell transplantation: The effect of selected psychosocial and health aspects on quality of life: A retrospective analysis. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2(12):101–108.
33. Uyl-de Groot CA, Buijt I, Gloudemans IJ. (2005) Health related quality of life in patients with multiple myeloma undergoing a double transplantation. *Eur J Haematol.* 2(74):136–143.
34. Kent EE, Ambs A, Mitchell SA, Clauser SB, Smith AW, Hays RD. (2015) Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers: data from the SEER-MHOS linkage. *Cancer* 121(5):758–765.
35. Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, Higginson IJ. (2016) The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. *BMC Cancer.* (16):427.
36. Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Gibson CJ, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. (2015) Pomalidomide and Low-Dose

- Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 15(9):519–530.
37. Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennetilli A, Irwin M, Pat V, Solomon H, Wang T, Hon H, Eng L, Mahler M, Thai H, Ho V, i in. (2017) EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient* 10(1):105–115.
  38. Bacelar M, Durand A, Cooper C, Hyde C, Latimer N, Murray, D. (2014) The clinical and cost-effectiveness of lenalidomide for people who have received at least one prior therapy with bortezomib (partial review of TA171). Single Technology Appraisal NIHR HTA Programme (13/07/01). Matrix and Peninsula Technology Assessment Group.
  39. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer* 95(6):683–690.
  40. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonnetterre J. (1996) A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer. Docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine. *Pharmacoeconomics* 10(5):504–521.
  41. Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review.9.
  42. Barbee M, Harvey R, Lonial S, Kaufman J, Wilson N, McKibbin T, Hutcherson D, Surati M, Valla K, Shah K. (2013) Subcutaneous versus intravenous bortezomib: efficiency practice variables and patient preferences. *Ann Pharmacother* 47(9):1136–1142.
  43. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (12.1.2021).
  44. Matza LS, Cong Z, Chung K, Stopeck A, Tonkin K, Brown J, Braun A, Van Brunt K, McDaniel K. (2013) Utilities associated with subcutaneous injections and intravenous infusions for treatment of patients with bone metastases. *Patient Prefer Adherence* 7:855–865.
  45. Holko P, Kawalec P, Mossakowska M. (2018) Quality of life related to oral, subcutaneous, and intravenous biologic treatment of inflammatory bowel disease: a time trade-off study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 30(2):174–180.
  46. Davies EW, Llewellyn S, Beaudet A, Kosmas CE, Gin-Sing W, Doll HA. (2018) Elicitation of health state utilities associated with the mode of administration of drugs acting on the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *PPA* Volume 12:1079–1088.
  47. Barr H, Dempsey J, Waller A, Huang Y, Williams N, Sharma N, Benson DM, Rosko AE, Efebera YA, Hofmeister CC. (2018) Ninety-minute daratumumab infusion is safe in multiple myeloma. *Leukemia* 32(11):2495–2518.
  48. Charakterystyka produktu leczniczego Darzalex. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf) (8.1.2021).
  49. Golicki D, Niewada M. (2017) EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci* 13(1):191–200.
  50. Charakterystyka produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf) (14.1.2021).
  51. Charakterystyka produktu leczniczego Imnovid (pomalidomid). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf) (14.1.2021).
  52. Postępowanie ID 462290. Zp/18/PN-18/21 Zakup produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych, rękawic, wyrobów medycznych, mleka i in. wg załączonych 317 pakietów na okres 12 miesięcy". Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/462290> (2.12.2021).
  53. Postępowanie ID 476312. ZP/05/2021 Dostawa produktów leczniczych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/476312> (2.12.2021).
  54. Postępowanie nr Z24/31599. Dostawa produktów leczniczych. Dostęp: [https://hospital.logintrade.net/zapytania\\_email,50831,5f928b9ebcca59928543c3484adc86ad.html](https://hospital.logintrade.net/zapytania_email,50831,5f928b9ebcca59928543c3484adc86ad.html) (2.12.2021).
  55. Postępowanie nr Z140/3159. DZP.242.341.2021 - Dostawa produktów leczniczych – leki onkologiczne. Dostęp: [https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania\\_email,53052,7b84679a6ae864115de56d33caf5728c.html](https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,53052,7b84679a6ae864115de56d33caf5728c.html) (2.12.2021).
  56. Postępowanie ID 498277. NZZ/40/P/21 NZZ/40/P/21 - Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych i wyrobów medycznych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/498277> (2.12.2021).
  57. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (21.1.2021).
  58. Postępowanie ID 312613. Zakup, dostawa produktów leczniczych (leków) i wyrobów medycznych – 518 pakietów. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/312613> (8.1.2021).

59. Postępowanie ID 351452. „Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych, rękawic, wyrobów medycznych, mleka”. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/351452> (8.1.2021).
60. Postępowanie nr Z21/36516. Dostawa produktów leczniczych i wyrobów medycznych z podziałem na 41 zadań. Dostęp: [https://dco.logintrade.net/zapytania\\_email,54124,3b90414adf192b06fe2418cbc47e2c1f.html](https://dco.logintrade.net/zapytania_email,54124,3b90414adf192b06fe2418cbc47e2c1f.html).
61. Postępowanie ID 330795. Przetarg nieograniczony na dostawy produktów leczniczych używanych w programach lekowych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/330795> (8.1.2021).
62. Analiza ekonomiczna do zlecenia 166/2019. Produkt leczniczy Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/166/AW/166\\_aw\\_ot.4331.41.2019\\_kyprolis\\_ae.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/AW/166_aw_ot.4331.41.2019_kyprolis_ae.pdf).
63. Postępowanie ID 216818. Przetarg nieograniczony na dostawy produktów leczniczych stosowanych w ramach programów lekowych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/216818> (8.1.2021).
64. Postępowanie ID 337734. Dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych i materiałów opatrunkowych NZZ/19/P/20. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/337734> (8.1.2021).
65. Postępowanie DZPUCK.262.157.202. Zakup i dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach programów lekowych do trzech lokalizacji UCK WUM. Dostęp: <https://uckwum.ezamawiajacy.pl/pn/uckwum/demand/notice/public/21143/details>.
66. Postępowanie ID 233609. Zakup produktów leczniczych 3 pakiety, nr spr. EZP/92/19. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/233609> (8.1.2021).
67. Postępowanie ZP-21-050BN. Dostawa leków 17. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/466269>.
68. Postępowanie ID 493830. Dostawa leku Karfilzomib na potrzeby COZL. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/493830> (19.1.2022).
69. Postępowanie ID 537498. Dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii - Karfilzomib, postępowanie: LAS-321-PN/96-2021. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/537498> (19.1.2022).
70. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2021 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8137.html>.
71. Zarządzenie Nr 16/2022/DGL Prezesa NFZ z dn. 11.02.2022r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/165/Zarz%C4%85dzenie-16\\_2022\\_DGL](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/165/Zarz%C4%85dzenie-16_2022_DGL).
72. Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ z dn. 11.02.2022r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/166/Zarz%C4%85dzenie-17\\_2022\\_DGL](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/166/Zarz%C4%85dzenie-17_2022_DGL).
73. Charakterystyka produktu leczniczego Bortezomib. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-sun-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-sun-epar-product-information_pl.pdf) (8.1.2021).
74. Portal Medycyna Praktyczna. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/> (15.2.2021).
75. Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292021dsoz,7390.html>.
76. Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1822019dsoz,7104.html>.
77. Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-12022dsoz,7474.html>.
78. Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1672019dsoz,7081.html> (5.2.2021).
79. Zarządzenie Nr 72/2021/DGL. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-722021dgl,7344.html> (24.11.2021).
80. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Daratumumab (Darzalex®) skojarzony z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting 2021.
81. Daratumumab rrMM BIM\_IA3 - dostosowany model BIA.
82. Ługowska I, Szkulciecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki P, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. (2012) Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
83. Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> (5.2.2021).



84. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. Świadczenia JGP. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (5.2.2021).
85. NFZ informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> (14.1.2021).
86. Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dn. 10.12.2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1962021dsoz,7450.html>.
87. Carlson JJ, Guzauskas GF, Champman RH, Synnott P, Pearson SD, Brouwer E, Ollendorf D. (2018) Cost-effectiveness of drugs to treat relapse/refractory multiple myeloma in the U.S. *J Manag Care Spec Pharm.* 1(24):29–38.
88. Zhang T, Wang S, Wan N, Zhang L, Zhang Z, Jiang J. (2018) Cost-effectiveness of Daratumumab-based Triplet Therapies in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clinical Therapeutics* 40(7):1122–1139.
89. Zeng X, Peng L, Peng Y, Tan C, Wan X. (2020) Economic Evaluation of Adding Daratumumab to a Regimen of Bortezomib + Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Based on the Latest Updated Analysis of CASTOR. *Clinical Therapeutics* 42(2):251-262.e5.
90. (2017) pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report: Daratumumab (Darzalex) for Multiple Myeloma.
91. Pelligra C, Guo S, Parikh K, Zhang S, Krotneva M, Onyekwere U, Clancy Z. (2018) Cost-Effectiveness Analysis of Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRD) and Daratumumab, Bortezomib, And Dexamethasone (DVD) Versus Standard of Care in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). (12.1.2021).
92. Paquete AT, Gouveia M, Guerreiro R, Anjo J, Magalhaes C, Borges M. (2019) PCN67 COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF DARATUMUMAB PLUS BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE VERSUS BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR THERAPY IN PORTUGAL.
93. Cochrane Library. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com/> (12.1.2021).
94. ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research). Dostęp: <https://www.ispor.org/> (12.1.2021).
95. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (12.1.2021).
96. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (12.1.2021).
97. AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/> (12.1.2021).
98. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee). Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/home> (12.1.2021).
99. SMC (Scottish Medicines Consortium). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (12.1.2021).
100. DARE (The Database of Abstracts of Reviews of Effects). Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32004000332&ID=32004000332> (12.1.2021).
101. Carlson JJ, Guzauskas GF, Chapman RH, Synnott PG, Liu S, Russo ET, Pearson SD, Brouwer ED, Ollendorf DA. (2018) Cost-effectiveness of Drugs to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the United States. *JMCP* 24(1):29–38.
102. (2019) Scottish Medicines Consortium (SMC): daratumumab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®). (12.1.2021).



Tabela 35.	Częstości zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie.....	67
Tabela 36.	Czas trwania zdarzeń niepożądanych.....	67
Tabela 37.	Śmiertelność naturalna – roczne prawdopodobieństwo zgonu (dane GUS).....	68
Tabela 38.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z badań POLLUX oraz CASTOR – wartość bazowa .....	70
Tabela 39.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z badań POLLUX oraz CASTOR – zmiany względem wartości bazowej.....	70
Tabela 40.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z badań POLLUX oraz CASTOR – dane przyjęte w analizie .....	70
Tabela 41.	Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeszukania systematycznego .....	71
Tabela 42.	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie wrażliwości – na podstawie danych z badania Hatswell 2019.....	72
Tabela 43.	Użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej dla DARA w schemacie DVd .....	73
Tabela 44.	Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych .....	73
Tabela 45.	Odnalezione badania dotyczące jakości życia związanej z formą podania leku.....	75
Tabela 46.	Użyteczności związane z formą podania – dane przyjęte w analizie .....	76
Tabela 47.	Podsumowanie użyteczności wykorzystanych w modelu .....	76
Tabela 48.	Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie.....	77
Tabela 49.	Odsetek pacjentów stosujących DARA SC oraz DARA IV – dane przyjęte w analizie .....	78
	.....	79
Tabela 51.	Koszt DARA IV w schemacie DVd – dane z przetargów .....	80
Tabela 52.	Średni koszt tabletki LEN ważony liczbą sprzedanych opakowań.....	82
Tabela 53.	Koszt LEN – dane z przetargów .....	83
Tabela 54.	Średni koszt tabletki LEN na podstawie przetargów ważony liczbą sprzedanych opakowań zgodnie z danymi DGL.....	84
Tabela 55.	Średni koszt tabletki POM ważony liczbą sprzedanych opakowań .....	85
Tabela 56.	Koszt POM – dane z przetargów.....	85
Tabela 57.	Koszt KAR – dane z przetargów.....	86
Tabela 58.	Koszt 1 mg KAR na podstawie Obwieszczenia MZ [2] i odnalezionych przetargów.....	87
Tabela 59.	Koszty leków uwzględnione w analizie.....	87
Tabela 60.	Średni koszt za mg DEX ważony liczbą sprzedanych miligramów .....	88
Tabela 61.	Koszty leków uwzględnione w analizie.....	89
Tabela 62.	Średnia odpłatność NFZ dla BOR i IMA po wejściu generyków .....	90
Tabela 63.	Obniżka odpłatności NFZ za mg BOR i IMA po wejściu generyków.....	90
Tabela 64.	Koszty LEN w odniesieniu do potencjalnego wprowadzenia generyka do refundacji.....	91
Tabela 65.	Koszty podania uwzględnione w analizie .....	92
Tabela 66.	Wycena świadczeń wykorzystanych do oszacowania kosztu podania leków stosowanych w chemioterapii .....	92
Tabela 67.	Koszty monitorowania uwzględnione w analizie.....	93
Tabela 68.	Wycena świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii .....	93
Tabela 69.	Koszt monitorowania przypadający na jeden cykl leczenia schematem Vd .....	94
Tabela 70.	Koszty BSC – leki .....	94
Tabela 71.	Koszty BSC – monitorowanie .....	95
Tabela 72.	Koszty BSC w przeliczeniu na tygodniowy cykl.....	96
Tabela 73.	Podział pacjentów na stosowane linie leczenia – dane z BIA.....	98
Tabela 74.	Odsetek pacjentów przechodzących na kolejne linie – dane z BIA .....	98
Tabela 75.	Odsetek pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia – wartości uwzględnione w obliczeniach .....	98
Tabela 76.	Liczba pacjentów na kolejnych liniach leczenia.....	99
Tabela 77.	Udziały poszczególnych schematów w kolejnych liniach leczenia – scenariusz istniejący.....	99
Tabela 78.	Udziały poszczególnych schematów w kolejnych liniach leczenia – scenariusz nowy .....	100
Tabela 79.	Dane dotyczące kolejnych linii leczenia – analiza podstawowa .....	101
Tabela 80.	Dane dotyczące kolejnych linii leczenia – analiza wrażliwości .....	101
Tabela 81.	Koszty kolejnych linii leczenia – podsumowanie .....	102
Tabela 82.	Koszty leczenia biegunki, neutropenii i gorączki neutropenicznej .....	103

