

**Elotuzumab (Empliciti®)
w skojarzeniu z pomalidomidem
i deksametazonem w leczeniu
chorych z nawrotowym lub opornym
szpiczakiem plazmocytowym
wcześniej leczonych lenalidomidem
i inhibitorem proteasomów**

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2022

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
ul. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
tel.: (22) 260 64 00

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
Słowa kluczowe.....	10
1 Cel analizy.....	11
2 Uzasadnienie kliniczne.....	14
3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	16
4 Zakres analizy minimalizacji kosztów - minimalne wymagania	18
5 Metody	20
5.1 Strategia i technika analityczna	20
5.2 Perspektywa	21
5.3 Horyzont czasowy	22
5.4 Opis modelu	22
5.4.1 Struktura modelu	22
5.4.2 Populacja docelowa	24
5.4.3 Skuteczność.....	24
5.4.3.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	27
5.4.3.2 Przeżycie całkowite (OS).....	33
5.4.3.3 Czas trwania leczenia	39
5.4.4 Bezpieczeństwo	43
5.4.5 Użyteczności zdrowia	44
5.4.5.1 Zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	45
5.4.6 Analizowane koszty.....	46
5.4.6.1 Koszty nabycia leków przed progresją	47
5.4.6.2 Koszty podania leków przed progresją.....	55
5.4.6.3 Koszty monitorowania	56
5.4.6.4 Koszty premedykacji i prewencji	57
5.4.6.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	59
5.4.6.6 Koszty leczenia po progresji.....	60
5.4.6.7 Koszty opieki terminalnej.....	64
5.4.7 Dyskontowanie	65
5.4.8 Podsumowanie założeń i parametrów modelu	65
5.5 Walidacja modelu	66
5.5.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	67
5.6 Analiza wrażliwości	68
5.6.1 Deterministyczna analiza wrażliwości	68

5.6.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	70
5.7	Analiza progowa	71
5.8	Wyniki zdrowotne	72
6	Wyniki analizy	73
6.1	EPd vs Pd – analiza kosztów-użyteczności	73
6.1.1	Analiza podstawowa	73
6.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	76
6.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	80
6.1.4	Analiza progowa	83
6.2	EPd vs Kd – analiza minimalizacji kosztów	84
6.2.1	Analiza podstawowa	84
6.2.2	Analiza wrażliwości	86
6.2.3	Analiza progowa: cena zbytu netto	87
6.2.4	Analiza progowa: urzędowa cena zbytu	88
6.3	EPd vs DVd – analiza minimalizacji kosztów	89
6.3.1	Analiza podstawowa	90
6.3.2	Analiza wrażliwości	91
6.3.3	Analiza progowa: cena zbytu netto	92
6.3.4	Analiza progowa: urzędowa cena zbytu	93
7	Ograniczenia i dyskusja	96
8	Wyniki końcowe	108
9	Podsumowanie i wnioski końcowe	114
10	Aneks	117
10.1	Badanie ankietowe	117
10.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	119
10.3	Przegląd systematyczny użyteczności	123
10.4	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	130
Spis rysunków		134
Spis tabel		135
Bibliografia		139

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AIC	kryterium Informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike information criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna
B	bendamustyna
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BOR	bortezomib
BP	bendamustyna + prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence intervals</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
CTD	cyklofosfamid + talidomid + deksametazon
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
D / DEX	deksametazon
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DVd	daratumumab/bortezomib/deksametazon
ELO	elotuzumab
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPd	elotuzumab/pomalidomid/deksametazon
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
Kd	karfilzomib/deksametazon
KM	Kaplana-Meiera
LEN	lenalidomid
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MP	melfalan + prednizon
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
P / POM	pomalidomid
PCM	szpiczak plazmocytowy (ang. <i>plasma cell myeloma</i>)
Pd	pomalidomid/deksametazon
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PH	proporcjonalny hazard (ang. <i>proportional hazard</i>)
PI	inhibitor proteasomów (ang. <i>proteasome inhibitor</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
POM	pomalidomid
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna

PPS	przeżycie po progresji (ang. <i>post-progression survival</i>)
PVd	pomalidomid/bortezomib/deksametazon
Rd	lenalidomid/deksametazon
RDI	względna intensywność dawkowania (ang. <i>relative dose intensity</i>)
RSA	instrumenty dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing agreements</i>)
RSS	schematy podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing schemes</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania elotuzumabu (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (komparator główny; Pd) oraz z karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (komparatory dodatkowy; Kd i DVd).

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Dla porównania opłacalności stosowania EPd z Pd zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania EPd w porównaniu z Pd (patrz Analiza kliniczna). Dla porównania opłacalności stosowania EPd z Kd i EPd z DVd zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów w związku z tym, iż na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych w ramach analizy klinicznej nie można stwierdzić przewagi schematu EPd nad Kd/DVd lub odwrotnie patrz Analiza kliniczna).

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich. Zastosowano model przeżycia podzielonego (PSM), inaczej pola powierzchni pod krzywą (AUC) z następującymi stanami: przed progresją choroby, po progresji choroby i zgon.

Skuteczność (przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, czas trwania leczenia), bezpieczeństwo, użyteczności i charakterystykę chorych w modelu oparto o wyniki wielośrodkowego, międzynarodowego, kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją, ELOQUENT-3, bezpośrednio porównującym stosowanie EPd z Pd w docelowej populacji.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i świadczeniobiorcy.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim.

Uwzględniono dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne).

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych, a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego [REDAKTOWANO] zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytoowego, wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej, zleceń dotyczących leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego złożonych do AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

[REDAKTOWANO]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. W przypadku analizy kosztów-żyteczności (tj. dla EPd vs Pd) dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-żyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 166 758 PLN/QALY. W przypadku analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono analizę progową, przy której koszty stosowania EPd są takie same jak koszty Kd/DVd.

Wyniki

Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon vs pomalidomid + deksametazon – wyniki analizy dla wariantu [REDAKTOWANO]

- Stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w porównaniu z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) związane jest z większą długością życia i lat życia w pełnym zdrowiu, zarówno przed progresją jak i po progresji, powodując odsunięcie w czasie momentu progresji i wydłużenie przeżycia całkowitego.
- Stosowanie elotuzumabu w dodaniu do Pd powodowało uzyskanie w porównaniu z samym Pd większej liczby lat życia [REDAKTOWANO] i lat życia w pełnym zdrowiu [REDAKTOWANO] przy kosztach [REDAKTOWANO].
- Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDAKTOWANO], a koszt dodatkowego roku życia - na poziomie [REDAKTOWANO].

Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon vs karfilzomib + deksametazon – wyniki analizy dla wariantu [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

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

Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon vs daratumumab + bortezomib + deksametazon – wyniki analizy dla wariantu [REDACTED]

Wnioski

Zgodnie z wynikami modelu leczenie elotuzumabem + Pd trwa średnio [REDACTED] i powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużenie życia. W grupie EPd otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu z Pd, co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie elotuzumabu. Stosowanie elotuzumabu w dodaniu do Pd powodowało uzyskanie w porównaniu z samym Pd większej liczby lat życia [REDACTED] i lat życia w pełnym zdrowiu [REDACTED] przy kosztach wyższych o [REDACTED] ([REDACTED] z perspektywy NFZ; perspektywa łączna NFZ i pacjenta ma znikomy wpływ na wyniki analizy). Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED], a koszt dodatkowego roku życia - na poziomie [REDACTED]. [REDACTED] (tj. 166 758 PLN/QALY). Jednakże należy mieć na uwadze, że stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z Pd w porównaniu z samym Pd w nawrotowym i opornym szpiczaku plazmocytowym wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o 70% (oraz o prawie 80% w pełnym zdrowiu), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

W przypadku porównania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem koszty całkowite stosowania EPd są [REDACTED]; perspektywa łączna NFZ i pacjenta ma znikomy wpływ na wyniki analizy). Należy jednak pamiętać, że karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem refundowany jest zatem w liniach 2-4 (z dodatkowymi ograniczeniami ze względu na stan zdrowia chorych) a nie 3+ jak EPd, stąd będzie w mniejszym stopniu zastępowany przez EPd niż Pd. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W przypadku porównania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem koszty całkowite stosowania EPd ██████████

██████████ perspektywa łączna NFZ i pacjenta ma znikomy wpływ na wyniki analizy). Należy jednak pamiętać, że daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem refundowany jest w liniach 3-4 (we wskazaniu zbliżonym do EPd) a nie 3+ jak EPd, stąd będzie w mniejszym stopniu zastępowany przez EPd niż Pd. ██████████

██████████

██████████

Należy podkreślić, że zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużającej przeżycie chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

Ponadto, zgodnie z wytycznymi klinicznymi w odniesieniu do schematów dwulekowych **preferowane są schematy trójlekowe w związku z ich większą skutecznością** (ASCO/CCO 2019).

Zgodnie z zaleceniami PGSz 2021, obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać optymalnej sekwencji terapii. Wobec tego nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka. Zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki. Wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników takich jak stan biologiczny, wiek, choroby współistniejące, stosowane wcześniej leczenie w kontekście nie tylko skuteczności, ale także toksyczności oraz preferencje pacjenta (PGSz 2021). Leczenie skojarzone na bazie elotuzumabu stanowi nową opcję terapeutyczną i uzupełnia luki względem zalecanych schematów terapeutycznych.

Słowa kluczowe

elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, EPd, szpiczak mnogi, szpiczak plazmocytowy, analiza ekonomiczna

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania elotuzumabu (Empliciti®, Bristol Myers Squibb; ELO) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego (ang. *plasma cell myeloma*, PCM; inaczej szpiczak mnogi, ang. *multiple myeloma*, MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) jako komparator główny dla EPd oraz karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) i daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD) jako komparatory dodatkowe.

W ramach Analizy klinicznej (patrz: ██████████ Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022) odnaleziono badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) - ELOQUENT-3. Populację badaną w badaniu ELOQUENT-3 stanowili dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) i byli oporni na ostatnią terapię (tj. mieli progresję choroby w ciągu leczenia ostatnią terapią lub w ciągu 60 dni od jej zakończenia), tj. odpowiadające wnioskowanemu wskazaniu. W badaniu ELOQUENT-3 wykazano korzyść elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem. Wyniki badania ELOQUENT-3 dla pełnej populacji wykorzystano w modelu ekonomicznym oceniającym opłacalność stosowania EPd vs Pd (patrz rozdz. 5.4) w ramach analizy kosztów-użyteczności.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dowodów naukowych w ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z komparatorami dodatkowymi, tj. karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem oraz daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Odnalezione randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem oraz daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem nie pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z EPd ze względu na heterogeniczną populację, niewłaściwe dawkowanie Kd (niezgodne z programem lekowym czy charakterystyką produktu leczniczego) lub brak wspólnego komparatora umożliwiającego takie porównanie. W związku z tym, że na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można stwierdzić przewagi schematu EPd nad Kd/DVD lub odwrotnie, dla porównań EPd z Kd i EPd z DVD

przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, zakładając skuteczność i bezpieczeństwo Kd i DVd jak EPd.

Podsumowując, w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przyjęto Pd jako komparator główny dla EPd a jako komparatory dodatkowe Kd i DVd. W związku z wynikami Analiza klinicznej dla porównania EPd vs Pd przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA) a dla porównania EPd vs Kd analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost minimisation analysis*, CMA).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia
Interwencja (I)	elotuzumab (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd)
Komparator główny (C ₁)	<ul style="list-style-type: none"> pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd)
Komparatory dodatkowe (C ₂)	<ul style="list-style-type: none"> karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd)
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej i NFZ + pacjenta w ramach analizy wrażliwości (tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta)
20 lat (dożywni)	<ul style="list-style-type: none"> 20 lat (dożywni)
parametry	<p>analiza użyteczności kosztów (CUA) dla EPd vs Pd: skuteczność i zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> na podstawie badania klinicznego ELOQUENT-3 <p>użyteczność stanów zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> na podstawie badania klinicznego ELOQUENT-3 <p>koszty:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpośrednie koszty medyczne w oparciu o dane z badania ELOQUENT-3 i dane literaturowe oraz badanie ankietowe <p>analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla EPd vs Kd i EPd vs DVd:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpośrednie koszty medyczne w oparciu o dane z badania ELOQUENT-3, A.R.R.O.W. i CASTOR i dane literaturowe oraz badanie ankietowe
wyniki (O)	<p>analiza użyteczności kosztów (CUA) dla EPd vs Pd:</p> <ul style="list-style-type: none"> inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, PLN/LYG) <p>analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla EPd vs Kd i EPd vs DVd:</p> <ul style="list-style-type: none"> różnica kosztów

CMA - analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimisation analysis*); CUA - analiza użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*); ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang.

incremental cost-effectiveness ratio); ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

2 Uzasadnienie kliniczne

Do Analizy klinicznej (patrz: ██████████) Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022) włączono jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) - ELOQUENT-3. Populację badaną w badaniu ELOQUENT-3 stanowili dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) i byli oporni na ostatnią terapię (tj. mieli progresję choroby w ciągu leczenia ostatnią terapią lub w ciągu 60 dni od jej zakończenia), tj. odpowiadające wnioskowanemu wskazaniu. W badaniu ELOQUENT-3 wykazano korzyść elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem. Wyniki badania ELOQUENT-3 dla pełnej populacji wykorzystano w modelu ekonomicznym oceniającym opłacalność stosowania EPd vs Pd w ramach analizy kosztów-żyteczności.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dowodów naukowych w ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z komparatorami dodatkowymi, tj. karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem oraz daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Odnalezione randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem oraz daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem nie pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z EPd ze względu na heterogeniczną populację², niewłaściwe dawkowanie Kd (niezgodne z programem lekowym czy charakterystyką produktu leczniczego) lub brak wspólnego komparatora umożliwiającego takie porównanie.

Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można stwierdzić przewagi schematu EPd nad Kd/DVd lub odwrotnie. Przyjęto zatem

² W badaniu A.R.R.O.W. jedna połowa chorych dostawała wcześniej 2 linie leczenia a druga połowa 3, podczas gdy w badaniu ELOQUENT-3 zakres wcześniejszych linii leczenia wynosił od 2 do 8, w tym 40% dostawało wcześniej 4 i więcej linii leczenia.

Badanie ELOQUENT-3 dotyczy chorych, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym w ramieniu EPd 40% chorych leczonych było wcześniej ≥ 4 liniami), w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu. Badanie CASTOR dotyczy chorych, u których stosowano co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia (w tym tylko jeden schemat leczenia stosowało wcześniej aż ok. 50% w ramieniu DVd a ≥ 4 tylko ok. 9%) - w ramieniu DVd 71% chorych stosowało wcześniej lek immunomodulujący (IMiD; Palumbo 2016), w tym lenalidomid jedynie 35% (Spencer 2018), a inhibitor proteasomu 75% (Palumbo 2016). Łącznie jedynie ok. 45% chorych w ramieniu DVd otrzymywało wcześniej lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu (Palumbo 2016). Chorzy włączeni do badania CASTOR byli leczeni krócej niż w badaniu ELOQUENT-3. Mediana czasu od rozpoznania choroby wyniosła 4,8 roku w ramieniu EPd w badaniu ELOQUENT-3 a mediana wcześniejszych linii leczenia 3 (zakres 2-8; Dimopoulos 2018), w tym w ramieniu DVd badania CASTOR mediana czasu od rozpoznania choroby wyniosła 3,9 roku a mediana wcześniejszych linii leczenia 2 (zakres 1-9; Palumbo 2016).

założenie o braku różnic w efektach leczenia schematami EPd i Kd/DVd i wykonano analizę minimalizacji kosztów dla tych porównań.

3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań programu lekowego B.54 (Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego) o nowe wskazanie refundacyjne: elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Elotuzumab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej.

1. **Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do elotuzumabu – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).**
2. **Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do elotuzumabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).**

Elotuzumab jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, elotuzumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Przyjęto, że podstawę limitu wyznaczać będzie opakowanie zawierające 400 mg elotuzumabu (Empliciti 400 mg).

[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 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 text block]

4 Zakres analizy minimalizacji kosztów - minimalne wymagania

Odnalezione dowody kliniczne w Analizie klinicznej (patrz: ██████████) Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022 nie pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z komparatorami dodatkowymi, tj. karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem oraz daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Na podstawie odnalezionych w Analizie klinicznej badań nie jest możliwe wykazanie przewag jednej technologii nad drugą.

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa schematu EPd w porównaniu do Kd i DVd wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ): „W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym, w niniejszej analizie dla porównań EPd vs Kd i EPd vs DVd nie przeprowadzono analiz (Rozporządzenie MZ 2021):

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ; §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu dla porównań EPd vs Kd i EPd vs DVd nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj. (Rozporządzenie MZ 2021):

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna).

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa; Rozporządzenie MZ 2021).

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów związanych ze stosowaniem technologii (analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” Przyjęto, że skuteczność i bezpieczeństwo Kd i DVd są takie same jak EPd.

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) dla porównań EPd vs Kd i EPd vs DVd nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

5 Metody

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office z wykorzystaniem makr napisanych w języku programowania *Visual Basic for Applications* (VBA). Pierwotnie model został wykonany przez firmę SMARTANALYST, a następnie został zaadaptowany do warunków lokalnych.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

5.1 Strategia i technika analityczna

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych w ramach Analizy klinicznej (patrz ██████████ Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów, z opornością na leczenie lenalidomidem i bortezomibem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022), elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dowodów naukowych w ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem i z komparatorami dodatkowymi, tj. karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem oraz daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Odnalezione randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem nie pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego ze względu na heterogeniczną populację, niewłaściwe dawkowanie Kd (niezgodne z programem lekowym czy charakterystyką produktu leczniczego) lub brak wspólnego komparatora umożliwiającego takie porównanie. Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można stwierdzić przewagi schematu EPd nad Kd/DVd lub odwrotnie.

Zgodnie z § 5 ust. 3 Rozporządzenia, w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (Rozporządzenie MZ 2021). Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. Inne typy analiz dopuszcza się jedynie w przypadku braku możliwości opracowania

analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów (Wytyczne AOTMiT).

W związku z powyższym dla porównania EPd vs Pd przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności a dla porównań EPd vs Kd i EPd vs DVd analizę minimalizacji kosztów.

EPd vs Pd (komparator główny)

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności i dodatkowo kosztów-efektywności.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utilities ratio*, ICUR) oraz dodatkowo w postaci kosztu dodatkowego roku życia (PLN/LYG; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER).

EPd vs Kd i DVd (komparatory dodatkowe)

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci różnicy kosztów stosowania porównywanych terapii.

Zakres analizy minimalizacji kosztów pod kątem minimalnych wymagań patrz rozdz. 4.

5.2 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” (Wytyczne AOTMiT). W związku z tym, że większość z analizowanych leków finansowana jest w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. Wyjątek stanowi koszt deksametazonu oraz koszty leczenia niektórych zdarzeń niepożądanych, jednakże koszty te są znikome w porównaniu z pozostałymi kosztami uwzględnionymi w analizie. W związku z powyższym analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta rozpatrywana jest jedynie w ramach analizy wrażliwości.

Nie uwzględniono kosztów niemedyceńskich i pośrednich ze względu na wiek chorych - większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia; KRN). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku

chorych w badaniu ELOQUENT-3 wyniosła 69 lat w grupie EPd (66 lat w grupie PD; Dimopoluos 2018).

5.3 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.

W niniejszej ocenie zastosowano dożywotni horyzont czasowy (20 lat; chorzy wchodzą do modelu w wieku 69 lat – patrz rozdz. 5.4.2) w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów w naturalnym przebiegu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego. W horyzoncie tym, przy założeniach z analizy podstawowej, odsetek żyjących pacjentów w ramieniu EPd oraz w ramieniu Pd wynosi <1%, co potwierdza, że 20-letni horyzont czasowy stanowi wystarczające przybliżenie horyzontu dożywotniego. Ze względu na fakt, iż badaniem wynikiem jest przeżycie, horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby wychwycić długoterminowe efekty kliniczne i ekonomiczne.

W ramach analizy wrażliwości badano jaki wpływ na wyniki ma dwukrotne skrócenie horyzontu czasowego analizy, tj. do 10 lat (założenie arbitralne).

5.4 Opis modelu

5.4.1 Struktura modelu

W analizie zastosowano model przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM), inaczej pola powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC). Struktura modelu ekonomicznego została oparta na stanach zdrowia odzwierciedlających naturalny przebieg choroby szpiczaka plazmocytozowego. Podziały zastosowane w modelu ekonomicznym oparto na danych dotyczących przeżycia PFS i OS, przy czym stany zdrowia miały na celu uchwycenie kluczowych wyników klinicznych dla opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, tj. progresji choroby i zgonu.

Analiza przeżycia podzielonego koncentruje się na krzywych przeżycia KM i jest podobna do metody Q-TWiST, ugruntowanej struktury analitycznej do oceny terapii onkologicznych (Gelber 1996). Obszar pod krzywą KM dla pierwszego stanu zdrowia określa średnią długość życia w tym pierwszym stanie. Pole pod krzywą KM drugiego stanu zdrowia pomniejszone o pole powierzchni pod krzywą KM pierwszego stanu to średnie lata życia w drugim stanie i tak dalej. Stosując to podejście, dokładny kształt krzywej KM jest brany pod uwagę w całości przy określaniu lat życia.

Modele przeżycia podzielonego są zatem dobrze dopasowane i adekwatne do modelowania onkologicznego. Model podzielonego przeżycia jest najczęściej używanym typem modelu dla terapii antyszpiczakowych w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (NICE TA510, NICE TA505, NICE TA427, Bagust 2004, ZIN 2017, Hornberger 2010).

W niniejszym modelu porównywano stosowanie EPd z Pd u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym w oparciu o dane z badania ELOQUENT-3.

Model składa się z trzech stanów zdrowia:

- bez progresji / przed progresją (ang. *progression-free / pre-progression*),
- choroby postępującej / po progresji (ang. *progressive disease / post-progression*)
- i zgonu.

Wszyscy modelowani pacjenci zaczynają analizę w stanie wolnym od progresji. Pacjenci z chorobą postępującą, którzy nie umarli, przechodzą do stanu po progresji i mogą otrzymać dodatkowe leczenie. Pacjenci mogą w każdej chwili umrzeć i przejść do stanu zgonu.

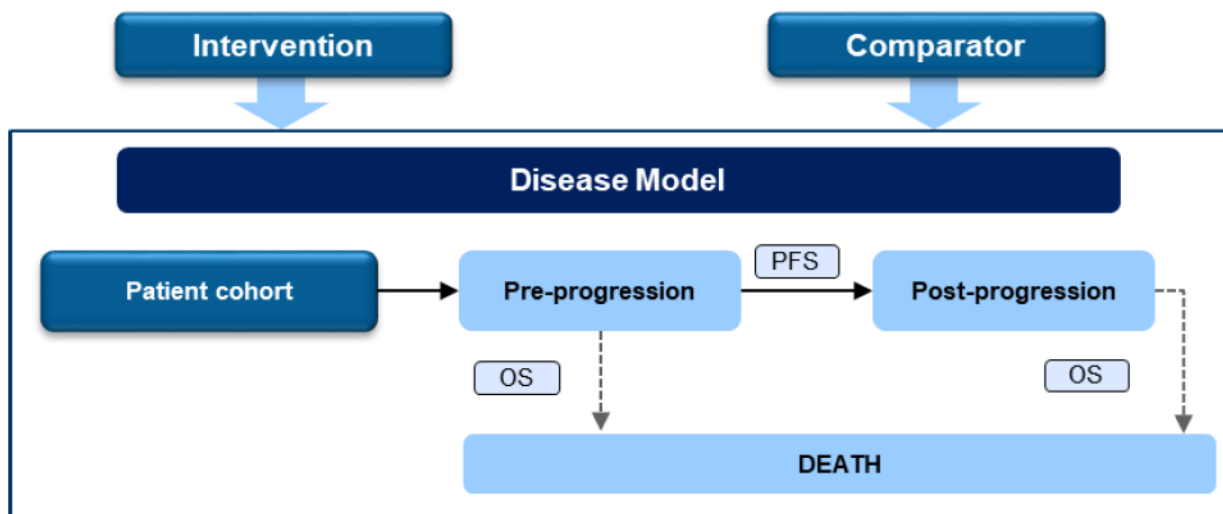
Odsetek pacjentów, którzy w dowolnym momencie znajdują się w trzech odpowiednich stanach zdrowia, jest określany na podstawie krzywych Kaplana-Meiera (KM) przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival, PFS*) i przeżycia całkowitego (ang. *overall survival, OS*) dla odpowiednich schematów leczenia. Zgodnie z tą metodologią wszyscy pacjenci poniżej krzywej PFS znajdują się w stanie „wolnym od progresji”. Pacjenci, którzy są powyżej krzywej OS osiągnęli stan „zgonu”. Różnica między tymi dwoma proporcjami wskazuje na odsetek pacjentów w stanie „choroby postępującej”.

Korzystając z krzywych PFS i OS, wygenerowano ślad Markowa w celu oszacowania miesięcznego rozkładu pacjentów w każdym z następujących stanów chorobowych: przed progresją (PFS), po progresji (OS - PFS) i zgon (1 - OS), co pozwala na oszacowanie dowolnych parametrów, które są zależne i zmieniają się w czasie od rozpoczęcia leczenia, takie jak ocena użyteczności, dawkowanie leku i koszt.

Gdy pacjenci przechodzą ze stanu zdrowia przed progresją do stanu po progresji, ponoszą odmienne koszty i korzyści zdrowotne (odmienna jakość życia zależna od zdrowia dla danego stanu zdrowia). Koszty i użyteczności zdrowia na cykl w modelu zostały dodane w całym horyzoncie czasowym modelu, aby obliczyć skumulowane koszty i użyteczności dla każdej interwencji.

W modelu zastosowano 1-miesięczną długość cyklu jako odpowiednią do uchwycenia progresji choroby i stosowanego leczenia. Zastosowano korektę połowy cyklu.

Rys. 1. Struktura modelu.



5.4.2 Populacja docelowa

Populację wnioskowaną dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego stanowią dorośli pacjenci, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Charakterystyka początkowa pacjenta zastosowana w modelu pochodzi z badania ELOQUENT-3 dla pełnej populacji badania (patrz tabela poniżej). Populacja pacjentów w badaniu ELOQUENT-3 obejmuje pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

W związku z tym, iż dawki elotuzumabu i daratumumabu zależy od masy ciała a dawka karfilzomibu i bortezomibu (wchodzącego w skład schematu DVd) od powierzchni ciała chorego, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości masy i powierzchni ciała (scenariusz dla powierzchni ciała dotyczy jedynie porównania EPd z Kd i EPd z DVd, tj. analizy minimalizacji kosztów³) w oparciu o Zlecenie nr 36/2021 dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych (dostępne jest nowsze Zlecenie w RRMM wcześniej leczonym, dla daratumumabu, jednakże nie wiadomo jakie parametry zostały tam użyte w związku z ich zaczerpieniem; AOTMiT BIP).

Tab. 4. Charakterystyka kohorty populacji pacjentów uwzględniona w modelu.

Charakterystyka	Populacja	Źródło
Średni wiek, lata	69	ELOQUENT-3 elotuzumab (Dimopoulos 2018)
Płeć (%)		
Mężczyźni	57,3%	ELOQUENT-3 (Dimopoulos 2018)
Kobiety	42,7%	
Średnia masa ciała, kg	■	■
Średnia powierzchnia ciała, m ²	■	■

* w analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości masy i powierzchni ciała w oparciu o Zlecenie nr 36/2021, tj. masę ciała równą 73,8 kg i powierzchnię ciała 1,71 m² (AOTMiT BIP).

5.4.3 Skuteczność

Skuteczność w modelu oparto na krzywych przeżycia PFS i OS przy użyciu danych z badania klinicznego ELOQUENT-3. Prawdopodobieństwo długoterminowego przeżycia dla interwencji będących przedmiotem analizy nie jest dostępne na podstawie rzeczywistych danych ani danych z badań klinicznych. W związku z tym wiele modeli parametrycznych zostało

³ Również dawkowanie części leków po progresji uzależnione jest od powierzchni ciała, jednakże koszty leczenia po progresji będą odchylane o $\pm 20\%$ w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, co pokryje już zmiany dawek leków.

dopasowanych do danych z badań klinicznych ELOQUENT 3 w celu ekstrapolacji danych poza okres badania klinicznego do horyzontu życia. Metodologię i wyniki omówiono poniżej.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) zastosowano do określenia rozkładów kohort dla modelu ekonomicznego. Krzywe Kaplana-Meiera były ograniczone do czasu obserwacji badania klinicznego i tym samym były niewystarczające do oszacowania wyników przeżycia w całym horyzoncie czasowym. W związku z tym przeprowadzono ekstrapolacje parametryczne w celu oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia chorych w stanie wolnym od progresji oraz przeżycia całkowitego w wybranym horyzoncie czasowym. Model ekonomiczny to model przeżycia podzielonego z dwoma stanami: przed progresją i po progresji (z przerwaniem leczenia). Wyniki dotyczące przeżycia określano w dowolnym momencie t za pomocą następujących równań:

$$PF(t) = S_{PFS}(t)$$

$$D(t) = 1 - S_{OS}(t)$$

Gdzie:

- $PF(t)$: odsetek pacjentów znajdujących się nadal w stanie zdrowia przed progresją;
- $D(t)$: odsetek pacjentów, którzy zmarli;
- $SX(t)$: prawdopodobieństwo przeżycia dla wyniku X (przeżycie wolne od progresji lub przeżycie całkowite).

