

Produkt leczniczy Sarclisa[®]
(izatuksymab) w skojarzeniu
z pomalidomidem i deksametazonem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nawrotowym lub opornym
szpiczakiem plazmocytowym,

Instytut Arcana
Ul. Plk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

– analiza wpływu na system ochrony
zdrowia

Kraków, maj 2022



SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY.....	3
INDEKS SKRÓTÓW.....	4
1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	8
1.1. CEL ANALIZY.....	8
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO SARCLISA®.....	8
1.3. UZASADNIENIE UTWORZENIA ODREBNEJ GRUPY LIMITOWEJ DLA PRODUKTU LECZNICZEGO SARCLISA®.....	9
1.4. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	9
1.4.1. Perspektywa.....	10
1.4.2. Horyzont czasowy.....	10
1.4.3. Źródła danych.....	10
1.4.4. Porównywane scenariusze.....	11
1.4.5. Dyskontowanie.....	11
1.5. OSZACOWANIE POPULACJI.....	11
1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	16
1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	16
1.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	17
1.6. UDZIAŁY W RYNKU.....	17
1.6.1. Scenariusz „istniejący”.....	18
1.6.2. Scenariusz „nowy”.....	20
1.7. DŁUGOŚĆ LECZENIA.....	23
1.8. KOSZTY.....	25
1.8.1. Koszt produktu leczniczego Sarclisa®.....	26
1.8.2. Koszty pomalidomidu.....	27
1.8.3. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w schematach leczenia.....	32
1.8.4. Koszty całkowite schematów leczenia.....	35
1.8.5. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków.....	38
1.8.6. Koszty diagnostyki i monitorowania.....	41
1.8.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	41
1.8.8. Kategoria „pozostałe schematy”.....	43
1.9. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	44
1.9.1. Zużycie zasobów.....	44
1.9.2. Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie szpiczaka mnogiego.....	45
1.9.3. Analiza podstawowa.....	45
1.9.4. Analiza wrażliwości.....	51
1.10. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH.....	56
1.11. DYSKUSJA I WNIOSKI KOŃCOWE.....	57
2. PIŚMIENICTWO.....	60
3. SPIS TABEL.....	63
4. SPIS RYSUNKÓW.....	65

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Sanofi-Aventis Sp. z o.o.	ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, https://www.sanofi.pl/
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Maj 2022 r.	

AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Metodyka analizy• Wyszukiwanie i analiza danych• Adaptacja modelu• Wykonanie obliczeń• Opracowanie dokumentu• Kontrola poprawności danych i obliczeń
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Koordynator prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BBd	Schemat bendamustyna + bortezomib + deksametazon
BOR, V	Bortezomib
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>Body Surface Area</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DAR, D	Daratumumab
DEX, d	Deksametazon
DVd	Schemat daratumumab + bortezomib + deksametazon
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – rewizja dziesiąta (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems</i>)
IRd	Schemat iksazomib + lenalidomid + deksametazon
Iza	Izatuksymab
IzaPd	Schemat izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KAR, K	Karfilzomib
Kd	Schemat karfilzomib + deksametazon
KRd	Schemat karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
LEN, R	Lenalidomid
mg	Miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PanoVd	Schemat panobinostat + bortezomib + deksametazon
PD	Progresja choroby (ang. <i>Progressive Disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparison</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)

POM, P	Pomalidomid
Pd	Schemat pomalidomid + deksametazon
PVd	Schemat pomalidomid + bortezomib + deksametazon
RCT	Badanie z grupą kontrolną i randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
Rd	Schemat lenalidomid + deksametazon
RDI	Średnia względna intensywność dawki (ang. <i>Relative dose intensity</i>)
RRMM	Nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi (ang. <i>relapsed or refractory multiple myeloma</i>)
RVd	Schemat lenalidomid + bortezomib + deksametazon
TTD	Czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)
USG	Badanie ultrasonograficzne
Vd	Schemat bortezomib + deksametazon
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (ang. *relapsed refractory multiple myeloma*, RRMM),

i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu” [36].

Metodyka i założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego. Oszacowano w niej koszty generowane w dwóch scenariuszach:

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Sarclisa® stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim nie podlega refundacji. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna, którą oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego [20].
- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy Sarclisa® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową.

Populacja docelowa w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

W oszacowaniach kosztów uwzględniono koszty substancji czynnych, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel*®.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi HTA [1] oraz Rozporządzeniem 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [41].

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Oszacowanie populacji przeprowadzono opierając się na źródłach danych bezpośrednio prezentujących polską praktykę kliniczną, takich jak baza Krajowego Rejestru Nowotworów [23], raport grupy roboczej przy NFZ [31] przedstawiający analizę świadczeń udzielonych w latach 2016–2018 pacjentom z rozpoznaniem w 2016 r. szpiczakiem plazmocytowym oraz wskazania ekspertów klinicznych [20-22].

Całkowite wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Sarclisa® w kolejnych latach wynoszą:

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Sarclisa® we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego jest związane ze wzrostem wydatków płatnika publicznego wynoszącym:

Wnioski końcowe

Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie terapii pozostaje dużym wyzwaniem, w związku z niekorzystnym rokowaniem i krótką oczekiwaną długością życia. Jest to grupa chorych mocno przeleczonych, dla których liczba możliwych do zastosowania terapii jest znacznie ograniczona.

Pomimo poprawy oczekiwanej długości życia osiągniętej dzięki nowym terapiom stosowanym we wcześniejszych liniach leczenia, rokowanie ulega skróceniu wraz z postępem choroby i jest szczególnie złe po drugim nawrocie. U prawie wszystkich pacjentów następuje progresja, a choroba nadal ewoluuje ze złośliwymi klonami komórek plazmatycznych, co powoduje coraz większą oporność na leczenie. Odsetek pacjentów reagujących na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi zmniejszają się po każdym nawrocie, tj. z każdą kolejną linią leczenia [53,54].

Oprócz złego rokowania, ograniczona dostępność nowoczesnych terapii sprawia, że decyzje dotyczące leczenia są w dalszym ciągu bardzo trudne. Dostęp do innowacyjnych leków w Polsce odbiega nie tylko od standardów przyjętych w krajach Europy Zachodniej, ale pozostaje także węższy dostęp w porównaniu do państw Europy Środkowo-Wschodniej [13].

Zmiana praktyki klinicznej związana z wprowadzeniem w ramach programu lekowego B.54 od marca 2022 roku lenalidomidu w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów [33] spowoduje stosowanie dostępnych obecnie nowoczesnych terapii, w tym schematów zawierających inhibitory proteasomów już od drugiej linii leczenia, co wpłynie na ograniczenie możliwych do zastosowania terapii w kolejnych liniach leczenia. Mimo wprowadzenia nowych terapii do programu lekowego liczba dostępnych innowacyjnych schematów trójlekowych pozostaje ograniczona, wciąż istnieje zatem niezaspokojona potrzeba kliniczna w populacji pacjentów,

Jednocześnie schemat IzaPd, który posiada udowodnioną skuteczność w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego w grupie chorych opornych na wcześniejsze leczenie immunomodulujące oraz leczenie z udziałem inhibitora proteasomów może być odpowiedzią na wskazaną niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Finansowanie izatuksymabu z środków płatnika publicznego zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych w populacji docelowej, umożliwiając skuteczne leczenie szpiczaka mnogiego schematem wielolekowym, zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (ang. *relapsed refractory multiple myeloma, RRMM*),

i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu” [36].

1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa®.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab)

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej	
Nazwa handlowa ¹	Sarclisa®	
Nazwa międzynarodowa ¹	izatuksymab	
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	Sarclisa® 100 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Sarclisa® 500 mg/25 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	Sarclisa® 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Każda fiolka zawiera 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu	Sarclisa® 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Każda fiolka zawiera 500 mg izatuksymabu w 25 ml koncentratu
DDD	Niezdefiniowane przez WHO	
Wnioskowane wskazanie	W leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu	
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego	
Cena zbytu netto [PLN] ¹		
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%) [PLN]		
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) [PLN]		
Czy lek stanowi podstawę limitu? ¹	Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Sarclisa® ²	
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Sarclisa® w ramach programu lekowego ³ .	
Wysokość limitu finansowania ¹ [PLN]		
Instrument dzielenia ryzyka (RSS) ¹	Opis proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka znajduje się w dokumentacji dołączonej do wniosku o refundację produktu Sarclisa®	

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej	
Cena zbytu netto z RSS ¹ [PLN]		
Instrument dzielenia ryzyka: cena hurtowa [PLN] ¹		

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Sarclisa®.

² Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Sarclisa® przedstawiono w rozdziale 1.3.

³ Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [33] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

1.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Sarclisa®

Izatuksymab nie podlega aktualnie finansowaniu ze środków publicznych w Polsce (nie figuruje w obowiązującym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [33]). Izatuksymab nie spełnia kryteriów kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej wskazanych w art. 15. ust. 2 Ustawy o refundacji [51]. Obecnie refundowany w ramach programu lekowego *Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)* [33] daratumumab, który podobnie jak izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciw antygenowi CD-38, posiada odmienny mechanizm działania [53].

Analiza efektywności klinicznej [14] wykazała istnienie efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem izatuksymabu

Dodatkowy efekt zdrowotny związany ze stosowaniem izatuksymabu w populacji pacjentów w odniesieniu do terapii Pd zgodnie z wynikami badania ICARIA-MM

W związku z powyższym wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Sarclisa® w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie się wiązało z utworzeniem nowej, odrębnej grupy limitowej. Równocześnie produkt leczniczy Sarclisa® opakowanie jednostkowe zawierające 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu stanie się podstawą limitu w nowej grupie.

1.4. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na budżet oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wynikające z refundacji dostępnego w ramach programu lekowego produktu leczniczego Sarclisa® w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [41] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości.

Obliczenia wykonano w modelu globalnym dedykowanym analizie wpływu na budżet, który został dostosowany do warunków polskich (arkusz kalkulacyjny programu MS Excel®, który został dołączony do wniosku refundacyjnego).

W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice między wartościami w nim przedstawionymi, a wartościami widocznymi w arkuszu kalkulacyjnym. Różnice te nie wpływają jednak na poprawność przeprowadzanych obliczeń oraz wnioskowanie.

W dalszych podrozdziałach przedstawiono szczegółowy opis metodyki przeprowadzenia analizy wpływu na budżet.

1.4.1. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na to, iż substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent). W ramach programu lekowego nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców, a koszt terapii, podania leków czy monitorowania pokrywa płatnik publiczny.

1.4.2. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii ze środków publicznych [1].

Niniejszą analizę przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego.

1.4.3. Źródła danych

W opracowaniu wykorzystano dane, których zastosowanie wiązać się będzie z najmniejszym błędem oszacowań. Polskie dane epidemiologiczne uzyskano na podstawie danych z rejestrów choroby (Krajowy Rejestr Nowotworów, bazy danych Narodowego Funduszu Zdrowia), a także w ramach konsultacji przeprowadzonych z ekspertami klinicznymi [20-22]. Dane dotyczące kosztów jednostkowych zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia MZ [33], Zarządzeń Prezesa NFZ [56], komunikatów DGL NFZ [18], wyników postępowań przetargowych w szpitalach oraz Sprawozdania z działalności NFZ za rok 2021 [44].

Zaletą wykorzystanych źródeł jest fakt, że odzwierciedlają one polskie warunki i praktykę kliniczną. Wszelkie niepewności testowano w ramach analizy wrażliwości.

1.4.4. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet oszacowano koszty generowane przez dwa scenariusze sytuacyjne:

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Sarclisa® stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim nie podlega refundacji. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna, którą oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego [20].
- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy Sarclisa® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, [redacted] Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową.

1.4.5. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [1].

1.5. Oszacowanie populacji

Oszacowanie wielkości populacji przeprowadzono wychodząc od liczby nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego w kolejnych latach, korygując następnie prognozowane dla lat 2024-2026 wartości odsetkiem pacjentów, którzy otrzymają leczenie aktywne oraz odsetkami leczonych w kolejnych liniach terapii.

