

Produkt leczniczy Sarclisa[®]
(izatuksymab) w skojarzeniu
z karfilzomidem
i deksametazonem w leczeniu
dorosłych pacjentów
z nawrotowym lub opornym
szpiczakiem plazmocytowym
– analiza ekonomiczna

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 2636 038
www.inar.pl

Kraków, maj 2022

SPIS TREŚCI

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY..... | 4 |
| INDEKS SKRÓTÓW..... | 5 |
| STRESZCZENIE..... | 7 |
| 1. ANALIZA EKONOMICZNA..... | 10 |
| 1.1. METODYKA..... | 10 |
| 1.1.1. CEL ANALIZY..... | 10 |
| 1.1.2. ZDEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO..... | 10 |
| 1.1.3. ZDEFINIOWANIE STRATEGII ANALITYCZNEJ..... | 13 |
| 1.1.4. PERSPEKTYWA..... | 13 |
| 1.1.5. HORYZONT CZASOWY..... | 14 |
| 1.1.6. DYSKONTOWANIE..... | 14 |
| 1.1.7. TECHNIKA ANALITYCZNA..... | 14 |
| 1.2. MODEL DECYZYJNY – PORÓWNANIE IZAKD VS KD..... | 16 |
| 1.2.1. OPIS MODELU..... | 16 |
| 1.2.2. GŁÓWNE ZAŁOŻENIA MODELU..... | 18 |
| 1.2.3. WALIDACJA MODELU..... | 19 |
| 1.3. PARAMETRY MODELU..... | 20 |
| 1.3.1. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA POPULACJI W MODELU..... | 20 |
| 1.3.2. DANE DOTYCZĄCE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ..... | 20 |
| 1.3.2.1. PORÓWNANIE IZAKD VS KD..... | 20 |
| 1.3.2.1.1. PRZEŻYTCIE WOLNE OD PROGRESJI CHOROBY (PFS)..... | 21 |
| 1.3.2.1.2. PRZEŻYTCIE WOLNE OD PROGRESJI CHOROBY Z LECZENIEM (PFS <i>ON-TREATMENT</i>)..... | 23 |
| 1.3.2.1.3. CZAS DO DYSKONTYNUACJI LECZENIA (TTD)..... | 25 |
| 1.3.2.1.4. PRZEŻYTCIE CAŁKOWITE (OS)..... | 27 |
| 1.3.3. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE..... | 29 |
| 1.3.4. UŻYTECZNOŚCI..... | 30 |
| 1.3.5. ŚMIERTELNOŚĆ W POPULACJI OGÓLNEJ..... | 31 |
| 1.4. PARAMETRY ZESTAWIENIA KOSZTÓW I KONSEKWENCJI ZDROWOTNYCH – PORÓWNANIA ISAPD VS DVD ORAZ ISAPD VS KD..... | 32 |
| 1.4.1. PORÓWNANIE IZAKD VS DVD..... | 32 |
| 1.4.2. PORÓWNANIE IZAKD VS PVD..... | 34 |
| 1.5. KOSZTY..... | 36 |
| 1.5.1. KOSZT PRODUKTU LECZNICZEGO SARCLISA®..... | 37 |
| 1.5.2. KOSZTY KARFILZOMIBU..... | 38 |
| 1.5.3. KOSZTY JEDNOSTKOWE POZOSTAŁYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH STOSOWANYCH W SCHEMATACH LECZENIA..... | 43 |