Parametryczne dopasowanie modelu dla OS i PFS zostało przeprowadzone zgodnie z poniższymi krokami, które są zgodne z wytycznymi technicznymi z NICE (NICE DSU).

1. Testowanie założenia proporcjonalnego hazardu (ang. *proportional hazards*, PH): założenie proporcjonalnego hazardu zostało zbadane przy użyciu zarówno oceny jakościowej (z wizualną oceną równoległości log-skumulowanych hazardów względem wykresów czasu logarytmicznych i wizualizacji reszt Schoenfelda), jak i oceny ilościowej za pomocą testu Grambscha i Therneau.
2. W zależności od wyników wybrano dwa różne podejścia, aby dopasować różne modele ekstrapolacji do obserwowanych danych z badań:
 - a. Jeśli założenie PH nie zostało odrzucone, dla obu ramion danych z badania dopasowano pojedynczy model zależny, uwzględniając współczynnik korygujący dla efektu leczenia.
 - b. W przypadku modeli PH ten współczynnik korygujący przyjmuje postać współczynnika hazardu/ryzyka. W przypadku modeli AFT czynnikiem korygującym jest przyspieszony wskaźnik awaryjności, tj. zmienna towarzysząca wpływa na logarytm czasu przeżycia. Oznacza to, że współczynników korygujących dla efektu leczenia nie można bezpośrednio porównywać między modelami i należy je interpretować zgodnie z modelem.
 - c. Jeśli założenie PH zostało odrzucone, niezależne parametryczne modele dystrybucji były oddzielnie dopasowywane do danych dotyczących przeżycia z obu ramion badania. W obu ramionach leczenia wybrano ten sam rozkład.
3. Wstępny wybór modeli ekstrapolacji został oparty na statystycznym dopasowaniu modeli do danych z badania, w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (ang.

Akaike's Information Criterion, AIC) i Bayesowskie (ang. *Bayesian Information Criterion*, BIC). Najlepiej dopasowany model został wybrany na podstawie 1) wizualnego dopasowania, 2) minimalnej średniej ze statystyk AIC i BIC oraz 3) wiarygodności ekstrapolowanych szacunków przeżycia na koniec horyzontu czasowego modelu (20 lat).

4. Najlepiej dopasowane modele, zgodnie z poprzednim krokiem, porównano ilościowo i wizualnie z danymi dotyczącymi przeżycia ze źródeł zewnętrznych, aby określić najlepszy model do wykorzystania w analizie podstawowej.

Analizowane modele ekstrapolacji parametrycznej zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 5. Typ modelu i specyfikacja.

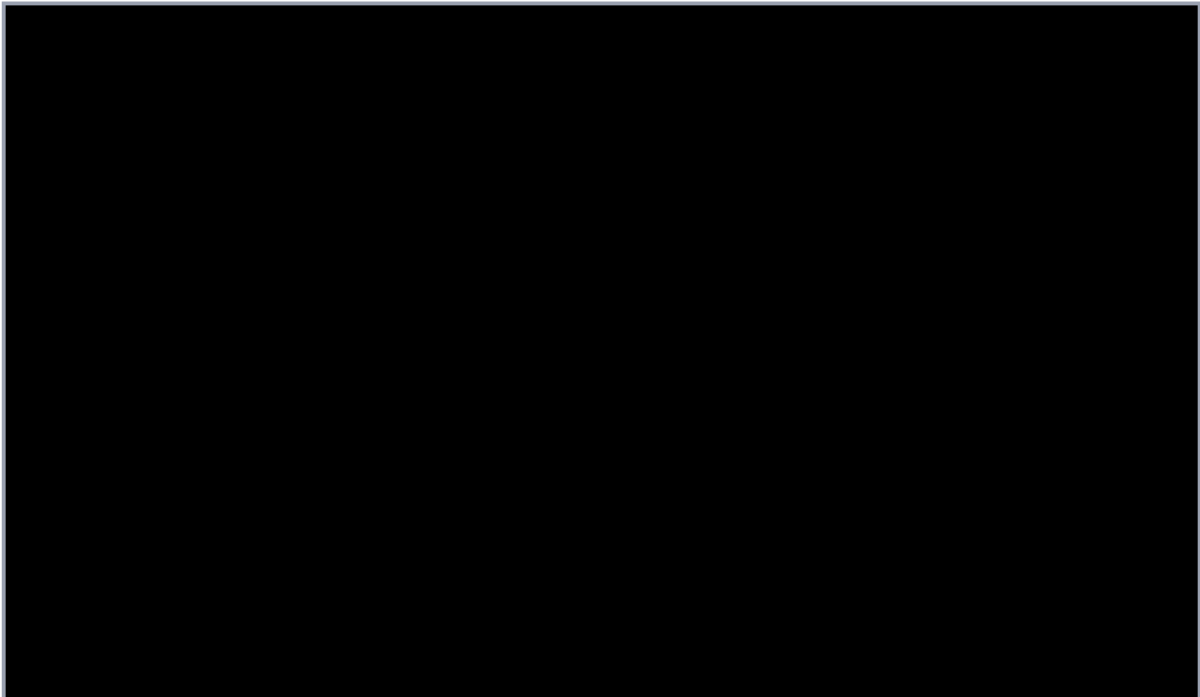
Rozkład	Funkcja przeżycia	Własność
Wykładniczy	$S(t) = \exp(-\lambda t)$ λ : odwrotność parametru skali (ang. <i>rate</i>)	rozkład o stałym hazardzie
Weibulla	$S(t) = \exp\left(-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^k\right)$ gdzie λ : parametr skali; k : parametr kształtu	rozkład hazardu rosnący / malejący monotonicznie
Gompertza	$S(t) = \exp\left(-\frac{k}{\lambda} (1 - \exp(kt))\right)$ gdzie λ : parametr skali; k : parametr kształtu	Podobny do modelu Weibulla (ponieważ Gompertz jest modelem log-Weibulla), ale z cięższym ogonem (ang. <i>strong tail-end</i>)
Log-logistyczny	$S(t) = \left[1 + \left(\frac{t}{\lambda}\right)^k\right]^{-1}$ gdzie λ : parametr skali; k : parametr kształtu	niemonotoniczna funkcja hazardu z cięższym ogonem (ang. <i>strong tail-end</i>)
Logarytmiczno-normalny	$S(t) = 1 - \Phi\left[\frac{\ln(t) - \mu}{\sigma}\right]$ gdzie μ : średnia rozkładu logarytmicznego; σ : błąd standardowy rozkładu logarytmicznego	Funkcja hazardu wzrasta do maksimum a następnie ściśle maleje
Gamma	$S(t) = 1 - \frac{\Gamma(k, \lambda * t)}{\Gamma(k)}$ gdzie λ : parametr skali; k : parametr kształtu	Funkcja hazardu wzrasta do maksimum a następnie maleje lub ściśle maleje w czasie
Uogólniony gamma	$S(t) = \begin{cases} 1 - \frac{\Gamma(x, a)}{\Gamma(x)} & \text{if } k > 0 \\ \frac{\Gamma(x, a)}{\Gamma(x)} & \text{if } k < 0 \end{cases}$ $a = \exp\left[\frac{k * (\ln(t) - \mu)}{\lambda}\right] * k^{-2}$ gdzie μ : punkt przecięcia równania (ang. <i>intercept</i>); λ : parametr skali; k : parametr kształtu	Bardzo elastyczny, uogólnienie innych praw

5.4.3.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

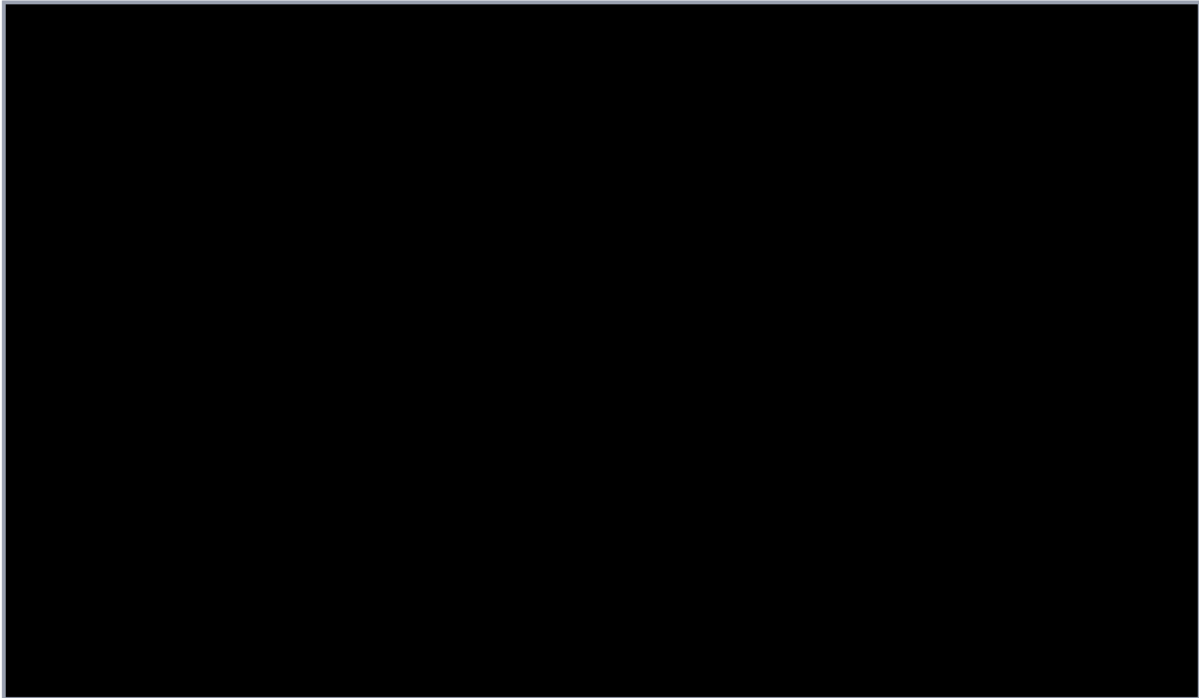
Przetestowano założenie proporcjonalnego hazardu między ramionami leczenia. PH dla efektu między terapiami nie zostało odrzucone na podstawie Grambscha i Therneau (wartość $p = 0,3819$).

Pomimo przecięcia się krzywych na wykresie log-skumulowanego hazardu, na podstawie testów Grambscha, Therneau i Walda stwierdzono spełnienie założenia proporcjonalnego hazardu. Jest to zgodne z wizualizacją reszt Schoenfelda (z wyjątkiem pierwszych trzech miesięcy, nie można zaobserwować żadnego trendu czasowego w resztach Schoenfelda, co sugeruje PH, patrz Rys. 4). Dlatego do danych z badania ELOQUENT-3 dopasowano jeden model z uwzględnieniem współczynnika korygującego o efekt leczenia.

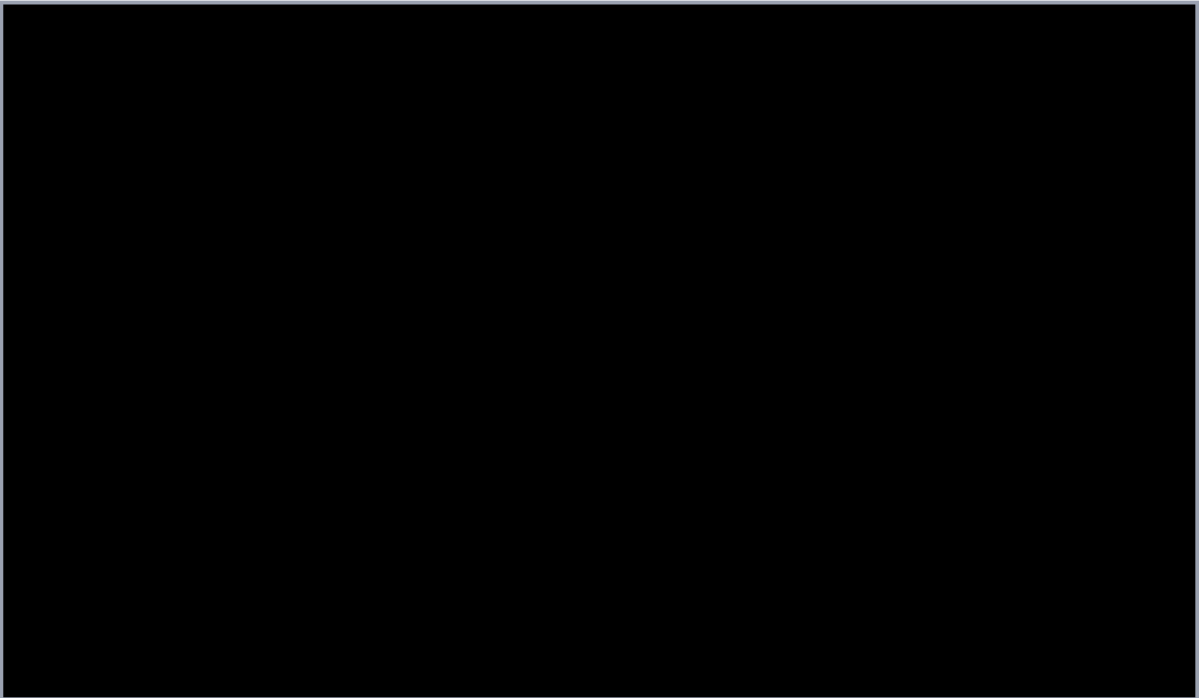
Rys. 2. PFS - krzywe Kaplana-Meiera.



Rys. 3. PFS - wykres logarytmiczne skumulowanego ryzyka.



Rys. 4. Reszty Schoenfelda dla PFS.



Kryteria dopasowania statystycznego

W sumie zbadano pięć modeli parametrycznych dla PFS. Poniższa tabela przedstawia kryteria AIC i BIC dla każdego analizowanego rozkładu. Dodatkowo przedstawiono średnie przeżycie, mediany przeżycia i przeżycie w różnych punktach czasowych analizowane w celu podjęcia decyzji o wyborze odpowiedniej krzywej parametrycznej dla modelu efektywności kosztowej.

Stwierdzono, że rozkład **logarytmiczno-normalny** jest modelem najlepiej dopasowanym i w związku z tym został użyty w analizie podstawowej. Drugi najlepiej dopasowany rozkład, tj. log-logistyczny został użyty w analizie wrażliwości.

Tab. 6. PFS - dokładność dopasowania dla zależnie dopasowanych modeli.

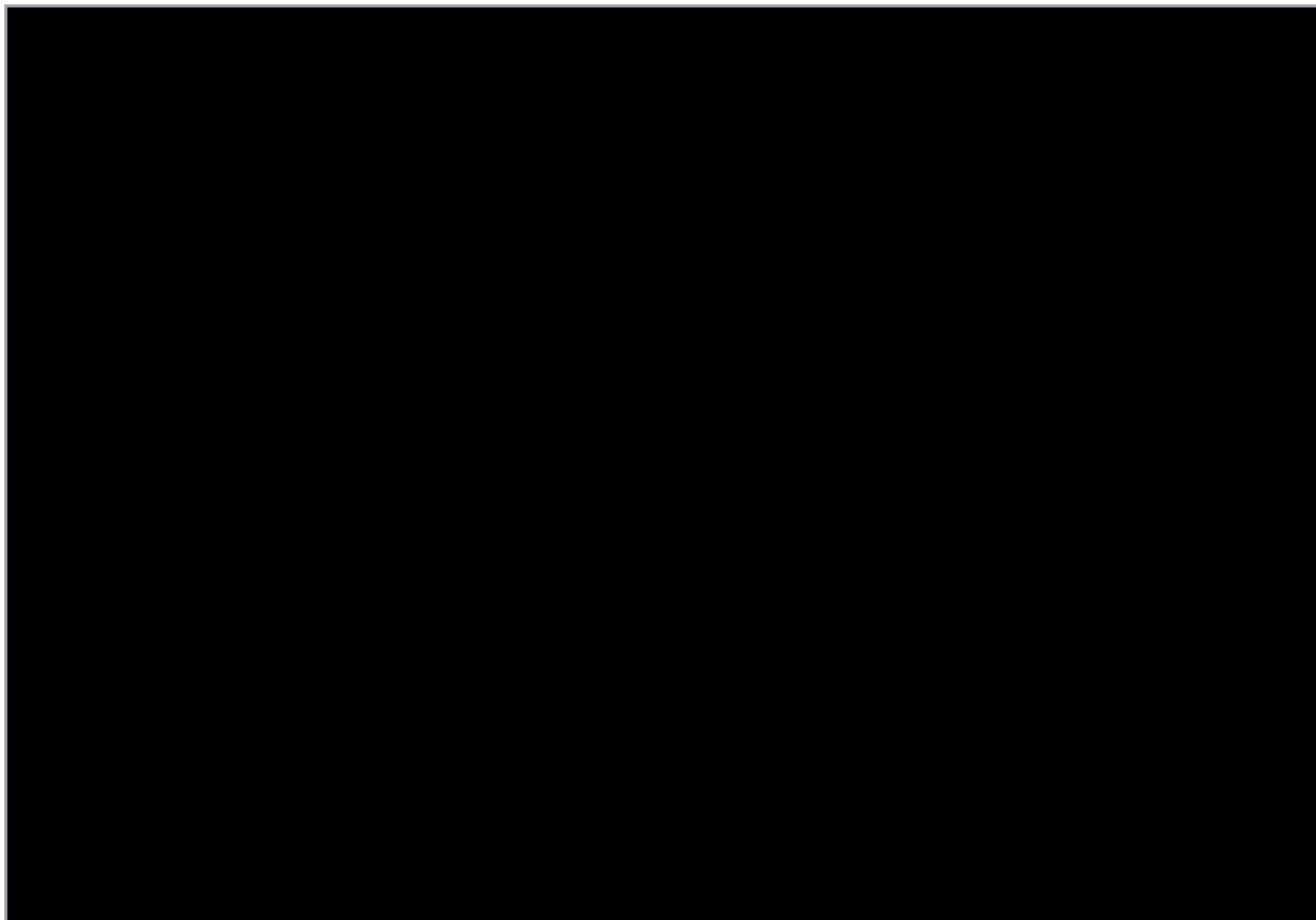
		AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC	PFS, mediana (mies.)	PFS, średnia (mies.)	PFS w wybranych punktach czasowych (mies.)							
							6	12	18	24	48	60	120	240
KM	EPd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Weibulla	EPd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Logarytmiczno-normalny (najlepsze dopasowanie)	EPd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Log-logistyczny	EPd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Gompertza	EPd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Wykładniczy	EPd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Gamma	EPd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Uogólniony gamma	EPd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Wizualna inspekcja dopasowania

Wizualne porównanie krzywych ekstrapolacji i krzywej KM przedstawione na poniższym wykresie potwierdza zgodność rozkładów z danymi z badania, co wykazały również AIC i BIC. Wizualna inspekcja wykazała, że rozkład Gompertza jest najlepiej dopasowany. Jednak rozkład Gompertza ma długi ogon z prawdopodobieństwem przeżycia 14% dla EPd pod koniec 20 lat, co uznano za klinicznie nieprawdopodobne. Rozkład logarytmiczno-normalny (który okazał się mieć najlepsze statystyki) również wykazuje dobre dopasowanie, szczególnie w pierwszej połowie trwania badania, w której miała miejsce większość zdarzeń.

Na podstawie statystyk dopasowania, inspekcji wizualnej i wiarygodności klinicznej rozkład **logarytmiczno-normalny** uznano za odpowiedni do modelowania wyniku PFS. Ponadto w ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano rozkład log-logistyczny.

Rys. 5. Przeżycie wolne od progresji choroby - EPd i Pd.

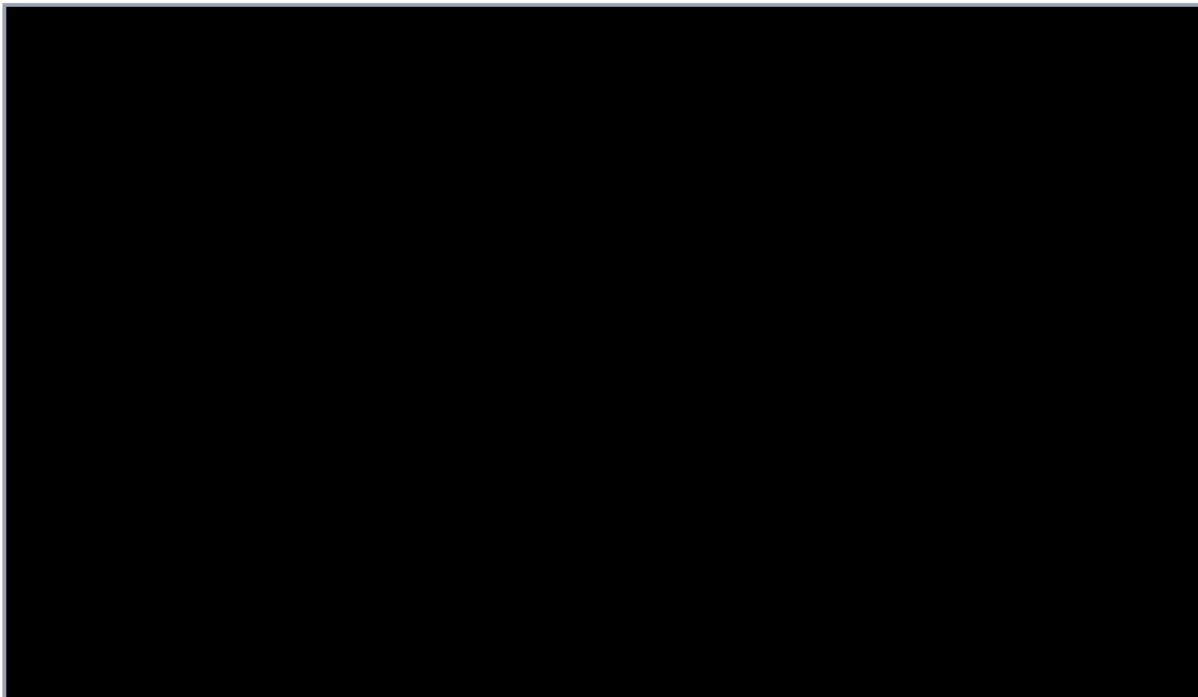


5.4.3.2 Przeżycie całkowite (OS)

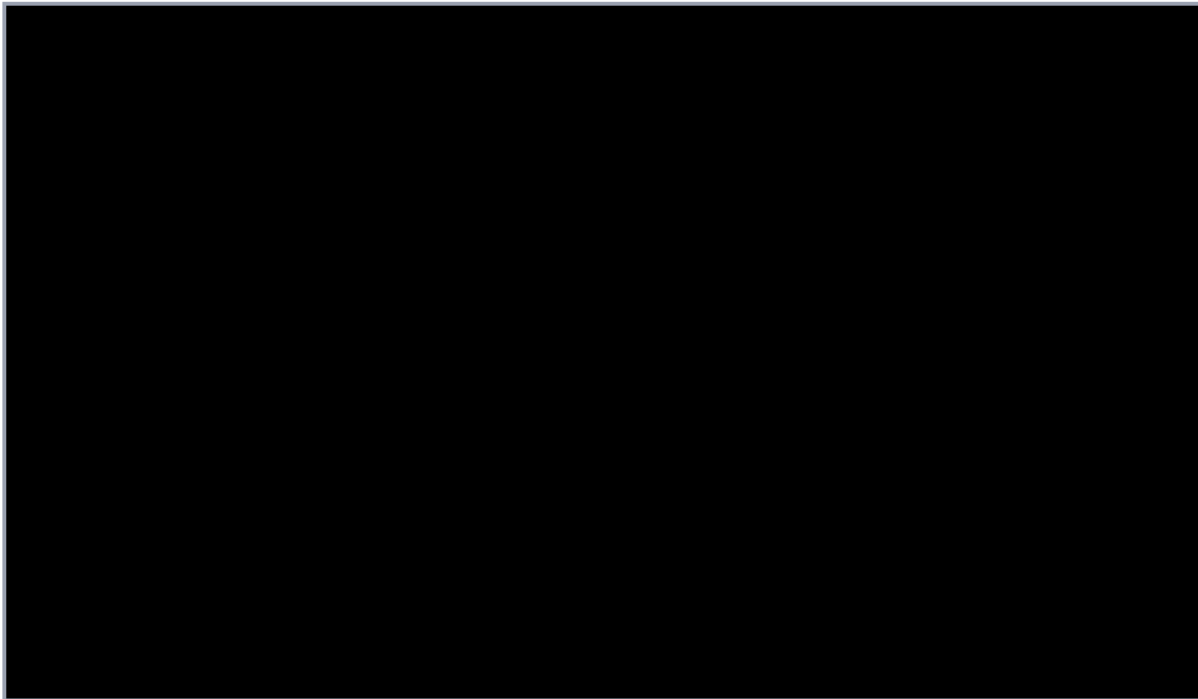
Przetestowano założenie proporcjonalnego hazardu między ramionami leczenia.

Wykres logarytmiczny skumulowanego ryzyka (patrz Rys. 7) pokazał prawie równoległe linie, które są zgodne z wizualizacją reszt Schoenfelda (nie można zaobserwować żadnego trendu czasowego w resztach Schoenfelda, co sugeruje PH, patrz Rys. 8). Ponadto nieistotne statystyki z testów Grambscha, Therneau i Walda ($p = 0,8639$) sugerują, że założenia proporcjonalnego hazardu są spełnione. Dlatego do danych z badania ELOQUENT-3 dopasowano jeden rozkład z uwzględnieniem współczynnika korygującego o efekt leczenia.

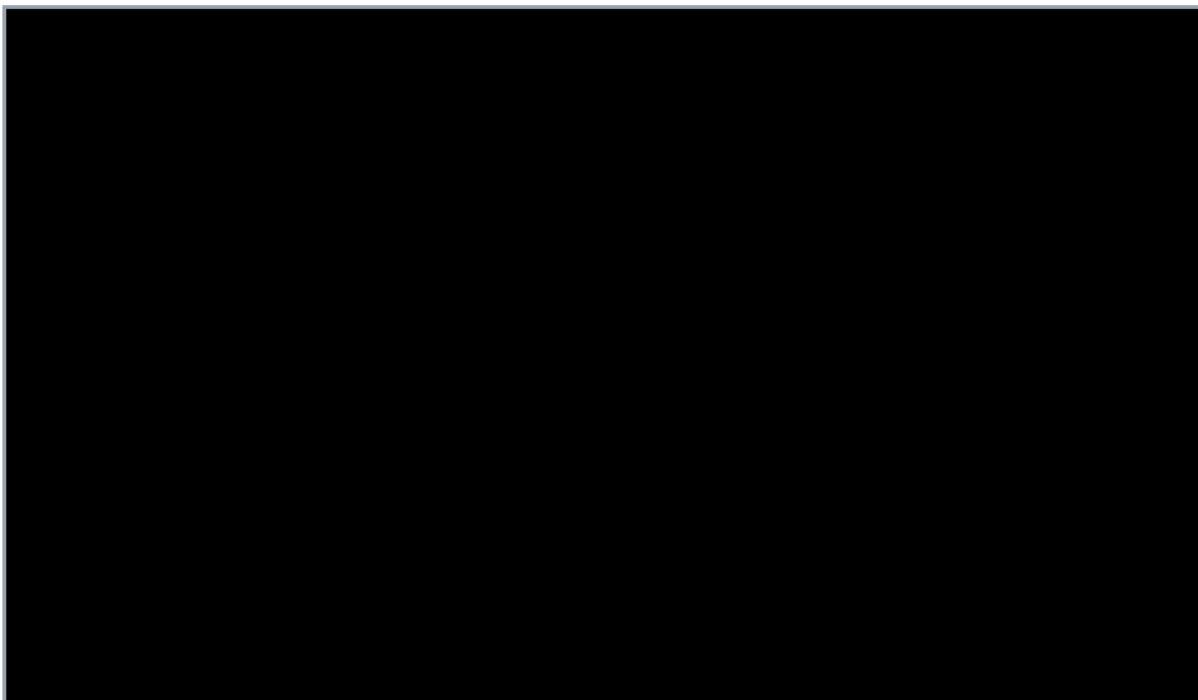
Rys. 6. OS - krzywe Kaplana-Meiera.



