

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



**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 wpływu na budżet: *Daratumumab for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma* opracowanej przez Evidera 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 (wersja 1.0)

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Łżecka 24
02-135 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	12
1.1. Historia wniosku refundacyjnego i raportu HTA.....	12
1.2. Cel analizy.....	12
1.3. Stan aktualny	13
1.4. Kwalifikacja do grupy limitowej	22
.....	
1.6. Założenia analizy	24
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	27
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	27
2.2. Forma analizy.....	28
2.3. Perspektywa analizy	28
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	28
2.5. Populacja docelowa	29
2.6. Charakterystyka populacji.....	31
2.7. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej.....	32
2.8. Mediana czasu leczenia.....	37
2.9. Zdarzenia niepożądane.....	38
2.10. Dawkowanie	38
2.11. Koszty.....	43
2.12. Intensywność dawki	54
2.13. Obliczenia	56
2.14. Analiza wrażliwości	58
3. WYNIKI ANALIZY	59
3.1. Populacja docelowa	59
3.2. Scenariusz istniejący.....	60
3.3. Scenariusz nowy	61
3.4. Wydatki inkrementalne.....	62
3.5. Podsumowanie.....	63

4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	64
4.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	64
4.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości	66
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	68
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	68
5.2. Aspekty etyczne i społeczne	68
6. PODSUMOWANIE	70
7. WNIOSKI	72
8. OGRANICZENIA.....	73
9. DYSKUSJA	75
10. BIBLIOGRAFIA	77
11. SPIS ELEMENTÓW	80
11.1. Spis tabel	80
11.2. Spis wykresów	82
12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	83
ANEKS A.....	85
A.2. Analiza wrażliwości	87
A.3. Populacja docelowa	90
A.4. Przechodzenie pacjentów do kolejnych linii leczenia	95
A.5. Rozpowszechnienie schematów leczenia.....	97
A.6. Dane dla komparatorów nieuwzględnionych w modelu globalnym	108

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (<i>Autologous Stem Cell Transplantation</i>)
BEND	Bendamustyna
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BOR	Bortezomib
BP	Bendamustyna, prednizon
BVd	Bendamustyna, bortezomib, deksametazon
KAR	Karfilzomib
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIS	Cisplatyna
CYKLO	Cyklofosfamid
DARA	Daratumumab
DARA IV	Daratumumab w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
DARA SC	Daratumumab w formie roztworu do wstrzykiwań
DEX	Deksametazon
DOK	Doksorubicyna
DRd	Daratumumab, lenalidomid, deksametazon
DVd	Daratumumab, bortezomib, deksametazon
ETO	Etopozyd

HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
Kd	Karfilzomib, deksametazon
KRd	Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LEN	Lenalidomid
MM	Szpiczak plazmocytowy / szpiczak mnogi (<i>Multiple Myeloma</i>)
MPV	Melfalen, prednizon, bortezomib
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PCd	Pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-Free Survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PL	Program lekowy
POM	Pomalidomid
PRED	Prednizon
PVd	Pomalidomid, bortezomib, deksametazon
Rd	Lenalidomid, deksametazon
█	█
RVd	Lenalidomid, bortezomib, deksametazon
SCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (<i>Stem Cell Transplantation</i>)
TAL	Talidomid
VCd	Bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
Vd	Bortezomib, deksametazon

VTD-PACE Bortezomib, talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w skojarzeniu z:

- lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd (Darzalex®, Revlimid®, dexamethasone) lub
- bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex®, Velcade®, dexamethasone),

u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. *multiple myeloma*), [REDACTED]

■ Metodyka

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że daratumumab (Darzalex®), począwszy od 1 stycznia 2022 roku, będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego (PL) *Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem*.

[REDACTED]

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane NFZ dotyczące liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego w latach 2014-2016 oraz dane KRN w zakresie dynamiki zmian zachorowalności na MM. W kolejnym kroku populację chorych na MM leczonych w Polsce podzielono na dwie subpopulacje w zależności od przeprowadzenia procedury autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*). [REDACTED]

[REDACTED] opierając się na danych literaturowych zidentyfikowanych w ramach niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznych oraz opiniach eksperckich.

Rozpowszechnienie schematów uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, którzy oszacowali aktualne i przyszłe (tj.

zakładające refundację schematu DRd oraz rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla schematu DVd) rozpowszechnienie schematów stosowanych wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim w Polsce.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszt monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

[Redacted text block]

W analizie wyznaczono wydatki płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu istniejącym, tj. przy utrzymaniu aktualnych zasad refundacji leków stosowanych w populacji docelowej oraz w scenariuszu nowym, przy założeniu finansowania DARA ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

Wyniki

[Redacted text block]

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

Wnioski końcowe

[Redacted text block containing blacked-out content]

[Redacted content]

1. Wprowadzenie do analizy

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 plazmocytoowym (MM, ang. *multiple myeloma*) przygotowano raport HTA, w którym w ramach analiz klinicznej i ekonomicznej wnioskowane interwencje porównano z aktualną praktyką kliniczną tj.: [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 [REDACTED] przygotowano raport HTA w wersji 2.0 uwzględniając:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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), w związku ze zmianą zakresu populacji DVd poszerzono porównanie z Vd do pełnej wnioskowanej populacji (AKL, AE), a wyniki AE i AWB zostały przygotowane w oparciu o aktualne (na dzień 18.02.2022) dane kosztowe i wartość progno opłacalności.

Zgodnie z przyjętym podejściem w ramach przeprowadzonych prac analiza wpływu na budżet została uzupełniona wyłącznie o schemat Kd w ramach komparatorów.

1.2. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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 plazmocytoowym (MM, ang. *multiple myeloma*), [REDACTED]

Aktualnie schemat DVd finansowany jest w populacji docelowej u pacjentów spełniających 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 ≥ 2 stopnia,
- zastosowano u tych pacjentów 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid [1].

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. [2] ze środków publicznych finansowana jest postać dożylna daratumumabu.

W 2021 r. został złożony wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) podawanego podskórnie w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”. Wniosek otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Rekomendacja nr 60/2021 z dnia 2 czerwca 2021 r. [3]).

W związku z powyższym w analizie rozważono rozpoczęcie refundacji dla schematu DRd oraz odpowiednie rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla schematu DVd. Dodatkowo w scenariuszu nowym analizy założono, że DARA stosowany podskórnie również będzie finansowany ze środków publicznych we wskazaniu objętym refundacją w ramach programu lekowego B.54.

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

1.3. Stan aktualny

1.3.1. Aktualna praktyka kliniczna

W Polsce leki stosowane w terapii opornego lub nawrotowego MM obecnie finansowane są ze środków publicznych w ramach:

1. programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”,

2. katalogu chemioterapii,
3. katalogu aptecznego,
4. katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia). [1]

Program lekowy B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”

W ramach programu lekowego B.54. finansowane są następujące substancje:

- lenalidomid (w schemacie Rd),
- pomalidomid (w schemacie Pd),
- daratumumab podawany dożylnie (w schemacie DVd),
- karfilzomib (w schemacie Kd),
- karfilzomib (w schemacie KRd),
- iksazomib (w schemacie IRd).

Schemat DVd z zastosowaniem daratumumabu podawanego dożylnie jest refundowany w populacji pacjentów, 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 ≥ 2 stopnia,
- zastosowano u tych pacjentów 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid [1].

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia z programu lekowego B.54 z zastosowaniem różnych schematów leczenia przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.

Kryteria kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych: lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib w ramach programu lekowego B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” [1]

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Leczenie daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd)	
<p>Do programu kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 ≥ 2. stopnia; • Pacjenci, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid. 	<p>Kryteria wykluczające udział w programie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na daratumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą; • Oporność na leczenie bortezomibem lub przeciwskazania do jego stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Leczenie lenalidomidem (schemat Rd)	
<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w wieku 18 \ lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia; • stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2. stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3. stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib; u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib. 	<p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna liczba neutrofilii $<1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<75 \times 10^9/l$ lub $<30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szp ku kostnego przez komórki plazmatyczne; • ciąża; • niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); • nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Leczenie pomalidomidem (schemat Pd)	
<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być włączeni pacjenci leczeni pomalidomidem w ramach innego sposobu finansowania do czasu objęcia refundacją leku w programie lekowym, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji wskazane powyżej oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo, określonych w kolumnie obok.</p>	<p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna liczba neutrofilii $<1 \times 10^9/l$ i/lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$; • ciąża; • niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); • nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Leczenie karfilzomibem (schemat Kd)	
<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowano 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia (terapia indukująca, po której nastąpi przeszczep komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia); • LVEF $\geq 40\%$; • Stan sprawności ECOG 0 - 2. 	<p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża i okres karmienia piersią; • niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); • nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; • niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA; • zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy; • niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym; • bezwzględna liczba neutrofilii $<1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$ lub $<30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Leczenie karfilzomibem (schemat KRd)	
<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; • w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid); • nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia; • pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. 	<p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna liczba neutrofilii $<0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $<30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $<75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z ChPL Revlimid); • ciąża i okres karmienia piersią; • niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); • nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; • nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; • niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA; • zawał mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy; • niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.
Leczenie iksazomibem (schemat IRd)	
<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w wieku 18 lat i powyżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spełniający kryteria do leczenia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem oraz, • u których występują aberracje cytogenetyczne z grupy wysokiego ryzyka, tj.: <ol style="list-style-type: none"> a. delecja w chromosomie 17 - del(17p) albo b. translokacja t(4;14) albo c. translokacja t(14;16). <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których stosowano co najmniej dwa protokoły leczenia • u których stwierdzono brak oporności na lenalidomid • którzy posiadają stan sprawności ECOG 0-2 <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna liczba neutrofilii $<1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<75 \times 10^9/l$ lub $<30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; • ciąża; • niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); • nadwrażliwość na iksazomib lub lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pd – pomalidomid, deksametazon; Kd – karfilzomibu, deksametazon, Kd – karfilzomibu, deksametazon, KRd – karfilzomib, lenalidomid, deksametazon, IRd – iksazomibu, lenalidomid, deksametazon

Katalog chemioterapii i katalog otwarty

Wykaz leków refundowanych ujętych w katalogu chemioterapii we wskazaniu szpiczak plazmocytoowy (ICD-10: C90.0), przedstawiono poniżej (Tabela 2). Są to m.in. bendamustyna, bortezomib i melfalan.

Leki z grupy glikokortykoidów stosowane w MM zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem ujęte w katalogu otwartym, zaprezentowano poniżej (Tabela 3). Jest to m.in. deksametazon stanowiący składową znacznej większości schematów leczenia MM w Polsce. [1]

Tabela 2.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii wskazane dla kodu ICD-10: C90.0 szpiczak mnogi [1]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
Bendamustyna^a	Bendamustine Accord, Bendamustine Glenmark, Bendamustine STADA, Bendamustine Zentiva	B	Rp

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
Bortezomib^b	Bortezomib Adamed	B	Lz
	Bortezomib Accord, Bortezomib Glenmark, Bortezomib SUN, Bortezomib Zentiva, Bortezom b medac	B	Rpz
Bleomycyna	Bleomedac	B	Lz
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	B	Rpz
	Cisplatinum Accord	B	Rp
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu)	B	Lz
	Endoxan (tabletki)	B	Rp
Cytarabina	Alexan, Cytosar	B	Lz
Dakarbazylna	Detimedac 100 mg, Detimedac 200 mg, Detimedac 500 mg, Detimedac 1000 mg	B	Rp
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	B	Lz
	Doxorubicin-Ebewe	B	Rp
Doksorubicyna liposomalna pegylowana	Caelyx	B	Rpz
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS	B	Lz
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	B	Rp
	Etopozyd Accord	B	Lz
Ifosfamid	Holoxan	B	Lz
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	B	Lz
	Carboplatin-Ebewe	B	Rp
Melfalan	Alkeran	B	Rp
Pleryksafor	Mozobil	B	Rp
Winkrystyna	Vincristine Teva	B	Rp

B – bezpłatne dla pacjenta; Lz – stosowanie wyłącznie w leczeniu zamkniętym; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

a) W drugiej i następnych liniach leczenia.

b) Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej

Tabela 3.

Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu MM [1]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	Zakres wskazań objętych refundacją (zgodny z ChPL)	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	OD.	Kat. dost.
Prednizon	Encorton	Nowotwory złośliwe	ND	B do limitu	Rp
Deksametazon	Dexamethasone Krka	Objawowy MM w terapii skojarzonej z innymi lekami	<ul style="list-style-type: none"> • nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające (w przypadkach innych niż określone w ChPL) • nowotwory złośliwe – premedykacja (w przypadkach innych niż określone w ChPL) 	R	Rp
	Pabi-Dexamethason Demezoon	Choroby reagujące na leczenie gl kokortykosteroidami			

B – bezpłatne dla pacjenta; ND – nie dotyczy; OD – odpłatność; R – ryczałt; Rp – wydawane z przepisu lekarza

Katalog świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne (chemioterapia)

Talidomid refundowany jest w Polsce zgodnie z Zarządzeniem Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia) [4], jako substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski. (Tabela 4)

Tabela 4.
Refundacja w ramach świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne (chemioterapia) [1]

Substancja czynna	Rodzaj świadczenia	Tryb podania leku
Talidomid	Katalog świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia (substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP)	Tryb ambulatoryjny, Tryb jednodniowy, Hospitalizacja

1.3.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2021 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w aneksie (rozdz. A.3). Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi [REDACTED] osób. [REDACTED]

Tabela 5.
Liczebność populacji docelowej w 2021 roku

Parametr	Wartość
Aktualna liczebność populacji docelowej	[REDACTED]

1.3.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2021 roku (Tabela 5). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA (szczegółowe dane, na podstawie których szacowane są wydatki, przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej analizy wynoszą około [REDACTED] rocznie. [REDACTED]

Tabela 6.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2021 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	

1.3.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Od 1 lipca 2019 roku daratumumab finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”. Finansowanie obejmuje leczenie dorosłych (≥ 18 lat) chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- 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 ≥ 2 . stopnia;
- pacjenci, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.

Dane dotyczące realizacji programów lekowych zamieszczone w serwisie IkarPro [5] wskazują, że leczenie z zastosowaniem daratumumabu w II półroczu 2019 roku otrzymało 97 pacjentów, natomiast w I półroczu 2020 roku otrzymało 201 pacjentów.

Tabela 7.
Liczba osób, które otrzymały leczenie z zastosowaniem DARA – dane z serwisu IkarPro [5]

Nazwa świadczenia	Czas	Liczba osób
Daratumumabum – P – pozajelitowo (parenteral) – 1 mg	2019 (od lipca)	97
	I półrocze 2020	201

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Darzalex® [6] 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 rozpoznany 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.