| | | |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1.5.4. | KOSZTY CAŁKOWITE SCHEMATÓW LECZENIA | 45 |
| 1.5.5. | KOSZTY HOSPITALIZACJI ZWIĄZANEJ Z PODANIEM LEKÓW..... | 48 |
| 1.5.6. | KOSZTY DIAGNOSTYKI I MONITOROWANIA..... | 50 |
| 1.5.7. | KOSZTY LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO | 50 |
| 1.5.8. | KOSZTY LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH..... | 52 |
| 1.5.9. | KOSZTY PO PROGRESJI CHOROBY | 53 |
| 1.5.10. | KOSZT OPIEKI PALIATYWNEJ..... | 54 |
| 1.6. | ZESTAWIENIE PARAMETRÓW MODELU..... | 56 |
| 1.6.1. | PARAMETRY TESTOWANE W DETERMINISTYCZNEJ ANALIZIE WRAŻLIWOŚCI | 56 |
| 1.6.1. | PARAMETRY TESTOWANE W PROBABILISTYCZNEJ ANALIZIE WRAŻLIWOŚCI | 58 |
| 1.7. | ANALIZA PROGOWA..... | 59 |
| 1.8. | WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ: PORÓWNANIE IZAKD VS KD | 60 |
| 1.8.1. | ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI | 60 |
| 1.8.2. | ANALIZA PODSTAWOWA..... | 63 |
| 1.8.3. | WARIANT ALTERNATYWNY..... | 64 |
| 1.8.4. | DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI..... | 65 |
| 1.8.5. | PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI | 70 |
| 1.9. | WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ: PORÓWNANIE IZAKD VS DVD | 73 |
| 1.9.1. | ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI | 73 |
| 1.10. | WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ: PORÓWNANIE IZAKD VS PVD..... | 78 |
| 1.10.1. | ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI | 78 |
| 1.11. | OGRANICZENIA..... | 83 |
| 1.12. | DYSKUSJA I WNIOSKI KOŃCOWE..... | 86 |
| 2. | ZAŁĄCZNIKI..... | 90 |
| 2.1. | KOSZTY JEDNOSTKOWE LENALIDOMIDU, POMALIDOMIDU, DARATUMUMABU ORAZ KARFILZOMIBU NA PODSTAWIE ROZSTRZYGNIĘTYCH PRZETARGÓW W WYBRANYCH SZPITALACH..... | 90 |
| 2.2. | KOSZTY Z PERSPEKTYWY PACJENTA | 92 |
| 2.3. | PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH | 93 |
| 2.3.1. | STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH | 94 |
| 2.3.2. | DIAGRAM WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH | 95 |
| 2.3.3. | CHARAKTERYSTYKA PUBLIKACJI OPISUJĄCYCH WYNIKI ANALIZ EKONOMICZNYCH WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU | 96 |
| 2.4. | STRATEGIE WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI..... | 97 |
| 2.4.1. | DIAGRAM WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI | 98 |
| 2.4.2. | CHARAKTERYSTYKA PUBLIKACJI DOTYCZĄCYCH UŻYTECZNOŚCI WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU | 100 |
| 3. | PIŚMIENNICTWO..... | 102 |
| 4. | SPIS TABEL..... | 107 |
| 5. | SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW..... | 110 |

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

| | | |
|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ZLECENIODAWCA | Sanofi – Aventis Sp. z o.o. | ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, Polska |
| WYKONAWCA | Instytut Arcana a Certara Company | ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl |
| DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY | Maj 2022 | |

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

| | |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none">• Metodyka analizy• Wyszukiwanie i analiza danych• Zbieranie danych kosztowych• Dostosowanie modelu globalnego do warunków polskich• Wykonanie obliczeń• Opracowanie dokumentu• Kontrola poprawności danych i obliczeń• Nadzór merytoryczny |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none">• Wykonanie obliczeń• Wyszukiwanie i analiza danych• Opracowanie dokumentu |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Koordynator prac• Nadzór merytoryczny |
| [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 niezany.