Rys. 7. OS - wykres logarytmiczny skumulowanego ryzyka.



Rys. 8. Reszty Schoenfelda dla OS.



Kryteria dopasowania statystycznego

W sumie zbadano siedem modeli parametrycznych dla OS. Poniższa tabela przedstawia kryteria AIC i BIC dla każdego analizowanego rozkładu. Dodatkowo przedstawiono średnie przeżycie, mediany przeżycia i przeżycie w różnych punktach czasowych analizowane w celu podjęcia decyzji o wyborze odpowiedniej krzywej parametrycznej dla modelu efektywności kosztowej.

Stwierdzono, że rozkład **wykładniczy** jest modelem najlepiej dopasowanym. Drugi najlepiej dopasowany rozkład to log-logistyczny.

Tab. 7. OS - dokładność dopasowania dla zależnie dopasowanych modeli.

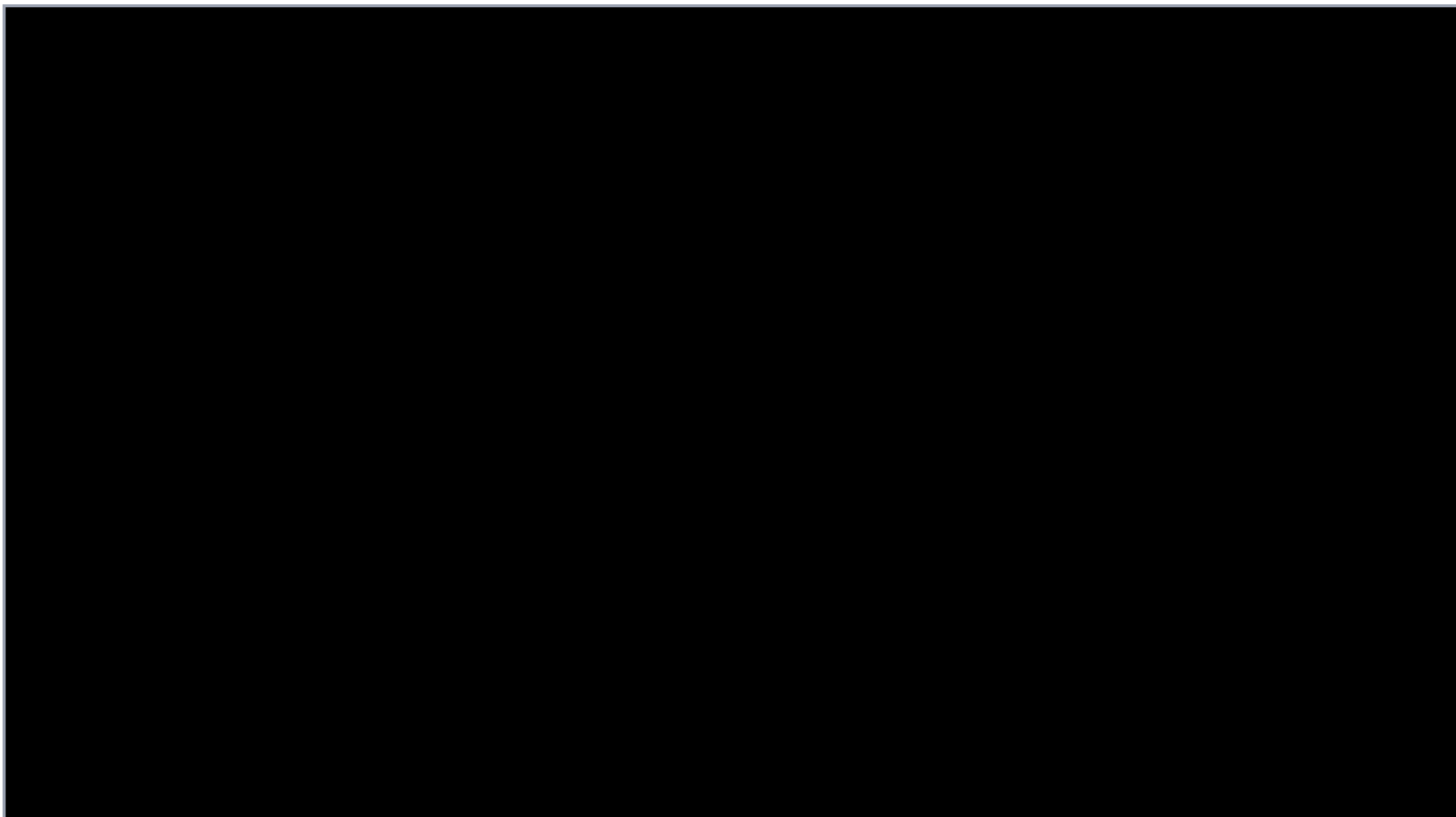
		AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC	OS, mediana (mies.)	OS, średnia (mies.)	OS w wybranych punktach czasowych (mies.)							
							6	12	18	24	48	60	120	240
KM	EPd	█	█	█	█	█	90%	█	█	█	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Weibulla	EPd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Logarytmiczno-normalny	EPd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Log-logistyczny	EPd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Gompertza	EPd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Wykładniczy (najlepsze dopasowanie)	EPd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Gamma	EPd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Uogólniony gamma	EPd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Wizualna inspekcja dopasowania

Wizualne porównanie krzywych ekstrapolacji i krzywej KM przedstawione na poniższym wykresie potwierdza zgodność rozkładów z danymi z badania, co wykazały również AIC i BIC.

Na podstawie statystyk dopasowania, inspekcji wizualnej i wiarygodności klinicznej rozkład **wykładniczy** uznano za odpowiedni do modelowania wyniku OS. Ponadto w ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano rozkład log-logistyczny.

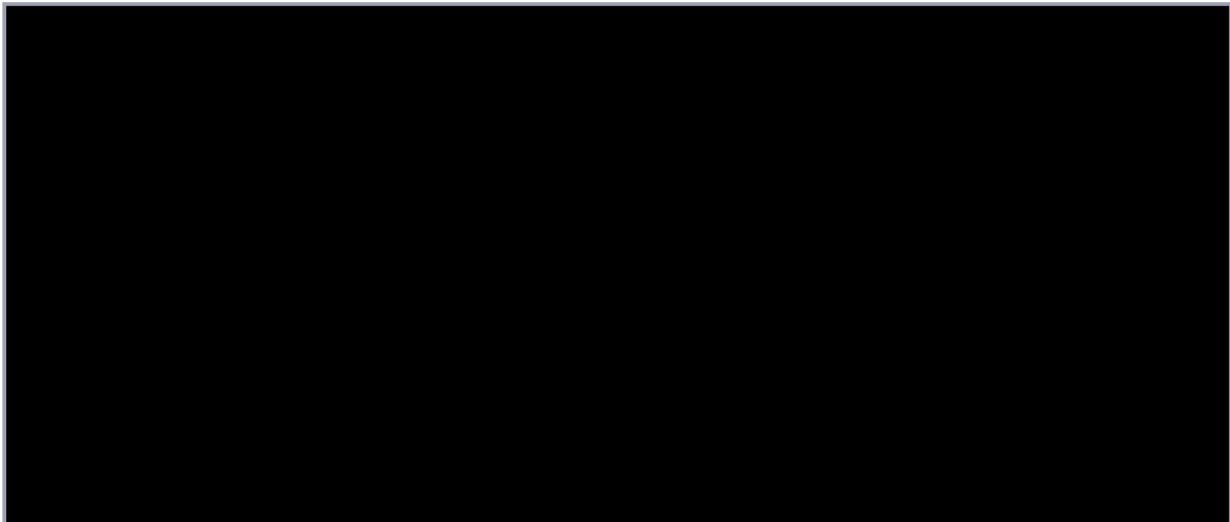
Rys. 9. Przeżycie całkowite - EPd i Pd.



5.4.3.3 Czas trwania leczenia

Pacjenci kontynuują leczenie na podstawie danych dotyczących przerwania leczenia z badania ELOQUENT-3 (dane wewnętrzne Wnioskodawcy). W związku z tym, że brak jest również długofalowych (w horyzoncie modelowanym) danych na temat TTD przeprowadzono parametryczne dopasowanie krzywych czasu do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD). Parametryczne dopasowanie modelu dla OS i PFS zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi technicznymi z NICE (patrz rozdz. 5.4.3; NICE DSU).

Rys. 10. TTD - krzywe Kaplana-Meiera.



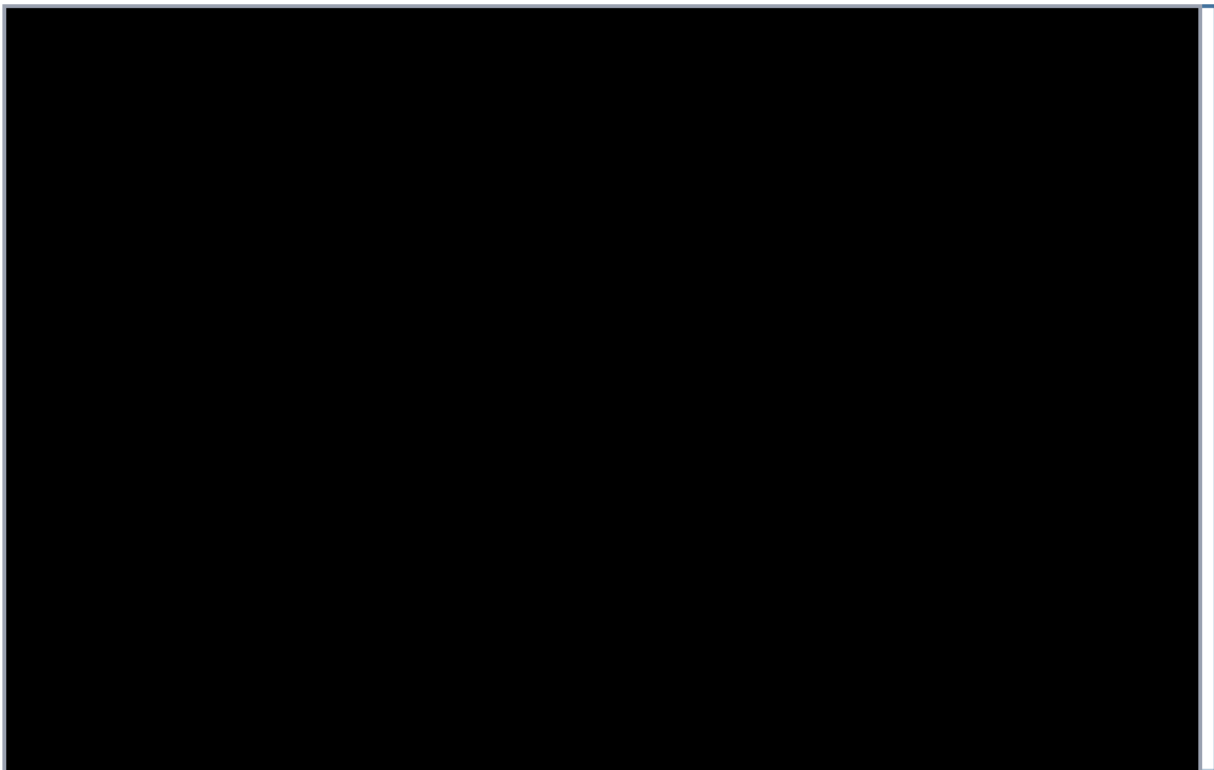
Przetestowano założenie proporcjonalnego hazardu między ramionami leczenia.

Wykres logarytmiczny skumulowanego ryzyka (patrz Rys. 11) pokazał prawie równoległe linie, które są zgodne z wizualizacją reszt Schoenfelda (nie można zaobserwować żadnego trendu czasowego w resztach Schoenfelda a wykres reszt jest prawie poziomy, co wskazuje, że reszty nie zmieniają się w czasie, patrz Rys. 12), co sugeruje PH. Ponadto nieistotne statystyki z testów Grambscha, Therneau i Walda ($p = 0,5637$) sugerują, że założenia proporcjonalnego hazardu są spełnione. Dlatego do danych z badania ELOQUENT-3 dopasowano jeden rozkład z uwzględnieniem współczynnika korygującego o efekt leczenia.

Rys. 11. TTD - wykres logarytmiczny skumulowanego ryzyka.



Rys. 12. Reszty Schoenfelda dla TTD.



Kryteria dopasowania statystycznego

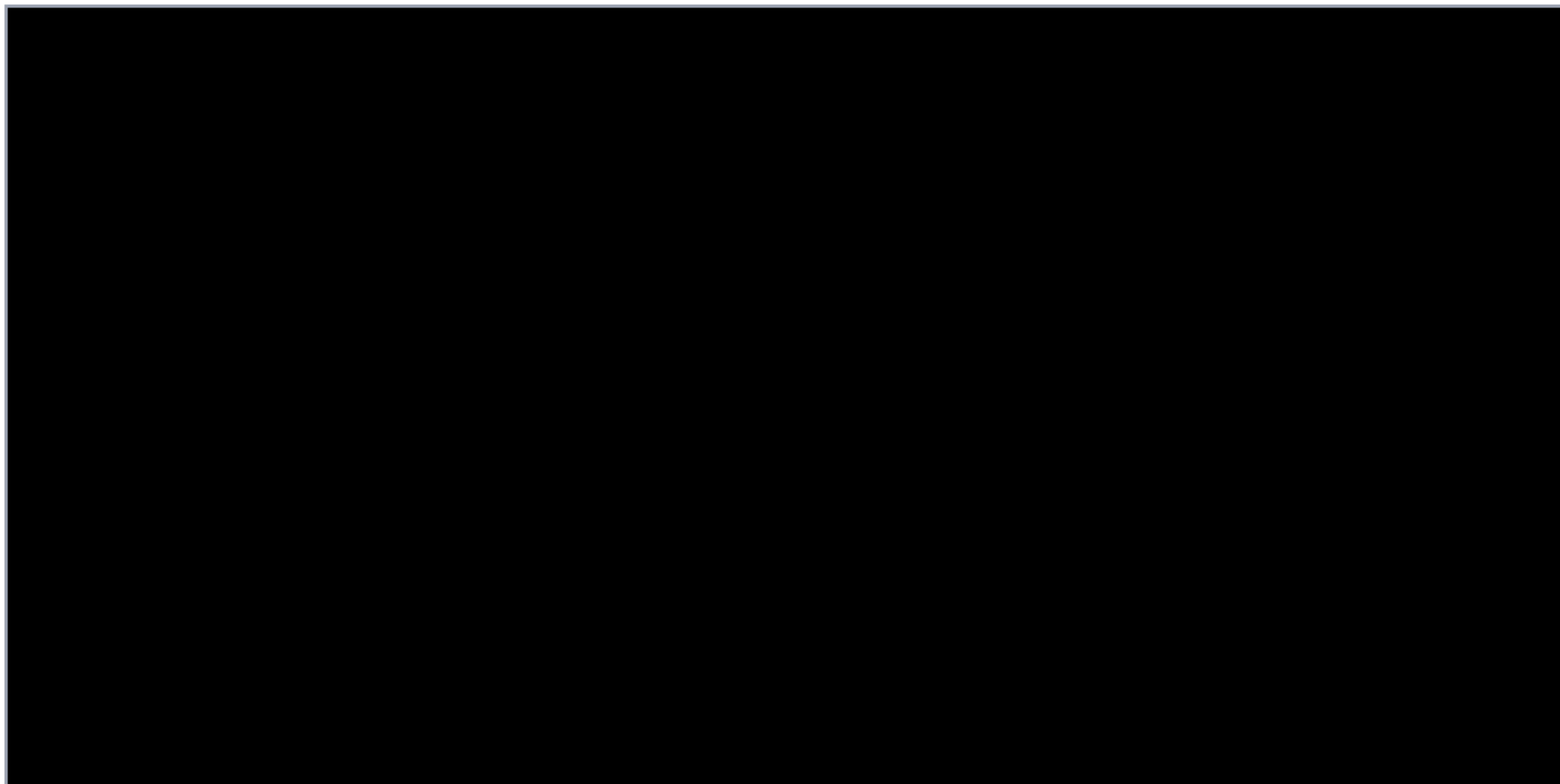
Biorąc pod uwagę ograniczoną długość obserwacji, długofalowe dane dotyczące przerwania leczenia nie były dostępne z badania ELOQUENT-3. W związku z tym do danych z badania ELOQUENT 3 dopasowano modele parametryczne w celu ekstrapolacji danych poza okres badania klinicznego w horyzoncie dożywotnim. W sumie zbadano pięć modeli parametrycznych dla TTD. Poniższa tabela przedstawia kryteria AIC i BIC dla każdego analizowanego rozkładu. Dodatkowo przedstawiono średnie TTD w celu podjęcia decyzji o wyborze odpowiedniej krzywej parametrycznej dla modelu efektywności kosztowej. Wizualne porównanie krzywych przedstawiono na poniższych wykresach.

Na podstawie statystyk dopasowania i inspekcji wizualnej oraz prognozowanych wartości średnich stwierdzono, że rozkład **wykładniczy** jest modelem najlepiej dopasowanym i w związku z tym został użyty w analizie podstawowej jako najbardziej odpowiedni do ekstrapolacji TTD zarówno dla EPd jak i Pd.

Tab. 8. TTD - dokładność dopasowania dla zależnie dopasowanych modeli (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).

		AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC	TTD, średnia (mies.)
KM	EPd	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█
Weibulla	EPd	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█
Logarytmiczno-normalny	EPd	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█
Log-logistyczny	EPd	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█
Gompertza	EPd	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█
Wykładniczy (najlepsze dopasowanie)	EPd	█	█	█	█
	Pd	█	█	█	█

Rys. 13. Wizualne dopasowanie TTD dla EPd i Pd.



5.4.4 Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane mają wpływ zarówno na koszty, jak i wyniki zdrowotne i zostały w związku z tym uwzględnione w modelu. Uwzględniono najważniejsze ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, zdefiniowane jako te o stopniu ≥ 3 występujące z $\geq 5\%$ częstością w ramieniu EPd lub Pd) z badania ELOQUENT-3 (data odcięcia luty 2018 r.; Dimopoulos 2018).

Odsetki zdarzeń niepożądanych uwzględniono w modelu na podstawie zgłoszonej liczby wystąpień każdego zdarzenia i średniego czasu trwania aktywnego leczenia pacjentów (patrz tabele poniżej).

Zgłaszane odsetki zdarzeń niepożądanych zostały przeliczone na odsetki miesięczne i zastosowane w modelu (NICE TA338). Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych patrz rozdz. 5.4.6.5, natomiast spadki użyteczności spowodowane zdarzeniami niepożdanymi patrz rozdz. 5.4.5.1.

Tab. 9. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (stopień ≥ 3 z $\geq 5\%$ częstością w ramieniu EPd lub Pd) w oparciu o badanie ELOQUENT-3.

	EPd	Pd
Niedokrwistość	10%	20%
Zaburzenia sercowe	7%	4%
Hiperglikemia	8%	7%
Hipokaliemia	2%	5%
Limfopenia	8%	2%
Neutropenia	13%	27%
Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonia</i>)	5%	9%
Trombocytopenia	8%	5%

Tab. 10. Czas trwania leczenia obserwowany w badaniu ELOQUENT-3.

	Czas trwania leczenia, mies.	Źródło
EPd	8,40	Dimopoulos 2018 (ELOQUENT-3)
Pd	4,70	Dimopoulos 2018 (ELOQUENT-3)

Tab. 11. Miesięczne odsetki występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu*.

	EPd	Pd
Niedokrwistość	■	■
Zaburzenia sercowe	■	■
Hiperglikemia	■	■
Hipokaliemia	■	■
Limfopenia	■	■
Neutropenia	■	■
Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonia</i>)	■	■
Trombocytopenia	■	■

* oszacowane w oparciu o dwie powyższe tabele.

5.4.5 Użyteczności zdrowia

Do każdego stanu zdrowia przypisano wartość użyteczności, aby uwzględnić wpływ choroby i leczenia na jakość życia. Oceny użyteczności mieszczą się w zakresie od 0 do 1, gdzie 0 reprezentuje stan śmierci, a 1 oznacza stan zbliżony do doskonałego zdrowia (lub czasami określane jako najlepszy osiągalny stan zdrowia); wartości od 0 do 1 reprezentują stopnie między tymi skrajnościami. Skumulowaną użyteczność, określaną jako lata życia skorygowane o jakość (QALY), obliczono jako sumę czasu spędzonego w każdym stanie pomnożoną przez użyteczność przypisaną do tego stanu.

Analiza wyników zgłaszanych przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes, PROs*) w badaniu ELOQUENT-3

Wpływ leczenia EPd na jakość życia (ang. *quality of life, QoL*) pacjentów określono na podstawie danych EQ-5D-5L z badania ELOQUENT-3 z zastosowaniem **polskich taryf użytkowych**. Dane EQ-5D-5L od wszystkich pacjentów z badania ELOQUENT-3 zbierano w następujących terminach: w 1. dniu każdego cyklu leczenia, na koniec leczenia i co 12 tygodni w okresie obserwacji po przerwaniu leczenia.

Wartości użyteczności zdrowia oszacowano dla stanów zdrowia przed i po progresji w oparciu o liniowy model efektów mieszanych z powtarzаныmi pomiarami (ang. *repeated-measures linear mixed-effects, RMME*) z warunkami interakcji (ang. *interaction terms*) i bez nich.

W analizie podstawowej przyjęto **wartości użyteczności dla stanów zdrowia przed i po progresji specyficzne dla zastosowanego schematu leczenia** w badaniu ELOQUENT-3 (ponieważ wyliczenia przeprowadzone przez twórców modelu dla użyteczności z uwzględnieniem taryf polskich wskazują na istotną statystycznie różnicę między EPd i Pd), a w analizie wrażliwości wartości użyteczności wykorzystujące populację ogólną z badania ELOQUENT-3, tj. bez podziału na leczenie EPd i Pd (założenie konserwatywne).

Tab. 12. Wartości użyteczności w analizie podstawowej.

Schematy	Przed progresją*	Po progresji**	Źródło
EPd	■	■	■
Pd	■	■	■

* różnica 0,016 na korzyść EPd ($p < 0,001$); ** różnica 0,048 na korzyść EPd ($p < 0,001$).

Tab. 13. Wartości użyteczności w analizie wrażliwości - badanie ELOQUENT-3.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Przed progresją	■	■
Po progresji	■	

Ponadto do analizy wrażliwości przyjęto również wartości użyteczności wyjściowej (tabela 13 w AE Kyprolis 2019) z analizy ekonomicznej dla Kd ze Zlecenia nr 166 z 2019 r.⁴ dla produktu leczniczego Kyprolis (dotyczącego stosowania Kd u chorych z nawrotowym lub opornym PCM, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. Wyniosły one odpowiednio 0,81 w stanie PFS i 0,64 w stanie PPS (AE Kyprolis 2019).

Tab. 14. Wartości użyteczności w analizie wrażliwości - analiza ekonomiczna dla Kyprolis.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Przed progresją	0,81	AE Kyprolis 2019 tabela 13
Po progresji	0,64	

Dokonano również systematycznego przeglądu literatury w celu uzyskania alternatywnych wartości użyteczności stanu zdrowia dla stanów zdrowia przed i po progresji, jednakże uznano, że wśród włączonych badań nie ma odpowiednich wartości użyteczności do zastosowania w niniejszej analizie (patrz rozdz. 10.4).

5.4.5.1 Zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane związane z chorobą i aktywnym leczeniem mają istotny wpływ na jakość życia. Wpływ ten uwzględniono w analizie stosując obniżenie wartości użyteczności, właściwe dla każdego zdarzenia niepożądanego. Spadki użyteczności w związku z wystąpieniem danego zdarzenia niepożądanego przyjęto zgodnie z pierwotnymi autorami modelu w oparciu o dane literaturowe (patrz tabela poniżej). Są one ważone przez czas trwania zdarzenia niepożądanego (w oparciu o badanie ELOQUENT-3 i opublikowane dane literaturowe; patrz tabela poniżej) i stosowane jednakowo niezależnie od leczenia. Spadki użyteczności ważone czasem trwania pomnożono przez częstość zdarzeń niepożądanych na miesiąc dla każdego zdarzenia, aby uzyskać całkowity spadek użyteczności związany ze zdarzeniem niepożądanym na miesiąc dla każdego schematu.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości badano wpływ braku uwzględnienia spadków użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych na wyniki analizy.

⁴ Przeszukano analizy ekonomiczne do zleceń dla Kd i Dvd ocenionych przez AOTMiT (AOTMiT BIP) – niezaczerzone wartości odnaleziono jedynie dla Kd we wspomnianym zleceniu.

Tab. 15. Spadki użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych.

	Zmniejszenie użyteczności	Czas trwania (dni)	Spadki użyteczności skorygowane o czas trwania ZN	Źródło użyteczności	Źródło czasu trwania
Niedokrwistość	-0,310	■	■	Brown 2013/ NICE TA171	ELOQUENT-3
Zaburzenia sercowe	-0,100	■	■	Wouters 2015	ELOQUENT-3
Hiperglikemia	-0,060	■	■	Harris 2014	ELOQUENT-3
Hipokaliemia	-0,200	■	■	W oparciu o konsultację z ekspertami dla oryginalnej wersji modelu	ELOQUENT-3
Limfopenia	-0,070	■	■	Przyjęto najniższy w zakresie (NICE TA171)	ELOQUENT-3
Neutropenia	-0,150	■	■	Brown 2013/ NICE TA171	ELOQUENT-3
Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonia</i>)	-0,190	■	■	Brown 2013/ NICE TA171	ELOQUENT-3
Trombocytopenia	-0,310	■	■	Brown 2013/ NICE TA171	ELOQUENT-3

Tab. 16. Ważone spadki użyteczności dla analizowanych ramion uwzględnione w modelu.

	EPd	Pd
Ważone spadki użyteczności	0,00067	0,00194

5.4.6 Analizowane koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych – koszty nabycia leków i koszty ich podania (dotyczy EPd, Pd/Kd/DVd oraz terapii stosowanych po progresji), koszty prewencji zdarzeń kostnych, standardowego monitorowania, opieki terminalnej i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Nie uwzględniono kosztów niemedycejskich i pośrednich ze względu na wiek chorych - - większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia; KRN). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniu ELOQUENT-3 wyniosła 69 lat w grupie EPd (66 lat w grupie PD; Dimopoulos 2018).

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego [REDAKTOWANE] zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytoowego, wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej, zleceń dotyczących leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego złożonych do AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

Dawkowanie leków przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) lub program lekowy (PL) leczenia szpiczaka mnogiego. Średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała pochodzą z badania klinicznego ELOQUENT-3. Rzeczywiste dawki przyjętych leków w ramach schematów EPd i Pd przyjęto z badania ELOQUENT-3 a Kd z badania A.R.R.O.W.

Wszystkie koszty są podawane w PLN, są aktualne na lipiec 2022 r. i uwzględniają obowiązujące od 1 lipca 2022 r. obwieszczenie Ministra Zdrowia określające warunki refundacji leków w Polsce (Obwieszczenie MZ) oraz dane sprzedażowe NFZ za styczeń/marzec 2022 r. (Komunikaty DGL, Komunikaty DGL sprzedaż).

Do obliczeń przyjęto, że miesiąc ma 30 dni.

5.4.6.1 Koszty nabycia leków przed progresją

Podczas aktywnego leczenia EPd lub Pd przyjęto, że pacjenci otrzymują rzeczywistą dawkę leczniczą w oparciu o badanie ELOQUENT-3 [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W przypadku Kd rzeczywistą dawkę leczniczą w oparciu o badanie A.R.R.O.W. (Moreau 2018) a w przypadku DVd w oparciu o badanie CASTOR (Palumbo 2016). Zalecaną dawkę i czas trwania leczenia przedstawiono w poniższej tabeli. Na podstawie zalecanego schematu leczenia, liczbę dawek wymaganych przez 240 miesięcy w modelowanym horyzoncie czasowym (20 lat) oszacowano oddzielnie dla każdej z interwencji. Tę częstotliwość dawkowania pomnożono przez koszt na dawkę, aby oszacować miesięczne koszty związane z nabyciem leku. W obliczeniach dawek przyjęto, że średnia masa ciała wynosi 71,8 kg a powierzchnia ciała 1,8 m² w oparciu o badanie ELOQUENT-3 (do analizy wrażliwości przyjęto 73,8 kg i 1,71 m² w oparciu o Zlecenie nr 36/2021; patrz rozdz. 5.4.2). W analizie wrażliwości przyjęto, że chorzy będą przyjmować 100% zalecanej dawki.

Tab. 17. Schemat dawkowania.