Liczbę zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 raportowaną w ramach Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [23] przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 2. Zachorowania na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 na podstawie danych KRN [23]

Rok	Zachorowania – mężczyźni	Zachorowania – kobiety	Zachorowania łącznie
1999	373	456	829
2000	408	455	863
2001	409	484	893
2002	431	538	969
2003	466	540	1006
2004	529	593	1122
2005	601	604	1205
2006	533	602	1135
2007	513	607	1120
2008	559	613	1172
2009	503	629	1132
2010	570	677	1247

Rok	Zachorowania – mężczyźni	Zachorowania – kobiety	Zachorowania łącznie
2011	654	652	1306
2012	648	765	1413
2013	708	796	1504
2014	727	771	1498
2015	729	812	1541
2016	712	740	1452
2017	779	821	1600
2018	777	806	1 583
2019	808	905	1 713

Zgodnie z raportem grupy roboczej przy NFZ [31], faktyczna liczba nowo rozpoznanych pacjentów jest istotnie wyższa, niż prezentowana w bazach KRN - dane dla okresu 2014-2016 przedstawiono w kolejnej tabeli. Jako nowo rozpoznane zachorowania przyjęto chorych, dla których w danym roku oraz w dwóch kolejnych latach odnotowano udzielenie co najmniej dwóch świadczeń z powodu szpiczaka plazmocytozy (rozpoznanie główne wg ICD-10 C90 [wraz z rozszerzeniami] lub rozpoznanie główne Z51 wraz ze współistniejącym C90) i równocześnie nie stwierdzono udzielenia takich świadczeń w latach poprzednich.

Tabela 3. Liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem "Szpiczak mnogi" w latach 2014-2016 [31]

Rok	Liczba nowo rozpoznanych pacjentów
2014	2 340
2015	2 570
2016	2 580

Ponieważ w porównaniu z przedstawionymi powyżej danymi z realizacji świadczeń NFZ dane KRN wydają się być istotnie zaniżone, do oszacowania prognozowanej liczby zachorowań w latach 2017-2026 posłużono się danymi z raportu NFZ [31]. Dane te obejmują relatywnie krótki odcinek czasu, dlatego do ich ekstrapolacji zastosowano linię trendu, której współczynnik kierunkowy obliczono na podstawie danych KRN (lata 1999-2019; w jednym z wariantów analizy wrażliwości jako podstawę do obliczeń przyjęto krótszy okres obejmujący 10 ostatnich dostępnych lat z danymi tj. lata 2010-2019). Wynik prognozy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Prognozowana liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem "Szpiczak mnogi" w latach 2017-2026.

Rok	Prognozowana liczba nowo rozpoznanych pacjentów
2017	2 621
2018	2 663
2019	2 704
2020	2 746
2021	2 787
2022	2 829
2023	2 870
2024	2 912

Rok	Prognozowana liczba nowo rozpoznanych pacjentów
2025	2 953
2026	2 995

Wykres 1. Zapadalność na szpiczaka mnogiego w latach 2014-2016 oraz prognoza na lata 2020-2026



W celu oszacowania liczby nowo zdiagnozowanych chorych, którzy zostaną objęci leczeniem aktywnym ponownie odwołano się do wyników raportu grupy roboczej przy Narodowym Funduszu Zdrowia [31], zgodnie z którymi odsetek osób leczonych chemioterapią spośród nowo rozpoznanych pacjentów wyniósł:

- 55% w 2014 roku, biorąc pod uwagę leczenie otrzymane w latach 2014-2016,
- 57% w 2015 roku, biorąc pod uwagę leczenie otrzymane w latach 2015-2017,
- 60% w 2016 roku, biorąc pod uwagę leczenie otrzymane w latach 2016-2018.

do dalszych oszacowań przyjęto maksymalną wartość z przedziału wyznaczonego w omawianej publikacji, tj. 60% (w jednym z wariantów analizy wrażliwości liczbę aktywnie leczonych oszacowano przyjmując wartość minimalną, tj. 55%).

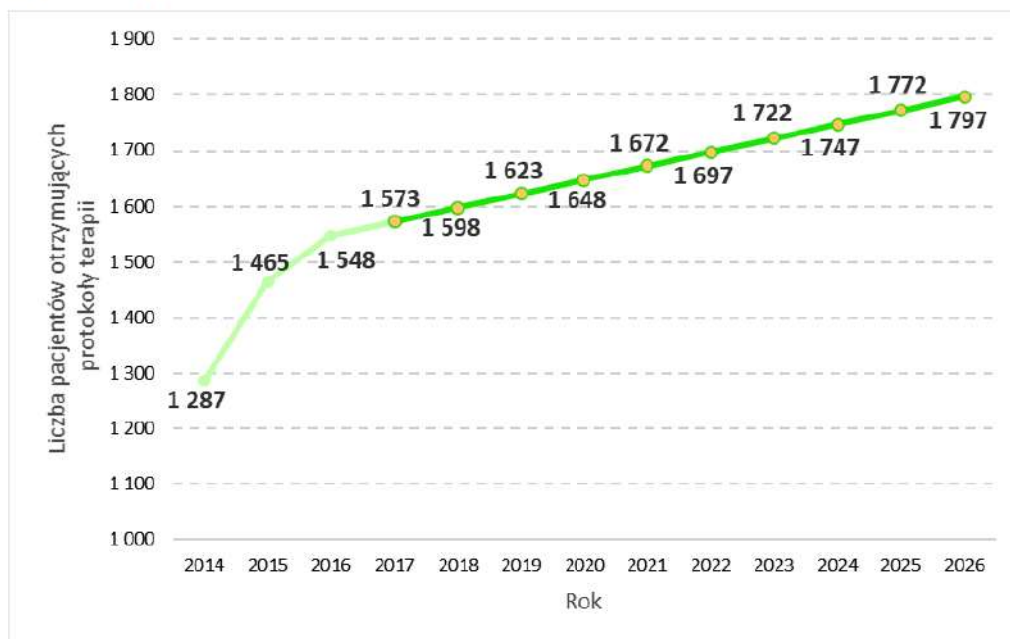
Prognozowaną liczbę nowych pacjentów z rozpoznaniem "Szpiczak mnogi" w latach 2017-2026 skorygowano odsetkiem chorych otrzymujących leczenie aktywne (60%):

Tabela 5. Prognozowana liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów otrzymujących protokoły terapii dedykowaną szpiczakowi w poszczególnych latach

Rok rozpoznania	Prognozowana liczba pacjentów otrzymujących chemioterapię dedykowaną szpiczakowi
2017	1 573
2018	1 598
2019	1 623
2020	1 648
2021	1 672

Rok rozpoznania	Prognozowana liczba pacjentów otrzymujących chemioterapię dedykowaną szpiczakowi
2022	1 697
2023	1 722
2024	1 747
2025	1 772
2026	1 797

Wykres 2. Prognozowana liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów otrzymujących protokoły terapii dedykowane szpiczakowi w poszczególnych latach



Strukturę pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi mnogiemu pod kątem liczby otrzymanych linii leczenia przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych [21]. Wartości średnie z wskazań dwóch ekspertów zaprezentowano w kolejnej tabeli (w ramach analizy wrażliwości rozpatrywano warianty, w których odsetki pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia przyjęto w oparciu o opinię każdego z ekspertów z osobna).

Tabela 6. Odsetki pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia

Liczba zastosowanych schematów	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia	
	W stosunku do I linii	W stosunku do poprzedniej linii
I linia	█	█
II linia	█	█
III linia	█	█
IV linia	█	█
V linia	█	█

Na podstawie powyższych danych oszacowano liczbę pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi w kolejnych liniach leczenia.

█
█
█
█
█
█
█
█

█
█
█
█
█
█
█
█

Wyniki oszacowań przedstawiono w kolejnej tabeli:

Tabela 7. Prognozowana liczba pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi w podziale na liczbę otrzymanych linii

Liczba pacjentów leczonych	Rok				
	2022	2023	2024	2025	2026
I linia	1 697	1 722	1 747	1 772	1 797
II linia	█	█	█	█	█
III linia	█	█	█	█	█
IV linia	█	█	█	█	█
V linia	█	█	█	█	█

1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Sarclisa® [5] izatuksymab jest wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu,
- w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.

Powyższe zapisy Charakterystyki produktu leczniczego Sarclisa® [5] definiują miejsce izatuksymabu na ścieżce terapeutycznej nie wcześniej niż w drugiej linii leczenia.

Uwzględniając wymienione powyżej warunki, w tabeli poniżej zaprezentowano wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Tabela 8. Prognozowana liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Liczba pacjentów leczonych	Rok				
	2022	2023	2024	2025	2026
II linia					
III linia					
IV linia					
V linia					
Razem					

1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym oraz proponowanymi zapisami programu lekowego [36] do programu kwalifikowani będą pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki [36]:

Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być włączeni pacjenci leczeni izatuksymabem w ramach innego sposobu finansowania do czasu objęcia refundacją leku w programie lekowym, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu [36].

Linia leczenia	Odsetek pacjentów

Biorąc pod uwagę zapisy projektowanego programu lekowego wielkość populacji docelowej w latach 2024 – 2026 wyniesie 425–437 pacjentów.

Tabela 10. Prognozowana populacja docelowa

Liczba pacjentów leczonych	Rok		
	2024	2025	2026

1.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie produkt leczniczy Sarclisa® nie jest finansowany ze środków płatnika publicznego w Polsce. Liczba pacjentów stosujących obecnie wnioskowaną interwencję w ramach refundacji z budżetu NFZ jest równa 0.

Tabela 11. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wartość
Liczebność pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (refundacja z budżetu NFZ)	0

1.6. Udziały w rynku

Udziały w rynku poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego w Polsce oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego, w którym udział wzięło pięciu ekspertów klinicznych [20], ze względu na brak aktualnych polskich danych dotyczących struktury rynku i udziału poszczególnych schematów w kolejnych liniach leczenia.

Szczegółowe

zestawienie odpowiedzi uzyskanych w badaniu ankietowym zaprezentowano w osobnym dokumencie, a podsumowanie wyników dla scenariusza „istniejącego” i „nowego” w kolejnych podrozdziałach.

Kategoria „pozostałe schematy” obejmuje terapie niefinansowane w ramach programu lekowego B.54, w tym również chemioterapie o charakterze paliatywnym oraz leczenie w ramach badań klinicznych.

1.6.1. Scenariusz „istniejący”

Produkt leczniczy Sarclisa® nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, dlatego nie został uwzględniony w ramach scenariusza „istniejącego”. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna.

Udziały w rynku poszczególnych terapii w scenariuszu „istniejącym”, zgodnie z wynikami badania ankietowego, przedstawiono w formie tabelarycznej i graficznej:

Tabela 12. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Schemat	Udziały w rynku		
Izatuksymab+pomalidomid+deksametazon (IzaPd)			
Pomalidomid+deksametazon (Pd)			
Daratumumab+bortezomib+deksametazon (DVd)*			
Karfilzomib+deksametazon (Kd)			
Pomalidomid+bortezomib+deksametazon (PVd)			
Lenalidomid+deksametazon (Rd)			
Karfilzomib+lenalidomid+deksametazon (KRd)			
Iksazomib+lenalidomid+deksametazon (IRd)			
Pozostałe schematy**			

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

1.6.2. Scenariusz „nowy”

W scenariuszu „nowym” założono, że produkt leczniczy Sarclisa® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu.

Przyjmując wskazany w badaniu ankietowym [20] odsetek pacjentów leczonych schematem IzaPd, założono, że wyznacza on docelowy poziom udziałów w rynku, natomiast w pierwszym roku, ze względu na stopniowe włączanie pacjentów do programu udziały te będą niższe.

[Redacted]



Wykres 6. Osiągnięcie docelowego poziomu udziałów w rynku IzaPd

Udziały w rynku poszczególnych terapii w scenariuszu „nowym” przedstawiono w formie tabelarycznej i graficznej:

Tabela 13. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Schemat	Udziały w rynku		
Izatuksymab+pomalidomid+deksametazon (IzaPd)			
Pomalidomid+deksametazon (Pd)			
Daratumumab+bortezomib+deksametazon (DVd)*			
Karfilzomib+deksametazon (Kd)			
Pomalidomid+bortezomib+deksametazon (PVd)			
Lenalidomid+deksametazon (Rd)			
Karfilzomib+lenalidomid+deksametazon (KRd)			
Iksazomib+lenalidomid+deksametazon (IRd)			
Pozostałe schematy**			

* wyłącznie daratumumab w podaniu podskórnym.

** w analizie wpływu na budżet dla tej kategorii przyjęto koszty i zużycie zasobów jak dla schematu Vd

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



W analizie wrażliwości zaprezentowano wyniki dla scenariuszy, w których przyjęto minimalny i maksymalny poziom udziałów w rynku schematu IzaPd, wyznaczony jako średnia z dwóch najniższych oraz najwyższych wskazań ekspertów udzielonych w badaniu ankietowym [20].