Wskazania rejestracyjne są szersze niż zakres populacji docelowej w przeprowadzonej analizie, dlatego odrębnie przeprowadzono uproszczone oszacowanie liczby pacjentów spełniających wskazania do stosowania preparatu Darzalex® zawarte w ChPL [6].

W celu oszacowania liczebności wyżej wymienionych populacji wykorzystano informacje zawarte w raporcie NFZ – *Szpiczak plazmocytoowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego* [7]. Jako punkt wyjścia do wyznaczenia liczebności każdej populacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, przyjęto dane dotyczące liczby nowych zachorowań na nowotwory w grupie C90 w latach 2014-2016. Na podstawie danych dostępnych w raporcie zaprognozowano dane na lata 2021-2023 (szczegóły rozdział A.3.3, Tabela 69). W niniejszym rozdziale oszacowana liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których DARA może być stosowany, dotyczy roku 2021.

Populacja dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych

W poniższej tabeli (Tabela 8) zestawiono liczebność populacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

Zgodnie z raportem NFZ [7], u 30% pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi mnogiemu w 2016 roku przeprowadzono procedurę przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych szpiku (ASCT). Udział w 2016 roku był wyższy niż w roku 2014 i 2015 (odpowiednio 27% i 28%). W związku z tym do obliczeń przyjęto, że 30% pacjentów kwalifikuje się do przeszczepu.

Tabela 8.
Liczebność populacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany MM, którzy kwalifikują się do ASCT

Parametr	Wartość	Liczba osób	Źródło
Nowo zdiagnozowani pacjenci z MM	-	3 081	Prognoza na podstawie danych NFZ
Pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu	30%	926	Dane NFZ
Liczebność populacji	-	926	-

Populacja dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych

W poniższej tabeli (Tabela 9) zestawiono liczebność populacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

Tabela 9.
Liczebność populacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT

Parametr	Wartość	Liczba osób	Źródło
Nowo zdiagnozowani pacjenci z MM	-	3 081	Prognoza na podstawie danych NFZ
Pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu	30%	926	Dane NFZ
Pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu	70%	2 155	Obliczenia własne
Liczebność populacji	-	2 155	-

Populacja dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię

W tabeli (Tabela 10) poniżej zestawiono liczebność populacji dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Na podstawie dostępnych danych dotyczących liczby pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi w latach 2014-2016 dostępnych w raporcie NFZ [7] zaprognozowano dane na lata 2021-2023.

Tabela 10.
Liczebność populacji dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię

Parametr	Wartość	Liczba osób	Źródło
Nowo zdiagnozowani pacjenci z MM	-	3 081	Prognoza na podstawie danych NFZ
1. linia leczenia	-	1 827	Prognoza na podstawie danych NFZ
Liczebność populacji	-	1 827	-

Populacja dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia

W poniższej tabeli (Tabela 11) zestawiono liczebność populacji dorosłych pacjentów, u których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Zgodnie z raportem NFZ – *Szpiczak plazmocytowy (mnogi)*. *Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego* [7] wśród najczęściej stosowanych schematów leczenia szpiczaka plazmocytoowego w 2016 roku, u 32% pacjentów stosowano schemat VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon), a więc schemat składający się z inhibitora proteasomu i leku immunomodulującego. Był to jedyny wymieniony schemat zawierający te dwie grupy leków. Zatem w oszacowaniach założono, że 32% pacjentów leczonych jest inhibitorem proteasomu i lekiem immunomodulujący. Należy zaznaczyć, że dane pochodzą z 2016 roku, zatem mogą być nieaktualne, jednak nie odnaleziono innego źródła danych. Dodatkowo z powodu braku danych konserwatywnie założono, że u 100% pacjentów następuje progresja choroby.

Tabela 11.

Liczebność populacji dorosłych pacjentów, u których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia

Parametr	Wartość	Liczba osób	Źródło
Nowo zdiagnozowani pacjenci z MM	-	3 081	Prognoza na podstawie danych NFZ
Leczenie inhibitorem proteasomu i lekiem immunomodulującym	32%	996	Dane NFZ
Progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia	100%	996	Założenie
Liczebność populacji	-	996	-

1.4. Kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie daratumumab jest finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)” w ramach grupy limitowej **1187.0, Daratumumab**.

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 roku [8] „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
2. podobnej skuteczności.”

Zgodnie z treścią przytoczonej powyżej regulacji w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku kwalifikował się on będzie do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany, jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową. W związku z tym założono, że daratumumab w analizowanym wskazaniu również będzie refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1187.0, Daratumumab. Ze względu na fakt, iż nazwa grupy limitowej, do której należy daratumumab, nie określa szczegółowego wskazania, wprowadzenie refundacji tego leku w analizowanym

wskazaniu nie niesie ze sobą konieczności wprowadzenia innych zmian w obrębie obecnie istniejących grup limitowych.

Przyjęcie powyższego założenia jest zgodne ze stosowaną praktyką w tym zakresie. Poniżej zestawiono wybrane substancje czynne, w których zachowano opisaną praktykę postępowania. Nazwa żadnej z tych grup nie określa wskazania refundacyjnego, a leki finansowane są w ramach tych grup w leczeniu różnych jednostek chorobowych i programów lekowych.

Tabela 12.
Grupy limitowe dla wybranych leków

Substancja czynna	Grupa limitowa	Programy lekowe powiązane z grupą
Adalimumab	1050.1, blokery TNF – adalimumab	B.32.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.
Bewacyzumab	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne -bewacyzumab	B.4.; B.50
Certolizumab pegol	1104.0, Certolizumab pegol	B.33.; B.35.; B.36.; B.82.
Eltrombopag	1172.0, Eltrombopag	B.97.; B.98.
Etanercept	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.
Golimumab	1050.4, blokery TNF - golimumab	B.33.; B.35.; B.36.
Infliksymab	1050.3, blokery TNF – infliksymab	B.32.; B.32.a.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.55.
Niwolumab	1144.0 - niwolumab	B.6, B.10, B.52, B.59, B.100
Pembrolizumab	1143.0 - pembrolizumab	B.6, B.59

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

1.6. Założenia analizy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, zakładając rozszerzenie finansowania preparatu Darzalex® zgodnie z wnioskowanym wskazaniem w ramach proponowanego programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2022. Długość horyzontu czasowego analizy jest zgodna z wytycznymi AOTMiT.

Prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy przeprowadzono w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego w latach 2014-2016, które w pierwszym kroku ekstrapolowano na kolejne lata analizy na podstawie dynamiki zmian zachorowalności na MM w Polsce określonej w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z lat 1999-2018. W kolejnym kroku populację chorych na MM leczonych w Polsce podzielono na dwie subpopulacje w zależności od przeprowadzenia procedury autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*). [REDACTED]

[REDACTED] Poprawność oszacowania populacji docelowej zgodnie z metodyką opisaną powyżej została potwierdzona przez ekspertów klinicznych podczas panelu eksperckiego, który odbył się 3 lutego 2021 [9]. [REDACTED]

[REDACTED] W ramach dodatkowego wariantu analizy wrażliwości, który implikuje zmiany liczby pacjentów z populacji docelowej z podgrup SCT/nSCT (pozostając jednocześnie bez wpływu na łączną liczebność populacji docelowej). W ramach tego wariantu analizy wrażliwości (wariant G) testowano sytuację, w której zmieniany jest odsetek pacjentów leczonych z zastosowaniem SCT, a jego wartość określono na podstawie danych POLTRANSPLANT.

W celu określenia udziałów opcji terapeutycznych w populacji docelowej przeanalizowano dane zagraniczne odnalezione w ramach niesystematycznego przeszukania sieci Internet (rozdz. A.5.1). Dane te wskazują na duże zróżnicowanie ścieżek leczenia między poszczególnymi krajami, przez co

wykorzystanie ich w obliczeniach dotyczących rozpowszechnienia preparatów w kolejnych liniach leczenia jest obarczone niepewnością z uwagi na odmienną sytuację refundacyjną leków wykorzystywanych w analizowanym wskazaniu. W związku z tym rozpowszechnienie schematów uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, którzy oszacowali aktualne i przyszłe (tj. zakładające refundację schematu DRd oraz rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla schematu DVd) rozpowszechnienie schematów stosowanych wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim w Polsce.

Analizę przeprowadzono w oparciu o model BIA dostarczony przez Zamawiającego [12] dostosowany do warunków polskich. Adaptacja modelu polegała przede wszystkim na dodaniu obliczeń związanych z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, udziałów schematów leczenia stosowanych aktualnie w Polsce oraz prognozowanego rozpowszechnienia schematów DRd oraz DVd, a także implementację odpowiednich danych kosztowych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Koszty jednostkowe sześciu substancji czynnych (DARA, LEN, BOR, POM, KAR i DEX), koszty podania leków i monitorowania leczenia oraz koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w ramach analizy ekonomicznej [13]. W przypadku kosztów pozostałych substancji uwzględnionych w BIA, które jednocześnie nie stanowią komparatorów w CUA, przeprowadzono dodatkowe oszacowanie kosztów, stosując tę samą metodykę, jak dla substancji uwzględnionych w CUA. Analogiczne postępowanie przyjęto w przypadku określenia dawkowania oraz czasu trwania leczenia danym schematem - dla schematów DRd, DVd, Rd, Vd, Kd i Pd dane te zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. Dla pozostałych schematów dawkowanie i czas trwania leczenia określono na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych oraz odnalezionych badań. Ponadto obliczenia kosztów skorygowano o względną intensywność dawki poszczególnych substancji czynnych, co pozwala na uwzględnienie rzeczywistego zużycia leku w stosunku do zużycia planowanego i umożliwia oszacowanie rzeczywistych wydatków płatnika publicznego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

W ramach niniejszej analizy parametry zaczerpnięte z analizy ekonomicznej zostały uzupełnione dla schematów nieuwzględnionych w CUA i odpowiednio zaaplikowane do liczebności populacji docelowej w celu wyznaczenia wydatków związanych z leczeniem pacjentów z MM [REDACTED] w okresie objętym analizą. W obliczeniach przyjęto, że pacjenci z populacji docelowej są włączani do obliczeń równomiernie w kolejnych miesiącach (występowanie niepowodzenia uprzednich linii leczenia jest procesem ciągłym). Następnie populację docelową podzielono zgodnie z prognozowanymi udziałami opcji terapeutycznych na pacjentów leczonych z zastosowaniem DRd, Rd, DVd, KRd, Kd, Pd, [REDACTED].

Oszacowane w ten sposób wydatki zakładają w scenariuszu istniejącym utrzymanie obecnej sytuacji refundacyjnej oraz w scenariuszu nowym – refundację schematu DRd oraz rozszerzenie wskazania

refundacyjnego dla schematu DVd. Wyniki niniejszej analizy obejmują również wydatki inkrementalne, to jest różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

W poniższej tabeli (Tabela 13) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 13.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Oszacowanie populacji docelowej	Liczba nowo zdiagnozowanych chorych z MM	Dane NFZ i KRN	[7, 14]
	Przechodzenie pacjentów do kolejnych linii leczenia	Dane literaturowe	[10, 11, 15, 16]
Charakterystyka populacji	Masa ciała	Analiza ekonomiczna	[13]
	Powierzchnia ciała		
Udziały opcji terapeutycznych	Scenariusz istniejący	Badanie ankietowe	Rozdz. A.5.2, A.5.3
	Scenariusz nowy		
Mediana czasu trwania leczenia	Schematy DVd, DRd, Rd, Vd, KRd, Pd oraz VCd	Model globalny	[12]
	Schemat Kd	Analiza ekonomiczna	[13]
	Pozostałe schematy uwzględnione w analizie	Dane literaturowe	[17–26]
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Schematy DVd, Vd, DRd, Rd, Kd oraz Pd	Analiza ekonomiczna	[13]
	Pozostałe schematy uwzględnione w analizie	Dane literaturowe	[17–26]
Koszty	Koszty DARA, LEN, BOR, POM, DEX, KAR	Analiza ekonomiczna	[13]
	██████████	Przetargi	[27, 28]
	██████████	Przetargi	[29]
	██████████	Przetargi	[29, 30]
	██████████	IKARPro	[5]
	████████████████████	Komunikat NFZ	[31]
	Podanie leków	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL; Zarządzenie Nr 17/2022/DGL	[4, 32]
	Monitorowanie leczenia przed wystąpieniem progresji	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL; Zarządzenie Nr 17/2022/DGL	[4, 32]
	Leczenia zdarzeń niepożądanych	Analiza ekonomiczna	[13]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym MM, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.
2. Na podstawie danych NFZ i danych z odnalezionych publikacji przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od 1 stycznia 2022 roku.
3. Na podstawie przeprowadzonych ankiet z ekspertami oszacowano rozpowszechnienie DARA oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej.
4. Określono schematy dawkowania oraz mediany czasu trwania leczenia w zależności od stosowanego schematu leczenia. Określono koszty jednostkowe uwzględnionych substancji, koszty podania leków, koszty monitorowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania DARA w schemacie DRd oraz rozszerzenia DVd ze środków publicznych.
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu DARA w schemacie DRd oraz rozszerzenia finansowania DVd ze środków publicznych.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do G). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

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

Opracowany arkusz kalkulacyjny stanowi adaptację do warunków polskich modelu: *Daratumumab for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma* opracowanego przez ██████ na zlecenie firmy Janssen-Cilag i dostarczonego przez Zamawiającego [12]. Wprowadzone w ramach przeprowadzonej adaptacji zmiany obejmują przede wszystkim obliczenia związane z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, rozpowszechnienia DARA i udziałów schematów leczenia, a także implementację odpowiednich danych kosztowych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [33], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów wynikających z współpłacenia za leki.

Wyniki analizy podstawowej przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka przedstawiono w rozdziale 3. a wyniki analizy wrażliwości w rozdziale 4. Dodatkowo w aneksie zostały przedstawione oszacowane wydatki analizy podstawowej i analizy wrażliwości bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (rozd. A.1, A.2).

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że daratumumab (Darzalex®) będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem* począwszy od 1 stycznia 2022 roku.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [34] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [8], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

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

W celu oszacowania liczebności populacji pacjentów w Polsce spełniających powyższe kryteria, przeprowadzono przeszukanie polskich źródeł danych dotyczących MM. Przeszukano strony internetowe AOTMiT, KRN, NFZ (Zdrowe dane) oraz Centrum POLTRANSPLANT. Odnalezione dane epidemiologiczne przedstawiono w Aneksie (rozdział A.3). Dodatkowo wykonano niesystematyczne przeszukanie sieci Internet.

Ostatecznie w analizie rozważono następujące źródła danych do wyznaczenia liczby pacjentów z MM:

- dane NFZ przedstawione w raporcie *Szpiczak plazmocytoowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego* [7] dotyczące liczby pacjentów leczonych rocznie z zastosowaniem chemioterapii dedykowanej szpiczakowi oraz odsetka pacjentów leczonych z zastosowaniem ASCT,
- dane KRN w zakresie dynamiki zmian zachorowalności na MM w Polsce,
- opinie eksperckie oraz zagraniczne dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia.