Tabela 83.	Koszt leczenia limfopenii, zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym i hipokaliemii.....	103
Tabela 84.	Koszty leczenia niedokrwistości i małopłytkowości .....	104
Tabela 85.	Koszty leczenia zaćmy .....	104
Tabela 86.	Koszty leczenia nadciśnienia.....	104
Tabela 87.	Koszty leczenia obwodowej neuropatii czuciowej .....	105
Tabela 88.	Koszty leczenia infekcji / zakażenia .....	105
Tabela 89.	Koszt leczenia zmęczenia .....	106
Tabela 90.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.....	106
Tabela 91.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w danym schemacie leczenia .....	106
Tabela 92.	Wycena osobodnia opieki w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum .....	107
Tabela 93.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie .....	107
Tabela 94.	Intensywność dawki – dane uwzględnione w obliczeniach .....	108
	.....	109
	.....	110
	.....	110
	.....	110
	.....	110
	.....	111
	.....	111
	.....	111
	.....	112
	.....	112
	.....	112
	.....	112
	.....	113
	.....	113
	.....	114
	.....	114
	.....	114
	.....	114
	.....	115
	.....	115
	.....	115
	.....	116
	.....	116
	.....	117
	.....	117
	.....	118
	.....	118
	.....	118
	.....	119



[Redacted]	119
[Redacted]	120
[Redacted]	120
[Redacted]	120
[Redacted]	121
[Redacted]	121
[Redacted]	122
[Redacted]	122
[Redacted]	122
[Redacted]	123
[Redacted]	123
[Redacted]	124
[Redacted]	124
[Redacted]	124
[Redacted]	125
[Redacted]	125
[Redacted]	128
[Redacted]	130
[Redacted]	133
[Redacted]	135
[Redacted]	138
Tabela 141. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	139
[Redacted]	143
[Redacted]	144
[Redacted]	145
[Redacted]	146
[Redacted]	147
[Redacted]	148
[Redacted]	149
[Redacted]	150

[REDACTED]	151
[REDACTED]	152
[REDACTED]	153
[REDACTED]	154
[REDACTED]	155
[REDACTED]	156
[REDACTED]	157
[REDACTED]	158
[REDACTED]	159
[REDACTED]	160
[REDACTED]	161
[REDACTED]	163
[REDACTED]	164
[REDACTED]	165
[REDACTED]	166
[REDACTED]	167
[REDACTED]	167
[REDACTED]	168
[REDACTED]	170
Tabela 169. Porównanie wyników QALY zidentyfikowanych analiz ekonomicznych z wynikami niniejszej analizy .....	172
Tabela 170. Podsumowanie wyników zdrowotnych .....	177
Tabela 171. [REDACTED] .....	177
Tabela 172. [REDACTED] .....	178
Tabela 173. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku .....	201
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	










































[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 244.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji w ramach prowadzonego przeszkowania.....	262
Tabela 245.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed.....	262
Tabela 246.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.....	262
Tabela 247.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej .....	262
Tabela 248.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji w ramach prowadzonego przeszkowania.....	265
Tabela 249.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed.....	265
Tabela 250.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących jakości życia pacjentów z MM w bazie PubMed (w tym MEDLINE) .....	266
Tabela 251.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących jakości życia związanej z formą podania leku w bazie PubMed (w tym MEDLINE) .....	268
Tabela 252.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego .....	270
Tabela 253.	OS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla Rd.....	272
Tabela 254.	PFS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla Rd w populacji po jednej wcześniejszej linii leczenia .....	273

## Spis wykresów

Wykres 1.	Przeżycie całkowite z badania POLLUX dla schematu DRd wraz z dopasowanymi rozkładami.....	32
Wykres 2.	Przeżycie całkowite z badania POLLUX dla schematu Rd wraz z dopasowanymi rozkładami.....	32
Wykres 3.	Porównanie prognoz OS dla Rd z danymi zewnętrznymi .....	34
Wykres 4.	Porównanie prognoz OS dla Rd z danymi zewnętrznymi, rozkład wykładniczy zmodyfikowany.....	35
Wykres 5.	Przeżycie wolne od progresji z badania POLLUX dla schematu DRd wraz z dopasowanymi rozkładami .....	36
Wykres 6.	Przeżycie całkowite z badania POLLUX dla schematu Rd wraz z dopasowanymi rozkładami.....	37
Wykres 7.	Dopasowane rozkłady na podstawie danych z modelu oryginalnego (mediana obserwacji 25,4 mies.) oraz krzywa PFS (mediana obserwacji 54,8 mies.) - DRd.....	38
Wykres 8.	Dopasowane rozkłady na podstawie danych z modelu oryginalnego (mediana obserwacji 25,4 mies.) oraz krzywa PFS (mediana obserwacji 54,8 mies.) - Rd .....	38
Wykres 9.	TTD – krzywe dla DRd i Rd .....	41
Wykres 10.	Przeżycie całkowite dla schematu DVd .....	42
Wykres 11.	Przeżycie całkowite dla schematu Vd.....	43
Wykres 12.	Przeżycie wolne od progresji dla schematu DVd.....	45
Wykres 13.	Przeżycie wolne od progresji dla schematu Vd .....	45
Wykres 14.	Dopasowane rozkłady na podstawie danych z modelu oryginalnego (mediana obserwacji 19,4 mies.) oraz krzywa PFS (mediana obserwacji 50,2 mies.) - DVd .....	46
Wykres 15.	Dopasowane rozkłady na podstawie danych z modelu oryginalnego (mediana obserwacji 19,4 mies.) oraz krzywa PFS (mediana obserwacji 50,2 mies.) - Vd .....	47