Tabela 14. Przejęcie rynku przez IzaPd

Scenariusz	Udziały w rynku		
Analiza podstawowa			
Minimalny poziom udziałów w rynku			
Maksymalny poziom udziałów w rynku			

1.7. Długość leczenia

Średnia długość leczenia dla poszczególnych schematów uwzględnionych w analizie została zaprezentowana w tabeli:

Tabela 15. Średni czas leczenia

Schemat	Średni czas leczenia [miesiące]			Źródło / komentarz
	Trzecia linia	Czwarta linia	Piąta linia	
IzaPd				
Pd				
DVd				Badanie rynkowe KantarHealth (USA) [17]

Schemat	Średni czas leczenia [miesiące]			Źródło / komentarz
	Trzecia linia	Czwarta linia	Piąta linia	
Kd	■	■		Badanie rynkowe KantarHealth (USA) [17]
PVd	■	■		Badanie rynkowe KantarHealth (Europa) [16]
Rd	9,2	9,2	9,2	Mediana czasu leczenia (<i>duration of treatment</i>) z badania Stadtmauer 2009 [45]
KRd	■	■		Badanie rynkowe KantarHealth (USA) [17]
IRd	■	■	■	Badanie rynkowe KantarHealth (USA) [17]
Pozostałe schematy	5,2	5,2	5,2	Wiele odmiennych schematów leczenia, w analizie przyjęto jak dla schematu Vd: mediana PFS z badania CASTOR (Mateos 2019 [25])

Średnia długość leczenia dla schematów IzaPd oraz Pd została przyjęta w oparciu o wyniki badania klinicznego ICARIA-MM. Wykorzystano krzywe TTD z modelu ekonomicznego.

Wykres 10. Krzywe TTD (czas do przerwania leczenia) z badania ICARIA-MM



W celu oszacowania średnich czasów leczenia dla pozostałych interwencji wykorzystano wyniki badania rynkowego KantarHealth [17]. Dane pochodzące z tego źródła zostały wykorzystane również w opublikowanej analizie wpływu na budżet dla schematu IzaPd w innym wskazaniu refundacyjnym [46], gdzie przeprowadzono ich walidację przez polskich ekspertów klinicznych.

W sytuacji braku danych z badania KantarHealth [17] w analizie przyjęto wartości:

- z randomizowanych badań klinicznych (Rd, Vd),

- raportowane w wynikach innego badania rynkowego KantarHealth [16], przeprowadzonego w pięciu krajach Europy, wykorzystanego w analizie wpływu na budżet dla schematu IzaKd (izatuksymab+karfilzomib+deksametazon) [47] (PVd),
- dla poprzedniej linii leczenia ([REDACTED]).

Rozkłady prawdopodobieństwa pozostania na leczeniu w kolejnych tygodniach od rozpoczęcia terapii (w postaci krzywych TTD, ang. *time to treatment discontinuation*) dla wszystkich schematów zostały oszacowane przy założeniu, że ryzyko przerwania leczenia jest stałe w czasie, tj. opisywane przez rozkład wykładniczy, ze średnią równą średniemu czasowi leczenia, przedstawionemu w tabeli.

Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego dla IzaPd [36] oraz istniejącego programu lekowego B.54 [33], jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest:

- brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia (IzaPd, Rd, Pd, PVd),
- brak (co najmniej) częściowej remisji po 6 cyklach leczenia (DVd, IRd),
- brak remisji częściowej po 4 cyklach leczenia (Kd, KRd).

Randomizowane próby kliniczne prezentują wyniki w postaci odsetków pacjentów z odpowiedzią na leczenie, przy czym są to wartości raportowane na podstawie całego okresu obserwacji, bez ograniczenia się do wybranego punktu czasowego po 4 czy 6 cyklach terapii. W związku z powyższym, aby wyznaczyć odsetek pacjentów z brakiem co najmniej częściowej odpowiedzi lub remisji (w celu zachowania zgodności z zapisami programu lekowego), w analizie wykorzystano wartości punktu końcowego *overall response rate* (ogółem), obejmującego pacjentów z częściową (*parital response*), bardzo dobrą częściową (*very good parital response*), całkowitą (*complete response*) oraz rygorystyczną całkowitą (*stringent complete response*) odpowiedzią na leczenie.

Tabela 16. Odsetek pacjentów z *overall response rate* (co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie)

Schemat	Odsetek pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie	Źródło
IzaPd	[REDACTED]	[REDACTED]
Pd	[REDACTED]	[REDACTED]
DVd	80,9%	CASTOR+LEPUS (Lu 2020 [24])
Kd	50,0%	ARROW (Dimopoulos 2020 [6])
PVd	91,4%	OPTIMISMM (Richardson 2022 [40])
Rd	71,5%	TOURMALINE-MM1 (Moreau 2016 [26])
KRd	87,1%	ASPIRE (Stewart 2015 [49])
IRd	78,3%	TOURMALINE-MM1 (Moreau 2016 [26])

W modelu w pierwszym cyklu następującym po 6. (lub 4.) cyklu leczenia odsetek pacjentów pozostających na leczeniu (wyznaczony przez krzywą *time to treatment discontinuation*, TTD) skorygowano odsetkiem pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie.

1.8. Koszty

W celu obliczenia kosztów poszczególnych terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ).

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty substancji czynnych,

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

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegóły oszacowania kosztów jednostkowych przyjętych w modelu.

1.8.1. Koszt produktu leczniczego Sarclisa®

W analizie przyjęto, iż produkt leczniczy Sarclisa® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim,

i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową [36].

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat wnioskowanych warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab).

Tabela 17. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab)

Element informacji o produkcie leczniczym / składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej	
Nazwa handlowa ¹	Sarclisa®	
Nazwa międzynarodowa ¹	izatuksymab	
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	<u>Sarclisa® 100 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u>	<u>Sarclisa® 500 mg/25 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u>
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	Sarclisa® 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Każda fiolka zawiera 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu	Sarclisa® 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Każda fiolka zawiera 500 mg izatuksymabu w 25 ml koncentratu
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe ²	Nie zdefiniowane przez WHO	
Cena zbytu netto ¹ [PLN]		
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%) [PLN]		
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) [PLN]		
Czy lek stanowi podstawę limitu? ¹	Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Sarclisa®	

Element informacji o produkcie leczniczym / składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną) ¹	Nie dotyczy. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Sarclisa® w ramach programu lekowego.
Wysokość limitu finansowania ¹ [PLN]	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	0,00 ³
Kwota refundacji NFZ [PLN]	
Instrument dzielenia ryzyka ¹ [PLN]	Opis proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka znajduje się w dokumentacji dołączonej do wniosku o refundację produktu Sarclisa®
Instrument dzielenia ryzyka: cena zbytu netto [PLN] ¹	
Instrument dzielenia ryzyka: cena hurtowa [PLN] ¹	

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Sarclisa®.

² W bazie WHO nie podano DDD dla izatuksymabu (stan na dzień 08.12.2021) [52].

³ Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [51] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do kategorii odpłatności pacjenta: „bezpłatnie”.

1.8.2. Koszty pomalidomidu

W celu oszacowania efektywnego kosztu jednostkowego pomalidomidu przeprowadzono analizę wyników publicznie dostępnych postępowań przetargowych prowadzonych przez szpitale w celu zakupu rozpatrywanej substancji czynnej (szczegółowe zestawienie zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w analizie ekonomicznej [48]). Ponieważ wyniki przetargów wskazują na *flat pricing* (stała cena za opakowanie, zmienna cena za 1 mg, w zależności od liczby zamówionych opakowań), koszt jednostkowy przyjęto na podstawie syntezy danych z Komunikatu DGL NFZ dla roku 2021 [19] (wartość refundacji) oraz Sprawozdania z działalności NFZ za rok 2021 [44] (liczba zrefundowanych mg). Wartości przyjęte w modelu przedstawiono w tabeli, jednocześnie porównując je z wynikami kalkulacji przeprowadzonymi w oparciu o alternatywne źródła danych.

Tabela 18. Koszt jednostkowy pomalidomidu

Koszt refundacji/mg [PLN]	Źródło danych	Komentarz
218,34	Sprawozdanie z działalności NFZ (2021) + komunikaty DGL NFZ za rok 2021	Koszt przyjęty w analizie Prezentowaną wartość uzyskano dzieląc całkowity koszt refundacji w latach 2021 (uzyskany z komunikatów DGL) przez liczbę zrefundowanych mg (zgodnie ze sprawozdaniami NFZ) [31 486 111/144 205]
308,95-564,94	Postępowania przetargowe w szpitalach	Cena za 1 mg zmienna, cena za 1 opakowanie stała - zidentyfikowano <i>flat pricing</i> , przy koszcie jednostkowym opakowania równym 37 074,24 PLN. Szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w analizie ekonomicznej [48]

Koszt refundacji/mg [PLN]	Źródło danych	Komentarz
463,43 (op. Imnovid, kaps. twarda, 4 mg)	Obwieszczenie MZ [33]	Oszacowano w oparciu o ceny nominalne; zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem ma miejsce <i>flat pricing</i> , tj. koszty wszystkich refundowanych opakowań zawierających 14 kapsułek są równe niezależnie od dawki i wielkości opakowania oraz koszty wszystkich refundowanych opakowań zawierających 21 kapsułek są równe niezależnie od dawki i wielkości opakowania.
617,90 (op. Imnovid, kaps. twarda, 3 mg)		
926,86 (op. Imnovid, kaps. twarda, 2 mg)		
1853,71 (op. Imnovid, kaps. twarda, 1 mg)		

W związku z wygaśnięciem wyłączności rynkowej pomalidomidu w sierpniu 2023 roku [9] należy spodziewać się wprowadzenia na rynek produktów generycznych po tym terminie i wpisania ich na listę leków refundowanych, co będzie wiązało się ze znacznym spadkiem kosztu jednostkowego substancji. W analizie przyjęto redukcję ceny pomalidomidu analizując zmiany cen spowodowane dostępnością produktów generycznych dla innych substancji refundowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego: lenalidomidu oraz bortezomibu.

Obwieszczenie MZ z dnia 21 kwietnia 2022 [33] jest pierwszym, które obejmuje produkty generyczne lenalidomidu finansowane z środków płatnika publicznego. W stosunku do kosztu jednostkowego lenalidomidu wyznaczonego w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ i komunikaty DGL NFZ za rok 2021 [44,19] (40,78 PLN/mg) redukcja ceny po objęciu refundacją produktów generycznych wynosi 76,1% (koszt jednostkowy z Obwieszczenia MZ jest równy 9,74 PLN/mg; obliczenia w oparciu o podstawę limitu). W momencie finalizacji bieżącego dokumentu dalsze kształtowanie się kosztu jednostkowego lenalidomidu nie było jeszcze dostępne.

W przypadku bortezomibu produkty generyczne zostały objęte refundacją od września 2015, co spowodowało jednocześnie przesunięcie leku do katalogu chemioterapii (wcześniej lek oryginalny finansowany był w ramach programu lekowego). Wejście do refundacji produktów generycznych spowodowało istotny spadek cen bortezomibu.

Spadek cen bortezomibu oszacowano na podstawie komunikatów DGL NFZ (do grudnia 2017) [29] oraz komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [19] (od stycznia 2018). Zmiana kategorii dostępności refundacyjnej bortezomibu miała miejsce od września 2015 roku, bazowy koszt tej substancji czynnej (przed początkiem obniżek cen) przyjęto jako średnią kosztów jednostkowych z 6 miesięcy poprzedzających (998,07 PLN/mg). Redukcję kosztów bortezomibu związaną z wprowadzeniem produktów generycznych zaprezentowano w tabeli oraz na wykresie. Do obliczeń przyjęto wartości otrzymane z wykorzystaniem dwóch linii trendu przedstawionych na poniższym wykresie, wyznaczonych w oparciu o dane zaprezentowane w tabeli:

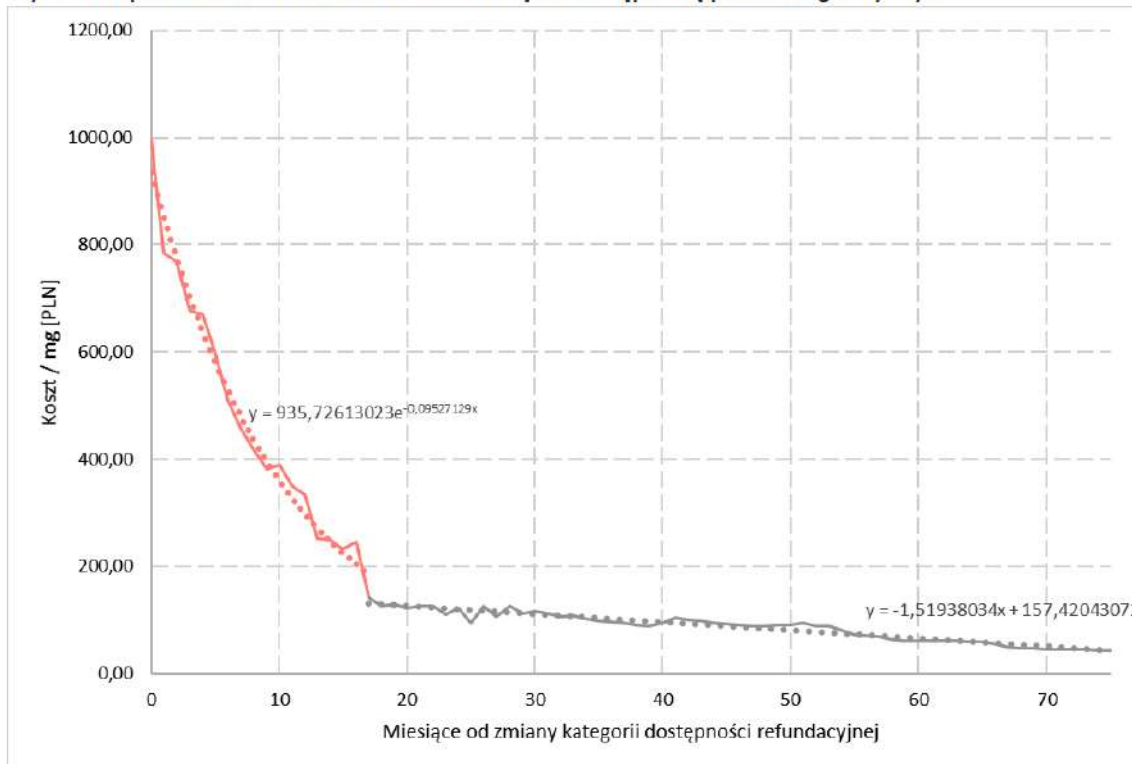
Tabela 19. Koszt jednostkowy bortezomibu