Dane odnalezione w powyższych źródłach umożliwiły określenie liczby leczonych pacjentów z MM, do której zastosowano odsetki pacjentów przechodzących do [REDACTED]. Na podstawie uzyskanych wyników został wybrany wariant podstawowy oraz wyznaczone warianty minimalny i maksymalny liczebności populacji dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym MM.

Populację docelową oszacowano na podstawie prognozy danych NFZ dotyczących liczby nowo rozpoznanych pacjentów z MM leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi, którą przeprowadzono w oparciu o dynamikę zmian zachorowalności obserwowanych w długookresowych danych KRN (szczegóły w rozdziale A.3.3). Jako, że ścieżki leczenia pacjentów różnią się w zależności od przeprowadzenia bądź nieprzeprowadzenia przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (ang. *stem cell transplantation*, SCT), w kolejnym kroku pacjentów rozdzielono na dwie subpopulacje względem procedury SCT. Zgodnie z danymi raportowanymi we wcześniej wspomnianym raporcie NFZ [7] w roku 2016, zgodnie z najnowszymi dostępnymi z tego źródła danymi, odsetek pacjentów, u których wykonano SCT, wynosi 30% (Tabela 63). Następnie, łącząc wyznaczoną w ten sposób liczbę pacjentów z MM podejmujących leczenie z odsetkami pacjentów przechodzących do kolejnych linii leczenia określonymi na podstawie zagranicznych publikacji i zwalidowanych w ramach konsultacji eksperckich (rozdz. A.4, Tabela 72), oszacowano liczby pacjentów, którzy w latach horyzontu czasowego analizy rozpoczynają leczenie w ramach kolejnych linii (Tabela 14).

Odnośząc określone w ten sposób odsetki do populacji pacjentów leczonych z powodu MM w Polsce, otrzymano, że w 1. i 2. roku analizy populacja docelowa będzie obejmowała odpowiednio [REDACTED] (Tabela 15). Należy zauważyć, że zmiana parametrów dotyczących przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia testowanych w ramach wariantów A1 i A2 analizy wrażliwości wpływa również na rozpowszechnienie schematów w populacji docelowej (por. rozdz. A.3.3).

Tabela 15.
Liczebność populacji docelowej – analiza wrażliwości

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

W ramach dodatkowego wariantu analizy wrażliwości, który nie zmienia łącznej liczebności populacji docelowej, testowano sytuację, w której zmieniany jest odsetek pacjentów leczonych z zastosowaniem SCT (wariant G). Zmiana wartości tego parametru prowadzi do zmiany liczby pacjentów z populacji docelowej z podgrup SCT/nSCT. W wariantcie tym wartość tego parametru wynosi 38% i została obliczona na podstawie danych POLTRANSPLANT (rozdz. A.3.2).

2.6. Charakterystyka populacji

W celu określenia wielkości dawek leków w analizie uwzględniono następujące charakterystyki pacjentów:

- masę ciała,
- powierzchnię ciała (ang. *body surface area*, BSA).

Wartości powyższych parametrów przyjęto zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [13]. W celu określenia wpływu przyjętych założeń dla masy ciała i powierzchni ciała na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości dla tych parametrów przyjmując zgodnie z analizą ekonomiczną:

- dla masy ciała: minimalną oraz maksymalną wartość tego parametru na podstawie badań POLLUX, CASTOR oraz COLUMBA,
- dla BSA: zakres zmienności równy $\pm 10\%$.

Wartości przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 16).

Tabela 16.
Charakterystyka populacji

Parametr	Wariant	Wartość
Masa ciała [kg]	Analiza podstawowa	75,07
	Analiza wrażliwości (wariant B1)	73,62
	Analiza wrażliwości (wariant B2)	77,69
Powierzchnia ciała [m ²]	Analiza podstawowa	1,71
	Analiza wrażliwości (wariant C1)	1,54
	Analiza wrażliwości (wariant C2)	1,88

2.7. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej

W celu określenia rozpowszechnienia schematów stosowanych w populacji docelowej przeanalizowano zagraniczne dane dotyczące udziałów preparatów / schematów leczenia stosowanych w leczeniu MM zidentyfikowane w ramach niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu (rozd. A.5.1). Dane te wskazują na duże zróżnicowanie ścieżek leczenia między poszczególnymi krajami, przez co wykorzystanie ich w obliczeniach dotyczących rozpowszechnienia preparatów w kolejnych liniach leczenia jest obciążone niepewnością z uwagi na możliwą odmienną sytuację refundacyjną leków wykorzystywanych w analizowanym wskazaniu w różnych krajach.

Odnalezione publikacje prezentują dane z różnych okresów (z lat 2009-2017), przez co raportowane w nich rozpowszechnienie uwzględnia także historyczną sytuację na rynku leków (tj. przed wprowadzeniem do obrotu nowych leków dedykowanych MM). Różnice występują także w samym sposobie raportowania danych: w części publikacji udziały prezentowane są dla nowszych leków (takich jak BOR, LEN, TAL, POM, KAR) z uwzględnieniem możliwych ich kombinacji stosowanych w ramach jednego schematu i z pominięciem dodatkowych składowych tego schematu (takich jak DEX, CYKLO, MEL i inne), w innych publikacjach rozpowszechnienie przedstawiono z podziałem na substancje czynne bez wskazania, czy stosowana ona była w połączeniu z inną substancją i jaka to była substancja. Tylko w jednej ze zidentyfikowanych publikacji raportowano rozpowszechnienie DARA (Bruno 2020 [15]).

W jednej z odnalezionych w ramach opisanego przeszukania publikacji (Coriu 2018 [16]) prezentowane są dane dotyczące rozpowszechnienia substancji czynnych stosowanych w leczeniu MM w Polsce. Publikacja ta opisuje sytuację z lat 2015-2016, kiedy PL B.54 nie obejmował refundacji następujących substancji: POM, DARA (w schemacie DVd) oraz KAR. Ponadto rozpowszechnienie schematów stosowane w Polsce w ramach 2., 3. i kolejnych linii leczenia wyznaczono w oparciu o dane odpowiednio 12, 15 oraz 8 pacjentów. Biorąc pod uwagę ograniczenia danych raportowanych w publikacji Coriu 2018, wykorzystanie ich w analizie nie wydaje się zasadne.

W związku z powyższym rozpowszechnienie interwencji w analizie BIA zostało przyjęte na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego (rozd. A.5.2). W badaniu tym czterech ekspertów w

d dziedzinie hematologii poproszono o udzielenie odpowiedzi na pytania dotyczące m.in. sposobu postępowania u pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w Polsce, w tym o określenie aktualnego rozpowszechnienia interwencji stosowanych w leczeniu chorych z populacji docelowej oraz przewidywanych zmian w stosowanym leczeniu w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej DARA we wnioskowanym wskazaniu. Ekspertci określali udziały schematów w ramach poszczególnych linii leczenia ([REDACTED]) z rozróżnieniem na pacjentów kwalifikujących/niekwalifikujących się do ASCT. Odpowiedzi na badanie ankietowe pozwoliły na oszacowanie udziałów leków w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym analizy.

W analizie wykorzystano odpowiedzi ekspertów odnoszące się do sytuacji, w której rozważano refundację schematu Kd (zarówno w scenariuszu istniejącym i nowym) w populacji docelowej analizy. W czasie zbierania opinii od ekspertów klinicznych schemat Kd nie był refundowany ze środków publicznych, zatem odpowiedzi uwzględniają przewidywania ekspertów w zakresie docelowych udziałów w rynku poszczególnych opcji terapeutycznych.

W zaadaptowanym do warunków polskich pliku obliczeniowym analizy dostarczonym przez Zamawiającego, brak jest możliwości rozróżnienia pacjentów z populacji docelowej [REDACTED]. W związku z tym, wyniki przeprowadzonego badania ankietowego przedstawione w rozdziale A.5.2 przeliczono na średnie rozpowszechnienie schematów w całej populacji docelowej, [REDACTED] [REDACTED] (rozd. A.5.3). W pliku obliczeniowym analizy szczegółowe obliczenia w tym zakresie znajdują się na arkuszach 'Market Shares - data' oraz 'Market Shares'.

2.7.1. Scenariusz istniejący

Zgodnie z konsensusem eksperckim w populacji docelowej stosuje się 4-5 główne schematy leczenia (w zależności od linii leczenia i subpopulacji):

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

Dodatkowo eksperci wskazywali, że u [REDACTED] pacjentów (w zależności od linii leczenia i subpopulacji) stosowane są schematy spoza powyższej listy. Schematy te, zgrupowane w badaniu ankietowym w kategorii *Inne*, obejmują:

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

2.9. Zdarzenia niepożądane

Częstości zdarzeń niepożądanych dla schematów DVd, Vd, DRd, Rd, Kd oraz Pd przyjęto zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną [13]. Dla schematu Pd wyznaczono średnią częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań 6 badań uwzględnionych w analizie ekonomicznej (MM002, MM003, KEYNOTE-183, Baz 2016, ELOQUENT 3, IFM2009-02).

W poniższej tabeli zestawiono wykorzystane w analizie wartości (Tabela 21).

Tabela 21.
Częstości zdarzeń niepożądanych dla schematów DVd, Vd, DRd, Rd, Kd oraz Pd – wartości w analizie

Zdarzenie niepożądane	DVd	Vd	DRd	Rd	Kd	Pd
Neutropenia	13,6%	4,6%	56,9%	41,6%	-	39,2%
Niedokrwistość	15,6%	16,0%	18,7%	21,4%	27,4%	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%	0,6%	0,0%
Zmęczenie	4,9%	3,4%	6,7%	4,3%	3,0%	3,9%
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	10,3%	10,1%	15,5%	10,0%	-	8,7%
Obwodowa neuropatia czuciowa	4,5%	6,8%	0,0%	0,0%	-	0,0%
Nadciśnienie	7,4%	0,8%	0,0%	0,0%	3,9%	0,0%
Zaćma	0,0%	0,0%	6,0%	4,3%	-	0,0%
Hipokaliemia	0,0%	0,0%	6,0%	3,2%	-	0,9%
Infekcja / zakażenie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	-	9,1%

W celu odnalezienia danych dla pozostałych komparatorów () przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie zasobów sieci Internet. Wyniki przeszukania wraz z wartościami uwzględnionymi w analizie zaprezentowano w rozdziale A.6.

2.10. Dawkowanie

DRd, Rd, DVd, Vd, Kd oraz Pd

Dawkowanie dla schematów DRd, Rd, DVd, Vd, Kd oraz Pd zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [13]. Szczegóły w tabeli poniżej (Tabela 22).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykorzystane dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 22.
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	Analiza ekonomiczna [13]
		3-6	16 mg/kg	2	28	
		7 i dalsze	16 mg/kg	1	28	
	LEN	Wszystkie	25 mg ^a	21	28	
	DEX	1-4	40 mg	12	28	
		5 i dalsze	40 mg	4	28	
DRd z DARA SC	DARA	1-2	1800 mg	4	28	Analiza ekonomiczna [13]
		3-6	1800 mg	2	28	
		7 i dalsze	1800 mg	1	28	
	LEN	Wszystkie	25 mg ^a	21	28	
	DEX	Wszystkie	40 mg	4	28	
	DVd z DARA IV	DARA	1-3	16 mg/kg	3	
4-8			16 mg/kg	1	21	
9 i dalsze			16 mg/kg	1	28	
BOR		1-8	1,3 mg/m ²	4	21	
DEX		Wszystkie	20 mg	8	21	
DVd z DARA SC		DARA	1-3	1800 mg	3	21
	4-8		1800 mg	1	21	
	9 i dalsze		1800 mg	1	28	
	BOR	Wszystkie	1,3 mg/m ²	4	21	
	DEX	Wszystkie	20 mg	8	21	
	Rd	LEN	Wszystkie	25 mg	21	28
DEX		1-4	40 mg	12	28	
		5 i dalsze	40 mg	4	28	

Schemat	Substancja	Cykl	Dawka / podanie	Podania / cykl	Długość cyklu [dni]	Źródło

2.11. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie:

- koszty leków (DARA oraz pozostałe substancje [redacted]),
- koszty podania leków,
- koszt monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W obliczeniach nie uwzględniono kosztów kolejnych linii leczenia oraz kosztów ponoszonych u pacjentów, u których po progresji nie zastosowane zostanie aktywne leczenie. Podejście takie wynika z definicji i sposobu oszacowania populacji docelowej. Ponadto z uwagi na ograniczenia techniczne dostosowywanego modelu w analizie nie uwzględniono kosztów opieki terminalnej.

W niniejszym rozdziale przedstawiono źródła danych kosztowych oraz koszty jednostkowe określone na ich podstawie. Uzasadnienie wyboru kategorii kosztowych oraz sposobu obliczeń przedstawiono w rozdziale 2.13.

2.11.1. Koszt daratumumabu

Koszt daratumumabu uzyskano od Zamawiającego.

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 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 ≥ 2 stopnia;
- pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.

W niniejszej analizie koszty DARA w scenariuszu nowym uwzględniono na podstawie informacji od Zamawiającego, natomiast w scenariuszu istniejącym przyjęto koszt DARA na podstawie przetargów.

Oszacowany koszt DARA w schemacie DVd na podstawie danych z przetargów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [13] (Tabela 24).

Tabela 24.
Koszt DARA IV w schemacie DVd – dane z przetargów

Substancja	Koszt za jednostkę [mg]	
	NFZ	NFZ + pacjent
DARA IV	12,45 zł	12,45 zł

2.11.2. Koszty pozostałych substancji

Leki rozważane w ramach analizy ekonomicznej

Koszty LEN, POM, DEX, BOR oraz KAR przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną [13]. W tabeli poniżej zestawiono koszty za jednostkę dla powyższych substancji.

Tabela 25.
Koszty leków uwzględnionych w niniejszej analizie oraz które są uwzględnione w analizie ekonomicznej

Substancja	Koszt za jednostkę	
	NFZ	NFZ + pacjent
LEN	687,72 zł/ tabl.	687,72 zł/ tabl.
POM	865,05 zł/ tabl.	865,05 zł/ tabl.
BOR	45,27 zł/ mg	45,27 zł/ mg
DEX	0,66 zł/ mg	0,78 zł/ mg
KAR	57,56 zł/ mg	57,56 zł/ mg

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie ekonomicznej [13], spodziewane jest wprowadzenie na rynek leku generycznego dla LEN, co najprawdopodobniej spowoduje znaczny spadek ceny tego leku. Z tego względu, analogicznie jak w analizie ekonomicznej przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości (wariant E1 oraz E2) obliczenia przy uwzględnieniu niższego kosztu jednostkowego LEN. Odpowiednie wartości przedstawiono w poniższej tabeli. Przyjęto upraszczająco, że obniżka ceny leku będzie mieć miejsce od początku 2022 roku. Szczegółowe dane na podstawie których określono przewidywany koszt jednostkowy LEN przedstawiono w dokumencie analizy ekonomicznej.