KONFLIKT INTERESÓW

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

INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 95% CI | 95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| ADCC | Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. <i>antibody dependent cell mediated cytotoxicity</i>) |
| ADCP | Fagocytoza komórkowa zależna od przeciwciał (ang. <i>antibody dependent cellular phagocytosis</i>) |
| AEs | Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>) |
| AIC | Kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>) |
| AICc | Skorygowane kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion with a correction</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | Analiza problemu decyzyjnego |
| BIC | Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>) |
| BOR; V | Bortezomib |
| cADPR | Cykliczna ADP-ryboza |
| CCA | Analiza kosztów-konsekwencji (ang. <i>Cost Consequences Analysis</i>) |
| CDC | Cytotoksyczność zależna od dopełniacza (ang. <i>complement dependent cytotoxicity</i>) |
| CEA | Analiza efektywności kosztów (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>) |
| CER | Współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i>) |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| CrCL | Klirens kreatyniny (ang. <i>Creatinine Clearance</i>) |
| CUA | Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>) |
| CUR | Współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>) |
| DAR; D | Daratumumab |
| DDD | Definiowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>) |
| DEX; d | Deksametazon |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia |
| DSA | Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>) |
| DVd | Schemat daratumumab + bortezomib + deksametazon |
| ECOG | Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group |
| eGFR | Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| G-CSF | Czynnik wzrostu kolonii granulocytowych (ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>) |
| EFS | Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>) |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HR | Współczynnik hazardu (ang. <i>Hazard Ratio</i>) |
| HRQoL | Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) |
| i.v. | Dożylnie (łac. <i>intra vene/intravenosus</i>) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| ICER | Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>) |
| ICUR | Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) |
| ISA | Izatuksymab |
| ITT | Populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>) |
| IzaKd | Schemat izatuksymab + pomalidomid + deksametazon |
| JGP | Jednorodne grupy pacjentów |
| KAR; K | Karfilzomib |
| Kd | Schemat karfilzomib + deksametazon |
| KKCz | Koncentrat krwinek czerwonych |
| KKP | Koncentrat krwinek płytkowych |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KM | Kaplana-Meiera (krzywa) |
| KRd | Schemat karfilzomib + lenalidomid + deksametazon |
| LCI | Dolny przedział ufności (ang. <i>Lower Confidence Interval</i>) |
| LEN; R | Lenalidomid |
| LVEF | Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>) |
| Rd | Schemat lenalidomid + deksametazon |
| LYG | Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>) |
| MDRD | <i>The Modification of Diet in Renal Disease</i> (wzór obliczania wskaźnika filtracji kłębuszkowej) |
| mg | Miligram |
| mln | Milion |
| MM | Szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NAD | Dwunukleotyd nikotynamido-adeninowy |
| nd | Nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | Narodowy Instytut Zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) |
| NK | Komórki układu odpornościowego posiadające własności naturalnej cytotoksyczności (ang. <i>Natural Killers</i>) |
| OS | Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>) |
| OTC | Lek wydawany bez przepisu lekarza (ang. <i>Over-The-Counter Drug</i>) |
| p.o. | Doustnie (łac. <i>per os</i>) |
| PFS | Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>) |
| PICO | Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>) |
| PKB | Produkt Krajowy Brutto |
| POM; P | Pomalidomid |
| PVd | Schemat pomalidomid + bortezomib + deksametazon |
| PSA | Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>) |
| PSM | <i>Partitioned Survival Model</i> |
| QALY | Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>) |
| r. | Rok |
| RCS | Ograniczona funkcja sklejona stopnia trzeciego (ang. <i>restricted cubic spline</i>) |
| RCT | Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>) |
| RDI | Średnia względna intensywność dawki (ang. <i>Relative dose intensity</i>) |
| RDTL | Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych |
| RRMM | Nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi (ang. <i>relapsed or refractory multiple myeloma</i>) |
| RSS | Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>) |
| s.c. | podskórnice (łac. <i>sub cutis</i>) |
| SD | Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) |
| SE | Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>) |
| TTD | Czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>) |
| tys. | Tysiąc |
| UCI | Górny przedział ufności (ang. <i>Upper Confidence Interval</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |
| WTP | Skłonność (gotowość) do płacenia (ang. <i>willingness to pay</i>) |
| ww. | Wyżej wymienione/wyżej wymienionych |

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Sarclisa® (izatuksymab), stosowanym w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. *relapsed refractory multiple myeloma*, RRMM),

Wnioskuje się o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Sarclisa® w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”. Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c tiret 2 Ustawy o refundacji niniejsza analiza ekonomiczna wchodzi w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Sarclisa®.

Metodyka i założenia

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim,

Ocenianą interwencją stanowi leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawartość opakowań 100 mg /5 ml oraz 500 mg /25 ml) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (schemat IzaKd).

W ramach anlizy problemu decyzyjnego [34] zidentyfikowano trzy komparatory dla terapii izatuksymabem stosowanej w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem: leczenie skojarzone z udziałem karfilzomibu i deksametazonu (schemat Kd), leczenie skojarzone z udziałem daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu (schemat DVd) oraz leczenie skojarzone z udziałem pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu (schemat PVd).

Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, tj. wynikami randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną IKEMA istnieje możliwość przeprowadzenia bezpośredniego porównania wnioskowanego schematu IzaKd z leczeniem skojarzonym z udziałem karfilzomibu i deksametazonu (schemat Kd), które obecnie stanowi praktykę kliniczną w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego w Polsce (schemat Kd jest refundowany w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”).

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono również porównanie ocenianej interwencji ze schematami daratumumab+bortezomib+deksametazon (DVd) oraz pomalidomid+bortezomib+deksametazon (PVd). Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [1], nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie schematu IzaKd z DVd oraz PVd. W związku z powyższym wykonane porównanie ma charakter naiwny (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.

Biorąc pod uwagę dostępność dowodów naukowych, polską praktykę kliniczną determinowaną dostępnością do finansowanych przez płatnika publicznego opcji terapeutycznych oraz wskazania ekspertów klinicznych, w analizie nie przeprowadzono porównań z innymi schematami leczenia.

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Sarclisa® przeprowadzono w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA), z wykorzystaniem modelu globalnego (*partitioned survival model*), który został dostosowany do warunków polskich. W modelu uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci z RRMM. Przyjęty w modelu ekonomicznym 20-letni horyzont czasowy, biorąc pod uwagę średni wyjściowy wiek pacjentów, a także przeżycie całkowite należy uznać za horyzont dożywoćni.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia z udziałem izatuksymabu będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia (substancje czynne, wizyty kontrolne, monitorowanie i diagnostyka) poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty substancji czynnych (interwencja, komparatory, schematy stosowane po progresji choroby), koszty hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty przetoczeń (płytki krwi i krwinki czerwone), koszty podania czynnika wzrostu kolonii granulocytów oraz koszty opieki paliatywnej.