Wykres 16.	TTD – krzywe dla DVd i Vd .....	49
Wykres 17.	Przeżycie całkowite dla schematu DVd .....	51
Wykres 18.	Przeżycie całkowite dla schematu Vd.....	51
Wykres 19.	Przeżycie wolne od progresji dla schematu DVd.....	53
Wykres 20.	Przeżycie wolne od progresji dla schematu Vd .....	53
Wykres 21.	TTD – krzywe dla DVd i Vd .....	55
Wykres 22.	PFS – krzywe dla DVd i Rd – rozkład log-logistyczny (rozkład uwzględniony w analizie podstawowej dla DVd) .....	56
Wykres 23.	 .....	57
Wykres 24.	 .....	58
Wykres 25.	Krzywe Kaplana-Meiera dla schematu DVd oraz Rd.....	58
Wykres 26.	 .....	59
Wykres 27.	Ceny realne za opakowania LEN – dane DGL .....	81
Wykres 28.	Limit finansowania dla opakowań LEN .....	81
Wykres 29.	Kwota refundacji dla opakowań LEN w latach 2018-2019.....	82
	 .....	126
	 .....	127
	 .....	127
	 .....	128
	 .....	129
	 .....	129
	 .....	130
	 .....	130
	 .....	131
	 .....	132
	 .....	132
	 .....	133
	 .....	134
	 .....	134
	 .....	135
	 .....	135
	 .....	136
	 .....	137
	 .....	137

[Redacted Table-Of-Contents]

**Spis rysunków**

Rysunek 1. Struktura modelu .....21  
Rysunek 2. Walidacja zewnętrzna – DRd, przeżycie wolne od progresji choroby..... 175  
Rysunek 3. Walidacja zewnętrzna – DRd, przeżycie całkowite..... 175  
Rysunek 4. Walidacja zewnętrzna – DVd, przeżycie wolne od progresji choroby..... 176  
Rysunek 5. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM.....264  
Rysunek 6. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego .....266

Rysunek 7. Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim .....268  
Rysunek 8. Schemat selekcji publikacji dotyczący jakości życia pacjentów z formą podania leku.....269



## 12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 173.

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

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

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 5.5</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
<b>§ 5.6</b>	
oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii	
oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych 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, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych	Rozdz. 4.2, A.1
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
ka kulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym 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. 2.10
<b>§ 5.8</b>	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.4.2, 0
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.5, 4
<b>§ 5.11</b>	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1, 0

Wymaganie	Rozdział
<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;	Rozdz. 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10,

## Aneks A. Aneks

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted 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]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]

---

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

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]









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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted Section Header]



[Redacted text]

[Redacted text]























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

[REDACTED]

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



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


### A.3. Strategie wyszukiwania

#### A.3.1. Analizy ekonomiczne

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

- PubMed [43],
- CL (*Cochrane Library*) [93],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [94],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [95],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [96],
- AOTMiT (*Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*) [97],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [98],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [99],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [100].

Przeszukanie zostało przeprowadzone 21 grudnia 2020 roku. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 245, Tabela 246, Tabela 247).

**Tabela 244.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji w ramach prowadzonego przeszkania.**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>Analizy ekonomiczne;</li> <li>Interwencja - Dvd (daratumumab + bortezomib + deksametazon), DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon);</li> <li>Populacja z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym;</li> <li>Raportowanie wiekości efektów zdrowotnych – QALY, LY.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych;</li> <li>Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia;</li> <li>Interwencja inna niż DVD lub DRd;</li> <li>Populacja inna niż dorośli pacjenci z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym.</li> </ul>

**Tabela 245.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed**

Indeks	Zapytanie*	Liczba wyników
#1	((Darzalex) OR Daratumumab) OR "HuMax-CD38" OR "JNJ-54767414"	771
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 610 215
#3	#1 AND #2	31

**Data przeszukania: 21 grudnia 2020**

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

**Tabela 246.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane**

Indeks	Zapytanie*	Liczba wyników
#1	Darzalex OR Daratumumab OR 'HuMax-CD38' OR 'JNJ-54767414'	291
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	61 121
#3	#1 AND #2	8

**Data przeszukania: 22 grudnia 2020**

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

**Tabela 247.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej**

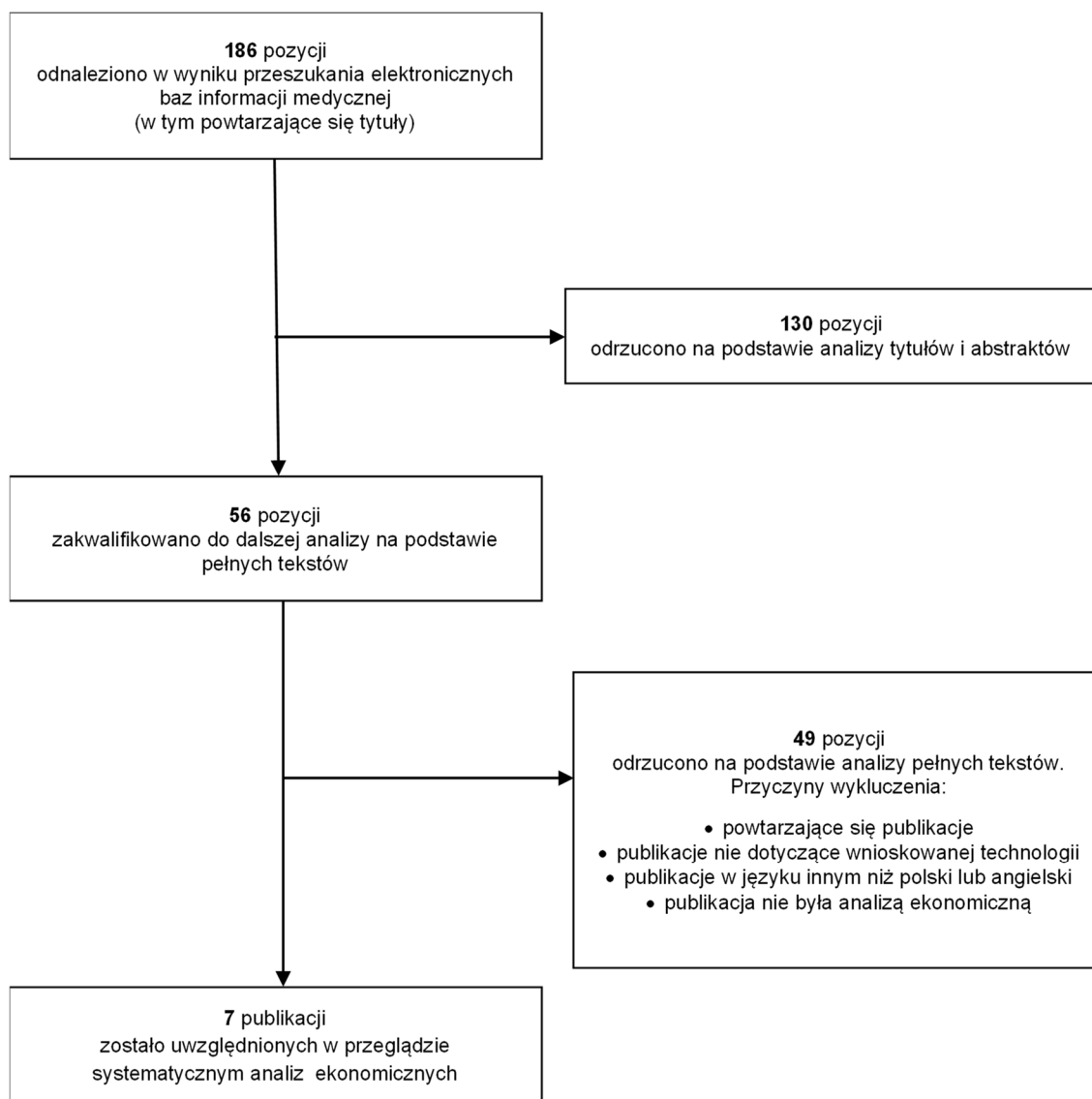
Baza	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
NICE	Darzalex	3	1
	daratumumab	14	1
PBAC	Darzalex	9	2