Tabela 26.
Koszty LEN w odniesieniu do potencjalnego wprowadzenia generyka do refundacji

Substancja	Obniżka ceny	Koszt jednostkowy ^a
Wariant E1	-73%	185,69 zł/ tabl.
Wariant E2	-94%	41,26 zł/ tabl.

a) taki sam z obu perspektyw

Pozostałe leki rozważane w ramach niniejszej analizy

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

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

██████████ refundowany jest w ramach katalogu świadczeń dodatkowych, koszt jednostkowy oszacowano na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 roku (17/2022/DGL) [4]. Koszt jednostkowy przedstawiono w poniższej tabeli. (Tabela 27)

Tabela 27.
Koszt TAL - dane z katalogu NFZ

Substancja	Dawka	Koszt za dawkę	
		NFZ	NFZ + pacjent
██████████	██████████	██████████	██████████

Dodatkowo w celu określenia realnej ceny przeanalizowano dane na podstawie odnalezionych przetargów. Koszty 1 mg substancji oszacowany w oparciu o odnalezione dane zaprezentowano w tabeli poniżej. (██████████)

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

W analizie konserwatywnie wykorzystano najniższy oszacowany koszt ██████████, tj. koszt określony w oparciu o dane z odnalezionych przetargów.

W celu określenia kosztów leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii ([REDACTED]) przyjęto następującą metodykę:

- w pierwszym kroku sprawdzono czy dane dotyczące realnego kosztu dla leków zawierających daną substancję czynną są dostępne w ramach komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [31],
- w drugim kroku (jeżeli nie odnaleziono danych w kroku pierwszym) dla leków zawierających daną substancję czynną poszukiwano przetargów na zakup leków,
- w trzecim kroku sprawdzono, czy ceny jednostkowe leków z odnalezionych przetargów zawierających daną substancję czynną nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania [2] (jeżeli były wyższe, to cenę jednostkową obliczono na podstawie obowiązującego limitu finansowania).

W przypadku [REDACTED] 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 [39]. Zgodnie z komunikatem aktualna cena [REDACTED].

Tabela 29.
Koszt [REDACTED] – dane z komunikatu NFZ [39]

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

Natomiast w przypadku [REDACTED] nie odnaleziono danych w komunikacie NFZ, w związku z tym przeanalizowano dane z przetargów. Szczegółowe dane z odnalezionych przetargów przedstawiają poniższe tabele. (Tabela 30, Tabela 31)

Tabela 30.
Koszt [REDACTED] – dane z przetargu

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

Tabela 31.
Koszt [REDACTED] – dane z przetargów

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

[REDACTED] finansowany jest w ramach wykazu otwartego. Koszt jednostkowy [REDACTED] ponoszony przez płatnika publicznego, oszacowano jako średni koszt za mg ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków z [REDACTED] za okres 11.2020 – 10.2021 [5]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 32).

Tabela 32.
Koszt [REDACTED]

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

W tabeli poniżej przedstawiono koszty za mg dla powyższych substancji. Pacjenci nie ponoszą kosztów związanych z finansowaniem leczenia substancjami: [REDACTED].

programu. Odsetek pacjentów przyjmujących BOR we wstrzyknięciu dożylnym określono na podstawie analizy ekonomicznej na poziomie 3% [13].

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*.

Założono, że leki w postaci tabletek () będą przyjmowane samodzielnie przez pacjenta w domu, a zatem nie generują dodatkowych kosztów podania.

W przypadku pozostałych schematów rozliczanych w ramach chemioterapii, przyjęto, że w dniach, w których podawane są leki w postaci wlewu dożylnego trwającego krócej niż 24 godziny, podanie rozlicza się w ramach świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*. Natomiast w dniach, w których podawane są leki w postaci wlewu dożylnego trwającego nieprzerwanie co najmniej 24 godziny, podanie rozlicza się w ramach *hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie ()*.

W przypadku BOR, który podaje się w ramach chemioterapii we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym, podanie będzie rozliczane odpowiednio w ramach świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków* lub *podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*. Odsetek pacjentów przyjmujących BOR we wstrzyknięciu dożylnym określono na podstawie analizy ekonomicznej na poziomie 3% [13].

Wycenę świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [32] oraz na podstawie Zarządzenia Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [4].

W poniższej tabeli zestawiono wyceny świadczeń związanych z podaniem leków w niniejszej analizie. (Tabela 34)

Tabela 34.
Koszt świadczeń w ramach podania leków

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
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

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia		Wycena świadczenia	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych / zakwaterowanie	Dzień 1,2,3	557	1,00 zł	557,00 zł
		Dzień 4 i kolejny	501,32	1,00 zł	501,32 zł

W poniższej tabeli podsumowano koszty podania w poszczególnych schematach. (Tabela 35)

Tabela 35.
Koszty podania leków w schematach leczenia uwzględnionych w niniejszej analizie

Schemat	Substancja	Koszt podania - jednorazowy
DRd z DARA IV	DARA	486,72 zł
	LEN	0,00 zł
	DEX	0,00 zł
DRd z DARA SC	DARA	1. podanie: 486,72 zł kolejne podania: 108,16 zł
	LEN	0,00 zł
	DEX	0,00 zł
DVd z DARA IV	DARA	486,72 zł
	BOR	119,52 zł ^{a)}
	DEX	0,00 zł
DVd z DARA SC	DARA	1. podanie: 486,72 zł kolejne podania: 108,16 zł
	BOR	119,52 zł ^{a)}
	DEX	0,00 zł
Rd	LEN	0,00 zł
	DEX	0,00 zł
Vd	BOR	187,27 zł ^{a)}
	DEX	0,00 zł
Pd	POM	0,00 zł
	DEX	0,00 zł
■	■	■
	■	■
■	■	■
	■	■

Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe [32].

W poniższej tabeli podsumowano koszty (Tabela 36).

Tabela 36.
Koszty monitorowania w programie lekowym

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

Podanie pozostałych schematów leczenia uwzględnionych w niniejszej analizie odbywa się w ramach chemioterapii. Koszt monitorowania leczenia chemioterapią oszacowano na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [4] w zakresie chemioterapia odnośnie punktowej wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 - *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (Tabela 37).

Tabela 37.
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 tydzień leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
Koszt monitorowania poza programem lekowym

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

2.11.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [13]. Wartości wykorzystane w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

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

2.12. Intensywność dawki

W obliczeniach uwzględniono względną intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*, RDI) poszczególnych substancji czynnych. Jako że RDI wyraża rzeczywiste zużycie leku w stosunku do zużycia planowanego, uwzględniając tym samym redukcję zleconych dawek leków i opóźnienia terminu rozpoczęcia kolejnych cykli, skorygowanie kosztów leków o RDI umożliwia oszacowanie rzeczywistych wydatków płatnika publicznego.

Intensywność dawki dla leków w schematach DRd, Rd, DVd, Vd, Kd oraz Pd zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [13]. Założenia przyjęte dla leków w pozostałych schematach oraz wartości wykorzystane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 40).

2.13. Obliczenia

W ramach analizy BIA dla kolejnych lat analizy koszty jednostkowe przedstawione w rozdziale 2.11 skompilowano z danymi dotyczącymi liczebności populacji docelowej i prognozowanych udziałów rozważanych opcji terapeutycznych (rozd. 2.5 oraz 2.7).

W tym celu oszacowaną wielkość populacji docelowej podzielono zgodnie z prognozowanymi udziałami opcji terapeutycznych na pacjentów leczonych z zastosowaniem DVd, DRd oraz pozostałych schematów uwzględnionych w analizie. W obliczeniach przyjęto, że pacjenci z populacji docelowej są włączani do obliczeń równomiernie w kolejnych miesiącach (występowanie niepowodzenia uprzednich linii leczenia jest procesem ciągłym). [REDACTED]

W ramach modelowania nie uwzględniono dalszego postępowania u pacjentów przerywających leczenie danym schematem (tj. kolejnych linii leczenia, progresji i braku aktywnego leczenia, opieki terminalnej). [REDACTED]

Finalnie, zgodnie z metodyką dostosowanego modelu dostarczonego przez Zamawiającego [12] na podstawie przeprowadzonego modelowania wyznaczono średnią liczbę pacjentów leczonych za pomocą danego schematu w ciągu 1. i 2. roku horyzontu czasowego analizy i naliczono im średni koszt leczenia z zastosowaniem tego schematu oraz średnie koszty podania i monitorowania leczenia. Koszty leków stosowanych w ramach poszczególnych schematów wyznaczono zgodnie z metodyką modelu globalnego w następujący sposób:

[REDACTED]

3. Sumując powyższe koszty oraz uwzględniając czas trwania leczenia wyznaczono średni roczny koszt danym schematem.

Podejście takie nie różnicuje kosztów leczenia danym schematem między 1. a kolejnymi latami leczenia. W analogiczny sposób wyznaczono koszty związane z podaniem leków. Średnie koszty leków oraz podania w przeliczeniu na rok terapii zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 41).

Tabela 41.
Średnie koszty leków stosowanych w ramach poszczególnych schematów i koszty podania [zł]

Schemat	Koszty leków	Koszty podania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rd	158 189	0*
Vd	3 708	6 214
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Wszystkie substancje stosowane w ramach schematu są podawane doustnie w formie tabletek, w związku z tym założono, że ich podanie nie generuje dodatkowych kosztów, zaś lek jest wydawany pacjentom podczas wizyt związanych z monitorowaniem terapii.

Koszty monitorowania leczenia ponoszone w populacji docelowej wyznaczono na podstawie średniej liczby pacjentów leczonych danym schematem i rocznego kosztu monitorowania, zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 2.11.4. Koszty związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych (rozd. 2.11.5) naliczono jako koszt jednorazowy u pacjentów rozpoczynających leczenie danym schematem.

W związku z ograniczeniami technicznymi dostosowywanego modelu w obliczeniach nie uwzględniono kosztów opieki terminalnej. Model pozwala na przeprowadzenie obliczeń dla średniej

śmiertelności, bez zróżnicowania tego parametru między rozważane w niniejszej analizie interwencje. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej dane z zakresu przeżycia całkowitego dla schematów DVd oraz DRd, mimo długiego, ponad 4-letniego okresu obserwacji, pozostają niedojrzałe. Jednocześnie wyniki analizy ekonomicznej wskazują na dodatkowe korzyści stosowania wnioskowanych interwencji w postaci zyskanych lat życia w porównaniu ze schematem Rd, [REDACTED].

[REDACTED]. W związku z powyższym nieuwzględnienie kosztów opieki terminalnej jest podejściem konserwatywnym.

2.14. Analiza wrażliwości

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

- parametry populacyjne:
 - wariant A: odsetek pacjentów przechodzących do kolejnych linii leczenia,
 - wariant B: masa ciała,
 - wariant C: powierzchnia ciała,
- parametry kosztowe:
 - wariant D: proporcje DARA IV / DARA SC w schematach zawierających DARA,
 - wariant E: redukcja kosztu LEN po wprowadzeniu generyka na rynek,
- pozostałe parametry:
 - wariant F: tempo przejmowania udziałów przez DARA,
 - wariant G: odsetek pacjentów z ASCT.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozd. A.2). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

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

3.2. Scenariusz istniejący

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

3.3. Scenariusz nowy

[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 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]

3.4. Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 49.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa

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

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

4. Analiza wrażliwości

4.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać oszacowanie wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 51.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	Uzasadnienie
Masa ciała	Wariant B0	75,07 kg	Rozdz. 2.6
	Wariant B1	73,62 kg	
	Wariant B2	77,69 kg	
Powierzchnia ciała	Wariant C0	1,71 m ²	Rozdz. 2.6
	Wariant C1	1,54 m ²	
	Wariant C2	1,88 m ²	
Odsetek pacjentów stosujących DARA SC (w scenariuszu nowym)	Wariant D0		Rozdz. 2.11.3
	Wariant D1		
	Wariant D2		
Redukcja kosztu LEN po wprowadzeniu generyka na rynek	Wariant E0	Koszt aktualny	Rozdz. 2.11.2
	Wariant E1	Obniżka ceny o 73%	
	Wariant E2	Obniżka ceny o 94%	
Docelowe rozpowszechnienie DARA	Wariant F0	Na koniec 2. roku refundacji	Rozdz. 2.7.2
	Wariant F1	Na koniec 1. roku refundacji	
Odsetek pacjentów z ASCT	Wariant G0	Dane NFZ: 30%	Rozdz. A.3.3
	Wariant G1	Dane POLTRANSPLANT: 38%	

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

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

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

Podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych DARA w schematach DRd oraz DVd (w szerszym wskazaniu refundacyjnym) nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu DARA w schematach DRd oraz DVd (w szerszym wskazaniu refundacyjnym) zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie DARA w schemacie DRd oraz DVd zgodnie z wnioskowanymi wskazaniami.

Tabela 54.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ze środków publicznych DARA w schemacie DRd oraz DVd (w szerszym wskazaniu refundacyjnym)

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie zdefiniowano.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zdefiniowano.

Analiza aspektów etycznych i społecznych**Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych**

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

6. Podsumowanie

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

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

7. Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Ograniczenia

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane dotyczące masy ciała i powierzchni ciała oraz dawki, kosztów i częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla schematów DVd, Vd, DRd, Rd oraz Pd określone w ramach analizy ekonomicznej [13], w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane NFZ [7] dotyczące liczby pacjentów leczonych rocznie z zastosowaniem chemioterapii dedykowanej szpiczakowi oraz odsetka pacjentów leczonych z zastosowaniem ASCT oraz dane KRN [14] w zakresie dynamiki zmian zachorowalności na MM w Polsce. Dane KRN wykorzystane do wyznaczenia wzrostu zachorowalności to dane z lat 1999–2018, w związku z czym obliczenia na ich podstawie mogą być obarczone niepewnością wynikającą z uwzględnienia historycznych trendów zmian zachorowalności sprzed ponad 10 lat. Jednocześnie jako, że zmiany zachorowalności w stosunku do roku poprzedniego wyznaczone na podstawie danych KRN podlegają dużym zmianom na przestrzeni lat (od -5,8% do 11,5%, Tabela 68), ograniczenie zakresu danych wykorzystanych w obliczeniach nie wydaje się zasadne. Dodatkowo należy zaznaczyć, że wzrost zachorowalności wyznaczony w oparciu o dane KRN utożsamiono z rocznym wzrostem liczby pacjentów rozpoczynających leczenie.