Interwencja	Schemat dawkowania i czas leczenia	Źródło
EPd	<p>Cykle 28-dniowe</p> <p>Elotuzumab: dożylnie 10 mg/kg mc. (cykle 1 i 2 co tydzień, tj. dni 1, 8, 15, 22) i 20 mg/kg mc. (cykle 3+: dzień 1)</p> <p>Pomalidomid: 4 mg, raz dziennie w dniach 1-21</p> <p>Deksametazon:</p> <p>chorzy ≤ 75 r.ż.:</p> <p>tabletki, doustnie, 28 mg, raz dziennie w dniach 1, 8, 15, 22 (cykle 1 i 2) lub w dniu 1 (cykle 3+)</p> <p>dożylnie, 8 mg, raz dziennie w dniach 1, 8, 15, 22 (cykle 1 i 2) lub w dniu 1 (cykle 3+)</p> <p>tabletki, doustnie, 40 mg, raz dziennie w dniach 8, 15, 22 (cykle 3+)</p> <p>chorzy > 75 r.ż.:</p> <p>tabletki, doustnie, 8 mg, raz dziennie w dniach 1, 8, 15, 22 (cykle 1 i 2) lub w dniu 1 (cykle 3+)</p> <p>dożylnie, 8 mg, raz dziennie w dniach 1, 8, 15, 22 (cykle 1 i 2) lub w dniu 1 (cykle 3+)</p> <p>tabletki, doustnie, 20 mg, raz dziennie w dniach 8, 15, 22 (cykle 3+)</p> <p>Leczenie dawane do progresji choroby</p>	ELOQUENT-3 / Empliciti ChPL
Pd	<p>Cykle 28-dniowe</p> <p>Pomalidomid: 4 mg raz dziennie w dniach 1-21</p> <p>Deksametazon:</p> <p>chorzy ≤ 75 r.ż.: 40 mg w dniach 1, 8, 15 22 każdego cyklu;</p> <p>chorzy > 75 r.ż.: 20 mg w dniach 1, 8, 15 22 każdego cyklu;</p> <p>Leczenie dawane do progresji choroby</p>	ELOQUENT-3/ Imnovid ChPL/ program lekowy
Kd	<p>Cykle 28-dniowe</p> <p>Karfilzomib: dożylnie 20 mg/m² (w 1. dniu cyklu 1.), 70 mg/m² (w 8. i 15. dniu cyklu 1. oraz w dniach 1., 8. i 15. kolejnych cykli)</p> <p>Deksametazon: doustnie* w dawce wynoszącej 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22 cykli 1-9</p> <p>Leczenie dawane do progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki</p>	Program lekowy/ A.R.R.O.W. (Moreau 2018)
DVd	<p>Cykle 1.-8. 21-dniowe, następnie cykle 28-dniowe (tj. cykle 9+)</p> <p>Daratumumab dożylnie 16 mg/kg mc. raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.**</p> <p>Bortezomib sc. lub iv. 1,3 mg/m² pc.</p>	Program lekowy/ CASTOR (Palumbo 2016)

* deksametazon w schemacie Kd podawany jest doustnie lub dożylnie, jednakże a niniejszej analizie przyjęto upraszczająco (i konserwatywnie) podanie doustne deksametazonu.

** Daratumumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie jest podawany podskórnie raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W analizie przyjęto podanie dożylnie zgodnie z preparatami daratumumabu dostępnymi na czas składania wniosku (pierwotnych analiz). Dawka w podaniu dożylnym jest niższa niż w podaniu podskórnym.

dawkowaniu daratumumabu podawanego podskórnie, sprawdza się do zbliżonych kosztów nabycia leku w przeliczenie pełną terapią. **Tym samym niezależnie od przyjętego w analizie kosztu preparatu daratumumabu ewentualny wpływ na wyniki będzie pomijalnie mały.**

Rzeczywiste ceny karfilzomibu i daratumumabu do analizy przyjęto w oparciu o przetargi publiczne – na 57,56 PLN za mg karfilzomibu i 12,37 PLN za mg daratumumabu (Przetargi publiczne).

W związku z refundacją elotuzumabu (w związku z wnioskiem), pomalidomidu, karfilzomibu i daratumumabu w ramach programu lekowego leczenia PCM pacjent nie ponosi kosztu zakupu leków.

Tab. 19. Koszty leków refundowanych w ramach programów lekowych – elotuzumab, pomalidomid, karfilzomib, daratumumab. ^

Lek	Cena hurtowa brutto, PLN/opak.	Cena 1 mg, PLN/mg	Źródło
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kyprolis® , z RSS	-	57,56	Przetargi publiczne
Darzalex®, z RSS	-	12,37	Przetargi publiczne

^ takie same z perspektywy NFZ i pacjenta; * koszt taki sam dla dawki 4, 3, 2, lub 1 mg; [REDAKTOWANE]

W Polsce refundowanych jest kilka preparatów zawierających bortezomib w różnych dawkach. Wszystkie te preparaty refundowane są w ramach katalogu chemioterapii (katalog C) i brak jest dopłat pacjenta do kosztów ich zakupu, w związku z czym koszt nabycia BOR jest taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Koszt bortezomibu przyjęto w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, przyjmując koszt najbardziej aktualny (tj. z kwietnia 2022 r.; Komunikaty DGL).

Do oszacowania kosztów nabycia BOR w ramach 1 podania wykorzystano koszt za mg i dawkę leku wymaganą na jedno podanie (patrz rozdz. 5.4.6.2). Koszt BOR za mg wyniósł 35,52 PLN, a za dawkę 83,59 PLN a z uwzględnieniem RDI 72,30 PLN (patrz tabela poniżej).

Tab. 20. Koszt bortezomibu w zależności od wariantu analizy.*

Koszt za 1 mg bortezomibu, PLN/mg	Źródło
35,52	średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych (Komunikaty DGL)

* koszt pokrywa NFZ (brak kosztu pacjenta).

W Polsce refundowanych jest kilka preparatów zawierających deksametazon w różnych dawkach.

Wszystkie doustne preparaty deksametazonu refundowane są w ramach katalogu A1 za odpłatnością ryczałtową, w związku z czym koszt nabycia DEX różni się z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Preparaty deksametazonu w postaci roztworu do wstrzykiwań refundowane są w ramach katalogu C (poziom odpłatności dla pacjenta bezpłatny).

Koszty postaci doustnych deksametazonu oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ (Komunikaty DGL sprzedaż) i z obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ; przyjęto koszt niższy z tych dwóch źródeł w przypadku każdego preparatu a następnie wazono go udziałem w sprzedaży wg danych NFZ).

Koszty deksametazonu w postaci roztworu do wstrzykiwań oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia - ponosi je w całości pacjent w związku z tym, że preparaty deksametazonu w ramach katalogu C refundowane są jedynie w premedykacji przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym, tj. we wskazaniu innym niż analizowane (Obwieszczenie MZ).

Tab. 21. Koszty preparatów deksametazonu dostępnych w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ).

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty pacjenta, PLN	Liczba mg	Cena za mg dla NFZ+pacjenta [^] , PLN
Demezón, roztwór do wstrzykiwań, 8 mg/ml	1 amp. 2,5 ml	05907464420755	15,31	0	20	0,77
Dexamethasone phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml	5 amp. 1 ml	05907464420700	15,31	0	20	0,77
Średnia arytmetyczna						0,77

[^] pokrywane przez pacjenta; NFZ nie ponosi kosztu deksametazonu w postaci roztworu do wstrzykiwań w analizowanym wskazaniu (patrz opis nad tabelą).

Tab. 22. Koszty preparatów deksametazonu dostępnych w ramach katalogu A1 (Obwieszczenie MZ, Komunikaty DGL sprzedaż).

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt NFZ wg Obwieszczenia	Sprzedaż - kwota ref.	Sprzedaż - liczba opak.	Koszt NFZ wg danych sprzedaży	Koszt NFZ min	Liczba mg w opak.	Udział w sprzedaży po mg	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ+pacjenta za mg
Demezón, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	30,86	28,44	5,62	25,24	86997,55	3245	26,81	25,24	40	1,9%	0,63	0,14
Demezón, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	58,57	56,88	7,38	51,19	283954,9	5367	52,91	51,19	80	6,4%	0,64	0,09
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397524	265,21	265,21	28,44	236,77	2130,93	9	236,77	236,77	400	0,1%	0,59	0,07
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397258	273,15	273,15	28,44	244,71	244,71	1	244,71	244,71	400	0,0%	0,61	0,07
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	284,49	284,42	28,51	255,98	694009,08	2708	256,28	255,98	400	16,2%	0,64	0,07
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991393984	59,14	56,88	7,95	51,19	427,6	8	53,45	51,19	80	0,0%	0,64	0,10
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991397319	60,61	56,88	9,42	51,19	379,96	7	54,28	51,19	80	0,0%	0,64	0,12
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	62,88	56,88	11,69	51,19	1809004,42	33301	54,32	51,19	80	39,8%	0,64	0,15
Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	553,03	553,03	56,89	496,14	213897,54	431	496,28	496,14	800	5,2%	0,62	0,07
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	119,95	113,77	17,56	102,39	713337,2	6566	108,64	102,39	160	15,7%	0,64	0,11
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	21,96	14,22	10,94	11,02	526145,11	44501	11,82	11,02	20	13,3%	0,55	0,55

Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotnym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt NFZ wg Obwieszczenia	Sprzedaż - kwota ref.	Sprzedaż - liczba opak.	Koszt NFZ wg danych sprzedaży	Koszt NFZ min	Liczba mg w opak.	Udział w sprzedaży po mg	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ+pacjenta za mg
Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	284,42	284,42	28,44	255,98	14590,86	57	255,98	255,98	400	0,3%	0,64	0,07
Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	62,87	56,88	11,68	51,19	16158,31	297	54,41	51,19	80	0,4%	0,64	0,15
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	11,39	7,11	7,48	3,91	12880,61	2968	4,34	3,91	10	0,4%	0,39	0,75
Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	119,93	113,77	17,54	102,39	9226,75	85	108,55	102,39	160	0,2%	0,64	0,11
Średnia ważona													0,63	0,80

5.4.6.2 Koszty podania leków przed progresją

Koszty podania leków w programie lekowym przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 71/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczy pomalidomidu i elotuzumabu oraz karfilzomibu i daratumumabu; Zarządzenia Prezesa NFZ). Koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu wynosi 108,16 PLN (przyjęto, że dotyczy on wydania leku stosowanego doustnie na 6 mies.; NFZ rozliczanie), a koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lub hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu wynosi 486,72 PLN (przyjęto, że dotyczy podania dożylnego).

W przypadku leków z katalogu A1 podawanych drogą doustną założono brak kosztu podania leku (leki te przepisywane są przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej, w związku z czym ich podanie/wydanie nie generuje dodatkowych kosztów). Koszt podania deksametazonu doustnego w schematach EPd i Pd jest zatem zerowy. Również koszt deksametazonu dożylnego w schemacie EPd przyjęto jako zerowy w związku z tym, że DEX dożylnie podawany jest w tych samych dniach cykli co elotuzumab, przyjęto więc podanie wspólne tych leków. Założono również, że podanie pomalidomidu w ramach schematu EPd nie generuje dodatkowych kosztów do kosztów podania elotuzumabu (pomalidomid wydawany przy okazji podawania elotuzumabu).

Koszty podania leków z katalogu chemioterapii (dotyczy bortezomibu) przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ). Zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2021) w przypadku leczenia indukującego preferencyjną drogą podania bortezomibu jest forma podskórna ograniczająca znacznie występowanie polineuropatii (dożylnie bortezomib może być stosowany jedynie w wyjątkowych sytuacjach). Natomiast w leczeniu podtrzymującym zaleca się podawanie bortezomibu podskórnie. Z kolei w schematach lekowych stosowanych w leczeniu chorych opornych lub nawrotowych również podaje się dwie możliwe drogi podania bortezomibu, jednak bez wskazania która z nich jest częściej stosowana. W związku z powyższym w analizie podstawowej (BC) niniejszej analizy przyjęto, że bortezomib podawany jest tylko podskórnie, a w analizie wrażliwości (SA) przyjęto równy udział podania podskórnego i dożylnego (założenie arbitralne).

Koszty podania leków uwzględnionych w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 24. Koszty podania elotuzumabu, pomalidomidu, karfilzomibu, daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu.

Typ podania	Lek	Koszt, PLN	Komentarz
Dożylne w ramach programu lekowego	Elotuzumab, karfilzomib, daratumuab [^]	486,72 PLN/ 1 podanie	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu lub hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 71/2022/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ)
Doustne w ramach programu lekowego	Pomalidomid (w Pd)	108,16 PLN/ 6 mies.	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związany z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 71/2022/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ) - wydanie leku na 6 mies. (NFZ rozliczanie); założono również, że podanie pomalidomidu w ramach schematu EPd nie generuje dodatkowych kosztów do kosztów podania elotuzumabu
Doustne dla leków z katalogu A1	Deksametazon (w EPd, Pd, Kd, DVd)	0,00	DEX doustny przepisywany przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ); w Analizie ekonomicznej dla preparatu Darzalex [®] również przyjęto 0,00 PLN jako koszt podania deksametazonu (AE Darzalex, AWA Darzalex); w przypadku DEX dożylnego przyjęto podawanie razem z elotuzumabem
Podanie BOR	Bortezomib (w DVd)	313,00 (351,50 w SA)*	dla infuzji dożylniej - koszt hospitalizacji jednego dnia związany z podaniem leku z części A katalogu leków (390,00), dla podania podskórnego koszt kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii** (wg Zarządzenia nr 44/2022/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ)

Koszty podania są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - koszty w całości ponoszone są przez NFZ; * w BC 100% podanie podskórne (założenie przyjęte w oparciu o zapisy w wytycznych PGSz; opis w tekście powyżej), w SA 50% podanie podskórne i 50% podanie dożylne (założenie arbitralne w związku z brakiem wskazania konkretnych wartości w przypadku szpiczaka opornego lub nawrotowego dla schematów trójlekowych); ** „stanowi poradę podczas której podawane są leki z katalogu leków (1n cz. A) w formie parenteralnej lub leki zawierające substancje czynne z katalogu substancji (1t) w formie parenteralnej, lub następuje usunięcie infuzora” (Zarządzenia Prezesa NFZ); [^] w analizie przyjęto podanie dożylne daratumumabu zgodnie z preparatami daratumumabu dostępnymi na czas składania wniosku (pierwotnych analiz), zakładając zbliżony koszt całkowity preparatów podawanych dożylnie i podskórnie.

5.4.6.3 Koszty monitorowania

Koszty monitorowania terapii przyjęto jak dla diagnostyki w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy w oparciu o katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych wg Zarządzenia nr 71/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ). W związku z tym, że koszty monitorowania mają niewielki wpływ na wyniki analizy (po ich wyzerowaniu wyniki analizy zmieniają się nieznacznie) dla uproszczenia przyjęto, że koszty te dotyczą monitorowania przed progresją w ramach leczenia aktywnego (EPd i Pd/Kd/DVd) i po jego zakończeniu (w analizie podstawowej i tak chorzy leczeni są EPd/Pd/Kd/DVd do progresji, patrz rozdz. 5.4.3.3) oraz leczenia po progresji. Ponadto koszty monitorowania stanowią przedmiot deterministycznej analizy wrażliwości (zmiana kosztów o $\pm 20\%$).

Tab. 25. Koszty monitorowania.

Ryczałt roczny na pacjenta, PLN	Koszt na miesiąc, PLN	Źródło
3 350,00	279,17 (BC) 223,33 (BC -20%) 335,00 (BC+20%)	Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (wg Zarządzenia nr 71/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; Zarządzenia Prezesa NFZ)

5.4.6.4 Koszty premedykacji i prewencji

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz) z 2021 r. w prewencji zdarzeń kosztowych zaleca się kwas zoledronowy i kwas pamidronowy (kwas klodronowy zalecany jest tylko u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować bisfosfonianów dożylnie, co więcej, nie jest refundowany, zatem pominięto go w niniejszej analizie) – założono, że każdy z nich będzie stosowany u 50% chorych (założenie arbitralne; PGSz 2021). W związku z tym, że kwas zoledronowy dostępny jest w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym oraz w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przyjęto w analizie, że połowa udziału kwasu zoledronowego dotyczy preparatów z katalogu A1 a połowa z katalogu C (założenie arbitralne). Pamidronian dostępny jest w ramach katalogu A1. Zatem udział bisfosfonianów w analizie jest następujący: 50% pamidronian katalog A1, 25% kwas zoledronowy katalog A1, 25% kwas zoledronowy katalog C. Dawkowanie leków przyjęto wg wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. (PGSz 2021). Długość cyklu przyjęto na 4 tyg.

W związku z podaniem leków w ramach wlewu dożylnego przyjęto ich podanie w ramach hospitalizacji: w przypadku preparatów z katalogu A1 w ramach grupy JGP (Jednorodnej Grupy Pacjentów) S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni, a w przypadku katalogu C w ramach hospitalizacji jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków. Wyceny podań przyjęto na podstawie Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, odpowiednio na: 1 195 PLN (Zarządzenie nr 41/2022/DSOZ) i 390,00 PLN (Zarządzenie nr 44/2022/DGL). Koszt podania bisfosfonianów nie uwzględniano, jeśli chory dostawał co 4 tyg. dożylnie inny lek w ramach terapii podstawowej (dotyczy ramienia EPd i Kd⁶), żeby nie naliczać podwójnie kosztów podania (koszty podania leków w ramach terapii podstawowej patrz rozdz. 5.4.6.2). Również w przypadku DVd przyjęto upraszczająco brak kosztu podania bisfosfonianów.⁷

⁶ W przypadku EPd i Kd bisfosfoniany mogą być podawane w ramach hospitalizacji przy okazji podania elotuzumabu/karfilzomibu, podczas gdy w przypadku ramienia Pd w związku z doustną drogą podania tego schematu musiałoby być to osobne podanie.

⁷ Daratumumab podawany jest dożylnie raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (tylko 2 podania daratumumabu wypadają zatem w innym czasie niż bisfosfonianów).

Ponadto w związku z podaniem bisfosonianów w szpitalu pominięto koszty preparatów z katalogu A1 niegenerujących dodatkowych kosztów dla NFZ czy pacjenta (stanowią one koszt szpitala - szpital dostaje zwrot za hospitalizację, w ramach której podaje potrzebne leki). Koszty kwasu zoledronowego z katalogu C przyjęto w oparciu o Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii dla ostatniego dostępnego miesiąca (tj. kosztu z kwietnia 2022 r.) na 11,36 PLN/mg (Komunikaty DGL).

W ramach analizy wrażliwości pominięto koszty prewencji zdarzeń kostnych (ang. *skeletal-related events*, SKE).

Tab. 26. Premedykacja i prewencja uwzględnione w modelu.

Leki*	Dawkowanie**	Koszt jednostkowy, PLN/mg***	Koszt na cykl, PLN	Koszt na miesiąc, PLN
pamidronian katalog A1 50%	60 mg i.v. co 4 tygodnie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
kwas zoledronowy katalog A1 25%	4 mg i.v. co 4 tygodnie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
kwas zoledronowy katalog C 25%	4 mg i.v. co 4 tygodnie	11,36***	45,44	48,68
Podanie 100%	1	993,75 PLN/podanie^	993,75	1 064,73
Koszt miesięczny				1 076,90 (dla Pd w BC)/ 12,17 ^^ PLN (dla EPd, Kd i DVd w BC)/ 0 (EPd, Pd, Kd i DVd w SA)

* leki refundowane wymienione w wytycznych PGSz 2021 (założono ich równy udział; opis w tekście); ** wg PGSz 2021 przy uwzględnieniu długości cyklu wspólnej z EPd i Pd; *** Komunikaty DGL; koszty z perspektywy NFZ (tożsame z perspektywą NFZ i pacjenta - brak kosztu pacjenta); ^ z uwzględnieniem udziału: 75% JGP S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni za 1 195,00 PLN/podanie (Zarządzenie nr 41/2022/DSOZ) i 25% hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków za 390,00 PLN/ podanie (Zarządzenie nr 44/2022/DGL); taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta; ^^ jedynie koszt nabycia kwasu zoledronowego z katalog C u 25% chorych (w przypadku EPd, Kd i DVd bisfosoniany mogą być podawane w ramach hospitalizacji przy okazji podania elotuzumabu/karfilzomibu/daratumumabu, nie generując dodatkowych kosztów podania; opis w tekście nad tabelą).

U pacjentów otrzymujących elotuzumab należy zastosować premedykację (antagonista receptora H1, antagonista receptora H2, paracetamol) w celu zapobiegania reakcjom związanym z podaniem wlewu (ang. *infusion related reaction*, IRR) na 45-90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu (Empliciti ChPL). Również w przypadku daratumumabu należy stosować premedykację (leki przeciwgorączkowe i przeciwhistaminowe) na 1-3 godzin przed

każdą infuzją daratumumabu (Darzalex ChPL).⁸ W związku z tym, że premedykacja ta następuje max 1,5 h przed podaniem elotuzumabu lub max 3 h przed podaniem daratumumabu, nie generuje dodatkowych kosztów, ponieważ podawana jest w ramach kosztu hospitalizacji (jednodniowej) związanej z wykonaniem programu (patrz rozdz. 5.4.6.2).

W przypadku pomalidomidu zaleca się (jeśli nie jest to przeciwwskazane) leczenie przeciwzakrzepowe (np. kwasem acetylosalicylowym, warfaryną, heparyną lub kłopidogrelem), zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą zastosowania działań profilaktycznych należy podjąć po dokładnej ocenie czynników ryzyka dla określonego pacjenta. W badaniach klinicznych pacjenci otrzymywali zapobiegawczo kwas acetylosalicylowy (ASA) lub inne leczenie przeciwzakrzepowe. Stosowanie czynników wpływających na erytropoezę niesie ryzyko zdarzeń zakrzepowych, w tym zakrzepowo-zatorowych. Z tego względu czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zdarzeń zatorowo-zakrzepowych, powinny być stosowane ostrożnie (Imnovid ChPL). Leczenie przeciwzakrzepowe stosowane jest zatem nie u wszystkich chorych i ogranicza się przede wszystkim do ASA, które jest leczeniem tanim i nierefundowanym, stąd pominięto je w niniejszej analizie. Również w przypadku karfilzomibu stosowanego z deksametazonem zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej (Kyprolis ChPL), podobnie jednak jak w przypadku pomalidomidu zostało ono pominięte w analizie (założenie upraszczające).

Pominięto również koszty profilaktyki przeciwwirusowej w celu zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa półpaśca zalecanej u pacjentów leczonych karfilzomibem lub daratumumabem (założenie upraszczające i konserwatywne; Kyprolis ChPL, Drazalex ChPL).

5.4.6.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane mają wpływ zarówno na koszty, jak i wyniki zdrowotne i zostały w związku z tym uwzględnione w modelu. Uwzględniono najważniejsze ciężkie zdarzenia niepożądane (zdefiniowane jako te o stopniu ≥ 3 występujące z $\geq 5\%$ częstością w ramieniu EPd lub Pd) z badania ELOQUENT-3.⁹

Odsetki zdarzeń niepożądanych uwzględniono w modelu na podstawie zgłoszonej liczby wystąpień każdego zdarzenia i średniego czasu trwania aktywnego leczenia pacjentów. Zgłaszane odsetki zdarzeń niepożądanych zostały przeliczone na odsetki miesięczne i zastosowane w modelu (NICE TA338; patrz rozdz. 5.4.4).

Koszty jednostkowe ZN, przypisane w oparciu o wcześniejsze wnioski złożone do AOTMiT w opornym lub nawrotowym szpiczaku plazmocytowym (z uwzględnieniem wskaźników cen

⁸ Pominięto kortykosteroidy w związku z ich obecnością w schemacie podstawowym.

⁹ Występowanie nowotworów nie zostało uwzględnione w analizie ekonomicznej, ponieważ jest to zbyt heterogeniczne określenie (termin ten obejmuje nowotwory złośliwe, łagodne i nieokreślone), żeby oszacować koszty takiego zdarzenia. Zbadano, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych nie jest istotnym parametrem modelu – wyzerowanie ich kosztów miało pomijalny wpływ na wyniki analizy (patrz rozdz. 6.1.2). Co więcej pominięcie ich jest założeniem konserwatywnym, ponieważ występowały one częściej w ramieniu komparatora niż elotuzumabu.

Dla schematów wskazanych przez ankietowanych oszacowano miesięczne koszty zakupu i podania leków i monitorowania (dla uproszczenia pominięto koszty premedykacji i leczenia zdarzeń niepożądanych; założono, że skuteczność tych terapii ujęta jest już w przeżyciu całkowitym odpowiednich interwencji przed progresją zgodnie ze standardowym podejściem w modelach ekonomicznych).

Ze względu na niepewność oszacowania koszty po progresji odchyłono o $\pm 20\%$ w ramach deterministycznej analizy wrażliwości (założenie arbitralne).

Miesięczny koszt każdej terapii oparto na średnich kosztach miesięcznych oszacowanych przy użyciu zalecanego dawkowania tych terapii - patrz tabela poniżej.

Tab. 29. Dawkowanie leków stosowanych po progresji.

Substancja czynna	Dawkowanie	Komentarz, źródło
CTD	długość cyklu 21 dni	jak CTD wg IHiT
cyklofosfamid	50 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1, 8, 15	
talidomid	125 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1-21	
deksametazon	40 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1, 4, 12, 15	
B	długość cyklu 28 dni	jak BTP w RRPCM wg PGSz 2021*
bendamustyna	70 mg/m ² , i.v., dni podawania w cyklu 1, 2	
BP	długość cyklu 28 dni	jak BTP w RRPCM wg PGSz 2021*
bendamustyna	70 mg/m ² , i.v., dni podawania w cyklu 1, 2	
prednizon	100 mg/m ² , p.o., dni podawania w cyklu 1, 8, 15, 22	
DEX	długość cyklu 21 dni	jak Vd w RRPCM wg PGSz 2021*
deksametazon	20 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
MP	długość cyklu 28 dni	jak z MPT wg PGSz 2021* lub MPT wg IHiT**
melfalan	4 mg/m ² , p.o., dni podawania w cyklu 1-7	
prednizon	40 mg/m ² , p.o., dni podawania w cyklu 1-7	

p.o. - doustnie; i.v. - dożylnie; s.c. - podskórnie; * z tabeli „Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji”; ** <http://bip.ihit.waw.pl/mpt-melfalan-prednison-talidomid.html> [dostęp 05.08.2021 r.].

Koszty jednostkowe leków oparto o Obwieszczenie MZ i dane sprzedażowe NFZ - patrz tabela poniżej.

Tab. 30. Koszty jednostkowe leków stosowanych po progresji.

Substancja czynna	Koszt, PLN/mg	Komentarz, źródło
CTD		
cyklofosfamid	0,03	Obwieszczenie MZ katalog C
talidomid	0,08	Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ (Zarządzenia Prezesa NFZ): Katalog refundowanych substancji czynnych Część A substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP
deksametazon	0,63/0,80*	średnia ważona udziałem w rynku (Komunikaty DGL sprzedaż) uwzględniająca mniejszy koszt spośród Komunikatów DGL i Obwieszczenia MZ (dla wskazanie nowotwory złośliwe w wykazie A1)
B		
bendamustyna	1,72	średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych (Komunikaty DGL)
BP		
bendamustyna	1,72	średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych (Komunikaty DGL)
prednizon	0,06/0,08*	średnia ważona udziałem w rynku (Komunikaty DGL sprzedaż) uwzględniająca mniejszy koszt spośród Komunikatów DGL i Obwieszczenia MZ (dla wskazanie nowotwory złośliwe w wykazie A1)
DEX		
deksametazon	0,63/0,80*	średnia ważona udziałem w rynku (Komunikaty DGL sprzedaż) uwzględniająca mniejszy koszt spośród Komunikatów DGL i Obwieszczenia MZ (dla wskazanie nowotwory złośliwe w wykazie A1)
MP		
melfalan	2,27	Obwieszczenie MZ katalog C
prednizon	0,06/0,08*	średnia ważona udziałem w rynku (Komunikaty DGL sprzedaż) uwzględniająca mniejszy koszt spośród Komunikatów DGL i Obwieszczenia MZ (dla wskazanie nowotwory złośliwe w wykazie A1)

Podane koszty dotyczą perspektywy NFZ i są tożsame z perspektywą NFZ i pacjenta, chyba że zaznaczono inaczej;

* koszty z perspektywy NFZ/NFZ+pacjenta.

Koszty podania leków z katalogu chemioterapii przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (Zarządzenia Prezesa NFZ). Koszt podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii wynosi 181,00 PLN (przyjęto, że dotyczy on wydania leku stosowanego doustnie na 6 mies.; NFZ rozliczanie), a koszt hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków wynosi 390,00 PLN (przyjęto, że dotyczy podania dożylnego).