Miesiąc	Miesiąc	Koszt/mg [PLN]	Koszt/mg [PLN]: linie trendu	% w stosunku do wartości wyjściowej
0	mar.15 - sie.15	998,07	998,07	100,0%
1	wrz.15	783,24	850,69	85,2%
2	paź.15	767,56	773,39	77,5%
3	lis.15	676,96	703,11	70,4%
4	gru.15	669,30	639,21	64,0%
5	sty.16	598,35	581,13	58,2%
6	lut.16	508,37	528,32	52,9%
7	mar.16	458,67	480,31	48,1%

Miesiąc	Miesiąc	Koszt/mg [PLN]	Koszt/mg [PLN]: linie trendu	% w stosunku do wartości wyjściowej
8	kwi.16	419,21	436,66	43,8%
9	maj.16	381,18	396,98	39,8%
10	cze.16	389,32	360,90	36,2%
11	lip.16	349,85	328,11	32,9%
12	sie.16	334,94	298,29	29,9%
13	wrz.16	252,26	271,18	27,2%
14	paź.16	249,44	246,54	24,7%
15	lis.16	232,02	224,14	22,5%
16	gru.16	245,75	203,77	20,4%
17	sty.17	142,45	131,59	13,2%
18	lut.17	125,83	130,07	13,0%
19	mar.17	130,44	128,55	12,9%
20	kwi.17	123,25	127,03	12,7%
21	maj.17	126,20	125,51	12,6%
22	cze.17	126,18	123,99	12,4%
23	lip.17	111,18	122,47	12,3%
24	sie.17	121,81	120,96	12,1%
25	wrz.17	95,14	119,44	12,0%
26	paź.17	126,18	117,92	11,8%
27	lis.17	107,40	116,40	11,7%
28	gru.17	125,32	114,88	11,5%
29	sty.18	113,21	113,36	11,4%
30	lut.18	115,66	111,84	11,2%
31	mar.18	113,46	110,32	11,1%
32	kwi.18	107,08	108,80	10,9%
33	maj.18	107,99	107,28	10,7%
34	cze.18	101,76	105,76	10,6%
35	lip.18	99,51	104,24	10,4%
36	sie.18	97,70	102,72	10,3%
37	wrz.18	95,00	101,20	10,1%
38	paź.18	91,16	99,68	10,0%
39	lis.18	89,81	98,16	9,8%
40	gru.18	93,99	96,65	9,7%
41	sty.19	104,03	95,13	9,5%
42	lut.19	100,84	93,61	9,4%
43	mar.19	99,31	92,09	9,2%
44	kwi.19	94,43	90,57	9,1%
45	maj.19	92,54	89,05	8,9%
46	cze.19	91,30	87,53	8,8%
47	lip.19	88,64	86,01	8,6%
48	sie.19	88,63	84,49	8,5%
49	wrz.19	91,10	82,97	8,3%
50	paź.19	91,26	81,45	8,2%
51	lis.19	94,80	79,93	8,0%
52	gru.19	88,98	78,41	7,9%

Miesiąc	Miesiąc	Koszt/mg [PLN]	Koszt/mg [PLN]: linie trendu	% w stosunku do wartości wyjściowej
53	sty.20	87,96	76,89	7,7%
54	lut.20	80,54	75,37	7,6%
55	mar.20	73,00	73,85	7,4%
56	kwi.20	71,44	72,34	7,2%
57	maj.20	68,98	70,82	7,1%
58	cze.20	62,58	69,30	6,9%
59	lip.20	62,33	67,78	6,8%
60	sie.20	61,44	66,26	6,6%
61	wrz.20	61,05	64,74	6,5%
62	paź.20	61,88	63,22	6,3%
63	lis.20	61,42	61,70	6,2%
64	gru.20	59,36	60,18	6,0%
65	sty.21	60,01	58,66	5,9%
66	lut.21	55,82	57,14	5,7%
67	mar.21	50,54	55,62	5,6%
68	kwi.21	48,16	54,10	5,4%
69	maj.21	46,96	52,58	5,3%
70	cze.21	45,15	51,06	5,1%
71	lip.21	45,31	49,54	5,0%
72	sie.21	45,49	48,03	4,8%
73	wrz.21	44,87	46,51	4,7%
74	paź.21	43,67	44,99	4,5%
75	lis.21	44,48	43,47	4,4%
76	gru.21	44,58	41,95	4,2%
77	sty.22	45,98	40,43	4,1%

Wykres 11. Spadek kosztu bortezomibu w czasie w związku z dostępnością produktów generycznych

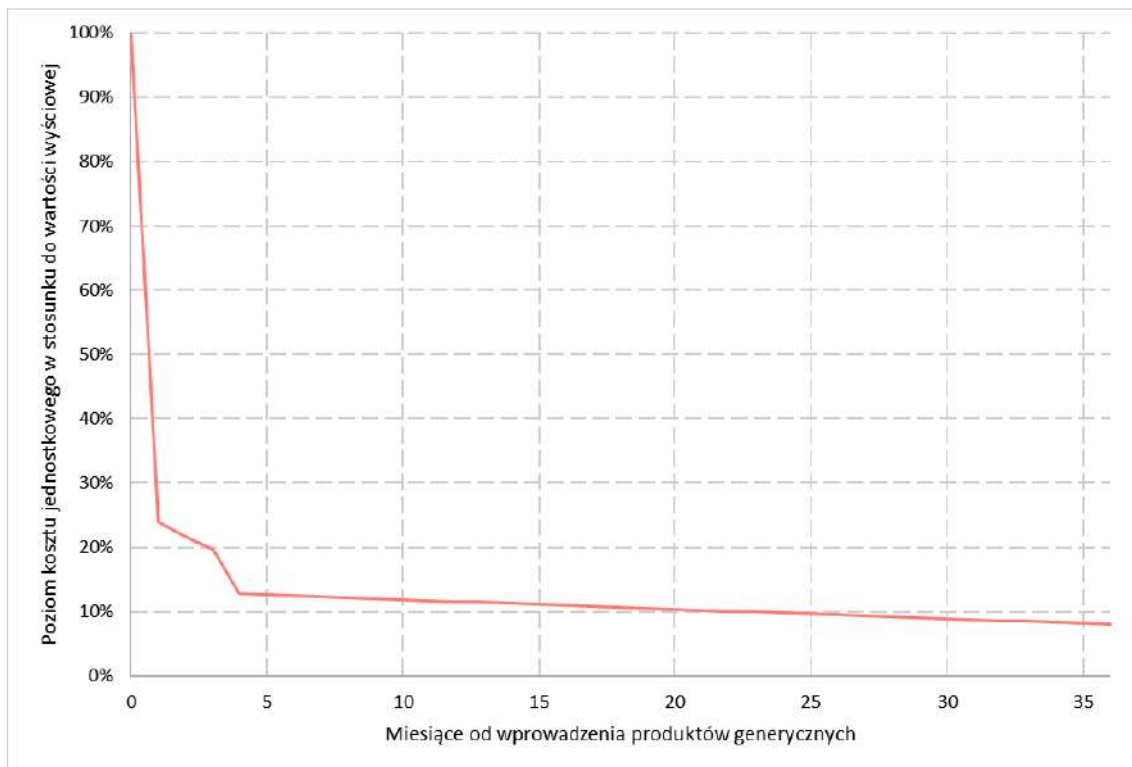


W analizie przyjęto, że w pierwszym miesiącu od wprowadzenia refundacji produktów generycznych koszt pomalidomidu spadnie do poziomu wyznaczonego przez redukcję kosztu lenalidomidu w analogicznym okresie (tj. 23,9% w stosunku do poziomu wyjściowego). W kolejnych miesiącach dalszy spadek cen został oszacowany proporcjonalnie do spadku cen bortezomibu począwszy od okresu, w którym osiągnął on 23,9% wartości wyjściowej (redukcja kosztu pomalidomidu w drugim miesiącu od wprowadzenia refundacji produktów generycznych została obliczona zgodnie z formułą:

$$\text{poziom z miesiąca poprzedniego [23,9\%]} * \text{poziom redukcji bortezomibu w pierwszym miesiącu z wartością poniżej 23,9\% [22,5\%]} / \text{poziom redukcji bortezomibu z poprzedzającego miesiąca [24,7\%]}.$$

Redukcja kosztu jednostkowego pomalidomidu związana z dostępnością produktów generycznych przyjęta w analizie została zaprezentowana poniżej:

Wykres 12. Spadek kosztu jednostkowego pomalidomidu po wprowadzeniu produktów generycznych



Lenalidomid i bortezomib są szeroko stosowane w leczeniu szpiczaka mnogiego, dlatego przyjęcie tych substancji czynnych jako podstawy do kalkulacji redukcji kosztu jednostkowego pomalidomidu jest uzasadnione (ten sam obszar terapeutyczny), a uzyskane wyniki można uznać za wiarygodne. Spadek kosztu jednostkowego lenalidomidu po wejściu do refundacji produktów generycznych w maju 2022 obrazuje najnowszą praktykę cenową i trendy na rynku w tym zakresie. W przypadku pomalidomidu można więc spodziewać się podobnej redukcji ceny po wejściu kolejnych odpowiedników do refundacji. Jednocześnie ze względu na brak danych długookresowych dla lenalidomidu, dalsze spadki kosztów oszacowano na podstawie redukcji ceny bortezomibu.

1.8.3. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w schematach leczenia

W celu oszacowania realnych kosztów jednostkowych pozostałych substancji czynnych wchodzących w skład schematów leczenia uwzględnionych w analizie wykorzystano dostępne źródła danych kosztowych, takie jak:

- Komunikat DGL NFZ za rok 2021 [19],
- Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [18],
- Wyniki postępowań przetargowych w szpitalach,
- Sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2021 [44],
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia [33].

W celu oszacowania efektywnego kosztu jednostkowego daratumumabu, karfilzomibu i iksazomibu przeprowadzono analizę wyników publicznie dostępnych postępowań przetargowych prowadzonych przez szpitale w celu zakupu rozpatrywanej substancji czynnej (szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w analizie ekonomicznej [48]) oraz przeprowadzono oszacowania w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ i komunikaty DGL NFZ za rok 2021 [44,19]. Wyniki zaprezentowano w tabeli:

Tabela 20. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy na podstawie danych przetargowych oraz danych NFZ

Substancja czynna	Koszt refundacji/mg [PLN]	
	Postępowania przetargowe	Sprawozdanie z działalności NFZ + Komunikat DGL NFZ*
Daratumumab sc (iniekcja podskórna)	8,31	Brak**
Daratumumab iv (wlew dożylny)	12,37	10,61
Karfilzomib	57,56 (57,55-62,35)***	57,78
Iksazomib	Flat pricing****	892,10

* Prezentowane wartości uzyskano dzieląc całkowity koszt refundacji w roku 2021 (uzyskany z komunikatów DGL) przez liczbę zrefundowanych mg (zgodnie ze sprawozdaniem NFZ za rok 2021): daratumumab iv: 44 128 634/4 159 527; karfilzomib: 12 975 128,96/ 224 552,55; iksazomib: 854 636/ 958.