- Zidentyfikowane dane zagraniczne dotyczące udziałów schematów leczenia stosowanych w populacji pacjentów z nawrotowym / opornym MM wskazują na duże zróżnicowanie ścieżek leczenia między poszczególnymi krajami, przez co wykorzystanie ich w obliczeniach dotyczących rozpowszechnienia preparatów w kolejnych liniach leczenia jest obarczone niepewnością z uwagi na odmienną sytuację refundacyjną leków wykorzystywanych w analizowanym wskazaniu. W związku z tym interwencje aktualnie stosowane wśród pacjentów z populacji docelowej w Polsce oraz ich rozpowszechnienie, zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym, określono w oparciu o dane uzyskane z konsensusu eksperckiego (rozdz. A.5.2).
- Medianę czasu leczenia dla schematów DVd, DRd, Rd, Vd, KRd, Pd oraz █████ zacerpnięto z modelu globalnego [12], natomiast dla schematu Kd z analizy ekonomicznej. W przypadku pozostałych schematów poszukiwano innych źródeł danych, przy czym dla schematów █████ oraz █████ nie odnaleziono danych dla pacjentów w populacji docelowej niniejszej analizy. W związku z tym, w obliczeniach wykorzystano dane dla pacjentów otrzymujących terapię w ramach 1. linii

leczenia. Szczegóły dotyczące źródeł informacji wykorzystanych w niniejszej analizie zaprezentowano w rozdziale A.6.

- Dawkowanie leków w poszczególnych schematach zaczerpnięto z odpowiednich ChPL lub z zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej. W przypadku nie odnalezienia informacji o dawkowaniu w wymienionych źródłach, poszukiwano ich w badaniach dla populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim. W przypadku określenia w odnalezionych źródłach danych dawkowania w postaci zakresu zalecanych dawek, konserwatywnie przyjmowano niższą dawkę substancji.
- Częstość zdarzeń niepożądanych dla schematów DVd, Vd, DRd, Rd, Kd oraz Pd przyjęto zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną [13]. W przypadku schematów [REDACTED] oraz [REDACTED] dane zaczerpnięto z oryginalnego modelu [12]. Dla pozostałych schematów leczenia częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono na podst. danych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet. Dla schematów [REDACTED] oraz [REDACTED] nie odnaleziono danych dla pacjentów w populacji docelowej niniejszej analizy. W związku z tym, w obliczeniach wykorzystano dane dla pacjentów otrzymujących terapię w ramach 1. linii leczenia. Szczegóły dotyczące źródeł informacji wykorzystanych w niniejszej analizie zaprezentowano w rozdziale A.6.

[REDACTED]

- W związku z ograniczeniami technicznymi dostosowywanego modelu w obliczeniach nie uwzględniono kosztów opieki terminalnej.
- Intensywność dawki dla schematów DVd, Vd, DRd, Rd, Kd oraz Pd zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [13]. Dla pozostałych schematów przyjęto arbitralne założenia dotyczące intensywności dawki (rozd. 2.12).

9. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w skojarzeniu z:

- LEN i DEX w ramach schematu DRd (Darzalex®, Revlimid®, dexamethasone) lub
- BOR i DEX w ramach schematu DVd (Darzalex®, Velcade®, dexamethasone),

Liczebność populacji docelowej oszacowano zgodnie z kryteriami włączenia do programu, na podstawie dostępnych danych NFZ i KRN oraz zagranicznych danych literaturowych dotyczących przechodzenia pacjentów na kolejne linie leczenia. Należy zauważyć, że przeniesienie zagranicznych danych dotyczących pacjentów rozpoczynających kolejne linie leczenia obarczone jest niepewnością wynikającą m.in. z różnic w dostępności poszczególnych schematów leczenia między krajami. Jednocześnie podkreślenia wymaga fakt, że zasadność określenia przechodzenia polskich pacjentów do kolejnych linii leczenia zgodnie z odsetkami wyznaczonymi na podstawie średnich odsetków ze zidentyfikowanych badań została potwierdzona przez ekspertów klinicznych w ramach konsultacji przeprowadzonych 3 lutego 2021 roku [9]. Wpływ omawianych parametrów na oszacowanie populacji docelowej i wyniki niniejszej analizy zbadano w ramach analizy wrażliwości (wariant A).

Schematy stosowane wśród pacjentów z populacji docelowej, a także ich rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym i nowym określono na podstawie konsensusu eksperckiego opartego o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród czterech ekspertów w dziedzinie hematologii [9]. Na podstawie uzyskanych odpowiedzi przyjęto, że pacjenci z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym są leczeni 4-5 głównymi schematami leczenia - w zależności od linii leczenia i subpopulacji są to: Rd, DVd, KRd, Pd, Kd. Dodatkowo eksperci wskazywali, że u [REDACTED] pacjentów (w zależności od linii leczenia i subpopulacji) stosowane są schematy spoza powyższej listy [REDACTED]). W obliczeniach przyjęto, że udziały poszczególnych schematów w scenariuszu istniejącym są takie same w 1. i 2. roku analizy. Na podstawie wyników konsensusu oszacowano, że docelowe rozpowszechnienie schematów zawierających DARA w scenariuszu nowym wynosić będzie ok. [REDACTED]. Jednocześnie wydaje się, że z uwagi na opóźnienia związane z przyczynami administracyjnymi (np. zakontraktowanie przez NFZ umów ze świadczeniodawcami), w 1. roku obowiązywania decyzji refundacyjnej nie zostanie osiągnięty zakładany poziom pacjentów leczonych DARA. W związku z tym w scenariuszu nowym przyjęto, że prognozowane docelowe rozpowszechnienie DARA zostanie osiągnięte na koniec 2. roku refundacji. Oznacza to, że z zakładanego wzrostu rozpowszechnienia DARA względem udziałów w

scenariuszu istniejącym w 1. roku średnio będzie to 25% tej wartości, zaś w drugim roku 75%. Założenie dotyczące tempa przejmowania udziałów przez DARA w scenariuszu istniejącym testowano w ramach analizy wrażliwości (wariant F).

Komentując wyniki niniejszego opracowania nie sposób nie odnieść się do wysokości szacowanych wydatków inkrementalnych. [REDACTED]

Jednocześnie należy zaznaczyć, iż finansowanie preparatu Darzalex® w schemacie DRd oraz rozszerzenie refundacji w schemacie DVd zgodnie z wnioskowanym wskazaniem pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów z populacji docelowej, dając im dostęp do wysoce skutecznej terapii MM.

Oba ww. schematy są uznawanymi opcjami pierwszego wyboru w leczeniu opornego lub nawrotowego MM [1]. Podkreśla się, że nier refundowany w Polsce schemat obejmujący DARA stosowany z LEN i DEX (DRd) cechuje się nieopisywaną i nieobserwowaną dotychczas skutecznością – stosowanie DRd w porównaniu z Rd wiąże się ze znamienym statystycznie wydłużeniem PFS, czasu do zastosowania kolejnej terapii po wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby oraz czasu wolnego od progresji w kolejnej linii leczenia pacjentów (PFS2), a także zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, co pozwala wnioskować, że leczenie z zastosowaniem DRd poprawia rokowanie chorych na MM [40]. Również aktualnie refundowany w Polsce schemat DVd wykazuje wysoką skuteczność (odpowieź na leczenie uzyskiwana przed 85% pacjentów). [REDACTED]

Biorąc pod uwagę ww. korzyści zdrowotne wynikające z refundacji DARA w schemacie DRd oraz DVd zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, [REDACTED], wydaje się, że finansowanie wnioskowanej technologii w populacji docelowej jest zasadne.

10. Bibliografia

- [REDACTED]
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. Rekomendacja nr 60/2021 z dnia 2 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/REK/2021_06_02_BP_rekomendacja_nr_60_2021_Darzalex_SC_egz_do_wysylki_RTM_zaczerniona_REOPTR.pdf.
 4. 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.
 5. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (21.1.2021).
 6. Charakterystyka produktu leczniczego Darzalex. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf (8.1.2021).
 7. Dytfeld D, Gałązka-Sobotka M, Giannopoulos K, Gryglewicz J, Jamroziak K, Koń B, Lech-Marańda E, Więckowska B. (2019) Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Warszawa: NFZ Dostęp: https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytowy.pdf (20.1.2021).
 8. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696&type=3>. (21.1.2021).
 9. (2021) Epidemiologia i aktualna praktyka kliniczna u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w Polsce. Konsensus ekspercki. HTAC 2021.
 10. Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J, Gregora E, Kessler P, Sýkora M, Fraňková H, Campioni M, DeCosta L, Treur M, Gonzalez-McQuire S, Bouwmeester W. (2018) Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 18(6):e219–e240.
 11. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos M-V, Raab MS, Schoen P, Cavo M. (2016) Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* 175(2):252–264.
 12. (2018) Daratumumab for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Budget Impact Analysis Model (Daratumumab rrMM BIM_IA3) - model globalny.
- [REDACTED]
14. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor (20.1.2021).
 15. Bruno AS, Willson JL, Opalinska JM, Nelson JJ, Lunacsek OE, Stafkey-Mailey DR, Willey JP. (2020) Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 13(9):1017–1025.
 16. Coriu D, Dytfeld D, Niepel D, Spicka I, Markuljak I, Mihaylov G, Ostojic-Kolonis S, Fink L, Toka KS, Björklöf K. (2018) Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in selected Central and Eastern European countries. *Pol Arch Intern Med* 128(9):500–511.
 17. Lakshman A, Singh PP, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Dingli D, Hwa YL, Fonder AL, Hobbs M, Hayman SR, Zeldenrust SR, Lust JA, Russell SJ, i in. (2018) Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol* 93(2):179–186.
 18. Reece DE, Rodriguez GP, Chen C, Trudel S, Kukreti V, Mikhael J, Pantoja M, Xu W, Stewart AK. (2008) Phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 26(29):4777–4783.

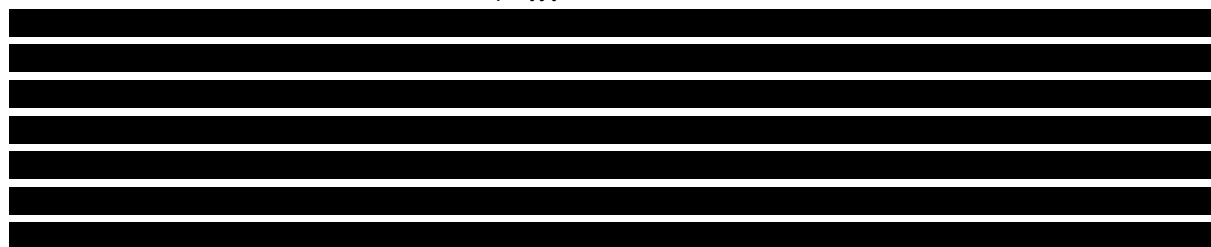
38. Charakterystyka produktu leczniczego Velcade. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_pl.pdf.
39. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2021 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8137.html>.
41. AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/> (12.1.2021).
42. Strona główna | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/> (23.2.2021).
43. Zdrowe dane. Dostęp: <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/> (23.2.2021).
44. CENTRUM ORGANIZACYJNO-KOORDYNACYJNE DO SPRAW TRANSPLANTACJI „POLTRANSPLANT”. Dostęp: <http://www.poltransplant.org.pl/> (23.2.2021).
45. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”. AOTMiT 2017 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AWA/038_AWA%20_OT_4351_8_Imnovid_2017.05.17.pdf (20.1.2021).
46. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”. AOTMiT 2019 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/AWA/166_awa_ot.4331.41.2019_kyprolis_bip.pdf (20.1.2021).
47. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”. AOTMiT 2019 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/AWA/ot.4331.33.2019_ninlaro_awa_bip.pdf (20.1.2021).
48. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”. AOTMiT 2018 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf (21.1.2021).
49. Poltransplant Biuletyn Informacyjny. Centrum Organizacyjno-Koordinacyjne ds. Transplantacji POLTRANSPLANT Dostęp: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> (20.1.2021).
50. Budziszewska BK, Więckowska B, Lech-Marańda E, Mikołajczyk T, Dągiel J, Jędrzejczak WW. (2017) Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych — baza analiz systemowych i wdrożeniowych”. *Hematologia* 8(2):89–104.
51. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos M-V, Schoen P, Yong K. (2016) Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol* 175(1):66–76.
52. Lin HM, Davis KL, Kaye JA, Luptakova K, Nagar SP, Mohty M. (2019) Real-World Treatment Patterns, Outcomes, and Healthcare Resource Utilization in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Evidence from a Medical Record Review in France. *Adv Hematol* 2019:4625787.
53. Verelst S, Blommestein H, Gonzalez-McQuire S, DeCosta L, Raad J de, Sonneveld P, Uyl-de Groot C. Overall Survival in Patients with Symptomatic Multiple Myeloma in Real-world Setting: a Retrospective Analysis of the PHAROS Registry in the Netherlands. *The European Hematology Association 21st Annual Meeting*; 9 czerwiec 2016; Copenhagen, Denmark. .
54. Mateos M-V, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, i in. (2010) Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 28(13):2259–2266.