W przypadku leków z katalogu A1 podawanych drogą doustną założono brak kosztu podania leku (leki te przepisywane są przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej, w związku z czym ich podanie/wydanie nie generuje dodatkowych kosztów).

Tab. 31. Koszty podania leków po progresji.

Typ podania	Lek	Koszt, PLN	Komentarz
Dożylne dla leków z katalogu C	bendamustyna	390,00 PLN/1 podanie	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (wg Zarządzenia nr 44/2022/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ)
Doustne dla leków z katalogu C	melfalan i cyklofosfamid/ talidomid*	181,00 PLN/6 mies.	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii** (wg Zarządzenia nr 44/2022/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ) - wydanie leku na 6 mies. (NFZ rozliczanie)
Doustne dla leków z katalogu A1	deksametazon, prednizon	0,00	DEX doustny przepiswany przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ)

* nie liczone podwójnie kosztów podania cyklofosfamidu i talidomidu - przyjęto wydawanie tych leków jednocześnie; ** „stanowi poradę kontrolną pacjenta lub podawane są leki z katalogu leków (1n cz. A) w formie doustnej lub leki zawierające substancje czynne z katalogu substancji (1t) w formie doustnej lub dotyczy leczenia wspomagającego do chemioterapii (1n cz. B)” (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Koszty miesięczne zakupu i podania terapii po progresji zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 32. Terapie stosowane po progresji.

Terapie	Struktura	Koszty miesięczne zakupu leków, PLN [#]	Koszty miesięczne podania leków, PLN ^{##}
██	█	██████████	████
██	█	██████████	████
████	█	██████████	████
████	█	██████████	████
████	█	██████████	████
██	█	█	█
██		██████████	████

██
██
██
██

Zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu przyjęto, że leczenie po progresji będzie trwało 9 miesięcy (mediana), co uwzględniono przy szacowaniu kosztu

jednorazowego nabycia i podanie leków po progresji. [REDACTED]

Należy zaznaczyć, że czas leczenia po progresji wpływa jedynie na koszty po progresji, które nie jest istotnym parametrem modelu. Sprawdzono w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, że ich zmiana o $\pm 20\%$ ma pomijalny ($< 1\%$) wpływ na wyniki analizy – patrz rozdz. 6.1.2.

Koszty monitorowania po progresji szacowane są odmiennie - szacowane są w każdym cyklu, dla chorych znajdujących się w stanie po progresji. Koszty monitorowania przyjęto na 279,17 PLN jak w programie lekowym leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (założenie upraszczające; patrz rozdz. 5.4.6.3).

Tab. 33. Koszty miesięczne terapii po progresji*.

Analiza	Nabycie leków, PLN	Podanie, PLN	Monitorowanie, PLN
Podstawowa	300,21/ 320,14**	298,29***	279,17***
-20%	240,17/ 256,11**	238,63	223,33
+20%	360,25/ 384,17**	357,95	335,00

* takie same niezależnie od terapii (EPd, Pd, Kd, DVd); koszty premedykacji i leczenia zdarzeń niepożądanych pominięto (założenie upraszczające); ** perspektywa NFZ/NFZ+pacjenta; *** perspektywa NFZ.

5.4.6.7 Koszty opieki terminalnej

Opieka końca życia została uwzględniona w modelu jako jednorazowy koszt naliczany w momencie wystąpienia zgonu, aby uwzględnić dodatkowe koszty związane z intensywną opieką w miesiącach poprzedzających zgon. Koszt opieki terminalnej przyjęto w oparciu o najnowsze (na moment składania wniosku, tj. pisanie analizy pierwotnej) zlecenie w leczeniu szpiczaka plazmocytozy, tj. o Zlecenie nr 246/2020 dla lenalidomidu (z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych według Głównego Urzędu Statystycznego; GUS inflacja). W Zleceniu nr 246/2020 koszt opieki końca życia oszacowano jako średni koszt z analiz ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy z lat 2018-2019 (Zlecenie 246/2020).

W ramach analizy wrażliwości pominięto koszty opieki końca życia.

Tab. 34. Koszt opieki końca życia.

Koszt, PLN	Źródło danych
10 646,44 * (BC)/ 0 (SA)	Koszt wg Zlecenia nr 246/2020 + inflacja (GUS inflacja)

* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

5.4.7 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ 2021).

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (AOTMiT 2016).

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

5.4.8 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku porównania z komparatorami dodatkowymi tj. Kd i DVd na podstawie wniosków z przeprowadzonej Analizy klinicznej przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy EPd o Kd/DVd.

Tab. 35. Parametry modelu.

Parametr	Wartość	Uzasadnienie - rozdz.
Model	PSM	5.4.1
Perspektywa	NFZ w BC i NFZ+pacjenta w SA	5.2
Horyzont czasowy	Dożywotni (20 lat)	5.3
Charakterystyka populacji	Z badania ELOQUENT-3	5.4.2
Skuteczność - przyjęte rozkłady	Dopasowane do danych z ELOQUENT-3: PFS logarytmiczno-normalny, OS wykładniczy, czas trwania leczenia wykładniczy	5.4.3
Prawdopodobieństwo ZN	Z badania ELOQUENT-3	5.4.4
Użyteczności	Z badania ELOQUENT-3	5.4.5
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi	Dane literaturowe	5.4.5.1
Wyniki zdrowotne (CMA)	wynik QALY oszacowany w CUA dla EPd	5.8
Dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych	Badania kliniczne, dane literaturowe, przetargi publiczne, badanie ankietowe	5.4.6
Dyskontowanie	5% na koszty i 3,5% na wyniki zdrowotne	5.4.7

5.5 Walidacja modelu

W ramach walidacji przeprowadzono:

- Walidację wewnętrzną przez zespół projektowy w ramach SmartAnalyst, skupiającą się na powiązaniach w modelu, zastosowanych wzorach, prawidłowym zastosowaniu rozkładów i testowaniu wartości ekstremalnych.
- Niezależny przegląd modelu przez analityków QC nie zaangażowanych w pierwotny projekt i tworzenie modelu – walidacja modelu związana ze strukturą, danymi wejściowymi modelu, formułami i kodami w języku VBA.

Ponadto przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację przystosowanego do polskich warunków modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności. W wyniku przeprowadzonej walidacji nie ujawniono błędów w formułach i działaniu modelu, otrzymane wyniki są takie jakie oczekiwano w zależności od tego jakie parametry testowano.

Walidacja zewnętrzna

Biorąc pod uwagę, że okres obserwacji w badaniu ELOQUENT-3 jest dość ograniczony (mediana czasu obserwacji = 18 miesięcy, ██████████) ekstrapolacja wyników przeżycia była niezbędna do przeprowadzenia oceny ekonomicznej w horyzoncie dożywotnim. Zewnętrzna walidacja ekstrapolowanej części krzywych przeżycia staje się zatem ważna dla oceny i walidacji stosowności wyboru rozkładu przeżycia użytego do ekstrapolacji.

W celu walidacji ekstrapolowanych parametrycznych modeli dla Pd wykorzystano całkowite przeżycie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Przeprowadzono również ocenę wizualną dla ekstrapolowanego dopasowania krzywej z krzywymi przeżycia z badań z danymi dotyczącymi długoterminowego przeżycia. Dowody zewnętrzne uzyskano z trzech źródeł - 1) badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej - Maciocia 2016, 2) badanie fazy 2 - Ailawadhi 2017 i 3) badanie fazy 3 RCT - ELOQUENT-2 (Maciocia 2016, Ailawadhi 2017, ELOQUENT-2).

Ailawadhi 2017 i ELOQUENT-2 pokazują prawdopodobieństwo przeżycia podobne do przewidywanego przez model wykładniczy w obszarze ekstrapolowanym (powyżej 29 miesięcy). Ocena wizualna potwierdza, że model wykładniczy najlepiej odzwierciedla ekstrapolowane przeżycie całkowite dla Pd.

Różnice w prawdopodobieństwie całkowitego przeżycia obserwowane w badaniach wynikały z różnicy w projekcie badań, zmienności wyjściowej charakterystyki pacjentów oraz różnic w leczeniu po progresji.

Rys. 14. Walidacja zewnętrzna OS.



5.5.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 10.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/ kosztów-użyteczności/ kosztów-konsekwencji dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami (patrz rozdz. 1),
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wyłączenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak przedstawienia kosztów i efektów stosowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

Do dnia 1 lipca 2022 r. nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz raportów HTA dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

5.6 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ 2021).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez deterministyczne analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 5.6.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 5.6.2).

5.6.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych (tj. skuteczności, użyteczności, kosztów, długości horyzontu czasowego). Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 36 Scenariusze analizy wrażliwości - analiza kosztów-użyteczności (EPd vs Pd).

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1				5.2
SA 2				5.4.7
SA 3				5.3
SA 4				5.4.2
SA 5				5.4.3.1
SA 6				5.4.3.2

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.6.1
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.5
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.5
SA 10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.5.1
SA 11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.6.1
SA 12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.6.2
SA 13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
SA 14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.6.3
SA 15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
SA 16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.6.4
SA 17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.6.5
SA 18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.6.6

W przypadku porównania EPd z Kd i DVd przeprowadzonego w formie minimalizacji kosztów pominięto scenariusze niewpływające na wyniki tej analizy w związku z przyjętą techniką analizy, tj. scenariusze dotyczące wartości użyteczności (tj. SA 8-10 w tabeli powyżej) i

scenariusze dotyczące kosztów nieróżnicujących te terapie w związku z przyjęciem założenia o takiej samej skuteczności i bezpieczeństwie tych leków (tj. SA 12-18 w tabeli powyżej) oraz przyjęcie alternatywnego rozkładu dla OS (tj. SA 6 w tabeli powyżej; w związku z przyjęciem takiego samego leczenia po progresji dla obu schematów). W przypadku porównania EPd z DVd rozpatrywano dodatkowo scenariusz analizy wrażliwości polegający na odmiennym sposobie podania (i w związku z tym kosztach) bortezomibu (patrz opis w tabeli poniżej).

Tab. 37 Scenariusze analizy wrażliwości - analiza minimalizacji kosztów (EPd vs Kd i EPd vs DVd).

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis wartości w rozdziale i w
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.2
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.7
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.3
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.2
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.2
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.3.1
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.3.3
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.6.1
SA 9 (dotyczy tylko porównania EPd vs DVd)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5.4.6.2

* założenie przyjęte w oparciu o zapisy w wytycznych PGSz (tabela 8.1 w PGSz 2021); ** założenie arbitralne w związku z brakiem wskazania konkretnych wartości w przypadku szpiczaka opornego lub nawrotowego dla schematów trójlekowych.

5.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Do probabilistycznej analizy wrażliwości zastosowano różne rozkłady dla różnych parametrów wejściowych. Rozkłady wybrano zgodnie z metodologią zaproponowaną przez Briggsa i współpracowników (Briggs 2006). Zgodnie z Briggs 2006 rozkład normalny jest „rozkładem kandydującym do reprezentowania niepewności dowolnego parametru w modelu”, rozkład beta dla wyników dwumianowych, gdzie parametry mogą zmieniać się od zera do jedynki, na przykład prawdopodobieństwa, a rozkład gamma dla kosztów, w przypadku których parametry są nieujemne.

Jeśli dla któregoś z parametrów dostępna była jedynie wartość średnia zastosowano odchylenie 10% (założenie arbitralne), aby uwzględnić niepewność dotyczącą tych parametrów.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-żyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim elotuzumab jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

Tab. 38. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.

Parametr	Rozkład

5.7 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Analizę progową przeprowadzono zarówno dla analizy podstawowej jak i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021), w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną elotuzumabu oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **166 758 PLN/QALY** (Obwieszczenie Prezesa GUS 2020). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

5.8 Wyniki zdrowotne

W myśl minimalnych wymagań (jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić (Rozporządzenie MZ 2021):

- oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;
- oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.

W ramach przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów rozpatrywane terapie opcjonalne stanowią Kd i DVd.

Ze względu na brak możliwości wykazania przewagi którejkolwiek z analizowanych technologii lekowych, tj. EPd i Kd/DVd, nad inną, w obliczeniach ilorazu kosztu i efektu założono efekt zdrowotny dla Kd/DVd taki jak wynik QALY oszacowany w analizie użyteczności-kosztów (porównanie EPd z Pd) dla EPd - patrz niżej. W związku z przyjętym brakiem różnic w skuteczności EPd, Kd i DVd oszacowanie efektu zdrowotnego i ewentualny błąd tego oszacowania nie wpływa na wnioskowanie, szczególnie w zakresie kalkulacji ceny progowej.

Tab. 39. Wyniki zdrowotne przyjęte w analizie ilorazu kosztów i efektów.

Użyteczność	Źródło
■	Wynik QALY analizy kosztów-użyteczności dla EPd przy założeniach jak dla analizy podstawowej

6 Wyniki analizy

W rozdz. 6.1 przedstawiono wyniki porównania opłacalności stosowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów w porównaniu z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem. Jako technikę analityczną zastosowano analizę kosztów-użyteczności (patrz rozdz. 5.1).

W rozdz. 6.2 przedstawiono wyniki porównania opłacalności stosowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów w porównaniu z karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem. Jako technikę analityczną zastosowano analizę minimalizacji kosztów (patrz rozdz. 5.1).

W rozdz. 6.3 przedstawiono wyniki porównania opłacalności stosowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów w porównaniu z daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Jako technikę analityczną zastosowano analizę minimalizacji kosztów (patrz rozdz. 5.1).

Analiza podstawowa została przeprowadzona z perspektywy NFZ w związku ze znikomym partycypowaniem pacjenta w kosztach leczenia (patrz rozdz. 5.2). Wyniki z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta stanowiły scenariusz deterministycznej analizy wrażliwości.

6.1 EPd vs Pd – analiza kosztów-użyteczności

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.6) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.7).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w porównaniu z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd).

6.1.1 Analiza podstawowa

Leczenie EPd trwa średnio ████████ - patrz tabela poniżej.

Tab. 40. Długość PFS, OS i TTD dla EPd w horyzoncie dożywotnim - analiza podstawowa.

Parametr	Miesiące	Lata
przeżycie wolne od progresji (PFS)	■	■
przeżycie całkowite (OS)	■	■
czas do przerwania leczenia (TTD)	■	■

Stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w porównaniu z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) związane jest z większą długością życia i lat życia w pełnym zdrowiu, zarówno przed progresją jak i po progresji, powodując odsunięcie w czasie momentu progresji i wydłużenie przeżycia całkowitego - patrz tabela poniżej.

Tab. 41. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.

Parametr	EPd	Pd	EPd vs Pd
QALY przed progresją	■	■	■
QALY po progresji	■	■	■
Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu (QALY) łącznie, lata	■	■	■
LYG przed progresją	■	■	■
LYG po progresji	■	■	■
Zyskane lata życia (LYG) łącznie, lata	■	■	■

Poniżej przedstawiono wyniki analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Leczenie EPd pozwala na [redacted] (patrz Tab. 41 i Tab. 42). Z kolei terapia Pd związana jest z długością życia odpowiadającą [redacted]).

Podsumowując, w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, zastosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z Pd pozwala na wydłużenie życia [redacted] życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z samym Pd. Jednocześnie stosowanie EPd w porównaniu z Pd generuje w horyzoncie dożywotnim wydatki wyższe o [redacted]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu Pd przez EPd wynosi [redacted]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu Pd przez EPd wynosi [redacted] (patrz Tab. 43).

[redacted] Jednakże należy mieć na uwadze, że stosowanie

elotuzumabu w skojarzeniu z Pd w porównaniu z samym Pd w nawrotowym i opornym szpiczaku plazmocytowym wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o 70% (oraz o prawie 80% w pełnym zdrowiu), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Tab. 42. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	EPd	Pd	EPd vs Pd
Koszt zakupu leków (EPd i Pd przed progresją)	██████	██████	██████
Koszty podania leków przed progresją, prewencji zdarzeń kosztnych i monitorowania przed progresją	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████
Koszty po progresji	██████	██████	██████
Koszty opieki końca życia	██████	██████	██████
Łączne koszty	██████	██████	██████

Tab. 43. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Parametr	ICER, PLN/LYG	ICUR, PLN/QALY
EPd vs Pd	██████	██████

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Leczenie EPd pozwala na ██████████
 ██████████ patrz Tab. 41 i Tab. 44). Z kolei terapia Pd związana jest z długością życia odpowiadającą ██████████

Podsumowując, w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, zastosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z Pd pozwala na wydłużenie życia ██████████ życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z samym Pd. Jednocześnie stosowanie EPd w porównaniu z Pd generuje w horyzoncie dożywotnym wydatki wyższe o ██████████.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu Pd przez EPd wynosi ██████████. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu Pd przez EPd wynosi ██████████ (patrz Tab. 45).

██████████ Jednakże należy mieć na uwadze, że stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z Pd w porównaniu z samym Pd w nawrotowym i opornym

szpiczaku plazmocytozym wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o 70% (oraz o prawie 80% w pełnym zdrowiu), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Tab. 44. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztu	EPd	Pd	EPd vs Pd
Koszt zakupu leków (EPd i Kd przed progresją)	██████	██████	██████
Koszty podania leków przed progresją, prewencji zdarzeń kostnych i monitorowania przed progresją	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████
Koszty po progresji	██████	██████	██████
Koszty opieki końca życia	██████	██████	██████
Łączne koszty	██████	██████	██████

Tab. 45. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Parametr	ICER, PLN/LYG	ICUR, PLN/QALY
EPd vs Pd	██████	██████

6.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 5.6.1.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (patrz tabele poniżej) wykazały umiarkowaną zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności – w zakresie od ██████████

Największy wpływ na wyniki analizy ma: ██████████

[Redacted text block]

Tab. 46. EPd vs Pd: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. [REDACTED]

Scenariusz	EPd			Pd			EPd vs Pd					
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG	
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 47. EPd vs Pd: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. [REDACTED]

Scenariusz	EPd			Pd			EPd vs Pd					
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG	
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT „rozkład możliwych wyników modelu, będący rezultatem analizy probabilistycznej, powinien być przedstawiony graficznie w układzie współrzędnych koszt--użyteczność (koszt--efektywność w przypadku analizy efektywności kosztów). Na podstawie tego rozkładu należy określić średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawić je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności.” (Wytyczne AOTMiT). Wspomniane wykresy oraz średnią i przedziały ufności wyników przedstawiono poniżej.

[Redacted]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wykazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu EPd w porównaniu z Pd wyniosła [Redacted]

[Redacted]

EPd związane jest średnio z większymi kosztami i efektami zdrowotnymi od Pd - patrz wykres typu *scatter plot* poniżej.

[Redacted]

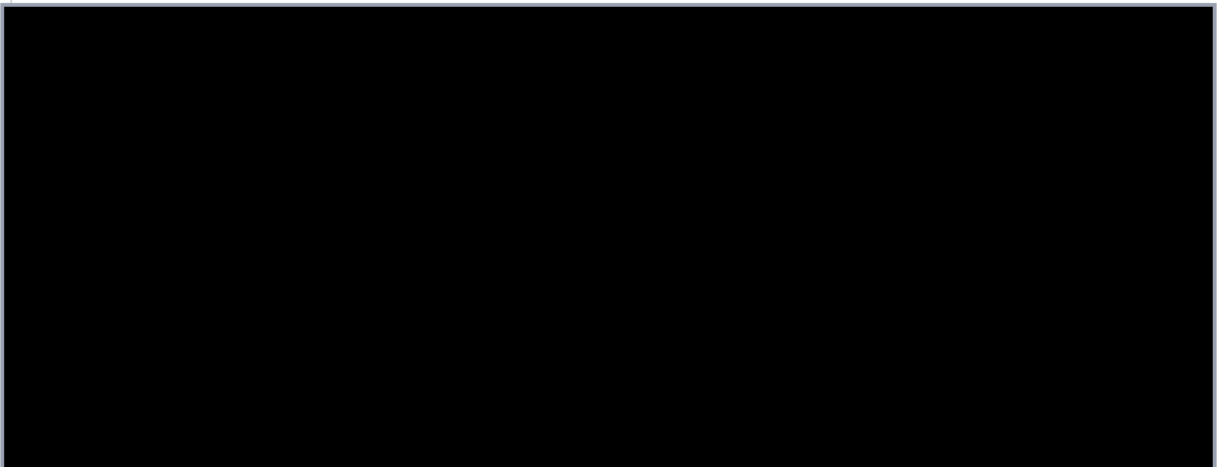
Jednakże należy mieć na uwadze, że stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z Pd w porównaniu z samym Pd w nawrotowym i opornym szpiczaku plazmocytowym wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Tab. 48. EPd vs Pd: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. [Redacted]

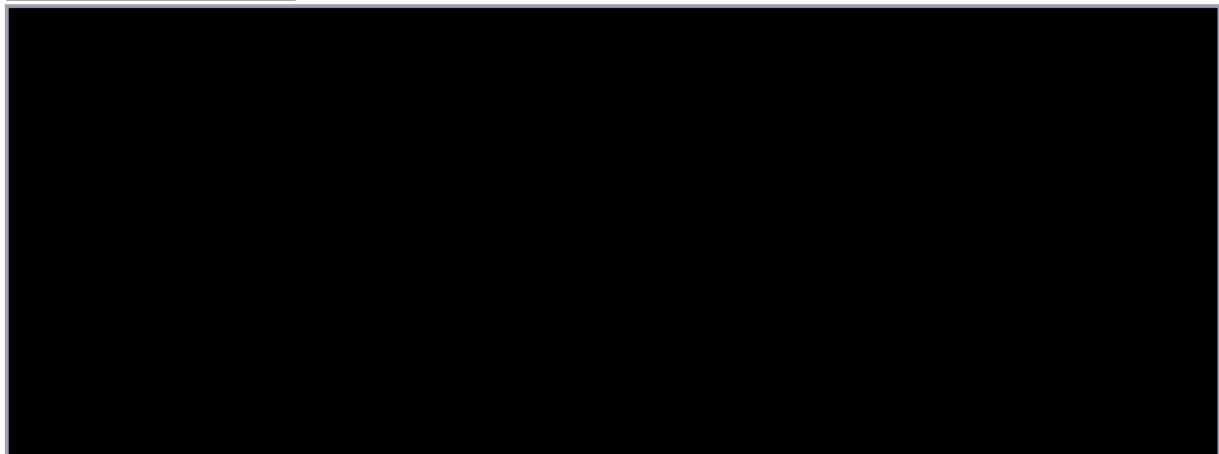
[Redacted]

Kategoria kosztu	EPd	Pd	EPd vs Pd
QALY, lata - średnia (95%CI)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty całkowite, PLN - średnia (95%CI)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
ICUR, PLN/QALY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ryc. 1. EPd vs Pd: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY. [REDACTED]



Ryc. 2. EPd vs Pd: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności. [REDACTED]



[REDACTED]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wykazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu EPd w porównaniu z Pd [REDACTED]

[REDACTED]

EPd związane jest średnio z większymi kosztami i efektami zdrowotnymi od Pd - patrz wykres typu *scatter plot* poniżej.

[REDACTED]

Jednakże należy mieć na uwadze, że stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z Pd w porównaniu z samym Pd w nawrotowym i opornym szpiczaku plazmocytozym wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

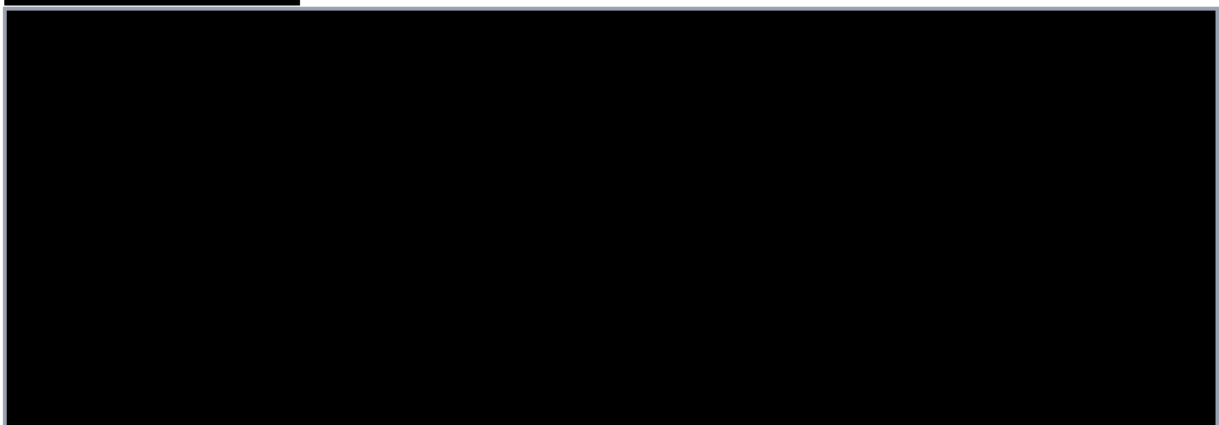
Tab. 49. EPd vs Pd: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. ██████████

Kategoria kosztu	EPd	Pd	EPd vs Pd
QALY, lata - średnia (95%CI)	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite, PLN - średnia (95%CI)	██████████	██████████	██████████
ICUR, PLN/QALY	██████████	██████████	██████████

Ryc. 3. EPd vs Pd: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY. ██████████



Ryc. 4. EPd vs Pd: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności. ██████████



Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

6.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowania elotuzumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 166 758 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Dla EPd w porównaniu z Pd wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie $3 \times$ PKB, tj. 166 758 PLN/QALY.

Tab. 50. EPd vs Pd: wyniki analizy progowej.

Porównanie		
BC		
SA 1		
SA 2		
SA 3		
SA 4		
SA 5		
SA 6		
SA 7		
SA 8		
SA 9		
SA 10		
SA 11		
SA 12		
SA 13		
SA 14		
SA 15		
SA 16		
SA 17		
SA 18		

Tab. 51. EPd vs Pd: wyniki analizy progowej. ██████████

Porównanie	██████████	██████████
BC	██████████	██████████
SA 1	██████████	██████████
SA 2	██████████	██████████
SA 3	██████████	██████████
SA 4	██████████	██████████
SA 5	██████████	██████████
SA 6	██████████	██████████
SA 7	██████████	██████████
SA 8	██████████	██████████
SA 9	██████████	██████████
SA 10	██████████	██████████
SA 11	██████████	██████████
SA 12	██████████	██████████
SA 13	██████████	██████████
SA 14	██████████	██████████
SA 15	██████████	██████████
SA 16	██████████	██████████
SA 17	██████████	██████████
SA 18	██████████	██████████

6.2 EPd vs Kd – analiza minimalizacji kosztów

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki opłacalności stosowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w porównaniu z karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Kd).

Prezentowano wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.6) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.7).

6.2.1 Analiza podstawowa

W poniższej tabeli zebrano wyniki analizy minimalizacji kosztów w postaci różnicy kosztów stosowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) i karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd).

Jedynie koszty różnicujące obie terapie (w związku z założeniem takiej samej skuteczności i bezpieczeństwa dla Kd jak dla EPd) to koszty nabycia i podania leków przed progresją.

Koszty zakupu leków w schematach EPd i Kd są dużo większe od kosztów podań i stanowią główną składową kosztów łącznych dla tych schematów.

Tab. 52. EPd vs Kd: wyniki analizy minimalizacji kosztów (PLN/pacjenta) – analiza podstawowa.

Kategoria kosztu	EPd	Kd	EPd vs Kd
Koszt zakupu leków (EPd i Kd przed progresją)			
Koszty podania leków przed progresją, prewencji zdarzeń kosztnych i monitorowania przed progresją			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty po progresji			
Koszty opieki końca życia			
Łączne koszty			

W poniższej tabeli zebrano wyniki analizy minimalizacji kosztów w postaci różnicy kosztów stosowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) i karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd).

Jedynie koszty różnicujące obie terapie (w związku z założeniem takiej samej skuteczności i bezpieczeństwa dla Kd jak dla EPd) to koszty nabycia i podania leków przed progresją.

Koszty zakupu leków w schematach EPd i Kd są dużo większe od kosztów podań i stanowią główną składową kosztów łącznych dla tych schematów.

Tab. 56. EPd vs Kd: wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza progowa w odniesieniu do ceny zbytu netto. [REDACTED]

Wariant analizy	CZN progowa opak. 300 mg / opak. 400 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej opak. 300 mg / opak. 400 mg, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 57. EPd vs Kd: wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza progowa w odniesieniu do ceny zbytu netto. [REDACTED]

Wariant analizy	CZN progowa opak. 300 mg / opak. 400 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej opak. 300 mg / opak. 400 mg, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]

6.2.4 Analiza progowa: urzędowa cena zbytu

Oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących Kd do kosztów ich uzyskania oraz wyniki analizy progowej (dla analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości) w postaci urzędowej ceny zbytu (UCZ) za opakowanie (300 mg i 400 mg) technologii wnioskowanej, tj. preparatu Empliciti®, przy której koszt stosowania elotuzumabu (w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem) nie jest wyższy niż koszt stosowania karfilzomibu (w skojarzeniu z deksametazonem), z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS, przedstawiono w poniższych tabelach.