Baza	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
<b>SMC</b>	Darzalex	10	2
	daratumumab	10	2
<b>DARE</b>	Darzalex	0	0
	daratumumab	5	
<b>ISPOR</b>	Darzalex	2	0
	daratumumab	68	7
<b>CADTH</b>	Darzalex	9	1
	daratumumab	17	1
<b>AOTMIT</b>	Darzalex	0	0
	daratumumab	0	0
<b>Data przeszukania: 22 grudnia 2020</b>			

W ramach przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono 186 pozycji, spośród których 56 pozycji zakwalifikowano do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów., Ostatecznie uwzględniono 7 publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż polski lub angielski.

Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 5).

**Rysunek 5.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM**



### Uzupełnienie dla schematu Kd

W celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania DRd z kosztami i efektami schematu Kd w rozważanej populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym dokonano przeglądu w bazie PubMed [43].

Przeszukanie zostało przeprowadzone 4 lutego 2022 roku. W Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w bazie PubMed przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 248, Tabela 245). W przeszukaniu zawężono się do analiz porównujących DVd lub DRd ze schematem Kd.



Tabela 248.

## Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji w ramach prowadzonego przeszukania.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>Analizy ekonomiczne;</li> <li>Interwencja - DVd (daratumumab + bortezom b + deksametazon), DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon);</li> <li>Populacja z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym;</li> <li>Raportowanie wie kości efektów zdrowotnych – QALY, LY.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych;</li> <li>Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia;</li> <li>Interwencja inna niż DVd lub DRd;</li> <li>Populacja inna niż dorośli pacjenci z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym.</li> </ul>

Tabela 249.

## Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

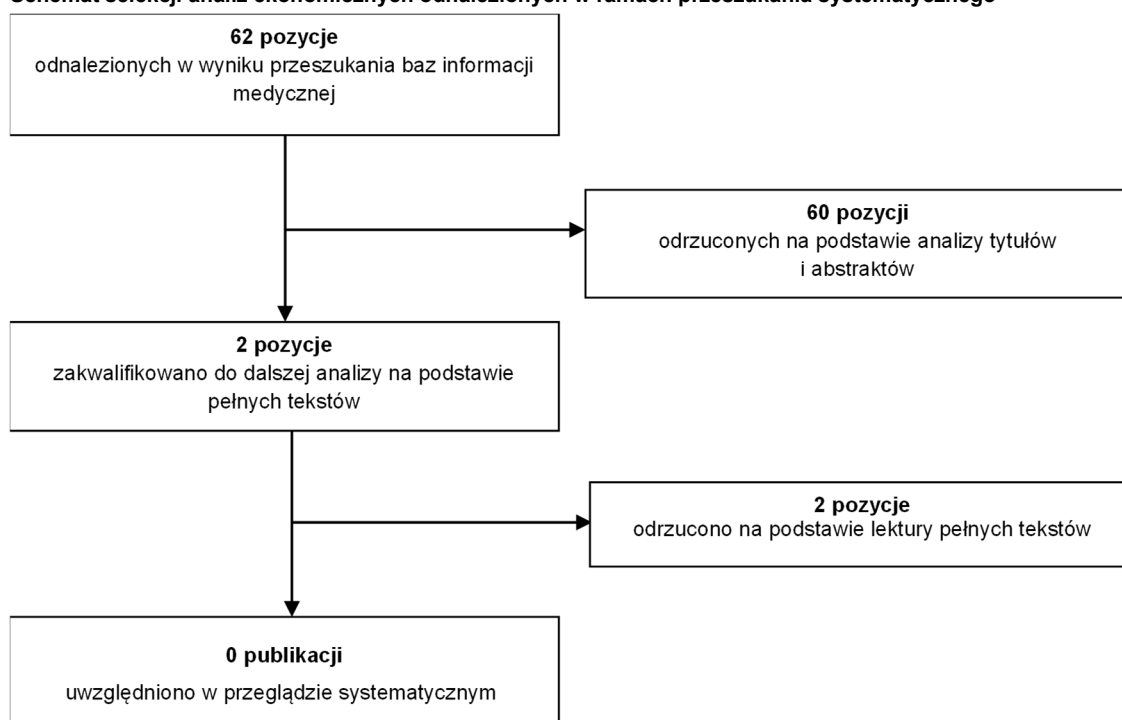
Indeks	Zapytanie*	Liczba wyników
#1	((Darzalex) OR Daratumumab) OR "HuMax-CD38") OR "JNJ-54767414"	1 135
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 716 425
#3	#1 AND #2	62

Data przeszukania: 21 grudnia 2020

W bazie PubMed nie ma możliwości przeszukania słownikowego dla daratumumabu, wszystkie zapytania są hasłami tekstowymi

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 62 pozycje, spośród których 60 odrzucono na podstawie tytułów i abstraktów. Ostatecznie na podstawie pełnych tekstów w analizie nie uwzględniono żadnej z odnalezionych analiz.