11. Spis elementów

11.1. Spis tabel

Tabela 1.	Kryteria kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych: lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib w ramach programu lekowego B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” [1].....	14
Tabela 2.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii wskazane dla kodu ICD-10: C90.0 szpiczak mnogi [1].....	16
Tabela 3.	Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu MM [1].....	17
Tabela 4.	Refundacja w ramach świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne (chemioterapia) [1].....	18
Tabela 5.	Liczebność populacji docelowej w 2021 roku.....	18
Tabela 6.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2021 roku.....	19
Tabela 7.	Liczba osób, które otrzymały leczenie z zastosowaniem DARA – dane z serwisu IkarPro [5].....	19
Tabela 8.	Liczebność populacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy kwalifikują się do ASCT.....	20
Tabela 9.	Liczebność populacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT.....	21
Tabela 10.	Liczebność populacji dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.....	21
Tabela 11.	Liczebność populacji dorosłych pacjentów, u których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.....	22
Tabela 12.	Grupy limitowe dla wybranych leków.....	23
Tabela 13.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie.....	26
Tabela 14.	Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa.....	30
Tabela 15.	Liczebność populacji docelowej – analiza wrażliwości.....	31
Tabela 16.	Charakterystyka populacji.....	32
Tabela 17.	Rozpowszechnienie schematów stosowanych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym.....	34
Tabela 18.	Docelowe rozpowszechnienie schematów stosowanych w populacji docelowej w scenariuszu nowym.....	35
Tabela 19.	Średnioroczne rozpowszechnienie schematów w zależności od tempa przejmowania udziałów przez DARA w scenariuszu nowym – wartości w analizie.....	36
Tabela 20.	Mediany czasu trwania leczenia – wartości w analizie.....	37
Tabela 21.	Częstości zdarzeń niepożądanych dla schematów DVd, Vd, DRd, Rd, Kd oraz Pd – wartości w analizie.....	38
Tabela 22.	Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie.....	41
Tabela 23.	Koszt preparatu Darzalex®.....	44
Tabela 24.	Koszt DARA IV w schemacie DVd – dane z przetargów.....	45
Tabela 25.	Koszty leków uwzględnionych w niniejszej analizie oraz które są uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	45
Tabela 26.	Koszty LEN w odniesieniu do potencjalnego wprowadzenia generyka do refundacji.....	45

Tabela 70.	Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podst. zagranicznych rejestrów.....	96
Tabela 71.	Struktura pacjentów wg liczby schematów chemioterapii dedykowanej szpiczakowi plazmocytoowemu – raport NFZ [7].....	97
Tabela 72.	Przechodzenie pacjentów do kolejnych linii leczenia – średnie odsetki określone na podstawie danych zagranicznych, zwalidowane przez ekspertów klinicznych.....	97
Tabela 73.	Badanie ankietowe – kwestionariusz i uzyskane wyniki.....	103
Tabela 74.	Rozpowszechnienie schematów ogółem w populacji docelowej na podstawie wyników badania ankietowego.....	107
Tabela 75.	Rozpowszechnienie schematów w ramach kategorii <i>Inne</i>	108
Tabela 76.	Schemat VTD-PACE – wartości przyjęte w analizie.....	110



11.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Rozpowszechnienie substancji stosowanych w II linii leczenia pacjentów z MM na podst. publikacji Coriu 2018 [16] oraz Raab 2016 [51].....	98
Wykres 2.	Rozpowszechnienie substancji stosowanych w III linii leczenia pacjentów z MM na podst. publikacji Coriu 2018 [16] oraz Raab 2016 [51].....	99
Wykres 3.	Rozpowszechnienie substancji stosowanych w IV linii leczenia pacjentów z MM na podst. publikacji Coriu 2018 [16] oraz Raab 2016 [51].....	99
Wykres 4.	Rozpowszechnienie substancji stosowanych w leczeniu pacjentów z MM na podst. publikacji Hájek 2018 [10].....	100
Wykres 5.	Rozpowszechnienie substancji stosowanych w leczeniu pacjentów z MM na podst. publikacji Lin 2019 [52].....	101
Wykres 6.	Rozpowszechnienie substancji stosowanych w leczeniu pacjentów z MM na podst. publikacji Verelst 2016 [53].....	101
Wykres 7.	Rozpowszechnienie substancji stosowanych w leczeniu pacjentów z MM na podst. publikacji Bruno 2020 [15].....	102

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

Tabela 55.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>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.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
d. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.3.5
e. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.3.2 oraz 2.5
f. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.3.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 4.3, A.2.2
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2, A.3, A.4, A.5 oraz A.6
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.4 oraz 1.6
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy

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

Aneks A.

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Lp	Nazwa	Wzrost		Ciężar ciała	
		kg	m	kg	m
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

A.3. Populacja docelowa

A.3.1. Źródła danych

W celu odnalezienia danych dotyczących liczby pacjentów z MM w Polsce oraz leczenia stosowanego w tym wskazaniu przeprowadzono przeszukanie następujących źródeł danych:

- stronę internetową AOTMiT [41] w poszukiwaniu opracowań i publikacji związanych z tematyką analizowanego problemu zdrowotnego,
- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [42],
- portal informacyjny NFZ: Zdrowe dane [43],
- stronę internetową POLTRANSPLANT [44],
- zasoby Internetu w ramach przeszukania niesystematycznego.

Przeszukanie miało charakter niesystematyczny i odbywało się bez skonstruowanej jednolitej strategii wyszukiwania.

A.3.2. Analiza danych

Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ)

Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z MM odnaleziono w raporcie *Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego* [7] oraz w dokumentach opublikowanych na stronie AOTMiT [45–48].

We wspomnianym raporcie [7] analizie poddano świadczenia udzielone pacjentom, u których w 2016 r. po raz pierwszy od 2008 r. sprawozdano wykonanie świadczenia z powodu rozpoznania głównego C90 (Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych) wg ICD-10 (wraz z rozszerzeniami), i którzy w roku 2016 mieli co najmniej dwukrotnie sprawozdane udzielenie świadczenia zdrowotnego z powodu MM. Dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem MM oraz pacjentów, którzy podjęli leczenie z zastosowaniem chemioterapii dedykowanej szpiczakowi oraz pacjentów, u których wykonano ASCT zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 63).

Tabela 63.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem MM oraz pacjentów leczonych z zastosowaniem chemioterapii/ASCT [7]

Parametr	2014	2015	2016
Liczba nowo rozpoznanych pacjentów	2 340	2 570	2 582
Liczba (odsetek) pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi wśród nowo rozpoznanych pacjentów	1 290 (55%)	1 480 (58%)	1 531 (59%)
Liczba (odsetek) pacjentów z wykonanym ASCT wśród leczonych pacjentów z MM	350 (27%)	410 (28%)	460 (30%)

Na stronie AOTMiT odnaleziono 4 analizy weryfikacyjne (AWA) dla raportów HTA dotyczących leczenia MM, w których raportowano liczby pacjentów z MM leczonych w Polsce określone na podstawie danych NFZ – AWA Imnovid 2017 [45], AWA Kyprolis 2018 [48], AWA Kyprolis 2019 [46] oraz AWA Ninlaro 2019 [47]. Dane prezentowane w ww. analizach zestawiono poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Liczba pacjentów z MM leczonych w Polsce na podstawie danych NFZ prezentowanych w analizach weryfikacyjnych

Parametr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90.0, w tym:	7 320	7 777– 7 778*	8 558– 8 560*	9 153– 9 154*	9 544– 9 548*	10 026– 10 027*	10 448– 10 452*
leczonych w PL	-	-	768	1 078	1 230	1 449	1 655
stosujących LEN (rozpoczynających terapię w danym roku)	-	-	768	1 078	1 230– 1 231* (622)	1 449 (674)	1 627 (756)
stosujących POM	-	-	-	-	-	-	67
stosujących BOR	-	808	1 001	1 620	2 242	2 589	2 702
stosujących TAL	-	2 440	2 554	2 450	2 339	-	-
Źródło	[48]	[45, 48]	[45, 46, 48]	[45, 46, 48]	[45–48]	[46, 47]	[46, 47]

* Nieznaczące rozbieżności między danymi raportowanymi w poszczególnych analizach

Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN)

Według danych KRN w 2018 roku zachorowania na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90) stanowiły odpowiednio 0,93% wszystkich zachorowań na nowotwory wśród mężczyzn oraz 0,96% u kobiet [14]. Do grupy C90 zalicza się szpiczaka mnogiego (C90.0), białaczkę plazmatycznokomórkową (C90.1) oraz pozaszpikowe postaci szpiczaka (C90.2). Najczęstszą jednostką chorobową rozpoznawaną w tej grupie jest szpiczak mnogi, który odpowiada za ponad 90% wszystkich przypadków [1]. Standaryzowany współczynnik zapadalności na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce w roku 2018 wyniósł 2,28 na 100 tys. u mężczyzn oraz 1,76 na 100 tys. u kobiet. W tym samym roku, zgodnie z danymi KRN, odnotowano w Polsce 777 zachorowań na ten nowotwór u mężczyzn i 806 u kobiet, oraz 674 i 760 zgonów z powodu MM odpowiednio u mężczyzn i kobiet (Tabela 65).

Tabela 65.
Zachorowania i zgony z powodu MM (ICD-10 C90) w latach 1999-2018 na podst. danych KRN [14]

Rok	Zachorowania			Zgony			Rok	Zachorowania			Zgony		
	M	K	Razem	M	K	Razem		M	K	Razem	M	K	Razem
1999	373	456	829	356	406	762	2009	503	629	1 132	532	637	1 169
2000	408	455	863	429	446	875	2010	570	677	1 247	512	611	1 123
2001	409	484	893	430	469	899	2011	654	652	1 306	546	600	1 146
2002	431	538	969	427	557	984	2012	648	765	1 413	562	661	1 223
2003	466	540	1 006	455	520	975	2013	708	796	1 504	552	612	1 164

Rok	Zachorowania			Zgony			Rok	Zachorowania			Zgony		
	M	K	Razem	M	K	Razem		M	K	Razem	M	K	Razem
2004	529	593	1 122	516	574	1 090	2014	727	771	1 498	606	676	1 282
2005	601	604	1 205	520	564	1 084	2015	729	812	1 541	665	662	1 327
2006	533	602	1 135	525	605	1 130	2016	712	740	1 452	632	700	1 332
2007	513	607	1 120	550	582	1 132	2017	779	821	1 600	671	736	1 407
2008	559	613	1 172	529	563	1 092	2018	777	806	1 583	674	760	1 434

M – mężczyźni; K – kobiety

Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji POLTRANSPLANT

Zgodnie z danymi POLTRANSPLANT we wskazaniu MM w Polsce obecnie wykonuje się głównie przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych – stanowią one ok. 98% wszystkich przeszczepień w tym wskazaniu [49]. Liczbę przeszczepień we wskazaniu MM wykonanych w latach 2012–2019, tj. za okres, dla którego dostępne są dane dotyczące liczby przeszczepień autologicznych, przedstawiono poniżej (Tabela 66).

Tabela 66.

Liczba przeszczepów, dla których wskazaniem do wykonania było rozpoznanie MM na podst. biuletynów informacyjnych Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji POLTRANSPLANT [49]

Rodzaj HSCT	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Auto-transplantacje	443	487	444	481	564	617	698	634
Alotransplantacje od dawcy rodzinnego*	4	2	2	5	5	3	2	7
Alotransplantacje od dawcy niespokrewnionego	1	5	6	9	15	13	3	7
Alotransplantacje od dawcy haploidentycznego	bd	bd	bd	bd	-	-	2	-
Razem	448	494	452	495	584	633	705	648

* dane do roku 2015 obejmują również transplantacje od dawcy haploidentycznego

Odnosząc powyższe dane do liczby pacjentów leczonych z zastosowaniem chemioterapii dedykowanej szpiczakowi zgodnie z danymi NFZ (Tabela 63), określono odsetek pacjentów leczonych z zastosowaniem ASCT. Odsetek ten określono na 38% zgodnie z danymi dla 2016 roku, czyli najnowszymi dostępnymi danymi NFZ (Tabela 67).

Tabela 67.

Liczba (odsetek) pacjentów z wykonanym ASCT na podst. danych POLTRANSPLANT

Parametr	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Źródło
Liczba pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi wśród nowo rozpoznanych pacjentów	1 290	1 480	1 531	bd	bd	bd	Tabela 63
Liczba (odsetek) pacjentów z wykonanym ASCT wśród leczonych pacjentów z MM	452 (35%)	495 (33%)	584 (38%)	633	705	648	Tabela 66

A.3.3. Synteza danych

Dane dotyczące liczby chorych z rozpoznaniem MM w Polsce w latach 2012-2018 odnaleziono w analizach weryfikacyjnych AOTMiT [45–48]. Należy zwrócić uwagę, że dane te dotyczą chorobowości MM, tj. wszystkich przypadków MM w Polsce w danym roku i nie obejmują pełnych informacji o stosowaniu leczenia farmakologicznego oraz w przypadku pacjentów leczonych farmakologicznie nie wyróżniają linii leczenia. W związku z tym, wykorzystanie w oszacowaniach populacji docelowej danych prezentowanych w dokumentach prezentowanych na stronie AOTMiT wymagałoby wprowadzenia dodatkowych parametrów, co z mogłoby przełożyć się na zwiększenie niepewności oszacowania.

Oszacowanie populacji przeprowadzono w oparciu o zestawienie liczby nowo zdiagnozowanych chorych na MM w danym roku z prawdopodobieństwem zakwalifikowania ich do leczenia w ramach kolejnych linii. Przyjęto założenie, że włączanie pacjentów do leczenia następuje w tym samym roku, w którym została postawiona diagnoza szpiczaka mnogiego. Oszacowana w ten sposób liczba chorych leczonych w kolejnych liniach jest porównywalna z liczbą chorych leczonych w kolejnych liniach w danym roku bez względu na to, kiedy został zdiagnozowany nowotwór.

Przy porównaniu informacji dotyczących nowych przypadków MM w Polsce przedstawionych w raporcie NFZ [7] oraz w bazie KRN [14] zauważalna jest znaczna różnica w raportowanych przypadkach (w KRN o ok. 1000 osób/rok mniej niż w raporcie NFZ). Dane KRN są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niedorejestrowania [36, 48, 50]. Biorąc pod uwagę niewystarczającą jakość danych KRN dotyczących nowotworów układu krwiotwórczego oszacowanie przeprowadzono na podst. danych NFZ [7] dotyczących pacjentów nowo zdiagnozowanych podejmujących leczenie farmakologiczne (Tabela 63). Jednocześnie, należy zauważyć, że dane te obejmują okres 3 lat (2014–2016), w związku z czym przeprowadzenie prognozy wyłącznie na ich podstawie nie byłoby zasadne. Wzrost zachorowalności wyznaczono zatem na podstawie długookresowych danych KRN (1999–2018) na poziomie 3,6% (Tabela 68). Następnie odnosząc go do liczby nowo rozpoznanych pacjentów podejmujących leczenie w latach 2014–2016 na podstawie danych NFZ określono ich liczbę w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy (Tabela 69).

Tabela 68.
Średnia zmiana zachorowalności MM na podst. danych KRN

Rok	Zachorowania	Zmiana w stosunku do roku poprzedniego
1999	829	-
2000	863	4,1%
2001	893	3,5%
2002	969	8,5%
2003	1 006	3,8%
2004	1 122	11,5%
2005	1 205	7,4%

Rok	Zachorowania	Zmiana w stosunku do roku poprzedniego
2006	1 135	-5,8%
2007	1 120	-1,3%
2008	1 172	4,6%
2009	1 132	-3,4%
2010	1 247	10,2%
2011	1 306	4,7%
2012	1 413	8,2%
2013	1 504	6,4%
2014	1 498	-0,4%
2015	1 541	2,9%
2016	1 452	-5,8%
2017	1 600	10,2%
2018	1 583	-1,1%
Średnia		3,6%

Tabela 69.

Liczba nowo rozpoznanych pacjentów i leczonych z zastosowaniem chemioterapii – prognoza danych

Parametr	Liczba nowo rozpoznanych pacjentów	Liczba pacjentów leczonych chemioterapią	Źródło
2014	2 340	1 290	Raport NFZ (Tabela 63)
2015	2 570	1 480	
2016	2 582	1 531	
2017	2 675	1 586	Prognoza danych w oparciu o wzrost zachorowalności wyznaczonego na podst. danych KRN - 3,6% rocznie (Tabela 68)
2018	2 771	1 643	
2019	2 871	1 702	
2020	2 974	1 763	
2021	3 081	1 827	
2022	3 191	1 892	
2023	3 306	1 960	

W kolejnym kroku obliczeniowym wskazana w powyższej tabeli liczba pacjentów leczonych chemioterapią dzielona jest na dwie podgrupy ze względu na przeprowadzenie procedury ASCT. Finalnie zdecydowano się na wykorzystanie danych NFZ (Tabela 63) i przyjęcie odsetka pacjentów po ASCT równego 30%, na podstawie danych za 2016 rok. Udział w 2016 roku był wyższy niż w roku 2014 i 2015 (odpowiednio 27% i 28%) - zdecydowano się na wykorzystanie najnowszych z dostępnych danych. Finalnie odsetek równy 30% został potwierdzony przez ekspertów klinicznych jako właściwy do wykorzystania w obliczeniach [9].