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

Tab. 58. EPd vs Kd: wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza progowa w odniesieniu do urzędowej ceny zbytu. ██████████

Wariant analizy	Koszty łączne Kd, PLN	Wyniki zdrowotne, QALY	Współczynnik wyników do kosztów, PLN/QALY	UCZ progowa ELO opak. 300 mg / opak. 400 mg, PLN
BC	████████	████	████████	████████
SA 1	████████	████	████████	████████
SA 2	████████	████	████████	████████
SA 3	████████	████	████████	████████
SA 4	████████	████	████████	████████
SA 5	████████	████	████████	████████
SA 6	████████	████	████████	████████
SA 7	████████	████	████████	████████
SA 8	████████	████	████████	████████

Tab. 59. EPd vs Kd: wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza progowa w odniesieniu do urzędowej ceny zbytu. ██████████.

Wariant analizy	Koszty łączne Kd, PLN	Wyniki zdrowotne, QALY	Współczynnik wyników do kosztów, PLN/QALY	UCZ progowa ELO opak. 300 mg / opak. 400 mg, PLN
BC	████████	████	████████	████████
SA 1	████████	████	████████	████████
SA 2	████████	████	████████	████████
SA 3	████████	████	████████	████████
SA 4	████████	████	████████	████████
SA 5	████████	████	████████	████████
SA 6	████████	████	████████	████████
SA 7	████████	████	████████	████████
SA 8	████████	████	████████	████████

6.3 EPd vs DVd – analiza minimalizacji kosztów

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki opłacalności stosowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w porównaniu z daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd).

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.6) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.7).

6.3.1 Analiza podstawowa

W poniższej tabeli zebrano wyniki analizy minimalizacji kosztów w postaci różnicy kosztów stosowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) i daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd).

Jedynie koszty różnicujące obie terapie (w związku z założeniem takiej samej skuteczności i bezpieczeństwa dla DVd jak dla EPd) to koszty nabycia i podania leków przed progresją.

Koszty zakupu leków w schematach EPd i DVd są dużo większe od kosztów podań i stanowią główną składową kosztów łącznych dla tych schematów.

Tab. 60. EPd vs DVd: wyniki analizy minimalizacji kosztów (PLN/pacjenta) – analiza podstawowa.

Kategoria kosztu	EPd	DVd	EPd vs DVd
Koszt zakupu leków (EPd i DVd przed progresją)			
Koszty podania leków przed progresją, prewencji zdarzeń kostnych i monitorowania przed progresją			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty po progresji			
Koszty opieki końca życia			
Łączne koszty			

Analiza bez RSS

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

W poniższej tabeli zebrano wyniki analizy minimalizacji kosztów w postaci różnicy kosztów stosowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) i daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd).

Jedynie koszty różnicujące obie terapie (w związku z założeniem takiej samej skuteczności i bezpieczeństwa dla DVd jak dla EPd) to koszty nabycia i podania leków przed progresją.

Koszty zakupu leków w schematach EPd i DVd są dużo większe od kosztów podań i stanowią główną składową kosztów łącznych dla tych schematów.

Tab. 61. EPd vs DVd: wyniki analizy minimalizacji kosztów (PLN/pacjenta) – analiza podstawowa.

Kategoria kosztu	EPd	DVd	EPd vs DVd
Koszt zakupu leków (EPd i Kd przed progresją)			
Koszty podania leków przed progresją, prewencji zdarzeń kosztnych i monitorowania przed progresją			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty po progresji			
Koszty opieki końca życia			
Łączne koszty			

6.3.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne parametry, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 5.6.1.

[Redacted content]

Tab. 64. EPd vs DVd: wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza progowa w odniesieniu do ceny zbytu netto. [REDACTED]

Wariant analizy	CZN progowa opak. 300 mg / opak. 400 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej opak. 300 mg / opak. 400 mg, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 10	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 65. EPd vs DVd: wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza progowa w odniesieniu do ceny zbytu netto. [REDACTED]

Wariant analizy	CZN progowa opak. 300 mg / opak. 400 mg	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej opak. 300 mg / opak. 400 mg, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 10	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.4 Analiza progowa: urzędowa cena zbytu

Oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących DVd do kosztów ich uzyskania oraz wyniki analizy progowej (dla analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości) w postaci urzędowej ceny zbytu (UCZ) za opakowanie (300 mg i 400 mg) technologii wnioskowanej, tj. preparatu Empliciti®, przy której koszt

stosowania elotuzumabu (w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem) nie jest wyższy niż koszt stosowania daratumumabu (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem), [REDACTED]

Oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących DVd do kosztów ich uzyskania oraz wyniki analizy progowej (dla analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości) w postaci urzędowej ceny zbytu (UCZ) za opakowanie (300 mg i 400 mg) technologii wnioskowanej, tj. preparatu Empliciti®, przy której koszt stosowania elotuzumabu (w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem) nie jest wyższy niż koszt stosowania komparatora (w ramach analizy minimalizacji kosztów) o najkorzystniejszym współczynniku wyników do kosztów, tj. Kd, przedstawiono w rozdz. 6.2.4.

Tab. 66. EPd vs DVd: wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza progowa w odniesieniu do urzędowej ceny zbytu. [REDACTED].

Wariant analizy	Koszty łączne DVd, PLN	Wyniki zdrowotne, QALY	Współczynnik wyników do kosztów, PLN/QALY	UCZ progowa ELO opak. 300 mg / opak. 400 mg, PLN
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 67. EPd vs DVd: wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza progowa w odniesieniu do urzędowej ceny zbytu. [REDACTED].

Wariant analizy	Koszty łączne DVd, PLN	Wyniki zdrowotne, QALY	Współczynnik wyników do kosztów, PLN/QALY	UCZ progowa ELO opak. 300 mg / opak. 400 mg, PLN
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy	Koszty łączne DVd, PLN	Wyniki zdrowotne, QALY	Współczynnik wyników do kosztów, PLN/QALY	UCZ progowa ELO opak. 300 mg / opak. 400 mg, PLN
SA 3	██████	███	██████	██████████
SA 4	██████	███	██████	██████████
SA 5	██████	███	██████	██████████
SA 6	██████	███	██████	██████████
SA 7	██████	███	██████	██████████
SA 8	██████	███	██████	██████████
SA 9	██████	███	██████	██████████
SA 10	██████	███	██████	██████████

7 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania elotuzumabu (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy, u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, w ramach programu lekowego.

Szpiczak plazmocytozy jest chorobą hematologiczną. Rozwija się wskutek nieprawidłowości w procesie przemian limfocytów B do komórki plazmatycznej. Przemiana nowotworowa plazmocytozy skutkuje ich niekontrolowanym rozrostem oraz wydzielaniem dużej ilości nieprawidłowych immunoglobulin (MP PCM).

Szpiczak plazmocytozy stanowi ok. 1% wszystkich zachorowań na nowotwory w Polsce i jest drugim najczęściej występującym nowotworem hematologicznym (ok. 18% wszystkich chorych hematologicznych; PGSz 2021, KRN).

Na świecie istnieją już skuteczne terapie pozwalające przedłużyć życie pacjentom ze szpiczakiem nawet o kilkanaście lat. W Polsce można przedłużyć życie pacjentowi zaledwie o 3 - 6 lat. Tymczasem w Stanach Zjednoczonych ten sam pacjent może przeżyć nawet 20 lat. W Polsce dostęp do leków nowej generacji w leczeniu szpiczaka jest ograniczony, ze względu m.in. na kryteria włączenia do programu lekowego. Ponadto warto podkreślić, że wskazywane przeżycie polskich pacjentów, nawet do 6 lat, nie dotyczy chorych z nawrotem choroby. W tej populacji mediana czasu przeżycia wynosi 1,5 roku (Carita 2020).

Dołączenie elotuzumabu pozwoli tej populacji pacjentów na ponad dwukrotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (zgodnie z wynikami badania ELOQUENT-3; Dimopoulos 2018) oraz przełamanie oporności na bortezomib i lenalidomid.

Dostęp do innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy jest w Polsce suboptymalny. Dostęp do leków odbiega nie tylko od standardów refundacji leków w krajach Europy Zachodniej (np. Niemcy, czy Francja), ale również polscy pacjenci mają węższy dostęp w porównaniu do państw regionu Europy środkowo-wschodniej. Pacjenci z takich państw jak Czechy, Węgry, Słowacja, ale również z krajów bałtyckich, mają zapewniony szerszy dostęp do farmakoterapii - co w oczywisty sposób przekłada się na dłuższe przeżycia pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy. Sytuacja ta wymaga pilnej poprawy (Carita 2020). Obecnie w badaniach klinicznych, leki zarejestrowane kilka lat temu do leczenia opornych lub nawrotowych postaci szpiczaka, przesuwa się do wcześniejszych linii leczenia, tj. do drugiej, a nawet pierwszej, bo wtedy wyniki leczenia są najlepsze (IZWOZ 2019). Udostępnianie pacjentom kolejnych nowoczesnych i skutecznych leków w leczeniu szpiczaka plazmocytozy powoduje, iż szpiczak może stać się chorobą przewlekłą.

Ponadto, zgodnie z raportem Najwyższej Izby Kontroli z 2018 r., średni czas od momentu rejestracji danego leku na terenie Unii Europejskiej (a tym samym w Polsce) do momentu uzyskania statusu refundacyjnego wynosi 24-36 miesięcy. Oznacza to 3-letnie opóźnienie i okres 3 lat bez możliwości stosowania wysoko efektywnych terapii (NIK 2018). Opóźnienie to ma szczególne znaczenie z perspektywy pacjenta z chorobą onkologiczną, gdyż może w istotny sposób wpływać na rokowanie (IZWOZ 2019).

Elotuzumab jest humanizowanym rekombinowanym przeciwciałem typu IgG1. Elotuzumab jest pierwszym w swojej klasie przeciwciałem immunostymulującym skierowanym przeciw sygnałowej cząsteczce aktywacji limfocytów (Empliciti ChPL).

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii w schemacie EPd zostało udowodnione w badaniu ELOQUENT-3. Mediana czasu do progresji choroby przy użyciu schematu EloPD wyniosła 10,3 miesiąca. Porównując z wynikami schematu Pd (4,7 miesiąca), dołączenie elotuzumabu pozwala na **ponad dwukrotne wydłużenia przeżycia wolnego od progresji** w tej populacji pacjentów (Dimpoluos 2018).

Elotuzumab jest zarejestrowany w EU od 2016 roku. Schemat EloPD jest refundowany w 7 krajach Unii Europejskiej (dane Wnioskodawcy).

W leczeniu szpiczaka stosuje się schematy wielolekowe oparte o leki immunomodulujące i/lub inhibitory proteasomu i/lub przeciwciała monoklonalne (od 2 do 4 leków w terapii skojarzonej) w kilku liniach leczenia. Lepiej rokujący pacjenci są poddawani procedurze ASCT. W polskiej praktyce klinicznej w pierwszej linii stosowane są schematy oparte o bortezomib, a w drugiej oparte o lenalidomid.

Schemat EloPD byłby stosowany głównie w 3 i 4 linii leczenia u pacjentów, u których zastosowano wcześniej schematy z użyciem lenalidomidu i bortezomibu. Byłaby to grupa pacjentów:

- których w obecnych realiach byłby planowany do stosowania schemat PD, jednak ze względu na **wysokie bezpieczeństwo** elotuzumabu, możliwe jest zastosowanie skuteczniejszego, trójlekowego schematu EPd;
- którzy są w większości oporni na schematy oparte o lenalidomid i bortezomib. Zastosowanie połączenia dwóch nowych, niestosowanych wcześniej w terapii leków (elotuzumab+pomalidomid) pozwoli na skuteczniejsze przełamywanie oporności.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) jako komparator główny dla EPd oraz karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) i daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jako komparatory dodatkowe.

Do Analizy klinicznej (patrz: ██████████) Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022) włączono jedno randomizowane badanie

kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) - ELOQUENT-3. Populację badaną w badaniu ELOQUENT-3 stanowili dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) i byli oporni na ostatnią terapię (tj. mieli progresję choroby w ciągu leczenia ostatnią terapią lub w ciągu 60 dni od jej zakończenia), tj. odpowiadające wnioskowanemu wskazaniu. W badaniu ELOQUENT-3 wykazano korzyść elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem. Wyniki badania ELOQUENT-3 dla pełnej populacji wykorzystano w modelu ekonomicznym oceniającym opłacalność stosowania EPd vs Pd w ramach analizy kosztów-żyteczności.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dowodów naukowych w ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z komparatorami dodatkowymi, tj. karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem oraz daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Odnalezione randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem oraz daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem nie pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego ze względu na heterogeniczną populację, niewłaściwe dawkowanie Kd (niezgodne z programem lekowym czy charakterystyką produktu leczniczego) lub brak wspólnego komparatora umożliwiającego takie porównanie. W związku z tym, że na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można stwierdzić przewagi schematu EPd nad Kd/DVd lub odwrotnie, dla porównań EPd z Kd i EPd z DVd przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, zakładając skuteczność i bezpieczeństwo Kd i DVd jak EPd.

Zestawione w ramach Analizy klinicznej wyniki dla elotuzumabu z badania ELOQUENT-3 i dla karfilzomibu w dawce 70 mg/m^2 1 × tydz. z badania A.R.R.O.W. (jako najmniej heterogenicznego w odniesieniu do badania ELOQUENT-3) wydają się zbliżone. Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można stwierdzić przewagi schematu EPd nad Kd lub odwrotnie. Ponadto należy pamiętać, że badania te dotyczą mimo wszystko odmiennej populacji chorych – w badaniu A.R.R.O.W. jedna połowa chorych dostawała wcześniej 2 linie leczenia a druga połowa 3, podczas gdy w badaniu ELOQUENT-3 zakres wcześniejszych linii leczenia wynosił od 2 do 8, w tym 40% dostawało wcześniej 4 i więcej linii leczenia. Przyjęto zatem założenie o braku różnic w efektach leczenia schematami EPd i Kd i wykonano analizę minimalizacji kosztów dla tego porównania.

Zestawione w ramach Analizy klinicznej wyniki dla elotuzumabu z badania ELOQUENT-3 i dla daratumumabu z badania CASTOR również wydają się zbliżone. Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można stwierdzić przewagi schematu EPd nad DVd lub odwrotnie. Ponadto należy pamiętać, że badania te dotyczą mimo wszystko odmiennej populacji chorych. Badanie ELOQUENT-3 dotyczy chorych, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym w ramieniu EPd 40% chorych leczonych było wcześniej ≥ 4 liniami), w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu. Badanie CASTOR dotyczy chorych, u których stosowano co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia (w

tym tylko jeden schemat leczenia stosowało wcześniej aż ok. 50% w ramieniu DVd a ≥ 4 tylko ok. 9%) - w ramieniu DVd 71% chorych stosowało wcześniej lek immunomodulujący (IMiD; Palumbo 2016), w tym lenalidomid jedynie 35% (Spencer 2018), a inhibitor proteasomu 75% (Palumbo 2016). Łącznie jedynie ok. 45% chorych w ramieniu DVd otrzymywało wcześniej lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu (Palumbo 2016). Chorzy włączeni do badania CASTOR byli leczeni krócej niż w badaniu ELOQUENT-3. Mediana czasu od rozpoznania choroby wyniosła 4,8 roku w ramieniu EPd w badaniu ELOQUENT-3 a mediana wcześniejszych linii leczenia 3 (zakres 2-8; Dimopoulos 2018), w tym w ramieniu DVd badania CASTOR mediana czasu od rozpoznania choroby wyniosła 3,9 roku a mediana wcześniejszych linii leczenia 2 (zakres 1-9; Palumbo 2016). Przyjęto zatem założenie o braku różnic w efektach leczenia schematami EPd i DVd i wykonano analizę minimalizacji kosztów dla tego porównania.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i świadczeniobiorcy. W związku z tym, że większość z analizowanych leków finansowana jest w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak jest współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie. Wyjątek stanowi koszt deksametazonu i prednizonu oraz koszty leczenia niektórych zdarzeń niepożądanych, jednakże koszty te są znikome w porównaniu z pozostałymi kosztami uwzględnionymi w analizie. Pomijalny wpływ rozszerzenia perspektywy NFZ o koszty pacjenta potwierdzają wyniki analizy wrażliwości (patrz rozdz. 6.1.2 i 6.2.2).

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy - 20-letni (chorzy wchodzi do modelu w wieku 69 lat). W horyzoncie tym, przy założeniach z analizy podstawowej, odsetek żyjących pacjentów w ramieniu EPd oraz w ramieniu Pd wynosi $<1\%$, co potwierdza, że 20-letni horyzont czasowy stanowi wystarczające przybliżenie horyzontu dożywotniego. Ze względu na fakt, iż badanym wynikiem jest przeżycie, horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby wychwycić długoterminowe efekty kliniczne i ekonomiczne. Ponadto horyzont czasowy stanowił przedmiot analizy wrażliwości.

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office z wykorzystaniem makr napisanych w języku programowania *Visual Basic for Applications* (VBA). Pierwotnie model został wykonany przez firmę SMARTANALYST, a następnie został zaadaptowany do warunków lokalnych.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności.

W analizie zastosowano model przeżycia podzielonego (PSM), inaczej pola powierzchni pod krzywą (AUC). Struktura modelu ekonomicznego została oparta na stanach zdrowia odzwierciedlających naturalny przebieg choroby szpiczaka plazmocytozowego. Podziały zastosowane w modelu ekonomicznym oparto na danych dotyczących przeżycia PFS i OS, przy czym stany zdrowia miały na celu uchwycenie kluczowych wyników klinicznych dla opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, tj. progresji choroby i zgonu. Modele

przeżycia podzielonego są zatem dobrze dopasowane i adekwatne do modelowania onkologicznego. Model podzielonego przeżycia jest najczęściej używanym typem modelu dla terapii antyszpiczakowych w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (NICE TA510, NICE TA505, NICE TA427, Bagust 2004, ZIN 2017, Hornberger 2010).

Główną zaletą modelu jest uwzględnienie danych (charakterystyka, skuteczność, bezpieczeństwo, użyteczności stanów zdrowia, rzeczywista otrzymywana dawka; w przypadku Kd rzeczywistą dawkę leczniczą w oparciu o badanie A.R.R.O.W. jako badania z populacją najbardziej zbliżoną do wnioskowanej - patrz Analiza kliniczna; Moreau 2018) z badania ELOQUENT-3 (Dimopoulos 2018) – wielośrodowego, międzynarodowego, kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją, porównujące bezpośrednio stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) i byli oporni na ostatnią terapię (tj. mieli progresję choroby w ciągu leczenia ostatnią terapią lub w ciągu 60 dni od jej zakończenia), a zatem odpowiadające wnioskowanemu wskazaniu. Dla Kd i DVd założono skuteczność i bezpieczeństwo (oraz zużycie leków po progresji) takie jak dla EPd w związku z techniką analityczną wybraną dla tego porównania. Ponadto dane te poddano analizie wrażliwości.

W związku z wprowadzoną zmianą w programie lekowym po złożeniu wniosku (pierwotnych analiz) zmieniły się kryteria zakończenia leczenia. Wprowadzenie w ramach kryteriów zakończenia udziału w programie dodatkowego (do istniejącego wcześniej i zachowanego kryterium zakończenia leczenia w przypadku progresji choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia) zapisu o braku co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie po 6 cyklach leczenia skutkuje przerywaniem terapii również u chorych, którzy osiągnęli stabilizację choroby lub osiągnęli tylko mniejszą odpowiedź na leczenie. Ocenę odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji co najmniej 9,1 miesięcy przedstawiono poniżej. W tym okresie co najmniej częściową odpowiedź osiągnęło 53% chorych leczonych schematem EPd (Tab. 68) oraz 26% chorych leczonych schematem Pd (

Tab. 69). Brak co najmniej odpowiedzi częściowej obserwowano odpowiednio u 40% i 58% chorych w ramionach EPd i Pd.

Mając na uwadze wykazane w badaniu prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) choroby po 6 miesiącach na podobnych poziomach, tj. odpowiednio 62% i 40% dla EPd i Pd (Rys. 15, dane odczytane w wykresie), czyli do 6 miesiąca odpowiednio 38% i 60% w ramieniu EPd i Pd w badaniu ELOQUENT-3 przerwało leczenie z powodu progresji choroby lub zgony. Wartości PFS po 6 miesiącach zatem praktycznie pokrywają się z odsetkami braku co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie (po minimum 9,1 mies.; brak danych po 6 cyklach). W związku z tym można przyjąć założenie, że wprowadzenie dodatkowego zapisu nie będzie istotnie wpływać na odsetek chorych kontynuujących terapię ponad 6 miesięcy. Chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie, byli zatem tymi chorymi, którzy mieli progresję choroby lub zmarli.

Przybliżenie może być obarczone błędem dla szczególnej podgrupy chorych, którzy w całym okresie obserwacji nie mieli progresji a choroba była na stabilnym poziomie. Należy jednak przyjąć, że taka sytuacja, choć wyjątkowa, jest prawdopodobna w obu analizowanych

ramionach. Prezentacja wyników modelu ekonomicznego w postaci różnicy kosztów i korzyści klinicznych będzie minimalizować taki błąd.

Ze względu na brak szczególnych danych, w tym:

- specyficznych danych dotyczących odpowiedzi na leczenie w 6 miesiącu oraz
 - rozkładów krzywych przeżycia w subpopulacjach chorych, które uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie w 6 miesiącu po leczeniu schematem EPd i Pd,
- powyższe przybliżenie wydaje się być optymalnym podejściem analitycznym.

Tym samym zmiana zapisów kryteriów przerywania leczenia nie będzie istotnie wpływać na zakres raportu HTA i oszacowania analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet.

Tab. 68. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies., Dimopoulos 2018) - ramię EPd.

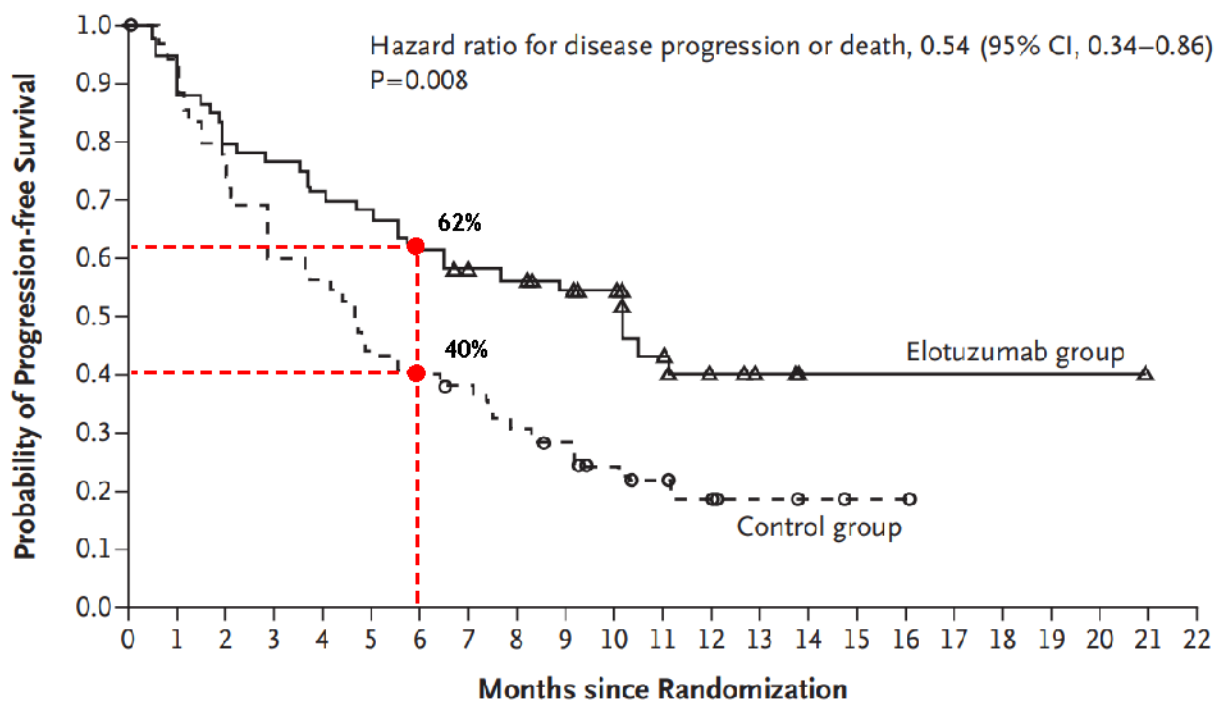
Punkt końcowy	Ramię EPd (N= 60), n (%)	Dane zagregowane	Dane zagregowane, %		
Przekonująca odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i> , sCR)	2 (3)	odpowiedź częściowa lub większa (tj. współczynnik odpowiedzi obiektywnych [ang. <i>overall response rate</i> , ORR] stanowiący drugorzędowy punkt końcowy)	53		
Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> , CR)	3 (5)				
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i> , VGPR)	7 (12)				
Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> , PR),	20 (33)				
Mniejsza odpowiedź (ang. <i>minor response</i>),	4 (7)			brak co najmniej odpowiedzi częściowej	40
Choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>),	13 (22)				
Choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i>),	7 (12)				
Nie oceniono	4 (7)				

Tab. 69. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies., Dimopoulos 2018) - ramię Pd.

Punkt końcowy	Ramię Pd (N= 57), n (%)	Dane zagregowane	Dane zagregowane, %
Przekonująca odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i> , sCR)	0	odpowiedź częściowa lub większa (tj. współczynnik odpowiedzi obiektywnych [ang. <i>overall response rate</i> , ORR] stanowiący	26
Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> , CR)	1 (2)		
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	4 (7)		

Punkt końcowy	Ramię Pd (N= 57), n (%)	Dane zagregowane	Dane zagregowane, %
(ang. <i>very good partial response</i> , VGPR)		drugorzędowy punkt końcowy)	
Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> , PR),	10 (18)		
Mniejsza odpowiedź (ang. <i>minor response</i>),	8 (14)	brak co najmniej odpowiedzi częściowej	58
Choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>),	16 (28)		
Choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i>),	9 (16)		
Nie oceniono	9 (16)		

Rys. 15. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ITT (tj. u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; analiza Kaplana-Meiera; Dimopoulos 2018).



Ocenę stosowania EPd vs Pd w badaniu ELOQUENT-3 przedstawiono w publikacji pełnotekstowej (i części doniesień konferencyjnych) dla daty odcięcia lutego 2018 r. (minimalny okres obserwacji 9,1 mies.) oraz w ramach części doniesień konferencyjnych (dwa abstrakty Dimopoulos 2019) dla daty odcięcia 29.11.2018 r. (minimalny okres obserwacji 18,3 mies.; analiza niezaplanowana w protokole). W analizie ekonomicznej data odcięcia danych z badania ELOQUENT-3 to listopad 2018 dla skuteczności (dane wewnętrzne Wnioskodawcy) i luty 2018 r. dla bezpieczeństwa (Dimopoulos 2018). Wyniki dla PFS są już wynikami końcowymi, jednakże nie osiągnięto dojrzałości danych w odniesieniu do OS. Końcowa analiza OS została zaplanowana po 78 zgonach. Ograniczeniem analizy jest zatem brak dojrzałości danych dla OS (w przypadku daty odcięcia z listopada 2018 r. dojrzałość

danych wyniosła ponad 60%), jednakże należy zauważyć, że już wstępny wynik HR dla OS z lutego 2018 r. (dojrzałość danych 40%) wskazywał na korzystny trend dla EPd vs Pd, a wyniki z przedłużonej obserwacji, tj. z listopada 2018 r., wskazują już na istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu dla EPd vs Pd o ok. 50%.

W analizie podstawowej przyjęto rozkłady z najlepszym dopasowaniem statystycznym dla modelowania PFS i OS oraz TTD w horyzoncie czasowym analizy.