** Refundacja daratumumabu sc od marca 2022 [33]

*** 57,55 (2 postępowania), 57,56 (5 postępowania), 62,35 (1 postępowanie)

**** Stały koszt jednostkowy za opakowanie w poszczególnych postępowaniach przetargowych.

W przypadku bortezomibu, dostępnego w ramach kategorii refundacyjnej „chemioterapia”, refundowana jest duża liczba produktów generycznych, dlatego koszt jednostkowy przyjęto zgodnie z Komunikatem DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [18]. Deksametazon jest refundowany jako lek dostępny w aptece na receptę, dlatego koszt jednostkowy oszacowano w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2021 [44] (prezentujące dane o łącznej sprzedaży leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych na receptę w aptekach według kodów EAN), przy czym jako podstawę do kalkulacji przyjęto dane dla opakowań zawierających tabletki 20 mg lub 40 mg, biorąc pod uwagę dawkowanie w schematach stosowanych w szpiczaku mnogim.

Tabela 21. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych przyjęte w analizie

Substancja czynna	Koszt refundacji/mg [PLN]	Źródło danych	Komentarz
Daratumumab	8,31	Postępowania przetargowe w szpitalach	Szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w analizie ekonomicznej [48]. W analizie przyjęto koszt jednostkowy i zużycie zasobów wyłącznie daratumumabu podawanego podskórnie.
Karfilzomib	57,56	Postępowania przetargowe w szpitalach	Szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w analizie ekonomicznej [48]

Substancja czynna	Koszt refundacji/mg [PLN]	Źródło danych	Komentarz
Lenalidomid	9,74	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [33]	Obwieszczenie MZ obowiązujące na dzień 1 maja 2022 jest pierwszym, które podaje koszt jednostkowy produktów generycznych zawierających lenalidomid
Iksazomib	892,10	Sprawozdanie z działalności NFZ + komunikaty DGL NFZ dla roku 2021	Prezentowane wartości uzyskano dzieląc całkowity koszt refundacji w roku 2021 (uzyskany z komunikatów DGL) przez liczbę zrefundowanych mg (zgodnie ze sprawozdaniem NFZ za rok 2021): 854 636/958
Bortezomib	45,98	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [18]	Wybór źródła danych podyktowany został szeroką dostępnością produktów generycznych
Deksametazon	0,64	Załącznik IV.14 do Sprawozdania z działalności NFZ za rok 2021 [44]	Uwzględniono wyłącznie opakowania zawierające tabletki 20 mg oraz 40 mg (biorąc pod uwagę wielkość dawki jednostkowej deksametazonu w schematach występujących w programie B.54.)

W związku z wygaśnięciem wyłączności rynkowej karfilzomibu (listopad 2025) [10] oraz daratumumabu (maj 2026) [11] należy spodziewać się wprowadzenia na rynek produktów generycznych po tym terminie i wpisania ich na listę leków refundowanych, co będzie wiązało się ze znacznym spadkiem kosztu jednostkowego substancji. W analizie przyjęto redukcję cen obu substancji czynnych analizując zmiany cen spowodowane dostępnością produktów generycznych dla innych substancji refundowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego: lenalidomidu oraz bortezomibu.

W analizie przyjęto, że w pierwszym miesiącu od wprowadzenia refundacji produktów generycznych koszt substancji czynnych spadnie do poziomu wyznaczonego przez redukcję kosztu lenalidomidu w analogicznym okresie (tj. 23,9% w stosunku do poziomu wyjściowego). W kolejnych miesiącach dalszy spadek cen został oszacowany proporcjonalnie do spadku cen bortezomibu począwszy od okresu, w którym osiągnął on 23,9% wartości wyjściowej. Dane wykorzystane w kalkulacjach zostały zaprezentowane w rozdziale 1.8.2, a obliczenia przeprowadzono analogicznie jak dla pomalidomidu.

W kalkulacjach uwzględniono również prawdopodobny dalszy spadek kosztu jednostkowego lenalidomidu, oszacowany proporcjonalnie do spadku cen bortezomibu począwszy od okresu, w którym osiągnął on 23,9% wartości wyjściowej.

W kalkulatorze MS Excel wprowadzono uśrednioną wartość redukcji kosztu jednostkowego dla okresów rocznych.

Tabela 22. Zmiany kosztów jednostkowych substancji czynnych spowodowane dostępnością produktów generycznych

Substancja czynna	Procentowa wartość kosztu jednostkowego w stosunku do wartości wyjściowej		
	1 rok	2 rok	3 rok
Lenalidomid	■	■	■
Karfilzomib	■	■	■
Daratumumab	■	■	■
Iksazomib	■	■	■

1.8.4. Koszty całkowite schematów leczenia

Wielkość dawki jednostkowej, długość cyklu, liczbę podań na cykl schematów leczenia uwzględnionych w analizie oszacowano:

- IzaPd - zgodnie z protokołem badania ICARIA-MM [3], wnioskowanym programem lekowym [36] oraz Charakterystyką produktu leczniczego Sarclisa® [5],
- Pd - zgodnie z zapisami istniejącego programu lekowego B.54. [33],
- DVd - zgodnie z zapisami istniejącego programu lekowego B.54. (dla formy podskórnej) [33],
- Kd – zgodnie z zapisami programu lekowego B.54. [33],
- PVd - zgodnie z zapisami istniejącego programu lekowego B.54. [33],
- KRd – zgodnie z zapisami programu lekowego B.54. [33],
- Rd – zgodnie z zapisami programu lekowego B.54. [33],
- IRd – zgodnie z zapisami programu lekowego B.54. [33],
- Vd - zgodnie z protokołem badania CASTOR [34].

W celu oszacowania wielkości dawek substancji czynnych, w analizie przyjęto powierzchnię ciała oraz masę ciała w oparciu o badanie ICARIA-MM (1,8 m² oraz 72,8 kg).

Tabela 23. Dawkowanie oraz sposób podania leków w schematach uwzględnionych w analizie

Schemat leczenia	Średnia dawka /podanie	Droga podania leku	Długość cyklu [tygodnie]	Liczba podań /cykl leczenia	Dawka jednostkowa [mg]	Źródło
IzaPd	Izatuksymab:1. cykl	10,0 mg/kg	i.v.	4	4	727,58
	Izatuksymab: kolejne cykle	10,0 mg/kg	i.v.	4	2	727,58
	Pomalidomid	4,0 mg	p.o.	4	21	4,00
	Deksametazon	40,0 mg	p.o.	4	4	40,00
Pd	Pomalidomid	4,0 mg	p.o.	4	21	4,00
	Deksametazon	40,0 mg	p.o.	4	4	40,00
DVd	Daratumumab (cykle 1-3)	1800 mg	s.c.	3	3	1 800,00
	Daratumumab (cykle 4-8)	1800 mg	s.c.	3	1	1 800,00
	Daratumumab (cykle 9+)	1800 mg	s.c.	4	1	1 800,00
	Bortezomib (cykle 1-8)	1,3 mg/m ²	i.v./s.c.	3	4	2,37
	Deksametazon (cykle 1-8)	20,0 mg	p.o.	3	8	20,00

Schemat leczenia	Średnia dawka /podanie	Droga podania leku	Długość cyklu [tygodnie]	Liczba podań /cykl leczenia	Dawka jednostkowa [mg]	Źródło
Kd	Karfilzomib (pierwsze podanie)	20,0 mg/m ²	i.v.	4	-	36,54
	Karfilzomib (kolejne podania)	70,0 mg/m ²	i.v.	4	3	127,88
	Deksametazon (cykle 1-8)	40,0 mg	p.o.	4	4	40,00
	Deksametazon (kolejne cykle)	40,0 mg	p.o.	4	3	40,00
Pvd	Pomalidomid	4,0 mg	p.o.	3	14	4,00
	Bortezomib (cykle 1-8)	1,3 mg/m ²	i.v./s.c.	3	4	2,37
	Bortezomib (cykle 9+)	1,3 mg/m ²	i.v./s.c.	3	2	2,37
	Deksametazon (cykle 1-8)	20,0 mg	p.o.	3	8	20,00
	Deksametazon (cykle 9+)	20,0 mg	p.o.	3	4	20,00
Rd	Lenalidomid	25,0 mg	p.o.	4	21	25,00
	Deksametazon (cykle 1-4)	40,0 mg	p.o.	4	12	40,00
	Deksametazon (kolejne cykle)	40,0 mg	p.o.	4	4	40,00
KRd	Karfilzomib (pierwsze dwa podania)	20,0 mg/m ²	i.v.	-	-	49,32
	Karfilzomib (kolejne podania)	27,0 mg/m ²	i.v.	4	6	49,32
	Lenalidomid	25,0 mg	p.o.	4	21	25,00
	Deksametazon	40,0 mg	p.o.	4	4	40,00
Rd	Lenalidomid	25,0 mg	p.o.	4	21	25,00
	Deksametazon (cykle 1-4)	40,0 mg	p.o.	4	12	40,00
	Deksametazon (kolejne cykle)	40,0 mg	p.o.	4	4	40,00
IRd	Iksazomib	4,0 mg	p.o.	4	3	4,00
	Lenalidomid	25,0 mg	p.o.	4	21	25,00
	Deksametazon	40,0 mg	p.o.	4	4	40,00

Schemat leczenia	Średnia dawka /podanie	Droga podania leku	Długość cyklu [tygodnie]	Liczba podań /cykl leczenia	Dawka jednostkowa [mg]	Źródło
Vd	Bortezomib (cykle 1-8)	1,3 mg/m ²	i.v.	3	4	Badanie, CASTOR
	Deksametazon (cykle 1-8)	20,0 mg	p.o.	3	8	

Uwzględniając zużycie leków, średnią powierzchnię i masę ciała oraz dawkowanie, wyliczono dawkę jednostkową leków. Dysponując średnią ceną jednostkową za mg substancji czynnej oraz rzeczoną dawką jednostkową i liczbą dawek podawanych w ciągu cyklu leczenia oszacowano koszt podawanego leku na cykl modelu. W analizie przyjęto, że koszt poszczególnych prezentacji leków będzie rozliczany bez uwzględniania zasady *wastage*. Zgodnie z Zarządzeniami Prezesa NFZ założono, że pacjenci przyjmują podaną dawkę substancji czynnej, za co płatnik publiczny ponosi koszty, natomiast dodatkowy koszt wynikający z niewykorzystanej części produktu pokrywa placówka medyczna, w której następuje podanie leku. W kalkulacjach uwzględniono średnią względną intensywność dawki (ang. *relative dose intensity, RDI*) na podstawie wyników badań klinicznych dla poszczególnych schematów leczenia oraz charakterystyk produktów leczniczych. W przypadku braku RDI dla jednego z leków w danym schemacie przyporządkowana została mu wartość raportowana dla innych składowych terapii.

Tabela 24. Średnia względna intensywność dawki przyjęta w modelu

Schemat leczenia	Substancja czynna	RDI	Źródło
IzaPd	Izatksymab		ICARIA-MM
	Pomalidomid		
	Deksametazon		
Pd	Pomalidomid		ICARIA-MM
	Deksametazon		
DVd	Daratumumab	99,20%	CASTOR [34]
	Bortezomib	86,50%	
	Deksametazon	98,20%	
Kd	Karfilzomib	95,70%	ARROW [27]
	Deksametazon	96,50%	
PVd	Pomalidomid	85,00%	OPTIMISMM [38]
	Bortezomib	80,00%	
	Deksametazon	80,00%	
Rd	Lenalidomid	96,60%	TOURMALINE-MM1 [26]
	Deksametazon	94,90%	
KRd	Karfilzomib	93,70%	ASPIRE [42] (karfilzomib)
	Lenalidomid	96,60%	TOURMALINE-MM1 [26] (lenalidomid,
	Deksametazon	94,90%	ddeksametazon)

Schemat leczenia	Substancja czynna	RDI	Źródło
IRd	Iksazomib	97,40%	TOURMALINE-MM1 [26]
	Lenalidomid	93,80%	
	Deksametazon	92,20%	
Vd	Bortezomib	93,50%	CASTOR [34]
	Deksametazon	100,00%	

1.8.5. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe [58]. Z kolei koszty podania schematu Vd oszacowano na podstawie Katalogu świadczeń podstawowych (załącznik 1e) [59]. W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń 1 pkt = 1,00 PLN. W poniższej tabeli zaprezentowano wartości przyjęte w modelu.