Dane z rejestru POLTRANSPLANT wskazują na zbliżony odsetek pacjentów po przeprowadzeniu procedury ASCT w 2016 roku, który wynosi 38% (Tabela 67). Niemniej w celu zbadania możliwego wpływu na wyniki analizy zmiany wartości tego parametru, rozważono alternatywny odsetek w obliczeniach analizy wrażliwości (wariant G).

A.4. Przechodzenie pacjentów do kolejnych linii leczenia

Informacje dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnej linii leczenia odnaleziono w publikacjach Yong 2016 [11], Coriu 2018 [16], Hájek 2018 [10] oraz Bruno 2020 [15].

Badanie Yong 2016 [11] przeprowadzono w celu określenia ścieżek leczenia pacjentów z MM w 7 państwach Europy Zachodniej. Badanie miało charakter obserwacyjny i zostało przeprowadzone w 2014 roku wśród 435 hematologów, onkohematologów, onkologów oraz internistów zajmujących się leczeniem pacjentów w Belgii, Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii, którzy dostarczyli dokumentację medyczną 4997 pacjentów.

W publikacji Coriu 2018 [16] przedstawiono wyniki analogicznego badania obserwacyjnego dotyczącego praktyki klinicznej w 6 państwach Europy Środkowo-Wschodniej (Bułgarii, Chorwacji, Czechach, Polsce, Rumunii i Słowacji) i przeprowadzonego między kwietniem 2015 a czerwcem 2016. Badanie przeprowadzono w formie badania przekrojowego oraz retrospektywnego longitudinalnego. W badaniu przekrojowym udział wzięło 39 lekarzy, którzy raportowali dane dotyczące leczenia 522 pacjentów, zaś w badaniu podłużnym było to odpowiednio 35 lekarzy i 277 pacjentów.

W publikacji Hájek 2018 [10] przedstawiono wyniki analizy dokumentacji medycznej 2446 czeskich pacjentów leczonych z powodu MM. Analizowane dane pochodzą z rejestru RMG (ang. *Registry of Monoclonal Gammopathies*) gromadzącego długookresowe dane dotyczące pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, który jest jednym z największych rejestrów tego typu w Europie. W ramach omawianej publikacji przedstawiono wyniki dotyczące dorosłych pacjentów zdiagnozowanych między majem 2007 roku a czerwcem 2014 roku. Informacje dotyczące charakterystyki pacjentów i choroby, zastosowanego leczenia, jego wyników i występowania zdarzeń niepożądanych zbierano od momentu diagnozy do śmierci, utraty z obserwacji w badaniu lub do czerwca 2015 roku (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).

Celem publikacji Bruno 2020 [15] było zaprezentowanie wyników retrospektywnej dwu-etapowej analizy bazy danych medycznych ION (ang. *International Oncology Network*), która stanowi źródło danych ponad 650 tys. pacjentów raportowanych przez 350 współpracujących świadczeniodawców z USA. W ramach pierwszej fazy badania analizie poddano wyłącznie elektroniczne rekordy pacjentów (ang. *electronic medical record*, EMR). W drugiej fazie badania wyszczególniono subpopulację pacjentów, dla których możliwa była również szczegółowa analiza dokumentacji medycznej. W pierwszej fazie badania z bazy ION EMR wyodrębniono 1601 rekordów dorosłych pacjentów z

Tabela 71.
Struktura pacjentów wg liczby schematów chemioterapii dedykowanej szpiczakowi plazmocytoowemu – raport NFZ [7]

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

Z uwagi na fakt, że na określenie przechodzenia pacjentów na kolejne linie leczenia na podstawie danych NFZ nie wydaje się zasadne, parametry te zostały określone na podstawie danych literaturowych. Jednocześnie warto zwrócić uwagę, że zidentyfikowane badania przeprowadzono w różnych latach (2007-2016), co w związku ze zmieniającą się sytuacją na rynku leków stosowanych w MM może wpływać na odsetki pacjentów przechodzących do kolejnych linii leczenia. Ponadto na prezentowane powyżej wyniki mogą wpływać także różnice w dostępności poszczególnych schematów leczenia związane z różnicami w refundacji leków między państwami.

W związku z powyższymi wątpliwościami o zasadność zastosowania danych literaturowych dotyczących przechodzenia pacjentów do kolejnych linii zapytano ekspertów klinicznych w ramach konsultacji, które odbyły się 3 lutego 2021 roku [9]. Eksperci kliniczni potwierdzili właściwość oszacowania przechodzenia polskich pacjentów do kolejnych linii leczenia zgodnie z odsetkami wyznaczonymi na podstawie średnich odsetków z badań prezentowanych w powyższej tabeli ważonych liczebnością populacji tych badań (Tabela 70, Tabela 72).

Tabela 72.
Przechodzenie pacjentów do kolejnych linii leczenia – średnie odsetki określone na podstawie danych zagranicznych, zwalidowane przez ekspertów klinicznych

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

A.5. Rozpowszechnienie schematów leczenia

A.5.1. Dane zagraniczne

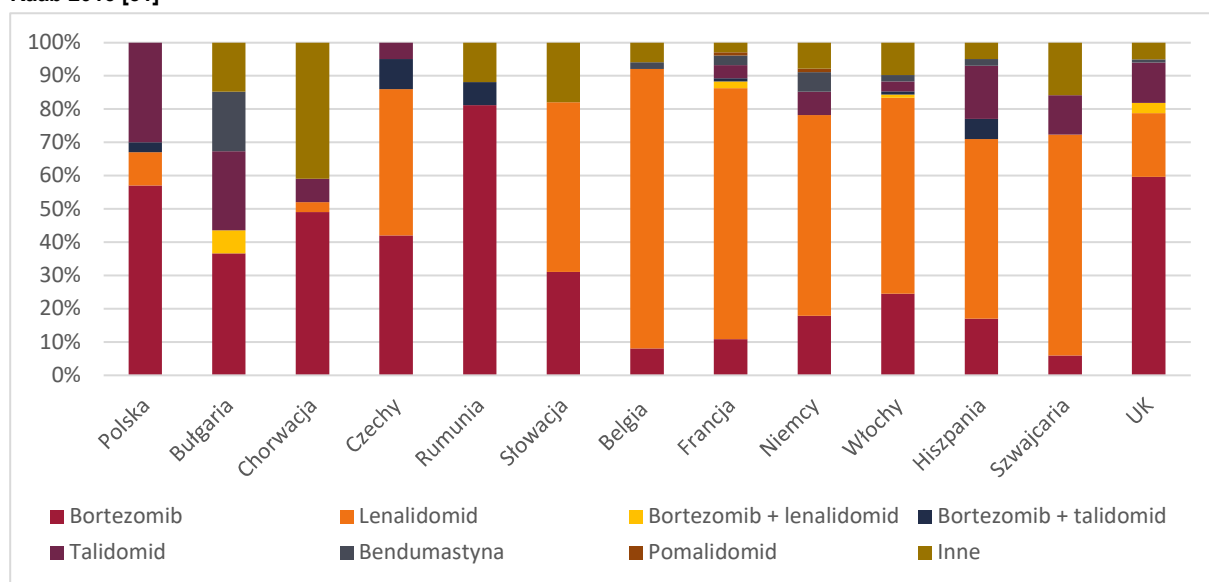
W celu określenia rozpowszechnienia substancji i schematów stosowanych w leczeniu MM przeanalizowano zagraniczne dane raportowane w publikacjach odnalezionych w ramach

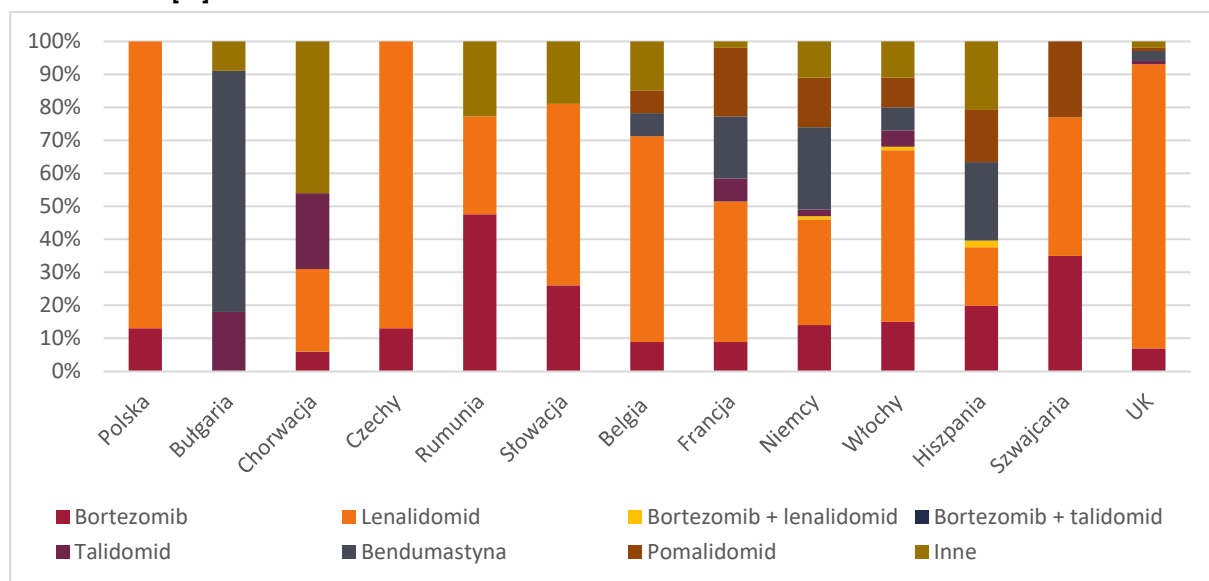
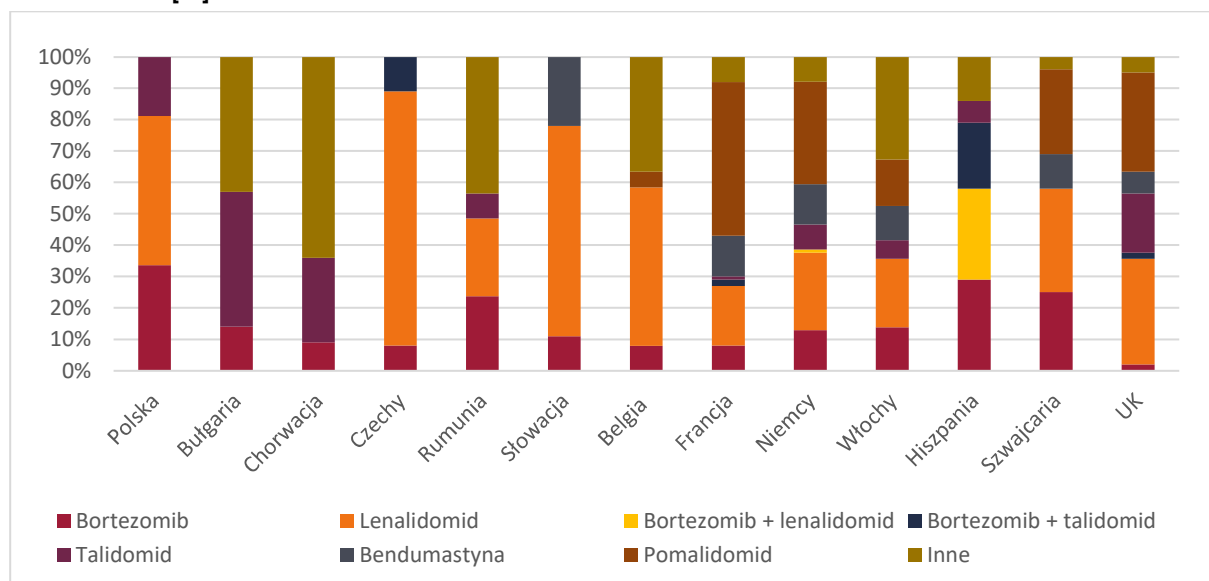
niesystematycznego przeszukania sieci Internet – Coriu 2018 [16], Raab 2016 [51], Hájek 2018 [10], Lin 2019 [52], Verelst 2016 [53] oraz Bruno 2020 [15].

W publikacjach Coriu 2018 [16] oraz Raab 2016 [51] przedstawiono wyniki badań obserwacyjnych dotyczących praktyki klinicznej w europejskich państwach. Badanie Coriu 2018 przeprowadzono między kwietniem 2015 a czerwcem 2016 i dotyczyło ono 6 państw Europy środkowo-wschodniej: Bułgarii, Chorwacji, Czech, Polski, Rumunii i Słowacji. Badanie Raab 2016 zostało przeprowadzone w Belgii, Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Szwajcarii oraz UK w 2014 roku. Zestawiając ze sobą wyniki obu badań otrzymano przegląd rozpowszechnienia substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia MM w 13 europejskich państwach (Wykres 1, Wykres 2 oraz Wykres 3).

Wykres 1.