Użyteczności stanów zdrowia przypisano na podstawie badania ELOQUENT-3 (EQ-5D-5L z zastosowaniem polskich tariff użytkowych). W analizie podstawowej przyjęto **wartości użyteczności dla stanów zdrowia przed i po progresji specyficzne dla zastosowanego schematu leczenia** w badaniu ELOQUENT-3 (ponieważ wyliczenia przeprowadzone przez twórców modelu dla użyteczności z uwzględnieniem tariff polskich wskazują na istotną statystycznie różnicę między EPd i Pd), a w analizie wrażliwości wartości użyteczności wykorzystujące populację ogólną z badania ELOQUENT-3, tj. bez podziału na leczenie EPd i Pd (założenie konserwatywne). Ponadto do analizy wrażliwości przyjęto również wartości użyteczności wyjściowej (tabela 13 w AE Kyprolis 2019) z analizy ekonomicznej dla Kd ze Zlecenia nr 166 z 2019 r. dla produktu leczniczego Kyprolis. Dokonano również systematycznego przeglądu literatury w celu uzyskania alternatywnych wartości użyteczności stanu zdrowia dla stanów zdrowia przed i po progresji, jednakże uznano, że wśród włączonych badań nie ma odpowiednich wartości użyteczności do zastosowania w niniejszej analizie. Spadki użyteczności w związku z wystąpieniem danego zdarzenia niepożądanego przyjęto zgodnie z pierwotnymi autorami modelu w oparciu o dane literaturowe. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości badano wpływ braku uwzględnienia spadków użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych na wyniki analizy.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dla pomalidomidu oraz karfilzomibu i daratumumabu przyjęto do analizy rzeczywiste ceny leków w oparciu odpowiednio o dane Wnioskodawcy dla pomalidomidu oraz o przetargi publiczne dla karfilzomibu i daratumumabu. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Średnia masa ciała (potrzebna do obliczenia dawki elotuzumabu i daratumumabu) i średnia powierzchnia ciała (potrzebna do obliczenia dawki karfilzomibu i bortezomibu - dotyczy jedynie analizy minimalizacji kosztów) przyjęte w analizie podstawowej w oparciu o badanie ELOQUENT-3, zostały poddane analizie wrażliwości - alternatywne wartości przyjęto w oparciu o Zlecenie nr 36/2021 (AOTMiT BIP).

Koszty pozostałych leków przyjęto w oparciu o dane sprzedażowe za styczeń/marzec 2022 r. (Komunikaty DGL, Komunikaty DGL sprzedaż) albo w oparciu o oficjalne dane z listy leków refundowanych na lipiec-sierpień 2022 (Obwieszczenie MZ).

Strukturę leczenia po progresji (upraszczająco bez podziału na kolejne linie leczenia) oszacowano na podstawie [REDAKTOWANE] (patrz rozdz. 10.1, afiliacje zebrano w osobnym dokumencie; przyjęto upraszczające założenie, że skład terapii stosowanych po progresji jest taki sam dla wszystkich analizowanych terapii). Dla schematów wskazanych przez ankietowanych oszacowano miesięczne koszty zakupu i podania leków i monitorowania (dla uproszczenia pominięto koszty premedykacji i leczenia zdarzeń niepożądanych; założono, że skuteczność tych terapii ujęta jest już w przeżyciu całkowitym odpowiednich interwencji przed progresją zgodnie ze standardowym podejściem w modelach ekonomicznych). Ze względu na niepewność oszacowania koszty po progresji odchyłono o $\pm 20\%$ w ramach deterministycznej analizy wrażliwości (założenie arbitralne).

Dawkowanie leków w schemacie EPd i Pd przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Empliciti ChPL i Imnovid ChPL)/badania ELOQUENT-3 (Dimopoulos 2018) a dawkowanie leków w schemacie Kd i DVd - zgodnie z programem lekowym B.54. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10 C90.0) stanowiącym załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ). Deksametazon w schemacie Kd podawany jest doustnie lub dożylnie, jednakże a niniejszej analizie przyjęto upraszczająco (i konserwatywnie) podanie doustne deksametazonu. Bortezomib w schemacie DVd może być podawany podskórnie lub dożylnie - powyższym w analizie podstawowej niniejszej analizie przyjęto, że bortezomib podawany jest tylko podskórnie (założenie przyjęte w oparciu o zapisy w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz) z 2021 r.; opis w rozdz. 5.4.6.2), a w analizie wrażliwości przyjęto równy udział podania podskórnego i dożylnego (założenie arbitralne). Dawkowanie leków po progresji przyjęto w oparciu o wytyczne PGSz z 2021 r. lub na podstawie rekomendowanych schematów terapeutycznych przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT).

Koszty podania leków w programie lekowym przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 71/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczy pomalidomidu i elotuzumabu oraz karfilzomibu i daratumumabu; Zarządzenia Prezesa NFZ). Koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu wynosi 108,16 PLN (przyjęto, że dotyczy on wydania leku stosowanego doustnie na 6 mies.; NFZ rozliczanie), a koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lub hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu wynosi 486,72 PLN (przyjęto, że dotyczy podania dożylnego).

Koszty podania leków z katalogu chemioterapii przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ). Koszt podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii wynosi 181,00 PLN (przyjęto, że dotyczy on wydania leku stosowanego doustnie na 6 mies.; NFZ rozliczanie), koszt kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii wynosi 313,00 PLN (przyjęto, że dotyczy podania podskórnego) a koszt hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków wynosi 390,00 PLN (przyjęto, że dotyczy podania dożylnego).

W przypadku leków z katalogu A1 podawanych drogą doustną założono brak kosztu podania leku (leki te przepisywane są przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej, w związku z czym ich podanie/wydanie nie generuje dodatkowych kosztów).

Koszty monitorowania terapii przyjęto jak dla diagnostyki w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego w oparciu o katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych wg Zarządzenia nr 71/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ). W związku z tym, że koszty monitorowania mają niewielki wpływ na wyniki analizy (po ich wyzerowaniu wyniki analizy zmieniają się nieznacznie) dla uproszczenia przyjęto, że koszty te dotyczą monitorowania przed progresją w ramach leczenia aktywnego przed progresją i po jego zakończeniu (patrz rozdz. 5.4.3.3) oraz leczenia po progresji. Ponadto koszty monitorowania stanowią przedmiot deterministycznej analizy wrażliwości (zmiana kosztów o $\pm 20\%$).

Koszty prewencji zdarzeń kosztnych oszacowano w oparciu o wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. (stosowane leczenie; PGSz 2021), dane sprzedażowe NFZ (koszty leków; Komunikaty DGL) oraz wyceny hospitalizacji według Zarządzeń Prezesa NFZ (Zarządzenie nr 41/2022/DSOZ i Zarządzenie nr 44/2022/DGL). W ramach analizy wrażliwości pominięto koszty prewencji zdarzeń kosztnych. Koszty premedykacji pominięto, co stanowi założenie upraszczające.

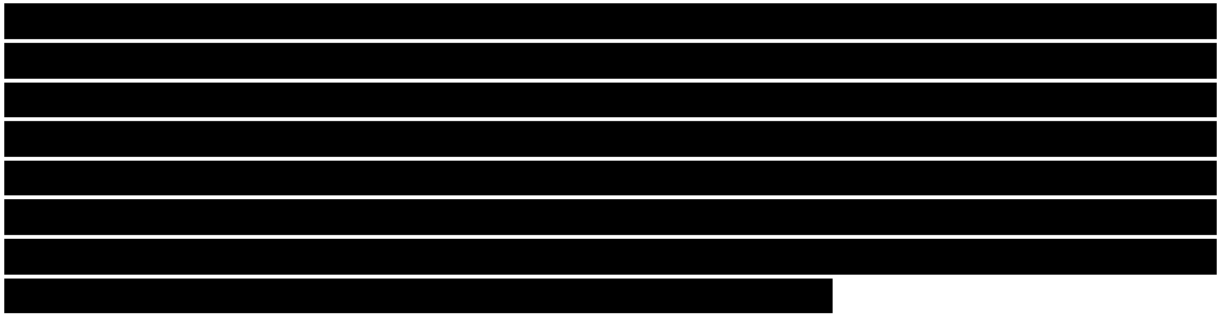
Odsetki zdarzeń niepożądanych uwzględniono w modelu na podstawie zgłoszonej liczby wystąpień każdego zdarzenia i średniego czasu trwania aktywnego leczenia pacjentów według danych z badania ELOQUNT-3. Koszty jednostkowe ZN przypisano w oparciu o wcześniejsze wnioski złożone do AOTMiT w opornym lub nawrotowym szpiczaku plazmocytoowym (z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych według Głównego Urzędu Statystycznego; AOTMiT BIP, GUS inflacja). W ramach analizy wrażliwości pominięto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszt opieki terminalnej przyjęto w oparciu o Zlecenie nr 246/2020 (AOTMiT BIP). W ramach analizy wrażliwości pominięto koszty opieki końca życia.

W celu obliczenia ilorazu wyników zdrowotnych do kosztów Kd/Dvd w ramach analizy minimalizacji kosztów, ze względu na brak możliwości wykazania przewagi którejkolwiek z analizowanych technologii lekowych, tj. EPd i Kd/Dvd, nad inną, w założono efekt zdrowotny dla Kd i Dvd taki jak wynik QALY oszacowany w analizie użyteczności-kosztów (porównanie EPd z Pd) dla EPd. Należy jednocześnie podkreślić, że oszacowanie efektu zdrowotnego i ewentualny błąd tego oszacowania nie wpływa na wnioskowanie, szczególnie w zakresie kalkulacji ceny progowej (patrz rozdz. 5.8).

Stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w porównaniu z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) związane jest z większą długością życia i lat życia w pełnym zdrowiu, zarówno przed progresją jak i po progresji, powodując odsunięcie w czasie momentu progresji i wydłużenie przeżycia całkowitego.

W populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytoowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, zastosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z Pd pozwala na wydłużenie życia [REDAKTOWANE] w pełnym zdrowiu w porównaniu z samym Pd. Jednocześnie stosowanie EPd w porównaniu z Pd generuje w horyzoncie dożywotnym wydatki wyższe o [REDAKTOWANE]



Nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz raportów HTA dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozy w celu porównania wyników z niniejszą analizą.

8 Wyniki końcowe

EPd vs Pd

- Leczenie EPd trwa [REDACTED]
- Stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w porównaniu z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) związane jest z większą długością życia i lat życia w pełnym zdrowiu, zarówno przed progresją jak i po progresji, powodując odsunięcie w czasie momentu progresji i wydłużenie przeżycia całkowitego.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla wariantu:

[REDACTED]

- Leczenie EPd pozwala na osiągnięcie [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- Podsumowując, w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, zastosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z Pd pozwala na wydłużenie życia o [REDACTED] [REDACTED] pełnym zdrowiu w porównaniu z samym Pd. Jednocześnie stosowanie EPd w porównaniu z Pd generuje w horyzoncie dożywotnim wydatki [REDACTED]
- Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu Pd przez EPd wynosi [REDACTED] Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu Pd przez EPd wynosi [REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED] (tj. 166 758 PLN/QALY). Jednakże należy mieć na uwadze, że stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z Pd w porównaniu z samym Pd w nawrotowym i opornym szpiczaku plazmocytowym wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o 70% (oraz o prawie 80% w pełnym zdrowiu), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

- Leczenie EPd pozwala na osiągnięcie [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Podsumowując, w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, zastosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z Pd pozwala na wydłużenie życia [REDACTED] życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z samym Pd. Jednocześnie stosowanie EPd w porównaniu z Pd generuje w horyzoncie dożywotnim wydatki [REDACTED]

- Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu Pd przez EPd wynosi [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu Pd przez EPd wynosi [REDACTED]
- [REDACTED] Jednakże należy mieć na uwadze, że stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z Pd w porównaniu z samym Pd w nawrotowym i opornym szpiczaku plazmocytozym wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o 70% (oraz o prawie 80% w pełnym zdrowiu), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

EPd vs Kd

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla wariantu:

[Redacted text block]

- Jedyne koszty różnicujące EPd o Kd to koszty nabycia i podania leków przed progresją.
- Koszty zakupu leków w schematach EPd i Kd są dużo większe od kosztów podań i stanowią główną składową kosztów łącznych dla tych schematów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- Jedyne koszty różnicujące EPd o Kd to koszty nabycia i podania leków przed progresją.
- Koszty zakupu leków w schematach EPd i Kd są dużo większe od kosztów podań i stanowią główną składową kosztów łącznych dla tych schematów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

EPd vs DVd

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla wariantu:

[Redacted text block]

- Jedyne koszty różnicujące EPd o DVd to koszty nabycia i podania leków przed progresją.

- Koszty zakupu leków w schematach EPd i DVd są dużo większe od kosztów podań i stanowią główną składową kosztów łącznych dla tych schematów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- Jedyne koszty różnicujące EPd o DVd to koszty nabycia i podania leków przed progresją.
- Koszty zakupu leków w schematach EPd i DVd są dużo większe od kosztów podań i stanowią główną składową kosztów łącznych dla tych schematów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

9 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania elotuzumabu (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotnego i opornego szpiczaka plazmocytego (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (komparator główny; Pd) oraz z karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) i daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd; komparatory dodatkowe).

Dla porównania opłacalności stosowania EPd z Pd zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania EPd w porównaniu z Pd (patrz Analiza kliniczna). Dla porównania opłacalności stosowania EPd z Kd i EPd z DVd zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów w związku z tym, iż na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych w ramach analizy klinicznej nie można stwierdzić przewagi schematu EPd nad Kd/DVd lub odwrotnie patrz Analiza kliniczna).

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich. Zastosowano model przeżycia podzielonego (PSM), inaczej pola powierzchni pod krzywą (AUC) z następującymi stanami: przed progresją choroby, po progresji choroby i zgon.

Skuteczność (przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, czas trwania leczenia), bezpieczeństwo, użyteczności i charakterystykę chorych w modelu oparto o wyniki wielośrodkowego, międzynarodowego, kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją, ELOQUENT-3, bezpośrednio porównującym stosowanie EPd z Pd w docelowej populacji.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i świadczeniobiorcy.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim.

Uwzględniono dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne).

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych, a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego [REDAKTOWANO] zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytoowego, wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej, zleceń dotyczących leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego złożonych do AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

[REDAKTOWANO]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. W przypadku analizy kosztów-użyteczności (tj. dla EPd vs Pd) dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 166 758 PLN/QALY. W przypadku analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono analizę progową, przy której koszty stosowania EPd są takie same jak koszty Kd/DVd.

Zgodnie z wynikami modelu leczenie elotuzumabem + Pd trwa [REDAKTOWANO] i powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużenie życia. W grupie EPd otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu z Pd, co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie elotuzumabu. Stosowanie elotuzumabu w dodaniu do Pd powodowało uzyskanie w porównaniu z samym Pd większej liczby lat [REDAKTOWANO] i lat życia w pełnym zdrowiu [REDAKTOWANO] przy kosztach wyższych o [REDAKTOWANO]; perspektywa łączna NFZ i pacjenta ma znikomy wpływ na wyniki analizy). Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDAKTOWANO] a koszt dodatkowego roku życia - na poziomie [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Jednakże należy mieć na uwadze, że stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z Pd w porównaniu z samym Pd w nawrotowym i opornym szpiczaku plazmocytoowym wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o 70% (oraz o prawie 80% w pełnym zdrowiu), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

W przypadku porównania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem koszty całkowite stosowania EPd [REDAKTOWANO]; perspektywa łączna NFZ i pacjenta ma znikomy wpływ na wyniki analizy). Należy jednak pamiętać, że karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem refundowany jest w liniach 2-4 (z dodatkowymi ograniczeniami ze względu na stan zdrowia chorych) a nie 3+ jak EPd, stąd będzie w mniejszym stopniu zastępowany przez EPd niż Pd. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

W przypadku porównania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem koszty całkowite stosowania EPd [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] perspektywa łączna NFZ i pacjenta ma znikomy wpływ na wyniki analizy). Należy jednak pamiętać, że daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem refundowany jest w liniach 3-4 (we wskazaniu zbliżonym do EPd) a nie 3+ jak EPd, stąd będzie w mniejszym stopniu zastępowany przez EPd niż Pd [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Należy podkreślić, że zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużającej przeżycie chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

Ponadto, zgodnie z wytycznymi klinicznymi w odniesieniu do schematów dwulekowych **preferowane są schematy trójlekowe w związku z ich większą skutecznością** (ASCO/CCO 2019).

Zgodnie z zaleceniami PGSz 2021, obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać optymalnej sekwencji terapii. Wobec tego nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka. Zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki. Wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników takich jak stan biologiczny, wiek, choroby współistniejące, stosowane wcześniej leczenie w kontekście nie tylko skuteczności, ale także toksyczności oraz preferencje pacjenta (PGSz 2021). Leczenie skojarzone na bazie elotuzumabu stanowi nową opcję terapeutyczną i uzupełnia luki względem zalecanych schematów terapeutycznych.

10 Aneks

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted 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]

10.3 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano analiz ekonomicznych opłacalności leczenia elotuzumabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu do komparatora głównego (pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem) lub dodatkowego (karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem).

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ani do jednostki chorobowej ze względu na małą liczbę zapytań. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 01.07.2022. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ██████████

Kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdziale 5.5.1.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Kolejnym krokiem była ocena pełnych tekstów oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Nie zidentyfikowanych prac dotyczących analizowanego problemu. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Rys. 16 (QUOROM/PRISM).

Tab. 74. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 01.07.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	258 665
#2	Cost allocation [MH]	2 015
#3	Cost-benefit analysis [MH]	89 994
#4	Cost control [MH]	34 013
#5	Cost savings [MH]	12 589
#6	Cost of illness [MH]	32 141
#7	Cost sharing [MH]	4 716
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	258 665
#9	elotuzumab [NM]	163
#10	elotuzumab [tw]	361
#11	#9 OR #10	361
#11	#8 AND #11	4

Tab. 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 01.07.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	90 706
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	168 922
#3	'Cost of illness'/exp	20 549
#4	'Cost control'/exp	73 293
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 784
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	323 991
#7	elotuzumab/exp	1 541
#8	elotuzumab	1 638

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#9	#7 OR #8	1 638
#10	#6 AND #9	34
#11	#6 AND #9 AND [embase]/lim	34

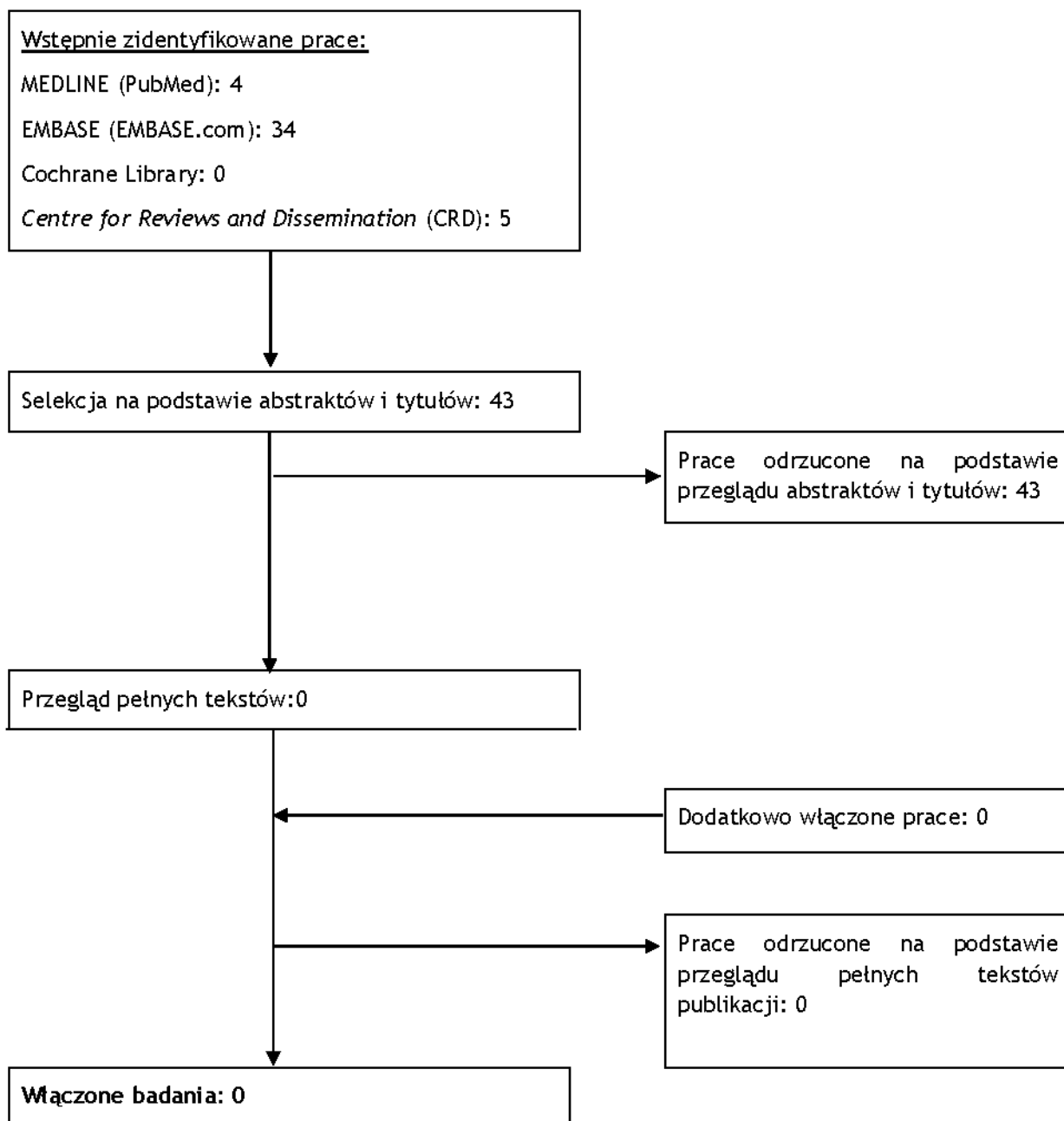
Tab. 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w systemie bazy *the Cochrane Library* z datą odcięcia 01.07.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	11 473
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	3
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	7 727
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	605
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	449
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	863
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	43
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	11 473
#9	elotuzumab	135
#13	#8 AND #9	0

Tab. 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 01.07.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	elotuzumab	5

Rys. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 78. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	-	-

Tab. 79. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
-	-	-

10.4 Przegląd systematyczny użyteczności

W lipcu ubiegłego roku opublikowany został przegląd systematyczny użyteczności w nowotworach hematologicznych, w tym w PCM/MM (Golicki 2020). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.” (Wytyczne AOTMiT).

W opracowaniu wtórnym Golicki 2020 przeprowadzono przegląd systematyczny wartości użyteczności stanu zdrowia (ang. *health state utility values*, HSUV) uzyskanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla pacjentów z nowotworami hematologicznymi. We wrześniu 2018 r. (dokładnie 18 września) przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz bazę danych publikacji EQ-5D na stronie EuroQol. Dodatkowe odniesienia pochodzą z recenzowanych artykułów. Włączono tylko badania przedstawiające wyniki dla wskaźnika EQ (ang. *EQ-Index*). Ze względu na niejednorodność zawartych publikacji, ograniczono się do opisowej syntezy znalezionych oryginalnych HSUV. Opracowania wtórne (tj. analizy ekonomiczne lub badania mapujące) były uwzględniane tylko wtedy, gdy cytowano w nich niepublikowane wyniki badań pierwotnych. Gdy w wielu badaniach przedstawiono dane z tej samej populacji pacjentów, uwzględniono tylko pierwszy artykuł (chyba że zgłoszone HSUV były różne, w którym to przypadku podawano wszystkie HSUV). Uwzględniono tylko opublikowane artykuły pełnotekstowe. Nie nałożono żadnych ograniczeń językowych (szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia patrz tabela 1 w publikacji). Pięćdziesiąt dziewięć badań (opisanych w 63 artykułach) spełniło kryteria włączenia. Dane od 21 635 respondentów dostarczyły 796 szacunków HSUV dla pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Zgodnie ze spisem badań włączonych do przeglądu Golicki 2020 (patrz tabela 2 w publikacji) dla szpiczaka plazmocytozowego włączono 18 badań, z czego 2 zaznaczono, że dotyczą konkretnie szpiczaka plazmocytozowego nawrotowego lub opornego (co stanowi kryterium włączenia do niniejszej analizy) – Song 2015 i Weisel 2015. Podsumowanie tych dwóch badań w oparciu o publikację Golicki 2020 zebrano w poniższej tabeli. W związku z tym, że w badaniu Weisel 2015 brak danych odnośnie liczebności populacji, w której oceniono użyteczności w momencie innym niż początek badania w analizowanych ramionach badania, nie uwzględniono jego wyników w niniejszej analizie. Ponadto przed progresją podano wybraną najlepszą wartość użyteczności. W badaniu Song 2015 wyniki dotyczą zmiany użyteczności w podziale na cykle wraz z podaniem liczebności populacji w kolejnych cyklach, a nie na stany PFS i PPS, stąd nie uwzględniono jego wyników w niniejszej analizie.

Diagram PRISMA i przyczyny wykluczenia badań dostępne są w publikacji Golicki 2020 (odpowiednio rycina 1 i tabela S5). Strategie wyszukiwania w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library przedstawiono w tabelach S1, S2 i S3 w publikacji Golicki 2020.

Tab. 80. Podsumowanie badań dotyczących użyteczności w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w oparciu o przegląd Golicki 2020.

Parametr	Song 2015	Weisel 2015
Kraj/region	Australia, Kanada, Europa, Rosja, USA	Australia, Kanada, Europa, Rosja, USA
Typ badania	RCT	RCT
Długość obserwacji, miesiące	8	brak danych
Populacja	z RRMM	z RRMM
Liczebność populacji, n	433	433
Wiek, lata	Mediana 64	Średnia 63,6 (SD 9,34)
Odsetek mężczyzn	59%	59%
Terapia	POM+LoDEX, HiDEX	POM+LoDEX, HiDEX
Metoda oceny użyteczności	UK TTO (3L)	UK TTO (3L)
Wyniki, średnia (SD)	Zmiana użyteczności HiDEX cykl 2 -0,021, n=89 HiDEX cykl 2, średnia skorygowana -0,041, n=89 HiDEX cykl 3 -0,06, n=52 HiDEX cykl 3, średnia skorygowana -0,081, n=52 HiDEX cykl 4 -0,072, n=33 HiDEX cykl 4, średnia skorygowana -0,081, n=33 HiDEX cykl 5 -0,043, n=25 HiDEX cykl 5, średnia skorygowana -0,052, n=25 HiDEX cykl 6 -0,125, n=18 HiDEX cykl 6, średnia skorygowana -0,87, n=18 HiDEX cykl 7 -0,026, n=13 HiDEX cykl 8 -0,176, n=7 HiDEX cykl 9 -0,158, n=7 HiDEX cykl 10 -0,119, n=6 POM+LoDEX cykl 2 -0,031, n=198 POM+LoDEX cykl 2, średnia skorygowana -0,035, n=198 POM+LoDEX cykl 3 0,008, n=167 POM+LoDEX cykl 3, średnia skorygowana 0,003, n=167	Wartość użyteczności HiDEX wartość początkowa 0,568, n=128 HiDEX wartość najlepsza przed progresją choroby 0,61, n=bd HiDEX progresja choroby 0,5, n=bd POM+LoDEX wartość początkowa 0,742, n=263 POM+LoDEX wartość najlepsza przed progresją choroby 0,5, n=bd POM+LoDEX progresja choroby 0,519 (0,36), n=bd

Parametr	Song 2015	Weisel 2015
	POM+LoDEX cykl 4 0,038, n=146	
	POM+LoDEX cykl 4, średnia skorygowana 0,021, n=146	
	POM+LoDEX cykl 5 0,007, n=125	
	POM+LoDEX cykl 5, średnia skorygowana -0,01, n=125	
	POM+LoDEX cykl 6 0,025, n=108	
	POM+LoDEX cykl 6, średnia skorygowana 0,007, n=108	
	POM+LoDEX cykl 7 0,085, n=93	
	POM+LoDEX cykl 8 0,094, n=80	
	POM+LoDEX cykl 9 0,062, n=62	
	POM+LoDEX cykl 10 0,042, n=49	

HiDEX - deksametazon w wysokich dawkach; LoDEX - deksametazon w niskich dawkach; n - liczebność populacji; RRMM - nawrotowy lub oporny szpiczak plazmocytowy (ang. *relapsed or refractory multiple myeloma*); UK TTO (3L) - użyteczności wg taryf dla Wielkiej Brytanii dla EQ-5D-3L uzyskane z wykorzystaniem metody handlowania czasem (ang. *time trade-off*).

Dodatkowo zaktualizowano wyszukiwanie z publikacji Golicki 2020 w bazie PubMed¹⁰ (z datą odcięcia 01.07.2022 r.) pod kątem PCM/MM z modyfikacją strategii o zawężenie odnośnie odpornej lub nawrotowej postaci choroby – strategię przedstawiono w Tab. 82. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji otrzymano 7 trafień po dacie odcięcia przeglądu Golicki 2020. Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Włączono tylko badania dedykowane RRMM przedstawiające wyniki dla wskaźnika EQ (ang. *EQ-Index*).¹¹ Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [redacted] Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na Rys. 17.