Tabela 25. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN]*	Źródło
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[58]
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[58]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	[58]
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	390,00	[59]

* - przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

W analizowanych schematach lenalidomid, pomalidomid, iksazomib i deksametazon przyjmuje się doustnie, izatksymab i karfilzomib w postaci dożylniej, daratumumab w postaci podskórnej, a bortezomib podskórnie lub dożylnie. W przypadku pokrywania się dni podania poszczególnych leków przyjęto, że wszystkie leki podawane w danym dniu zostaną rozliczone w ramach jednego świadczenia. W analizie przyjęto, że:

- Izatksymab będzie podawany w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu;
- Pomalidomid będzie przyjmowany przez pacjenta samodzielnie (tabletki, droga doustna). W schemacie Pd koszt podania zawiera się w świadczeniu przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, rozliczanym raz na cykl (28 dni). W schemacie IzaPd pomalidomid będzie wydawany jednocześnie z podaniem izatksymabu (koszt podania zawiera się w koszcie podania izatksymabu);
- W schemacie PVd bortezomib będzie podawany w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu i w ramach tego świadczenia pacjent otrzyma również pomalidomid (przyjmowany przez pacjenta samodzielnie);
- Deksametazon będzie przyjmowany przez pacjenta samodzielnie, zatem koszt podania doustnego jest równy 0 PLN. We wszystkich schematach deksametazon będzie wydawany jednocześnie z podaniem innych substancji czynnych;

- Daratumumab oraz bortezomib (schemat DVd) będą podawane w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu. W przypadku gdy bortezomib podawany jest w tym samym dniu co daratumumab koszt podania obu substancji zawiera się w koszcie jednej hospitalizacji);
- Bortezomib (schemat Vd) będzie podawany w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków;
- Karfilzomib (schemat Kd) jest podawany w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu,
- Karfilzomib (schemat KRd) jest podawany w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (rozliczenie obejmuje dwa następujące po sobie dni, w których pacjent otrzymuje lek);
- Lenalidomid w schemacie KRd, analogicznie jak pomalidomid w schemacie IzaPd, będzie wydawany jednocześnie z podaniem karfilzomibu,
- Lenalidomid w schemacie Rd, analogicznie jak pomalidomid w schemacie Pd, będzie przyjmowany przez pacjenta samodzielnie (tabletki, droga doustna), a koszt jego podania zawiera się w świadczeniu przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, rozliczanym raz na cykl (28 dni),
- Iksazomib i lenalidomid w schemacie IRd, analogicznie jak pomalidomid w schemacie Pd, będą przyjmowane przez pacjenta samodzielnie (tabletki, droga doustna), a koszt ich podania zawiera się w świadczeniu przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, rozliczanym raz na cykl (28 dni),

Kolejna tabela przedstawia koszt jednostkowy związany z podaniem powyższych substancji czynnych.

Tabela 26. Charakterystyka kosztów związanych z podaniem leków

Schemat	Substancja czynna	Tryb podania	Koszt podania [PLN]	Ilość podań na cykl	Koszt podania [PLN / cykl leczenia]
IzaPd	Izatuksymab: 1. cykl	Wlew dożylny, hospitalizacja w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu	486,72	4	1 946,88
	Izatuksymab: kolejne cykle		486,72	2	973,44
	Pomalidomid	Doustnie, wydanie leku razem z podaniem izatuksymabu	0,00	21	0,00
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0,00	4	0,00
Pd	Pomalidomid	Doustnie wydanie leku raz w miesiącu (w modelu przyjęto interwał co 4 tygodnie) w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu	108,16	21	108,16
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0,00	4	0,00

Schemat	Substancja czynna	Tryb podania	Koszt podania [PLN]	Ilość podań na cykl	Koszt podania [PLN / cykl leczenia]
DVd	Daratumumab (cykle 1-3)*	Iniekcja podskórna, hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	3	1 460,16
	Daratumumab (cykle 4-8)*		486,72	1	486,72
	Daratumumab (cykle 9+)		486,72	1	486,72
	Bortezomib (cykle 1-8)*	Iniekcja podskórna / wlew dożylny, hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu lub razem z podaniem daratumumabu	486,72	4	1 946,88
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0,00	8	0
Kd	Karfilzomib (cykl 1)	Wlew dożylny, hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	3	1 460,16
	Karfilzomib (cykle 2+)		486,72	3	1 460,16
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0	0	0
PVd	Pomalidomid	Doustnie, wydanie leku razem z podaniem bortezomibu	0,00	21	0,00
	Bortezomib (cykle 1-8)	Iniekcja podskórna / wlew dożylny, hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	4	1 946,88
	Bortezomib (cykle 8+)		486,72	2	973,44
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0,00	8 / 4	0,00
Rd	Lenalidomid	Doustnie wydanie leku raz w miesiącu (w modelu przyjęto interwał co 4 tygodnie) w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu	108,16	21	108,16
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0,00	12 / 4	0,00
KRd	Karfilzomib (cykl 1)	Wlew dożylny, hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	3	1 460,16
	Karfilzomib (cykle 2+)		486,72	3	1 460,16
	Lenalidomid	Doustnie, wydanie leku razem z podaniem karfilzomibu	0	0	0
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0	0	0

Schemat	Substancja czynna	Tryb podania	Koszt podania [PLN]	Ilość podań na cykl	Koszt podania [PLN / cykl leczenia]
IRd	Iksazomib	Doustnie wydanie leku raz w miesiącu (w modelu przyjęto interwał co 4 tygodnie) w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu	108,16	21	108,16
	Lenalidomid				
	Deksametazon				
Vd	Bortezomib*	Iniekcja podskórna / wlew dożylny, hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	4	1 560,00
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0,00	4	0,00

* - 3-tygodniowy cykl

1.8.6. Koszty diagnostyki i monitorowania

W analizie koszty monitorowania terapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [58]. Założono, iż roczny koszt diagnostyki i monitorowania w schematach IzaPd oraz Pd, DVd, Kd, PVd, Rd, KRd i IRd będzie równy rocznemu ryczałtowi za diagnostykę w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Koszty monitorowania terapii Vd przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia Okresowa ocena skuteczności chemioterapii [59].

Tabela 27. Koszt badań diagnostycznych w ramach programów lekowych

Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy (ryczałt roczny) [punkty]	Koszt miesięczny [PLN] ¹	Źródło
Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	3 350 ²	279,17 (3 350/12)	[58]
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	270,40	[59]

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

² ryczałt roczny

1.8.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Leczenie szpiczaka mnogiego za pomocą różnych terapii wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) zastosowanych leków. W niniejszym podrozdziale oszacowane zostały koszty leczenia zdarzeń istotnych z klinicznego i kosztowego punktu widzenia (uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia związanych z leczeniem, występujących u co najmniej 5% pacjentów, przy leczeniu co najmniej jedną z interwencji rozpatrywanych w analizie).

W analizie przyjęto, że w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia konieczna będzie hospitalizacja pacjenta, a koszt pobytu w szpitalu zostanie rozliczony w ramach grupy JGP S03 (Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia), zgodnie z Katalogiem grup [57].

Tabela 28. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt hospitalizacji [PLN]	Źródło
Anemia	3 825,00	Koszt hospitalizacji, w ramach której rozliczone zostanie leczenie zdarzenia niepożądanego [57]
Zaćma	3 825,00	
Biegunka	3 825,00	
Zmęczenie	0,00	Założono brak dodatkowych kosztów
Gorączka neutropeniczna	3 825,00	Koszt hospitalizacji, w ramach której rozliczone zostanie leczenie zdarzenia niepożądanego [57]
Hiperglikemia	3 825,00	
Hipokaliemia	3 825,00	
Hipofosfatemia	3 825,00	
Limfopenia	3 825,00	
Neutropenia	3 825,00	
Neuropatia obwodowa	3 825,00	
Zapalenie płuc	3 825,00	
Trombocytopenia	3 825,00	
Zatorowość płucna	3 825,00	
Limfopenia	3 825,00	
Infekcja	3 825,00	
Nadciśnienie	3 825,00	
Arytmia	3 825,00	
Omdlenia	3 825,00	

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla schematów IzaPd i Pd zaczerpnięto z badania ICARIA-MM (publikacja Richardson 2022 [39], a także opublikowane dane w raportach EMA [12] oraz NICE [32] i publikacji źródłowej Attal 2019 [3];

), natomiast dla pozostałych schematów z badań klinicznych, w których oceniano bezpieczeństwo tych interwencji:

- CASTOR (publikacja Mateos 2020 [25]) dla DVd oraz Vd,
- ARROW (publikacja Moreau 2018 [27]) dla Kd,
- OPTIMISMM (publikacja Richardson 2019 [38]) dla PVd,
- MM-009 oraz MM-010 (publikacja Stadtmauer 2009 [45]) dla Rd,
- ASPIRE (publikacja Dimopoulos 2017 [7]) dla KRd,
- TOURMALINE-MM1 (publikacje Moreau 2016 [26] i Richardson 2021 [37]) dla IRd.

W tabeli poniżej przedstawiono występujące w modelu częstości zdarzeń niepożądanych.

Tabela 29. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym

Zdarzenie niepożądane	IzaPd	Pd	DVd	Kd	PVd	Rd	KRd	IRd	Vd
Anemia	4,6%	0,7%	15,6%	17,6%	13,7%	11,4%	18,1%	11,4%	16,0%
Zaćma	4,6%	2,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,4%	5,3%	0,0%
Biegunka	2,0%	1,3%	3,7%	0,8%	7,2%	0,0%	4,3%	10,0%	1,3%
Zmęczenie	3,9%	0,0%	4,9%	4,6%	8,3%	5,9%	8,1%	3,6%	3,4%
Gorączka neutropeniczna	11,8%	3,4%	0,0%	0,0%	0,0%	2,7%	0,0%	0,0%	0,0%
Hiperglikemia	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	9,0%	7,6%	0,0%	0,0%	0,0%
Nadciśnienie	1,3%	2,0%	6,6%	5,5%	0,0%	0,0%	4,8%	3,0%	0,8%
Hipokaliemia	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	6,1%	0,0%	11,0%	0,0%	0,0%
Hipofosfatemia	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	7,1%	0,0%	0,0%
Limfopenia	0,0%	0,0%	9,9%	0,0%	0,0%	0,0%	2,4%	0,0%	2,5%
Neutropenia	65,1%	39,6%	13,6%	5,9%	41,7%	31,8%	32,4%	26,0%	4,6%
Neuropatia obwodowa	0,7%	0,0%	4,5%	0,0%	8,3%	2,3%	0,0%	2,5%	6,8%
Zapalenie płuc	24,3%	21,5%	10,3%	10,1%	11,2%	0,0%	12,9%	14,4%	10,1%
Trombocytopenia	15,1%	14,8%	46,1%	7,1%	27,3%	15,5%	17,6%	21,3%	32,9%
Zatorowość płucna	2,0%	2,0%	0,0%	0,0%	0,0%	12,3%	1,9%	0,0%	0,0%
Infekcja	10,5%*	4,0%*	0,0%	1,3%	0,0%	13,2%	0,0%	0,0%	0,0%
Arytmia	3,3%	0,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,5%	0,0%
Omdlenia	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

* uwzględniono łącznie infekcje dolnych dróg oddechowych (*lower respiratory tract infections*) oraz zakażenia dróg moczowych (*urinary tract infections*), dla których, zgodnie z wynikami badania ICARIA-MM [39], odsetek pacjentów na ramieniu interwencji przekroczył 5%

1.8.8. Kategoria „pozostałe schematy”

Występująca w badaniu ankietowym kategoria określona jako „pozostałe schematy” obejmuje terapie niefinansowane w ramach programu lekowego B.54, w tym również chemioterapie o charakterze paliatywnym oraz leczenie w ramach badań klinicznych. W związku ze znaczną liczbą możliwych terapii w analizie przyjęto upraszczające założenie, że tej grupie kosztów przyporządkowany zostanie koszt terapii Vd (bortezomib+deksametazon). Leczenie z udziałem tych dwóch substancji zostało wymienione jako jeden ze schematów rekomendowanych w leczeniu chorych, u których rozpoznaje się wznowę lub progresję po co najmniej dwóch liniach leczenia oraz stanowi składową innych zalecanych przez Wytyczne PGSz schematów w tej populacji (PVd, PanoVd, RVd, BBd) [35].

1.9. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

1.9.1. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w kolejnych latach.

Wyniki analizy zaprezentowano w formie tabelarycznej:

Tabela 30. Zużycie zasobów – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach

Interwencja	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
IzaPd	■	■	■
Pd	■	■	■
DVd	■	■	■
Kd	■	■	■
PVd	■	■	■
Rd	■	■	■
KRd	■	■	■
IRd	■	■	■
Pozostałe schematy	■	■	■
Razem	■	■	■
Scenariusz nowy			
IzaPd	■	■	■
Pd	■	■	■
DVd	■	■	■
Kd	■	■	■
PVd	■	■	■
Rd	■	■	■
KRd	■	■	■
IRd	■	■	■
Pozostałe schematy	■	■	■
Razem	■	■	■

1.9.2. Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie szpiczaka mnogiego

Mając na uwadze dużą liczbę stosowanych schematów terapeutycznych, zaprezentowano jedynie koszty leków dostępnych w programie lekowym i koszty bortezomibu,



Portal Statystyki NFZ [30] podaje, że całkowite wydatki płatnika publicznego ponoszone na substancje czynne stosowane w ramach programu lekowego Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) (lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib) w roku 2020 wyniosły 297 364 009,52 PLN. Z kolei całkowite wydatki płatnika publicznego ponoszone na refundację bortezomibu w 2020 roku osiągnęły wartość 6 716 827,97 PLN, przy czym substancja ta jest (oprócz szpiczaka mnogiego) również finansowana z środków płatnika w rozpoznaniach ICD-10 C88.0, C88.9, E85.8 oraz E85.9. [30]. Dane dla roku 2021 nie były jeszcze dostępne w momencie ukończenia analizy.