**Rysunek 6.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego**



## A.3.2. Użyteczności

### A.3.2.1 Użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród chorych na szpiczaka plazmocytoowego dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej dla DARA w skojarzeniu z BOR i DEX w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (Darzalex AE 2017 [23]). Przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [43] (w tym MEDLINE) z zawężeniem do publikacji opublikowanych po 19 października 2017 (data przeszukania w analizie Darzalex AE 2017). W strategii wyszukiwania uwzględniono terminy dotyczące rozpatrywanego problemu zdrowotnego, oraz terminy pozwalające zawęzić przeszukiwanie do publikacji oceniającej ich jakość życia. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 18 grudnia 2020. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 250).

**Tabela 250.**  
**Strategia wyszukiwania badań dotyczących jakości życia pacjentów z MM w bazie PubMed (w tym MEDLINE)**

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	multiple myeloma	53 873
#2	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	627 812
#3	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utility Index" OR "Health Utilities Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	108 797

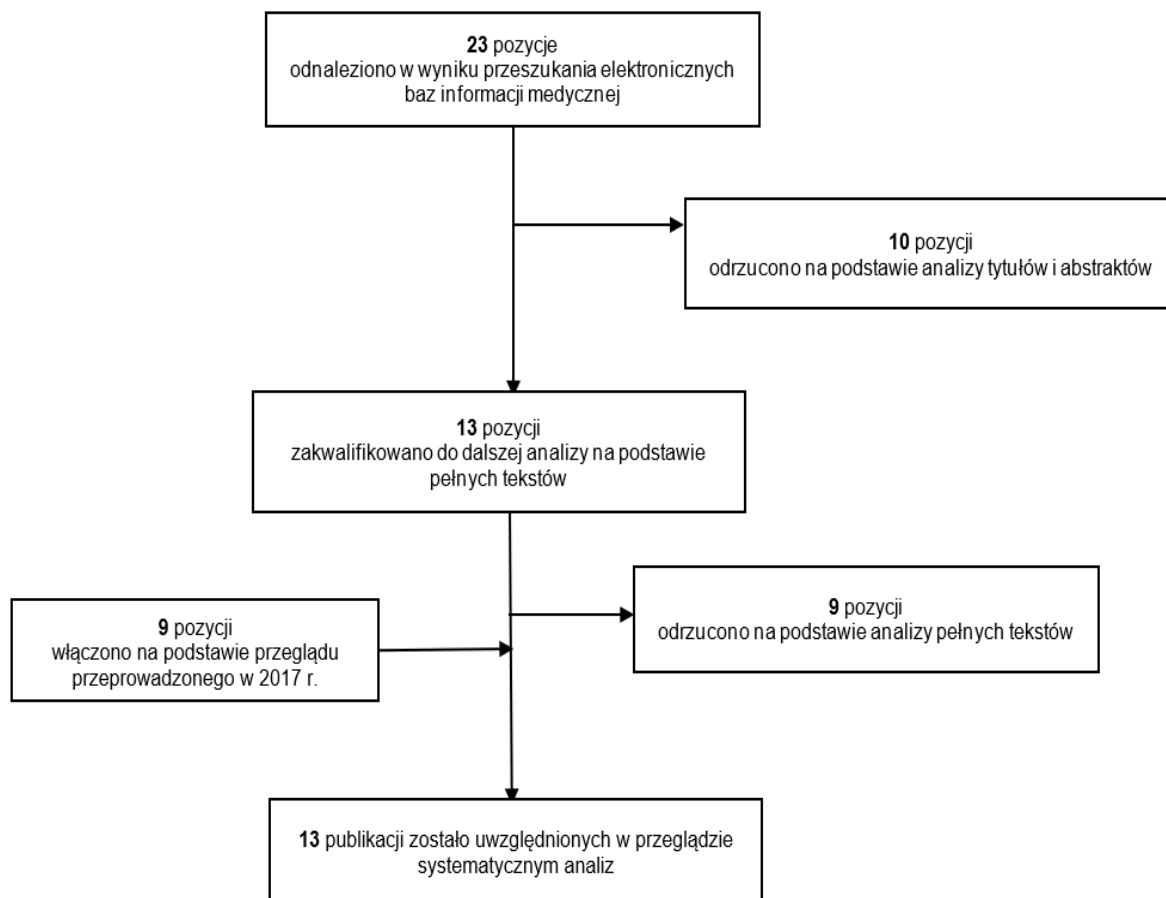
Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#4	#1 AND #2 AND #3	65
#5	#4 Filters: Publication date from 2017/10/19 to 2020/12/18	23

**Data przeszukania:** 18 grudnia 2020

W wyniku aktualizacji przeszukania bazy PubMed odnaleziono 23 publikacje. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 13 prac. Zgodnie z przeszukaniem w Darzalex AE 2017 z analizy wykluczono badania, które dotyczyły jedynie chorych wcześniej nieleczonych, z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim lub w których nie wydzielono wyników dla szpiczaka mnogiego albo oceniano jedynie pojedynczych chorych ze szpiczakiem mnogim oraz badania mające na celu ocenę specyficznych podgrup chorych ze szpiczakiem mnogim, np. z dodatkowymi schorzeniami. Finalnie w analizie uwzględniono 4 badania, których wyniki opisano w rozdziale 3.4.2. Dodatkowo włączono 9 badań odnalezionych w ramach przeglądu przeprowadzonego w Darzalex AE 2017.

Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 7).

**Rysunek 7.**  
**Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim**



### A.3.2.2 Użyteczności związane z formą podania leku

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności związanych z formą podania przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [43] (w tym MEDLINE). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 3 lutego 2021. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 251).