¹⁰ Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. systematyczny przegląd w zakresie użyteczności (Aneks 2. Użyteczności w wytycznych) „powinien obejmować zdefiniowanie kryteriów włączenia i wyłączenia publikacji oraz przeszukanie przynajmniej jednej bazy informacji medycznej spośród MEDLINE i EMBASE.” (Wytyczne AOTMiT). Minimalne wymagania MZ nie precyzują liczby przeglądanych baz: „przegląd systematyczny - badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.” (Rozporządzenie MZ 2021). W związku z powyższym nie uzupełniono przeglądu o inne bazy.

¹¹ Kryteria włączenia do przeglądu to: 1) badania przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, bez względu na wcześniejszy schemat leczenia; 2) badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D (indeks użyteczności, nie wizualna skala analogowa); 3) publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim. Kryteria wykluczenia z przeglądu to: 1) badania przeprowadzone w specyficznych subpopulacjach pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym; 2) brak wartości użyteczności w publikacji dla opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocykowego; 3) abstrakty konferencyjne; 4) publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Poza badaniami włączonymi na podstawie przeglądu Golicki 2020, czyli Song 2015 i Weisel 2015 opisanymi powyżej, włączono 4 badania opublikowane po dacie odcięcia Golicki 2020 – Moreau 2019, Weisel 2020, Kamal 2020 i Delforge 2022. W związku z tym, że nie pokazują one zestawu wartości użyteczności przed progresją i po progresji nie zostały wykorzystane w niniejszej analizie.

Tab. 81. Podsumowanie badań dotyczących użyteczności w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w oparciu o przegląd Golicki 2020.

Parametr	Moreau 2019	Weisel 2020 (OPTIMISM)	Kamal 2020 (A.R.R.O.W.)	Delforge 2022 (KarMMa)
Kraj/region	Australia i Nowa Zelandia, Kanada, Europa, Azja, USA	USA, Portoryko, Austria, Kanada, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Irlandia, Izrael, Japonia, Holandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Rosja, Hiszpania, Szwecja, UK, Turcja i Włochy [^]	USA (1 ośrodek)	24 ośrodki (USA, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Hiszpania) ^{***}
Typ badania	RCT	RCT	badanie przekrojowe	interwencyjne jednoramienne
Długość obserwacji, miesiące	brak danych	mediana czasu obserwacji: 15,9 miesiąca [^]	do 3	≥ 12
Populacja	z RRMM [*]	z RRMM ^{^^}	z RRMM	z RRMM
Liczebność populacji, n	469	559 (w tym 281 w ramieniu PVd i 278 w ramieniu Vd)	141 ^{**}	126 włączonych do analizy jakości życia (ze 128)
Wiek, lata	Mediana 66	Mediana 67 w PVd i 68 w Vd [^]	brak danych	brak danych
Odsetek mężczyzn	55%	54%	65%	brak danych
Terapia	Kd raz w tygodniu 70 mg/m ² , Kd dwa razy w tygodniu 27 mg/m ²	PVd (P 4mg; V 1,3 mg/m ² ; d 20 mg) Vd (V 1,3 mg/m ² ; d 20 mg) ^{^^^}	różne	idecabtagene vicleucel
Metoda oceny użyteczności	EQ-5D-5L	EQ-5D-3L	EQ-5D-5L	EQ-5D-5L HUI (ponadto EQ-5D-VAS, QLQ-C30, QLQ-MY20)
Wyniki, średnia (SD)	Kd raz w tygodniu 0,768 (0,196), N=235 Kd dwa razy w tygodniu 0,769	Przed leczeniem w grupie PVd 0,71 (0,30), Pd 0,73 (0,28), łącznie 0,72 (0,29)	0,81 (0,15), N=140	wartość początkowa wg EQ-5D-5L HUI (tj. przed leczeniem), 0,67, N=126

Parametr	Moreau 2019	Weisel 2020 (OPTIMISMM)	Kamal 2020 (A.R.R.O.W.)	Delforge 2022 (KarMMA)
	(0,213), N=235			

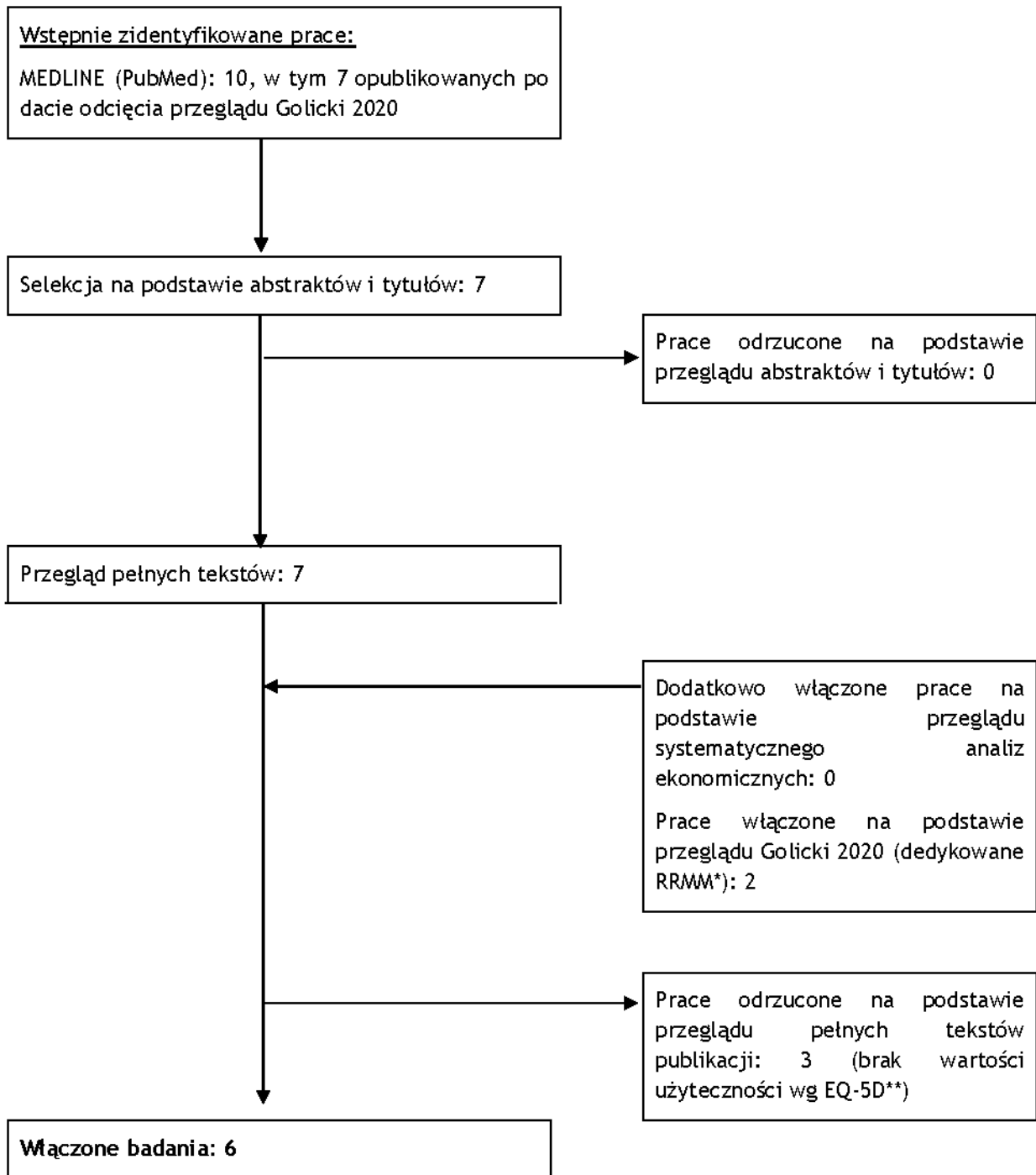
EQ-5D-5L - kwestionariusz *EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels*; Kd - karfilizomib + deksametazon; * u których stosowano uprzednio dwa lub trzy schematy leczenia, w tym inhibitorem proteasomu i lekiem immunomodulującym. Wśród pacjentów włączonych do badania 99% pacjentów leczonych było wcześniej bortezomibem, 84% lenalidomidem i 50% talidomidem. Opornych na leczenie bortezomibem było w badaniu 42%, a na leczenie lenalidomidem - 74%; ** do tego choroby z PCM jako kontrola (N=43); *** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03361748>; ^wg publikacji głównej z badania OPTIMISMM (Richardson 2019); ^^ w tym 35%, 41% i 24% leczonych wcześniej odpowiednio 1, 2 i 3 liniami terapii; 30% opornych na LEN i 28% wcześniej leczonych BOR; ^^^ bortezomib: w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, podawano dożylnie w 1, 4, 8 i 11 dniu w cyklach od 1 do 8 oraz w 1 i 8 dniu w cyklu 9 i kolejnych; deksametazon: doustnie w dawce 20 mg w przypadku pacjentów w wieku ≤75 lat lub 10 mg w przypadku pacjentów w wieku >75 lat, w dniach: 1,2,4,5,8,9,11 i 12 w cyklach od 1 do 8 i w dniach: 1, 2, 8, 9 w cyklu 9 i kolejnych; pomalidomid: doustnie w dawce 4 mg w dniach od 1 do 14 w każdym cyklu 21-dniowym.

Tab. 82. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 01.07.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	('eq5d' OR 'eq 5d' OR 'eq-5d' OR 'eq5d3l' OR 'eq 5d 3l' OR 'eq-5d-3l' OR 'eq5d5l' OR 'eq 5d 5l' OR 'eq-5d-5l' OR 'eq5dy' OR 'eq 5d y' OR 'eq-5d-y' OR 'euroqol' OR 'euro qol' OR 'eq-vas' OR 'eq vas' OR 'eqvas')	14 981
#2	'Multiple Myeloma' [Mesh]	45 656
#3	relapsed or refractory	817 526
#4	#1 AND #2 AND #3	10
#5	#4 Filters: from 2018/9/18 - 3000/12/12*	7

* tj. opublikowane po dacie odcięcia przeglądu Golicki 2020.

Rys. 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze szpiczakiem mnogim (diagram QUORUM/PRISMA).



RRMM - nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi (ang. *relapsed or refractory multiple myeloma*); * nie analizowano badań niededykowanych RRMM; ** przedstawiono jedynie wyniki porównania pomiędzy terapiami w postaci hazardu względnego (1) lub wyniki EQ-5D-5L VAS (2).

Tab. 83. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Spośród publikacji włączonych do Golicki 2020		
1	Song 2015	Song KW, Dimopoulos MA, Weisel KC, et al. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. <i>Haematologica</i> . 2015;100:e63-e67.
2	Weisel 2015	Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, et al. Pomalidomide and low-dose dexamethasone improves health-related quality of life and prolongs time to worsening in relapsed/refractory patients with multiple myeloma enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2015;15:519-530.
Aktualizacja przeglądu		
3	Moreau 2019	Moreau P, Kumar S, Boccia R, et al. Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 7 mg/m ² vs. twice-weekly 27 mg/m ² carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study), <i>Leukemia</i> 2019, May 15.
4	Weisel 2020	Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, et al. Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2020 Aug;61(8):1850-1859. doi: 10.1080/10428194.2020.1747066. Epub 2020 Apr 9.
5	Kamal 2020	Kamal M, Wang XS, Shi Q, et al. Symptom burden and its functional impact in patients with "symptomatic" relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Support Care Cancer</i> . 2021 Jan;29(1):467-475. doi: 10.1007/s00520-020-05493-y. Epub 2020 May 11.
6	Delforge 2022	Delforge M, et al. Health-related quality of life with idcabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. <i>Blood Adv</i> . 2022 Feb 22;6(4):1309-1318. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005913.

Tab. 84. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Weisel K, Ludwig H, Rieth A, et al. Health-related quality of life of carfilzomib- and daratumumab-based therapies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, based on German benefit assessment data. <i>Qual Life Res.</i> 2020 Jan;29(1):69-79. doi: 10.1007/s11136-019-02307-5. Epub 2019 Sep 24.	brak wartości użyteczności wg EQ-5D*
2	Plesner T, et al. Health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: treatment with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in the phase 3 POLLUX trial. <i>Br J Haematol.</i> 2021 Jul;194(1):132-139. doi: 10.1111/bjh.17435. Epub 2021 Apr 6.	brak wartości użyteczności wg EQ-5D (indeksu użyteczności)**
3	Hungria V, et al. Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. <i>Br J Haematol.</i> 2021 May;193(3):561-569. doi: 10.1111/bjh.17321. Epub 2021 Feb 8.	brak wartości użyteczności wg EQ-5D (indeksu użyteczności)**

* przedstawiono jedynie wyniki porównania pomiędzy terapiami w postaci hazardu względnego; ** wartości w wizualnej skali analogowej są w niewłaściwej skali do zastosowania jako wartości użyteczności w modelu.

10.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 85. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	6.1.1, 6.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	6.1.2, 6.2.2	Tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	5.5.1, 10.3	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	6.1.1, 6.1.2 (EPd vs Pd), 6.2.1 i 6.2.4 (EPd vs Kd)	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	6.1.1, 6.1.2 (EPd vs Pd), 6.2.1 (EPd vs Kd)	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	6.1.1, 6.1.2 (EPd vs Pd), 6.2.4 (EPd vs Kd)	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	6.1.1, 6.1.2	dotyczy EPd vs Pd
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	6.1.1, 6.1.2	dotyczy EPd vs Pd
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	6.1.4	dotyczy EPd vs Pd
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	5.4.3, 5.4.4, 5.4.5, 5.4.6, 5.4.8, 5.6	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	5.1, 5.2, 5.3, 5.4.1, 5.4.3, 5.4.4, 5.4.5, 5.4.6, 5.4.7, 5.4.8, 5.6, 5.7	Tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy	tak
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	6.2.1, 6.2.2	tak
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	6.2.3	tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	6.1, 6.2	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	6.1, 6.2	tak
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	6.2.4	tak
	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	6.2.4	tak
	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt. powyżej	6.2.4	tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5.4.7, 6.1.2, 6.2.2	Nie dotyczy
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	5.4.5, 10.4	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	5.6	kreślono wartości alternatywne niepewnych parametrów
	uzasadnienie zakresów zmienności,	5.6	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	6.1.2, 6.2.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	5.2, 5.6, 6.1.1, 6.2.1	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	5.2, 5.6, 6.1.2, 6.2.2	w ramach analizy wrażliwości

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5.2	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	10.3, 10.4	tak
13	Ogólne adnotacje		
	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia	tak

Spis rysunków

Rys. 1. Struktura modelu.	23
Rys. 2. PFS - krzywe Kaplana-Meiera.	27
Rys. 3. PFS - wykres logarytmiczne skumulowanego ryzyka.....	28
Rys. 4. Reszty Schoenfelda dla PFS.	28
Rys. 5. Przeżycie wolne od progresji choroby - EPd i Pd.....	32
Rys. 6. OS - krzywe Kaplana-Meiera.	33
Rys. 7. OS - wykres logarytmiczny skumulowanego ryzyka.	34
Rys. 8. Reszty Schoenfelda dla OS.	34
Rys. 9. Przeżycie całkowite - EPd i Pd.	38
Rys. 10. TTD - krzywe Kaplana-Meiera.	39
Rys. 11. TTD - wykres logarytmiczny skumulowanego ryzyka.	40
Rys. 12. Reszty Schoenfelda dla TTD.	40
Rys. 13. Wizualne dopasowanie TTD dla EPd i Pd.....	42
Rys. 14. Walidacja zewnętrzna OS.	67
Rys. 1. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ITT (tj. u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; analiza Kaplana-Meiera; Dimopoulos 2018).....	102
Rys. 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (diagram QUORUM/PRISMA).	122
Rys. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze szpiczakiem mnogim (diagram QUORUM/PRISMA).....	128

Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.	12
.....	17
.....	17
Tab. 4. Charakterystyka kohorty populacji pacjentów uwzględniona w modelu.	24
Tab. 5. Typ modelu i specyfikacja.	26
Tab. 6. PFS - dokładność dopasowania dla zależnie dopasowanych modeli.	30
Tab. 7. OS - dokładność dopasowania dla zależnie dopasowanych modeli.	36
Tab. 8. TTD - dokładność dopasowania dla zależnie dopasowanych modeli (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).	41
Tab. 9. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (stopień ≥ 3 z $\geq 5\%$ częstością w ramieniu EPd lub Pd) w oparciu o badanie ELOQUENT-3.	43
Tab. 10. Czas trwania leczenia obserwowany w badaniu ELOQUENT-3.	43
Tab. 11. Miesięczne odsetki występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu*.	44
Tab. 12. Wartości użyteczności w analizie podstawowej.	44
Tab. 13. Wartości użyteczności w analizie wrażliwości - badanie ELOQUENT-3.	45
Tab. 14. Wartości użyteczności w analizie wrażliwości - analiza ekonomiczna dla Kyprolis.	45
Tab. 15. Spadki użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych.	46
Tab. 16. Ważone spadki użyteczności dla analizowanych ramion uwzględnione w modelu.	46
Tab. 17. Schemat dawkowania.	48
Tab. 18. Względna intensywność dawkowania przyjęta w modelu.	49
Tab. 19. Koszty leków refundowanych w ramach programów lekowych – elotuzumab, pomalidomid, karfilzomib, daratumumab. ^	50
Tab. 20. Koszt bortezomibu w zależności od wariantu analizy.*	50
Tab. 21. Koszty preparatów deksametazonu dostępnych w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ).	51
Tab. 22. Koszty preparatów deksametazonu dostępnych w ramach katalogu A1 (Obwieszczenie MZ, Komunikaty DGL sprzedaż).	52
Tab. 23. Koszty jednostkowe związane z nabyciem terapii.	54
Tab. 24. Koszty podania elotuzumabu, pomalidomidu, karfilzomibu, daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu.	56
Tab. 25. Koszty monitorowania.	57
Tab. 26. Premedykacja i prewencja uwzględnione w modelu.	58
Tab. 27. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych.	60
Tab. 28. Terapie stosowane po progresji.	60

Tab. 29. Dawkowanie leków stosowanych po progresji.	61
Tab. 30. Koszty jednostkowe leków stosowanych po progresji.....	62
Tab. 31. Koszty podania leków po progresji.	63
Tab. 32. Terapie stosowane po progresji.	63
Tab. 33. Koszty miesięczne terapii po progresji*.....	64
Tab. 34. Koszt opieki końca życia.	64
Tab. 35. Parametry modelu.	65
Tab. 36. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza kosztów-użyteczności (EPd vs Pd).	68
Tab. 37. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza minimalizacji kosztów (EPd vs Kd i EPd vs DVd).	70
Tab. 38. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.	71
Tab. 39. Wyniki zdrowotne przyjęte w analizie ilorazu kosztów i efektów.....	72
Tab. 40. Długość PFS, OS i TTD dla EPd w horyzoncie dożywotnim - analiza podstawowa.	74
Tab. 41. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.	74
Tab. 42. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.	75
Tab. 43. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.....	75
Tab. 44. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.....	76
Tab. 45. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.	76
Tab. 46. EPd vs Pd: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. [REDACTED]	78
Tab. 47. EPd vs Pd: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. [REDACTED]	79
Tab. 48. EPd vs Pd: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. [REDACTED]	80
Tab. 49. EPd vs Pd: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. [REDACTED]	82
Tab. 50. EPd vs Pd: wyniki analizy progowej. [REDACTED]	83
Tab. 51. EPd vs Pd: wyniki analizy progowej. [REDACTED]	84
Tab. 52. EPd vs Kd: wyniki analizy minimalizacji kosztów (PLN/pacjenta) – analiza podstawowa. [REDACTED]	85
Tab. 53. EPd vs Kd: wyniki analizy minimalizacji kosztów (PLN/pacjenta) – analiza podstawowa. [REDACTED]	86
Tab. 54. EPd vs Kd: wyniki analizy minimalizacji kosztów (PLN/pacjenta) - scenariusze analizy wrażliwości. [REDACTED]	86
Tab. 55. EPd vs Kd: wyniki analizy minimalizacji kosztów (PLN/pacjenta) - scenariusze analizy wrażliwości. [REDACTED]	87

Tab. 56. EPd vs Kd: wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza progowa w odniesieniu do ceny zbytu netto. [REDACTED]	88
Tab. 57. EPd vs Kd: wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza progowa w odniesieniu do ceny zbytu netto. [REDACTED]	88
Tab. 58. EPd vs Kd: wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza progowa w odniesieniu do urzędowej ceny zbytu. [REDACTED]	89
Tab. 59. EPd vs Kd: wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza progowa w odniesieniu do urzędowej ceny zbytu. [REDACTED]	89
Tab. 60. EPd vs DVd: wyniki analizy minimalizacji kosztów (PLN/pacjenta) – analiza podstawowa. [REDACTED]	90
Tab. 61. EPd vs DVd: wyniki analizy minimalizacji kosztów (PLN/pacjenta) – analiza podstawowa. [REDACTED]	91
Tab. 62. EPd vs DVd: wyniki analizy minimalizacji kosztów (PLN/pacjenta) - scenariusze analizy wrażliwości. [REDACTED]	92
Tab. 63. EPd vs DVd: wyniki analizy minimalizacji kosztów (PLN/pacjenta) - scenariusze analizy wrażliwości. [REDACTED]	92
Tab. 64. EPd vs DVd: wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza progowa w odniesieniu do ceny zbytu netto. [REDACTED]	93
Tab. 65. EPd vs DVd: wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza progowa w odniesieniu do ceny zbytu netto. [REDACTED]	93
Tab. 66. EPd vs DVd: wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza progowa w odniesieniu do urzędowej ceny zbytu. [REDACTED]	94
Tab. 67. EPd vs DVd: wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza progowa w odniesieniu do urzędowej ceny zbytu. [REDACTED]	94
Tab. 2. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies., Dimopoulos 2018) - ramię EPd.	101
Tab. 3. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies., Dimopoulos 2018) - ramię Pd.	101
[REDACTED]	118
[REDACTED]	119
[REDACTED]	119
[REDACTED]	119
Tab. 68. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 01.07.2022 r.	120
Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 01.07.2022 r.	120
Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia 01.07.2022 r.	121

Tab. 71. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> z datą odcięcia 01.07.2022 r.	121
Tab. 72. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	122
Tab. 73. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	123
Tab. 74. Podsumowanie badań dotyczących użyteczności w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w oparciu o przegląd Golicki 2020.	124
Tab. 75. Podsumowanie badań dotyczących użyteczności w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w oparciu o przegląd Golicki 2020.	126
Tab. 76. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 01.07.2022 r.	127
Tab. 77. Spis badań włączonych do przeglądu.....	129
Tab. 78. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	130
Tab. 79. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).	130

Bibliografia

- AE Darzalex** Analiza ekonomiczna do Zlecenia 80/2018: Darzalex, daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228; Darzalex, daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235, w ramach programu lekowego "Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)".
- Ailawadhi 2017** Aliawadhi, et al. Pomalidomide-dexamethasone in refractory multiple myeloma: long-term follow-up of a multi-cohort phase II clinical trial. *Leukemia* 2018;32:719-728.
- Analiza kliniczna** ██████████ Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT BiP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 04.07.2022 r.]
- AWA Darzalex** Analiza weryfikacyjna do Zlecenia 80/2018: Darzalex, daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228; Darzalex, daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235, w ramach programu lekowego "Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)"
- Bagust 2004** Bagust A, Haycox A, Boland A et al. Economic Evaluation of Bortezomib (VELCADE) for Relapsed and Refractory MM. *American Society of Hematology BLOOD -NEW YORK-*; 104, 11; 268.
- Briggs 2006** Briggs AH, Sculpher MJ, Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press, 2006.
- Brown 2013** Brown RE, Stern S, Dhanasiri S and Schey S. Lenalidomide for multiple myeloma: Cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *Eur J Health Econ*. 2013; 14:507-14.
- Dimopoluos 2018 (ELOQUENT-3)** Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2018 Nov 8;379(19):1811-1822. doi: 10.1056/NEJMoa1805762.
- ELOQUENT-2** ELOQUENT- 2, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01239797>.
- Empliciti ChPL** European Medicines Agency. Empliciti (elotuzumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 01.07.2022 r.]
- Gelber 1996** Gelber et al. A quality-adjusted time without symptoms or toxicity (q-twist) analysis of adjuvant radiation therapy and chemotherapy for resectable rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1039-45.

GUS inflacja	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Roczne wskaźniki makroekonomiczne. http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/ [dostęp: 01.07.2022 r.]
Harris 2014	Harris, S., Mamdani, M., Galbo-Jørgensen, C. B., Bøgelund, M., Gundgaard, J., & Groleau, D. (2014). The Effect of Hypoglycemia on Health-Related Quality of Life: Canadian Results from a Multinational Time Trade-off Survey. <i>Canadian Journal of Diabetes</i> , 38(1), 45-52.
Hornberger 2010	Hornberger J, Rickert J, Dhawan R et al. The cost-effectiveness of bortezomib in relapsed/refractory MM: Swedish perspective. <i>Eur J Haematol</i> . 2010 Dec; 85(6):484-91.
Imnovid ChPL	European Medicines Agency. Imnovid (pomalidomide). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/innovid-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 01.07.2022 r.]
Informator umowach NFZ	Informator o umowach NFZ, https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search [dostęp: 01.07.2022 r.]
Komunikaty DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ [dostęp: 01.07.2022 r.]
Komunikaty sprzedaż DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat o refundacji aptecznej / programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-marzec 2022, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ [dostęp: 30.06.2022 r.]
KRN	Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 01.07.2022 r.]
Launois 1996	Launois, R., Reboul-Marty, J., Henry, B., & Bonnetterre, J. (1996). A Cost-Utility Analysis of Second-Line Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer. <i>Pharmacoeconomics</i> , 10(5), 504-521.
Lloyd 2006	Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. <i>Br J Cancer</i> . 2006; 95(6):683-90.
Maciocia 2016	Maciocia et al. Real-world use of pomalidomide and dexamethasone in double refractory multiple myeloma suggests benefit in renal impairment and adverse genetics: a multi-centre UK experience. <i>Br J Haematol</i> . 2017 Mar;176(6):908-17.
Moreau 2018 (A.R.R.O.W.)	Moreau, P., M. V. Mateos, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> 2018;19(7):953-64.
NFZ rozliczanie	Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności Centrali, Programy lekowe a COVID-19. Komunikat dotyczący realizacji i rozliczania świadczeń w rodzaju Leczenie szpitalne - programy lekowe oraz Leczenie szpitalne - chemioterapia w związku z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ [dostęp: 03.03.2021 r.]
NICE DSU	Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. Available from http://www.nicedsu.org.uk .

- NICE TA171** National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal (STA) of lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy with bortezomib (partial review of TA171). 2013. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/GIDTAG452/documents/multiple-myeloma-lenalidomide-post-bortezomib-part-rev-ta171-evaluation-report2>. Accessed: 18 April 2016.
- NICE TA338** National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Pomalidomide for relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib (Technology appraisal guidance [TA338]). 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta338>
- NICE TA427** Nice Technology Appraisal Guidance (TA427) - Pomalidomide for multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib. Accessed from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta427>.
- NICE TA505** Nice Technology Appraisal Guidance (TA505) - Ixazomib with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma. Accessed from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta505>.
- NICE TA510** Nice Technology Appraisal Guidance (TA510) - Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma. Accessed from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta510>.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. , <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp 30.06.2022 r.].
- Obwieszczenie Prezesa GUS 2020** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2016-2018-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,7.html> [dostęp 23.08.2021 r.].
- Palumbo (CASTOR) 2016** Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038.
- PGSz 2021** Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Małkowski B, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2021. <https://hematoonkologia.pl/edukacja/news/id/4420-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytozy-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytozowych-na-rok-2021> [dostęp: 23.08.2021 r.]
- PRISMA** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- Przetargi publiczne** Postępowanie: D25M/251/N/1-1rj/22 Sukcesywne dostawy produktów leczniczych - substancji stosowanych w terapii onkologicznej. Dział Zamówień Publicznych. Szpitale Pomorskie Sp. z o.o., <https://platformazakupowa.pl/transakcja/565169> [dostęp: 01.07.2022 r.].
-

QUOROM	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999;354:1896-900.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523).
Wouters 2015	Wouters, O. J., Naci, H., & Samani, N. J. (2015). QALYs in cost-effectiveness analysis: an overview for cardiologists. Heart, 101(23), 1868-1873.
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 01.07.2022 r.]
ZIN 2017	ZiN assessment report of daratumumab. Accessed from https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/11/gvs-advies-oordruppels-bij-gehoorgangontsteking-otitis-externa/pakketadvies-daratumumab-darzalex-bij-multipel-myeloom .
Zlecenie 166/2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (IC10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna (dostęp 30.09.2020 r.).
Zlecenie 246/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.41.2020. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna (dostęp 31.03.2021 r.).