Z kolei zgodnie z komunikatem DGL za okres 01.2021-12.2021 [19] całkowite wydatki płatnika publicznego na lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib oraz iksazomib wyniosły 306,1 mln PLN (przy czym kwota ta uwzględnia również refundację lenalidomidu w ramach programu lekowego B.84), natomiast na bortezomib 4,4 mln PLN (we wszystkich refundowanych rozpoznaniach).

Aktualnie produkt leczniczy Sarclisa® nie jest finansowany ze środków płatnika publicznego w Polsce, zatem NFZ nie ponosi kosztów leczenia izatuksymabem.

1.9.3. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Oszacowano całkowite wydatki związane z leczeniem dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w scenariuszach bez i z refundacją izatuksymabu, a także wielkość wydatków inkrementalnych, wyznaczających różnicę kosztów spowodowaną wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Sarclisa®.

Tabela 31. Wpływ refundacji produktu leczniczego Sarclisa® na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Scenariusz nowy			
Koszt inkrementalny			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na izatuksymab			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na schemat IzaPd			

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Oszacowano całkowite wydatki związane z leczeniem dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w scenariuszach bez i z refundacją izatuksymabu, a także wielkość wydatków inkrementalnych, wyznaczających różnicę kosztów spowodowaną wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Sarclisa®.

Tabela 32. Wpływ refundacji produktu leczniczego Sarclisa® na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Scenariusz nowy			
Koszt inkrementalny			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na izatuksymab			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na schemat IzaPd			

Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztów zostały przedstawione w kolejnych tabelach oraz na wykresach.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant z uwzględnieniem RSS

Koszty	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Substancje czynne (refundacja)			
Podanie leków			
Leczenie zdarzeń niepożądanych			
Monitorowanie terapii			
Razem			
Scenariusz nowy			
Substancje czynne (refundacja)			
Podanie leków			
Leczenie zdarzeń niepożądanych			
Monitorowanie terapii			
Razem			
Koszty inkrementalne			

Wykres 13. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant z uwzględnieniem RSS



Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant bez uwzględnienia RSS

Koszty	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Substancje czynne (refundacja)	████████	████████	████████
Podanie leków	████████	████████	████████
Leczenie zdarzeń niepożądanych	████████	████████	████████
Monitorowanie terapii	████████	████████	████████
Razem	████████	████████	████████
Scenariusz nowy			
Substancje czynne (refundacja)	████████	████████	████████
Podanie leków	████████	████████	████████
Leczenie zdarzeń niepożądanych	████████	████████	████████
Monitorowanie terapii	████████	████████	████████
Razem	████████	████████	████████
Koszty inkrementalne			
Substancje czynne (refundacja)	████████	████████	████████
Podanie leków	████████	████████	████████
Leczenie zdarzeń niepożądanych	████████	████████	████████
Monitorowanie terapii	████████	████████	████████
Razem	████████	████████	████████

Wykres 14. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant bez uwzględnienia RSS



W kolejnych tabelach zaprezentowano wyniki analizy w podziale na uwzględnione schematy leczenia.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na schematy leczenia – wariant z uwzględnieniem RSS

Interwencja	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
IzaPd	█	█	█
Pd	████	████	████
DVd	██████	██████	██████
Kd	██████	██████	██████
PVd	██████	██████	██████
Rd	██████	██████	██████
KRd	██████	██████	██████
IRd	██████	██████	██████
Pozostałe schematy	██████	██████	██████
Razem	██████	██████	██████
Scenariusz nowy			
IzaPd	██████	██████	██████
Pd	████	████	████
DVd	██████	██████	██████
Kd	██████	██████	██████
PVd	██████	██████	██████

Interwencja	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Rd	████	████	████
KRd	████	████	████
IRd	████	████	████
Pozostałe schematy	████	████	████
Razem	████	████	████
Koszt inkrementalny			
IzaPd	████	████	████
Pd	████	████	████
DVd	████	████	████
Kd	████	████	████
PVd	████	████	████
Rd	████	████	████
KRd	████	████	████
IRd	█	█	█
Pozostałe schematy	████	████	████
Razem	████	████	████

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na schematy leczenia – wariant bez uwzględnienia RSS

Interwencja	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
IzaPd	█	█	█
Pd	████	████	████
DVd	████	████	████
Kd	████	████	████
PVd	████	████	████
Rd	████	████	████
KRd	████	████	████
IRd	████	████	████
Pozostałe schematy	████	████	████

Interwencja	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Razem			
Scenariusz nowy			
IzaPd			
Pd			
DVd			
Kd			
PVd			
Rd			
KRd			
IRd			
Pozostałe schematy			
Razem			
Koszt inkrementalny			
IzaPd			
Pd			
DVd			
Kd			
PVd			
Rd			
KRd			
IRd			
Pozostałe schematy			
Razem			

1.9.4. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany kluczowych parametrów analizy na wyniki, tj. tych danych wejściowych, które determinują wielkość populacji docelowej oraz udziałów w rynku. Opis wariantów rozpatrywanych w analizie wrażliwości został zamieszczony w tabelach poniżej:

Tabela 37. Warianty testowane w analizie wrażliwości

	Wariant	Parametry / założenia w analizie podstawowej	Parametry / założenia w analizie wrażliwości	Opis
1	Wielkość populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów	60% (odsetek leczonych w stosunku do nowo zdiagnozowanych) oraz prognoza zapadalności na podstawie danych KRN z lat 1999-2019	55%	Scenariusz minimalny, w którym przyjęto minimalny odsetek osób leczonych chemioterapią spośród nowo rozpoznanych pacjentów
2			Lata 2010-2019	Scenariusz maksymalny, w którym podstawę dla prognozy liczby nowych zachorowań przyjęto krótszy okres obejmujący 10 ostatnich dostępnych lat (2010-2019) w bazie KRN
3	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia			
4				
5	Czas od początku leczenia do rozpoczęcia terapii			
6				
7	Udziały w rynku izatuzumabu			
8				
9	Osiągnięcie docelowego poziomu udziałów w rynku IzaPd			
10				
11	Koszty jednostkowe substancji czynnych	Redukcja kosztów związana z obecnością produktów generycznych	Brak redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych	Wariant zakłada utrzymanie cen aktualnych na dzień złożenia wniosku
12				
13				
14	Scenariusz minimalny		-	Kombinacja wariantów 1, 3, 6, 7, 10 oraz 12
15	Scenariusz maksymalny		-	Kombinacja wariantów 2, 4, 5, 8, 9 oraz 13

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki poszczególnych wariantów rozważanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS

Wariant	Koszty [PLN]				
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszt inkrementalny	Całkowite wydatki na Iza	Całkowite wydatki na IzaPd
I rok					
Analiza podstawowa					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
II rok					
Analiza podstawowa					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					

Wariant	Koszty [PLN]				
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszt inkrementalny	Całkowite wydatki na Iza	Całkowite wydatki na IzaPd
15					
III rok					
Analiza podstawowa					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					



Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS

Wariant	Koszty [PLN]				
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszt inkrementalny	Całkowite wydatki na Iza	Całkowite wydatki na IzaPd
I rok					
Analiza podstawowa					

Wariant	Koszty [PLN]				
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszt inkrementalny	Całkowite wydatki na Iza	Całkowite wydatki na IzaPd
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
II rok					
Analiza podstawowa					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
III rok					

Wariant	Koszty [PLN]				
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszt inkrementalny	Całkowite wydatki na Iza	Całkowite wydatki na IzaPd
Analiza podstawowa					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					

Przy braku uwzględnienia RSS, uzyskane wyniki kształtują się podobnie jak w scenariuszu z instrumentem dzielenia ryzyka: warianty, w których uzyskano najmniejsze i największe różnice w stosunku do analizy podstawowej pozostają bez zmian.

1.10. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Zgodnie z wytycznymi HTA [1] jeżeli decyzja dotycząca finansowania wnioskowanej technologii może powodować istotne wydatki pacjenta albo w przypadku wykonania analizy wpływu na budżet z dodatkowej perspektywy, np. jeżeli wnioskowana technologia może spowodować istotne konsekwencje dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, należy omówić wnioski wynikające z tych analiz, w tym także istotne aspekty etyczne i społeczne.

Decyzja dotycząca finansowania rozważanej technologii w ramach programu lekowego [36] nie wpłynie na wydatki świadczeniobiorców, gdyż leczenie w ramach programu lekowego jest bezpłatne dla pacjenta. Ponadto refundacja produktu leczniczego Sarclisa® nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, dlatego nie jest konieczna ocena aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do ww. produktu leczniczego.

1.11. Dyskusja i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. *relapsed refractory multiple myeloma*, RRMM),

u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu” [36].

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego. Oszacowano w niej koszty generowane w dwóch scenariuszach:

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Sarclisa® stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim nie podlega refundacji. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna, którą oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego [20].
- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy Sarclisa® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową.

Obliczenia wykonano w modelu globalnym dedykowanym analizie wpływu na budżet, który został dostosowany do warunków polskich.

Oszacowanie populacji przeprowadzono opierając się na źródłach danych bezpośrednio prezentujących polską praktykę kliniczną, takich jak baza Krajowego Rejestru Nowotworów [23], raport grupy roboczej przy NFZ [31] przedstawiający analizę świadczeń udzielonych w latach 2016–2018 pacjentom z rozpoznaniem w 2016 r. szpiczakiem plazmocytowym oraz wskazania ekspertów klinicznych [20-22]. W ramach analizy wrażliwości oszacowano wyniki dla ośmiu scenariuszy, w których przyjęto alternatywne założenia dotyczące kalkulacji wielkości populacji w stosunku do analizy podstawowej. Wysoka wiarygodność źródeł danych wejściowych i niewielkie zmiany rezultatów obliczeń w rozpatrywanych wariantach analizy wrażliwości wskazują, że przeprowadzone oszacowania mogą zostać uznane za wiarygodne.

Udziały w rynku wyznaczono na podstawie wskazań pięciu ekspertów klinicznych [20], dodatkowo testowano scenariusze alternatywne (uwzględniające skrajne odpowiedzi udzielone w badaniu) zakładające minimalną oraz maksymalną wielkość przejęcia rynku, a także szybsze bądź wolniejsze (w stosunku do analizy podstawowej) tempo wchodzenia nowych pacjentów otrzymujących schemat IzaPd do programu lekowego.

Średnia długość leczenia dla schematów IzaPd oraz Pd została przyjęta w oparciu o wyniki badania klinicznego ICARIA-MM. Dla pozostałych schematów czas leczenia zaczerpnięto z badania rynkowego KantarHealth przeprowadzonego w USA w postaci panelu ekspertów [17]. Stanowi to ograniczenie analizy wpływu na budżet, jednakże dane pochodzące z tego źródła zostały wykorzystane również w opublikowanej analizie wpływu na budżet dla schematu IzaPd w innym wskazaniu refundacyjnym [46], gdzie przeprowadzono ich walidację przez polskich ekspertów klinicznych. Długość leczenia izatuksymabem wyznaczona na podstawie próby klinicznej ICARIA-MM pozostaje zbieżna z długością leczenia schematem DVd zawierającym inne przeciwciało monoklonalne anty-CD38 – daratumumab, przyjętą na podstawie wyników badania KantarHealth [17].

Relatywnie duża liczba parametrów analizy została oszacowana na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Podejście takie było jednak konieczne, gdyż brak jest opublikowanych wiarygodnych danych prezentujących polską praktykę kliniczną w populacji

Szacowane zmiany wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) wynikających z refundacji produktu leczniczego Sarclisa® przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków

Parametr	Scenariusz	Koszty inkrementalne [PLN]		
		I rok	II rok	III rok
Całkowite wydatki NFZ na refundację izatuzumabu	Z uwzględnieniem RSS			
	Bez uwzględnienia RSS			
Wydatki inkrementalne	Z uwzględnieniem RSS			
	Bez uwzględnienia RSS			

Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie terapii pozostaje dużym wyzwaniem, w związku z niekorzystnym rokowaniem i krótką oczekiwaną długością życia. Jest to grupa chorych mocno przeleczonych, dla których liczba możliwych do zastosowania terapii jest znacznie ograniczona.