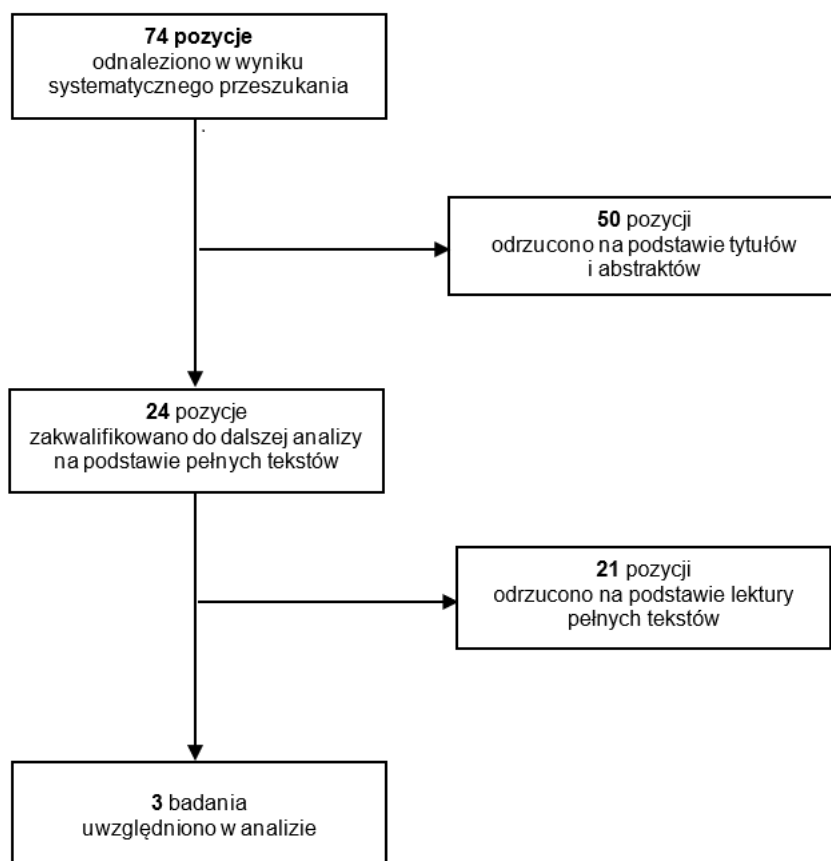
**Tabela 251.**  
**Strategia wyszukiwania badań dotyczących jakości życia związanej z formą podania leku w bazie PubMed (w tym MEDLINE)**

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	(subcutaneous AND intravenous) OR ("administration mode" OR "mode of administration" OR "administration route")	20 593
#2	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	635 485
#3	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utility Index" OR "Health Utilities Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	110 073

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#4	#1 AND #2 AND #3	74
<b>Data przeszukania: 03.02.2021</b>		

W wyniku przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE) odnaleziono 74 publikacje. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 24 prace. W analizie uwzględniono prace, w których raportowano jednocześnie wartości użyteczności związane z podaniem leków w formie podskórnej i w formie dożylniej. Finalnie w analizie uwzględniono 3 badania, których wyniki opisano w rozdziale 3.4.4.

**Rysunek 8.**  
**Schemat selekcji publikacji dotyczący jakości życia pacjentów z formą podania leku**



## A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

**Tabela 252.**  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, perspektywa	Wyniki	Stopa dyskontowa
<b>Carlson J.J. 2018 [101]</b>	Dorośli pacjenci z nawracającym i/lub opornym na leczenie MM	Rd vs DRd, Vd vs DVd	Model ekonomiczny uwzględniający trzy stany zdrowia	Dożywotni, 1 tydzień	USA, perspektywa płatnika publicznego	<p><b>Druga linia leczenia:</b>  <b>LY:</b> Rd: 3,53; Vd: 3,73; DRd: 7,38; DVd: 7,11  <b>QALY:</b> Rd: 2,59; Vd: 2,74; DRd: 5,44; DVd: 5,29  <b>ICER:</b>            DVd vs Vd: 50 704 \$/QALY            DRd vs DVd: 2 707 547 \$/QALY</p> <p><b>Trzecia linia leczenia:</b>  <b>LY:</b> Rd: 3,25; Vd: 3,44; DRd: 6,97; DVd: 6,71  <b>QALY:</b> Rd: 2,04; Vd: 2,16; DRd: 4,38; DVd: 4,38  <b>ICER:</b> DVd vs DRd: 248 762 \$/QALY</p>	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych
<b>Zhang T.T. 2018 [88]</b>	Pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie MM	Rd vs DRd, Vd vs DVd	Model semi-Markowa uwzględniający trzy stany zdrowia	10 lat, 4 tygodnie	USA, perspektywa płatnika publicznego	<p><b>Vd vs DVd:</b>  <b>LY:</b> Vd: 1,743; DVd: 2,169;  <b>QALY:</b> Vd: 1,285; DVd: 1,655  <b>ICER:</b> 284 180 \$/QALY</p> <p><b>Rd vs DRd:</b>  <b>LY:</b> Rd: 1,965; DRd: 2,276  <b>QALY:</b> Rd: 1,509; DRd: 1,772  <b>ICER:</b> 1 369 062 \$/QALY</p>	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych
<b>Zeng X. 2020 [89]</b>	Pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie MM	Vd vs DVd	Decyzyjny model Markowa	Dożywotni, 3 tygodnie	USA, perspektywa płatnika publicznego	<p><b>LY:</b> Vd: 1,242; DVd: 2,887  <b>QALY:</b> Vd: 0,947; DVd: 2,206  <b>ICER:</b> 213 164 \$/QALY; 163 184 \$/LY</p>	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych
<b>CADTH 2017 [90]</b>	Dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie MM	DRd vs Rd, DVd vs Vd	Model ekonomiczny uwzględniający trzy stany zdrowia	30 lat, bd	Kanada, perspektywa płatnika publicznego	<p><b>DRd vs Rd:</b> <math>\Delta</math> <b>LY:</b> 3,67; <math>\Delta</math> <b>QALY:</b> 2,97; <b>ICER:</b> 181 212 \$/QALY  <b>DVd vs Vd:</b> <math>\Delta</math> <b>LY:</b> 1,76; <math>\Delta</math> <b>QALY:</b> 1,38; <b>ICER:</b> 128 839 \$/QALY</p>	1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, perspektywa	Wyniki	Stopa dyskontowa
<b>Pelligra C 2018 [91]</b>	Pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie MM	DRd vs Rd, DVd vs Rd,	Model ekonomiczny uwzględniający trzy stany zdrowia	bd	USA, bd	<b>LY:</b> Rd: 5,16; DRd: 8,03; DVd: 5,21 <b>QALY:</b> Rd: 3,84; DRd: 6,24; DVd: 3,86 <b>DRd vs Rd: ICER:</b> 265 000 \$/QALY <b>DVd vs Rd: ICER:</b> 1 379 000\$/QALY	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych
<b>Paquete AT 2019 [92]</b>	Dorośli pacjenci z MM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię	DVd vs Vd	Model ekonomiczny uwzględniający trzy stany zdrowia	Dożywotni, bd	Portugalia, perspektywa społeczna	<b>DVd vs Vd:</b> $\Delta$ <b>LY:</b> 3,71; $\Delta$ <b>QALY:</b> 2,48 <b>ICER:</b> 27 215€/LY; <b>ICUR:</b> 40 689€/QALY	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
<b>SMC 2019 [102]</b>	Dorośli pacjenci z MM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię	DVd vs Vd, DVd vs Kd, DVd vs Rd	Model ekonomiczny uwzględniający trzy stany zdrowia	30 lat, 1 tydzień	Szkocja, bd	<b>DVd vs Vd: ICER:</b> £51 522/QALY <b>DVd vs Kd: ICER:</b> £13 842/QALY <b>DVd vs Rd: ICER:</b> £32 704/QALY	bd

bd brak danych

## A.5. Efektywność Rd dla porównania DVd vs Rd

Efektywność Rd w zakresie krzywych OS i PFS zaczerpnięto z modelu oryginalnego, gdzie analiza przeżycia bazowała na danych surowych pacjentów z badania POLLUX. Metodyka zastosowana w celu oszacowania skuteczności Rd została dokładnie opisana w ramach raportu technicznego dołączonego do modelu globalnego [16].