Rozpowszechnienie substancji stosowanych w II linii leczenia pacjentów z MM na podst. publikacji Coriu 2018 [16] oraz Raab 2016 [51]



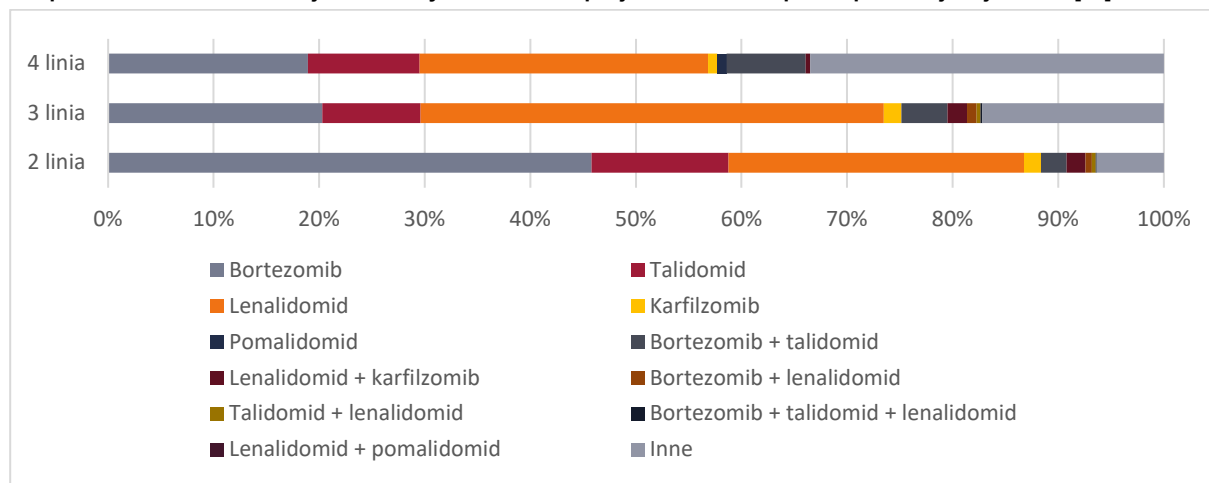
Wykres 2.**Rozpowszechnienie substancji stosowanych w III linii leczenia pacjentów z MM na podst. publikacji Coriu 2018 [16] oraz Raab 2016 [51]****Wykres 3.****Rozpowszechnienie substancji stosowanych w IV linii leczenia pacjentów z MM na podst. publikacji Coriu 2018 [16] oraz Raab 2016 [51]**

Pełniejsze i bardziej szczegółowe dane dotyczące schematów leczenia stosowanych w Czechach przedstawiono w publikacji Hájek 2018 [10]. Dane analizowane w ramach tego badania pochodzą z rejestru RMG (ang. *Registry of Monoclonal Gammopathies*) gromadzącego długookresowe dane dotyczące pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, który jest jednym z największych rejestrów tego typu w Europie. Badanie dotyczy 2 446 dorosłych pacjentów z MM zdiagnozowanych między majem 2007 roku a czerwcem 2014 roku i obejmuje ich dane medyczne od momentu diagnozy do zgonu, utraty z obserwacji w badaniu lub do czerwca 2015 roku (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej). Rozpowszechnienie raportowano z podziałem na nowe substancje stosowane w leczeniu MM, tj. bortezomib, lenalidomid, talidomid, karfilzomib i pomalidomid stosowane pojedynczo

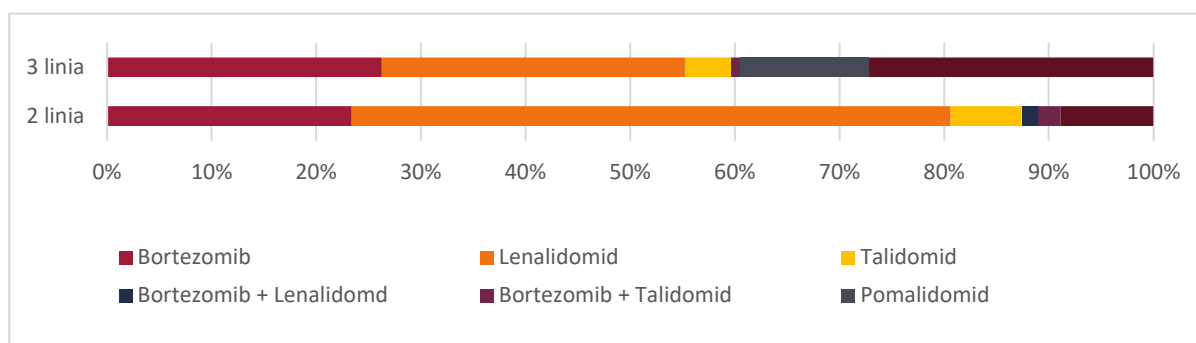
lub w skojarzeniu z innymi lekami (tzn. w przypadku, gdy w zastosowany schemat obejmował ≥ 2 nowych substancji). W obu przypadkach schemat mógł obejmować także inne leki, takie jak cyklofosfamid, deksametazon, melfalan i prednizolon. Wyniki raportowane w badaniu Hájek 2018 przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 4).

Wykres 4.

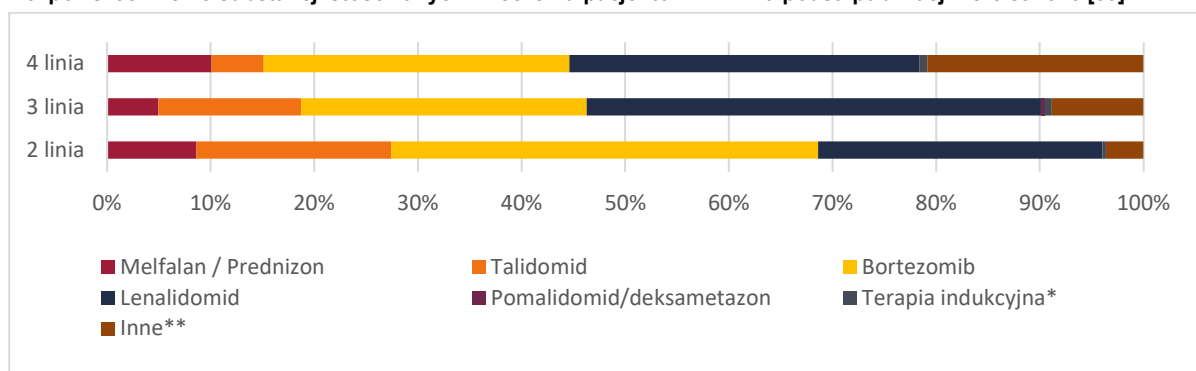
Rozpowszechnienie substancji stosowanych w leczeniu pacjentów z MM na podst. publikacji Hájek 2018 [10]



Dane dotyczące schematów leczenia MM stosowanych we Francji odnaleziono również w publikacji Lin 2019 [52]. W publikacji tej przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej przeprowadzonej dla 200 pacjentów z opornym na leczenie / nawrotowym MM. W badaniu wzięło udział 40 lekarzy hematologów/onkologów praktykujących w szpitalach uniwersyteckich, nieakademickich szpitalach ogólnych (ang. *general hospital*), szpitalach onkologicznych oraz w prywatnych szpitalach i klinikach. Pacjenci uwzględnieni w badaniu zostali zdiagnozowani w między 1 stycznia 2009 a 31 grudnia 2011 – punkt odcięcia danych został ustalony na podstawie mediany oczekiwanego przeżycia pacjentów z opornym na leczenie / nawrotowym MM otrzymujących aktywne leczenie tak, aby czas obserwacji pacjentów w badaniu obejmował od 3 do 6 lat. Analogicznie jak w przypadku publikacji Hájek 2018 [10], rozpowszechnienie schematów raportowano z podziałem na nowe substancje stosowane w leczeniu MM, tj. bortezomib, lenalidomid, talidomid i pomalidomid stosowane pojedynczo lub w skojarzeniu z innymi lekami (tzn. w przypadku, gdy w zastosowany schemat obejmował ≥ 2 nowych substancji). W obu przypadkach schemat mógł obejmować także deksametazon. Wyniki raportowane w badaniu Lin 2019 przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 5).

Wykres 5.**Rozpowszechnienie substancji stosowanych w leczeniu pacjentów z MM na podst. publikacji Lin 2019 [52]**

Poster Verelst 2016 [53] dotyczy wyników retrospektywnej analizy danych pacjenckich zebranych w ramach holenderskiego rejestru PHAROS (ang. *Dutch Population-based HAematological Registry for Observationam Studies*), który obejmuje 40% ludności holenderskiej i gromadzi dodatkowe informacje o pacjentach uwzględnionych w rejestrze DCT (ang. *Dutch Cancer Registry*). Populacja uwzględniona w ramach badania Verelst 2016 obejmowała dorosłych, leczonych pacjentów z objawowym MM zdiagnozowanym w latach 2004-2012. Kryteria włączenia do badania spełniło 1 522 pacjentów, z czego 917 rozpoczęło 1. linię leczenia przed rokiem 2008. Informacje dotyczące diagnozy, chorób współistniejących, hospitalizacji, leczenia aktywnego i objawowego (ang. *supportive care*), odpowiedzi na leczenie, zdarzeń niepożądanych zbierane były w latach 2009-2013, dane o przeżyciu całkowitym zostały zaktualizowane na koniec roku 2014. Autorzy posteru konkludują, że w 1. linii leczenia najczęściej stosowane są schematy oparte na TAL (66%), w 2. linii na BOR (41%), zaś LEN jest często stosowany w 3. (44%) i 4. linii (34%), będąc jednocześnie rzadko stosowanym w 1. linii (7%) co może odzwierciedlać fakt, że LEN został dopuszczony do obrotu w 1. linii leczenia MM w Europie dopiero po 2014 roku. Analogiczna sytuacja występuje w przypadku POM, który zgodnie z danymi został zastosowany u 1 pacjenta w ramach 3. linii leczenia – co może być związane z faktem, że POM został dopuszczony do obrotu na terytorium Europy w sierpniu 2013 roku. Wyniki raportowane w badaniu Verelst 2016 przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 6).

Wykres 6.**Rozpowszechnienie substancji stosowanych w leczeniu pacjentów z MM na podst. publikacji Verelst 2016 [53]**

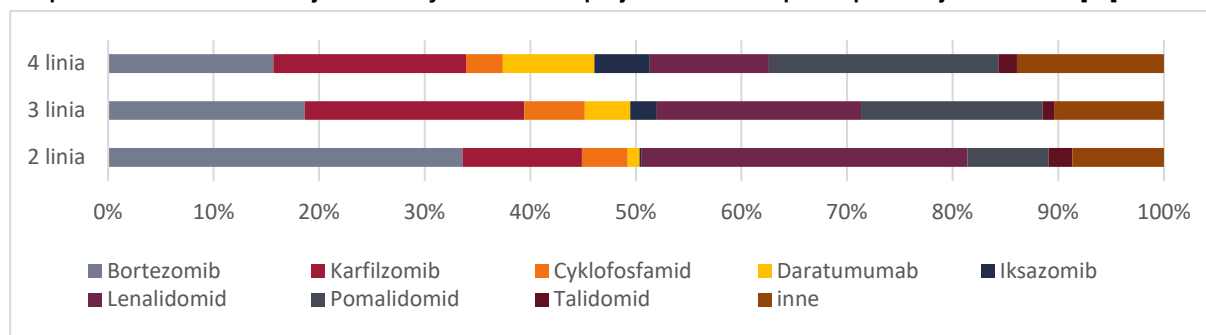
* Obejmuje schematy oparte na winkrystynie, CYC lub MEL w wysokich dawkach

** Dla pacjentów, dla których dostępne były szczegółowe dane leczenie obejmowało DEX, CYC oraz PRE

Celem publikacji Bruno 2020 [15] było zaprezentowanie wyników retrospektywnej dwu-etapowej analizy bazy danych medycznych ION (ang. *International Oncology Network*), która stanowi źródło danych ponad 650 tys. pacjentów raportowanych przez 350 współpracujących świadczeniodawców z USA. W ramach pierwszej fazy badania analizie poddano wyłącznie elektroniczne rekordy pacjentów (ang. *electronic medical record*, EMR). W drugiej fazie badania wyszczególniono subpopulację pacjentów, dla których możliwa była również szczegółowa analiza dokumentacji medycznej. W pierwszej fazie badania z bazy ION EMR wyodrębniono 1 601 rekordów dorosłych pacjentów z rozpoznaniem MM, którzy rozpoczęli leczenie 1. linii między 1 stycznia 2011 a 31 maja 2017 i otrzymali co najmniej 2 linie leczenia. Następnie w drugiej fazie badania spośród wspomnianych 1 601 pacjentów przeanalizowano szczegółowo ścieżki leczenia 456 z nich. Sposób prezentowania rozpowszechnienia leków w publikacji Bruno 2020 różni się od pozostałych zidentyfikowanych publikacji. U pacjenta w ramach jednej linii leczenia mogła zostać zastosowana kombinacja leków, zaś ich rozpowszechnienie prezentowane jest jako częstość stosowania poszczególnych substancji czynnych bez wskazania, w jakim schemacie/skojarzeniu była ona stosowana. Wyniki raportowane w badaniu Bruno 2020, z wyszczególnieniem najczęściej stosowanych substancji dedykowanych MM przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 7). W ramach kategorii *Inne* zsumowano udziały następujących substancji: azacytydyny, BEND, cisplatyny, doksorubicyny, elotuzumabu, etopozydu, idarubicyny, MEL, panobinostatu, rytuksymabu oraz winkrystyny, które w analizowanych liniach leczenia stosowane były z częstością niższą niż 5%.

Wykres 7.

Rozpowszechnienie substancji stosowanych w leczeniu pacjentów z MM na podst. publikacji Bruno 2020 [15]



A.5.2. Badanie ankietowe

W ramach analizy przeprowadzono badanie ankietowe z czterema ekspertami w dziedzinie hematologii, dotyczące sposobu postępowania z pacjentami z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w Polsce. Ankieta zawierała pytania dotyczące liczby pacjentów z MM w Polsce, aktualnego rozpowszechnienia interwencji w populacji docelowej oraz zmian w stosowanym leczeniu w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej DARA.

Ankieta została podzielona na dwie części:

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		[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.5.3. Synteza wyników badania ankietowego

W tabelach poniżej (Tabela 74, Tabela 75) zestawiono rozpowszechnienie interwencji uwzględnionych w analizie wśród dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym MM, [REDACTED]. Częstość stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych w populacji docelowej określono ważąc udziały poszczególnych schematów stosowanych w danej linii leczenia liczbą pacjentów w tej linii z rozróżnieniem na pacjentów ASCT/nASCT.

Tabela 74.
Rzeczony schematów ogółem w populacji docelowej na podstawie wyników badania ankietowego

Leczenie	Leczenie	Leczenie				Leczenie				Leczenie
		Leczenie	Leczenie	Leczenie	Leczenie	Leczenie	Leczenie	Leczenie	Leczenie	
Leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■		■	■	■	■	■	■	■
	■	■		■		■		■	■	■
	■			■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■		■		■		■	■	■
	■			■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

* Liczby pacjentów oszacowane dla roku 2022 w analizie podstawowej (przechodzenie pacjentów do kolejnych linii leczenia na podst. średnie odsetki raportowane w publikacjach)
 ** Średnie rozpowszechnienie ważone liczbą pacjentów w subpopulacji ASCT/nASCT w poszczególnych liniach leczenia

[REDACTED]

Dane dla schematów: DVd, Rd, Vd Pd, KRd oraz [REDACTED] zaczerpnięto z modelu oryginalnego otrzymanego od Zamawiającego [12]. W celu odnalezienia danych dla pozostałych komparatorów przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie zasobów sieci Internet. Przyjęto następującą metodykę wyszukiwania danych:

- w pierwszym kroku poszukiwano zleceń na stronie AOTMiT dla leków refundowanych w ramach programu lekowego B.54 *Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego*.
- w drugim kroku przeszukano odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego dla substancji wykorzystywanych w ramach uwzględnionych schematów,
- w kroku trzecim poszukiwano badań, w których badano skuteczność i bezpieczeństwo rozpatrywanych komparatorów.

Celem przeszukania było odnalezienie danych dla populacji docelowej niniejszej analizy (tj. pacjentów z nawrotowym lub opornym na wcześniejsze leczenie szpiczakiem plazmocytoowym). W przypadku braku odpowiednich danych poszukiwano informacji dla populacji pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[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 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]