Pomimo poprawy oczekiwanej długości życia osiągniętej dzięki nowym terapiom stosowanym we wcześniejszych liniach leczenia, rokowanie ulega skróceniu wraz z postępem choroby i jest szczególnie złe po drugim nawrocie. U prawie wszystkich pacjentów następuje progresja, a choroba nadal ewoluuje ze złośliwymi klonami komórek plazmatycznych, co powoduje coraz większą oporność na leczenie. Odsetek pacjentów reagujących na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi zmniejszają się po każdym nawrocie, tj. z każdą kolejną linią leczenia [39, 40].

Oprócz złego rokowania, ograniczona dostępność nowoczesnych terapii sprawia, że decyzje dotyczące leczenia są w dalszym ciągu bardzo trudne. Dostęp do innowacyjnych leków w Polsce odbiega nie tylko od standardów przyjętych w krajach Europy Zachodniej, ale pozostaje także węższy dostęp w porównaniu do państw Europy Środkowo-Wschodniej [11].

Zmiana praktyki klinicznej związana z wprowadzeniem w ramach programu lekowego B.54 od marca 2022 roku lenalidomidu w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów [33] spowoduje stosowanie dostępnych obecnie nowoczesnych terapii, w tym schematów zawierających inhibitory proteasomów już od drugiej linii leczenia, co wpłynie na ograniczenie możliwych do zastosowania terapii w kolejnych liniach leczenia. Mimo wprowadzenia nowych terapii do programu lekowego liczba dostępnych innowacyjnych schematów trójlekowych pozostaje ograniczona, wciąż istnieje zatem niezaspokojona potrzeba kliniczna w populacji pacjentów,

Jednocześnie schemat IzaPd, który posiada udowodnioną skuteczność w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego w grupie chorych opornych na wcześniejsze leczenie immunomodulujące oraz leczenie z udziałem inhibitora proteasomów może być odpowiedzią na wskazaną niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Finansowanie izatuksymabu z środków płatnika publicznego zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych w populacji docelowej, umożliwiając skuteczne leczenie szpiczaka mnogiego skutecznym schematem wielolekowym, zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej.

2. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Analiza Refundacyjnej Praktyki Decyzyjnej (PREDECIZER) –styczeń 2022 oraz wcześniejsze raporty. <https://inar.pl/pl/analiza-refundacyjnej-praktyki-decyzyjnej-predecizer-styczen-2022/>.
3. Attal M, Richardson P, Rajkumar SV i wsp. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019 Dec 7;394(10214):2096-2107.
4. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna>
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sarclisa®.
6. Dimopoulos MA, Niesvizky R, Weisel K, Siegel DS, Hajek R, Mateos MV, Cavo M, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Moreau P. Once-versus twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis. *Blood Cancer J.* 2020 Mar 9;10(3):35. doi: 10.1038/s41408-020-0300-y
7. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T. et. al. Carfilzomib–lenalidomide–dexamethasone vs lenalidomide–dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. *Blood Cancer Journal* (2017) 7, e554.
9. European Commission. Union Register of medicinal products for human use: Product information. Imnovid. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h850.htm>, data ostatniego dostępu: 20.04.2022
10. European Commission. Union Register of medicinal products for human use.: Product information. Kyprolis. [Union Register of medicinal products - Public health - European Commission \(europa.eu\)](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h850.htm), data ostatniego dostępu: 20.04.2022
11. European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Product information. Darzalex. [Union Register of medicinal products - Public health - European Commission \(europa.eu\)](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h850.htm), data ostatniego dostępu: 20.04.2022.
12. European Medicines Agency, Assessment report. Sarclisa. International non-proprietary name: isatuximab. Procedure No. EMEA/H/C/004977/0000. 26 March 2020 EMA/CHMP/200978/2020. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
13. Fundacja Carita im. Wiesławy Adamiec. Dostęp do nowoczesnych terapii lekowych w szpiczaku plazmocytowym. Polska vs Europa. Maj 2020.
14. [redacted] Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] – analiza problemu decyzyjnego. Praca niepublikowana. Kraków 2022.
15. [redacted] Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] – analiza efektywności klinicznej. Praca niepublikowana. Kraków 2022.
16. Kantar Health. CancerMPact Treatment Architecture: Multiple Myeloma, EU5. Report on file. 2020.
17. Kantar Health. Treatment Architecture: Multiple Myeloma. CancerMPact United States. Report on file. 2018.
18. Komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2019 r. do stycznia 2022 r.
19. Komunikaty DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN. Strona internetowa NFZ, aktualności Centrali [<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>]
20. Konsultacje eksperckie dotyczące praktyki klinicznej w zakresie terapii nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego, październik-listopad 2021. Aktualizacja: marzec 2022. Badanie ankietowe przeprowadzone w ramach prac nad raportem HTA. [wyniki badania ankietowego zostały zaprezentowane w oddzielnym pliku]
21. Konsultacje z ekspertami klinicznymi, badanie ankietowe, maj 2020.
22. Konsultacje z ekspertami klinicznymi, telekonferencja, grudzień 2020.
23. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/>
24. Lu, J., Fu, W., Li, W., Hu, J., An, G., Wang, Y., Fu, C., Chen, L., Jin, J., Cen, X., Ge, Z., Cai, Z., Niu, T., Spencer, A., Weisel, K., Mateos, M. V., Nooka, A., Qi, M., Sun, S., Gai, X., Liu, W., Yang, X. and Huang, X. Daratumumab, bortezomib, dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory (RR) multiple myeloma (MM): Pooled subgroup analysis of Lopus and Castor. *Blood.* 2020. 136(SUPPL 1) (38-41) (abstrakt), <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136108.html>; Poster presented at: 62nd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 5-8, 2020.
25. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, i wsp. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2020 Aug;20(8):509-518. Epub 2019 Oct 9.

26. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;374:1621-34.
27. Moreau P, Mateos M-V, Berenson J. 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. *Lancet Oncol* 2018 Jul;19(7):953-964.
28. Moreno L, Perez Ch, Zabaleta A et al. The Mechanism of Action of the Anti-CD38 Monoclonal Antibody Isatuximab in Multiple Myeloma, *Clin Cancer Res*; 25(10) May 15, 2019.
29. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informacja o wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN (GTIN) lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN (GTIN) od stycznia do grudnia 2020 r.
30. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki, <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
31. Narodowy Fundusz Zdrowia, Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Warszawa, grudzień 2019, Departament Analiz i Innowacji, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia.
32. National Institute for Health and Care Excellence, Single Technology Appraisal, Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID1477], March 2020.
33. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r. z dnia 21 października 2021r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
34. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K. i wsp. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-66.
35. Polska Grupa Szpiczakowa, Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskracji plazmocytozowych na rok 2021.
36. Projekt programu lekowego *Leczenie chorych na opornego lub nawrotnego szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu*. Dokument udostępniony przez Wnioskodawcę.
37. Richardson P, Kumar S, Masszi T, et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 39:2430-2442.
38. Richardson P, Oriol A, Beksac M et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial *Lancet Oncol* 2019; 20: 781–94.
39. Richardson P, Perrot A, San-Miguel J. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022 VOLUME 23, ISSUE 3, 416-427.
40. Richardson PG, Schjesvold F, Weisel K, Moreau P, Anderson LD Jr, White D, Rodriguez-Otero P, Sonneveld P, Engelhardt M, Jenner M, Corso A, Dürig J, Pavic M, Salomo M, Beksac M, Oriol A, Lindsay J, Liberati AM, Galli M, Robak P, Larocca A, Yagci M, Vural F, Kanate AS, Jiang R, Grote L, Peluso T, Dimopoulos M. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone at first relapse in lenalidomide-pretreated myeloma: A subanalysis of OPTIMISMM by clinical characteristics. *Eur J Haematol*. 2022 Jan;108(1):73-83. doi: 10.1111/ejh.13706.
41. 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
42. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(8):728-734.
43. Spencer et. al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR *Haematologica* 2018 Volume 103(12):2079-2087
44. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 roku sporządzone zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923). Warszawa, marzec 2022.
45. Stadtmauer et. al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *European Journal of Haematology* 82 (426–432) 2009
46. [redacted] Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotnym lub opornym szpiczakiem plazmocytozowym – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków 2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/131/AW/131_AW_OT.4231.43.2021_Sarclisa_BIA_REOPTR.pdf
47. [redacted] Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotnym lub opornym szpiczakiem plazmocytozowym – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Praca niepublikowana, Kraków 2022.
48. [redacted] Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotnym lub opornym szpiczakiem plazmocytozowym, [redacted] – analiza ekonomiczna. Praca niepublikowana, Kraków 2022.

49. Stewart K, Rajkumar V, Dimopoulos M et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-52.
50. Uchwała Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
51. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
52. WHO. ATC/DDD Index 2019. Dostęp online: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
53. Willson J, Bruno A, Opalinska J, et al. Current real-world treatment patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*; 2018; 36, no. 15_suppl
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e20038;
54. Willson J, Bruno A, Opalinska J, et al. Current real-world treatment patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 3290;
<https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement%201/3290/264544/Current-Real-World-Treatment-Patterns-and-Outcomes>;
55. Załącznik nr 1j do zarządzenia Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [wraz z późniejszymi zmianami].
56. Zarządzenia Prezesa NFZ <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/>
57. Zarządzenie nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne [wraz z późniejszymi zmianami].
58. Zarządzenie nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [wraz z późniejszymi zmianami].
59. Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [wraz z późniejszymi zmianami].

3. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa® (izatuzumab)	8
Tabela 2. Zachorowania na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 na podstawie danych KRN [23]	11
Tabela 3. Liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem "Szpiczak mnogi" w latach 2014-2016 [31]	12
Tabela 4. Prognozowana liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem "Szpiczak mnogi" w latach 2017-2026	12
Tabela 5. Prognozowana liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów otrzymujących protokoły terapii dedykowaną szpiczakowi w poszczególnych latach	13
Tabela 6. Odsetki pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia	15
Tabela 7. Prognozowana liczba pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi w podziale na liczbę otrzymanych linii	15
Tabela 8. Prognozowana liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	16
.....	
Tabela 10. Prognozowana populacja docelowa	17
Tabela 11. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	17
Tabela 12. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”	18
Tabela 13. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”	21
Tabela 14. Przejęcie rynku przez IzaPd	23
Tabela 15. Średni czas leczenia	23
Tabela 16. Odsetek pacjentów z <i>overall response rate</i> (co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie)	25
Tabela 17. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa® (izatuzumab)	26
Tabela 18. Koszt jednostkowy pomalidomidu	27
Tabela 19. Koszt jednostkowy bortezomibu	28
Tabela 20. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmacytowego na podstawie danych przetargowych oraz danych NFZ	33
Tabela 21. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych przyjęte w analizie	33
Tabela 22. Zmiany kosztów jednostkowych substancji czynnych spowodowane dostępnością produktów generycznych	34
Tabela 23. Dawkowanie oraz sposób podania leków w schematach uwzględnionych w analizie	35
Tabela 24. Średnia względna intensywność dawki przyjęta w modelu	37
Tabela 25. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków	38
Tabela 26. Charakterystyka kosztów związanych z podaniem leków	39
Tabela 27. Koszt badań diagnostycznych w ramach programów lekowych	41
Tabela 28. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	42
Tabela 29. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym	43
Tabela 30. Zużycie zasobów – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach	44
Tabela 31. Wpływ refundacji produktu leczniczego Sarclisa® na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS	46
Tabela 32. Wpływ refundacji produktu leczniczego Sarclisa® na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS	46
Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant z uwzględnieniem RSS	47
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant bez uwzględnienia RSS	48
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na schematy leczenia – wariant z uwzględnieniem RSS	49

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na schematy leczenia – wariant bez uwzględnienia RSS.....	50
Tabela 37. Warianty testowane w analizie wrażliwości.....	52
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.....	53
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.....	54
Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków.....	58

4. SPIS RYSUNKÓW

Wykres 1. Zapadalność na szpiczaka mnogiego w latach 2014-2016 oraz prognoza na lata 2020-2026	13
Wykres 2. Prognozowana liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów otrzymujących protokoły terapii dedykowane szpiczakowi w poszczególnych latach	14
Wykres 3. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”, trzecia linia	19
Wykres 4. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”, czwarta linia	19
Wykres 5. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”, piąta linia	20
Wykres 6. Osiągnięcie docelowego poziomu udziałów w rynku IzaPd	21
Wykres 7. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”, trzecia linia	22
Wykres 8. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”, czwarta linia	22
Wykres 9. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”, piąta linia	23
Wykres 10. Krzywe TTD (czas do przerwania leczenia) z badania ICARIA-MM	24
Wykres 11. Spadek kosztu bortezomibu w czasie w związku z dostępnością produktów generycznych	31
Wykres 12. Spadek kosztu jednostkowego pomalidomidu po wprowadzeniu produktów generycznych	32
Wykres 13. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant z uwzględnieniem RSS	48
Wykres 14. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant bez uwzględnienia RSS	49