Założenia odnośnie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby testowane są jednocześnie.

### A.5.1. Przeżycie całkowite

Prawdopodobieństwo przeżycia w wykorzystanym modelu zostało określone na podstawie wyników badania POLLUX poprzez dopasowanie funkcji parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera.

W poniższej tabeli (Tabela 253) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych.

**Tabela 253.**  
OS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla Rd

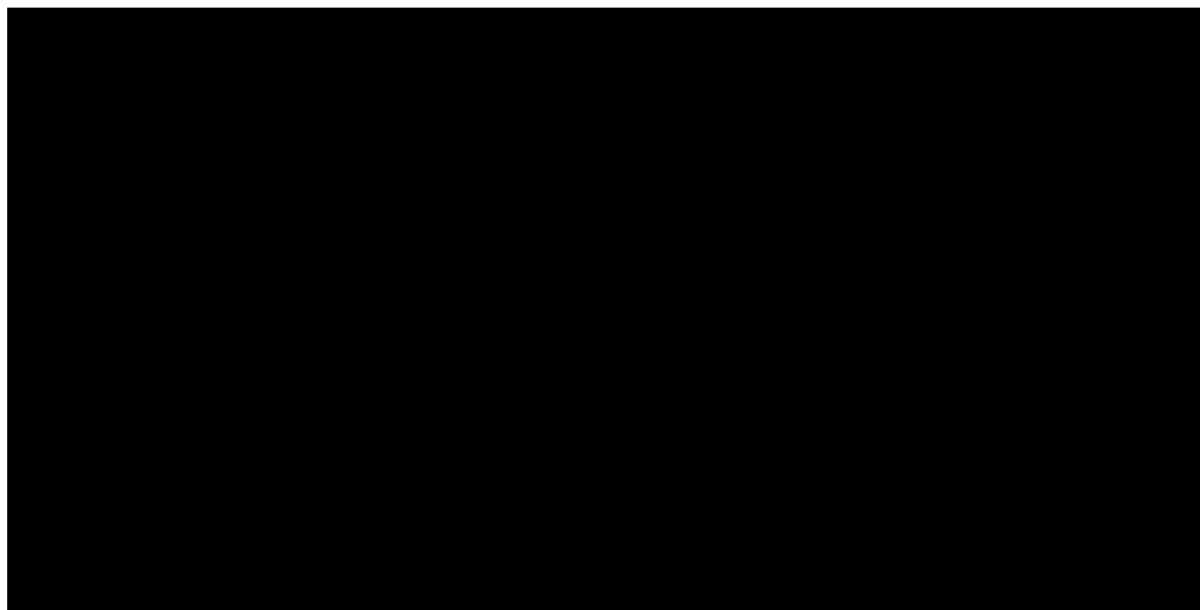


Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe parametryczne dla Rd



**Wykres 70.**

**Przeżycie całkowite dla schematu Rd –** [REDACTED]



**A.5.2. Przeżycie wolne od progresji**

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w wykorzystanym modelu zostało określone na podstawie wyników badania POLLUX [REDACTED] poprzez dopasowanie funkcji parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera.

W poniższej tabeli (Tabela 254) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych.

**Tabela 254.**

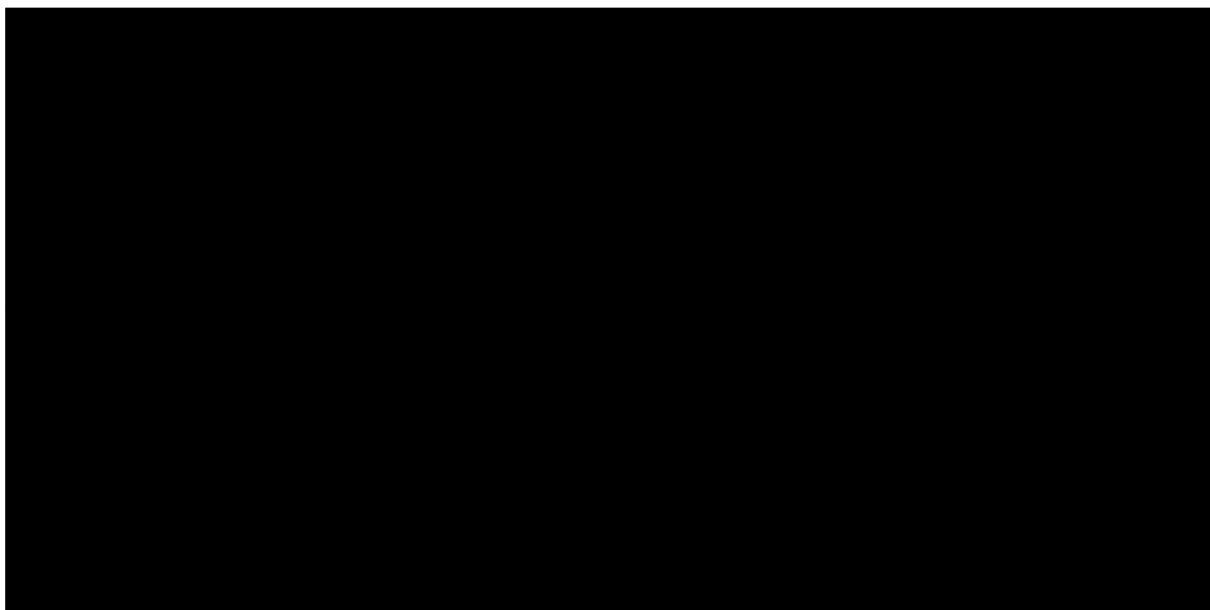
**PFS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla Rd** [REDACTED]

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

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe parametryczne (Wykres 71).

**Wykres 71.**

**Przeżycie wolne od progresji dla schematu Rd** [REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]