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wszystkie wyniki przedstawiono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego Sarclisa®. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjęto na poziomie: 166 758 PLN/QALY.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z 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 [69] oraz zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [3].

Wyniki analizy

Porównanie IzaKd vs Kd



W dożywotnym horyzoncie czasowym leczenie z udziałem produktu Sarclisa® wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość oraz wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do terapii skojarzonej karfilzomib + deksametazon:



Należy podkreślić, że zgodnie z wynikami analizy klinicznej [33] zredukowanie dawkowania karfilzomibu w schemacie Kd (z 56 mg/m² dwa razy w tygodniu na 70 mg/m² raz w tygodniu) nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w populacji pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, a wyniki badania RCT IKEMA bezpośrednio porównującego IzaKd z Kd (według dawkowania zgodnego z ChPL) są reprezentatywne dla obu schematów dawkowania Kd (raz vs dwa razy w tygodniu).

Porównanie IzaKd vs DVd oraz IzaKd vs PVd

Liczne ograniczenia związane z przeprowadzeniem porównania o charakterze naiwnym, znacznym stopniem heterogeniczności pod względem analizowanej populacji badań włączonych po stronie komparatorów w stosunku do badania IKEMA

powodują, że wyniki porównań IzaKd vs DVd oraz IzaKd vs PVd posiadają niską wiarygodność i opierając się na nich niemożliwe jest wskazanie przewagi klinicznej któregoś z analizowanych schematów, jak również wyciąganie wniosków dotyczących efektywności kosztowej schematu izatuksymab+karfilzomib+deksametazon.

Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) wiązałoby się ze znaczną poprawą wyników zdrowotnych u dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Uzyskane wartości współczynnika ICUR są wyższe od przyjętego obecnie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Finansowanie izatuksymabu z środków płatnika publicznego zapewniłoby dostęp do skutecznej terapii [redacted]. Obecnie, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi [51], preferowanymi terapiami leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego są schematy zawierające skojarzenie trzech leków. Refundacja produktu Sarclisa® będzie odpowiedzią na nie zaspokojone potrzeby medyczne chorych na szpiczaka mnogiego w Polsce i poprawi sytuację chorych ze złym rokowaniem [redacted].

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) posiada status choroby rzadkiej (ORPHA: 29073) [58]. Zgodnie z Planem dla Chorób Rzadkich [61], w celu poprawy dostępu do skutecznych leków stosowanych w chorobach rzadkich, wskazane jest wprowadzenie do ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, nowej, specyficznej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla leków posiadających dopuszczenie do stosowania w chorobach rzadkich, która odzwierciedlałaby większą skłonność społeczeństwa do zapłaty za uzyskanie korzyści klinicznych w przypadku takich chorób. Efektywność kosztowa produktu leczniczego Sarclisa® (leku o udowodnionej skuteczności w terapii szpiczaka plazmocytoowego) powinna być zatem rozpatrywana w kontekście wyższej od przyjętej obecnie wartości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Sarclisa® (izatuksymab), stosowanym w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. *relapsed refractory multiple myeloma*, RMM),

Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c Ustawy o refundacji [75] niniejsza analiza ekonomiczna stanowi załącznik w zakresie uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Sarclisa® w ramach programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z następującymi aktami prawnymi oraz polskimi wytycznymi przeprowadzenia analiz ekonomicznych wchodzących w skład raportów HTA (ocena technologii medycznych, ang. *health technology assessment*):

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 [69] (zwanym dalej Wymaganiami minimalnymi);
- Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych [3] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTMiT).

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IzaKd) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim,

wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę.

Analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego (APD) oraz analizą efektywności klinicznej [34, 1]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego [64].

Do programu kwalifikowani są pacjenci opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki:

- podawany w skojarzeniu z pomalidomidem powoduje zwiększenie lizy komórek szpiczaka mnogiego z ekspresją białka CD38 przez komórki efektorowe (ADCC) oraz w wyniku bezpośredniego uśmiercania komórek nowotworowych, w porównaniu z zastosowaniem samego izatuksymabu;
- w doświadczeniach na zwierzętach z użyciem modelu ksenoprzeszczepu ludzkiego szpiczaka mnogiego u myszy wykazano, że skojarzenie izatuksymabu z pomalidomidem powoduje zwiększenie aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z aktywnością izatuksymabu lub pomalidomidu w monoterapii.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim stosowanie produktu leczniczego Sarclisa® w monoterapii prowadziło do indukcji klonalności w obrębie receptora limfocytów T, co wskazuje na rozwój adaptacyjnej reakcji immunologicznej.

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [34].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia produkt leczniczy Sarclisa® nie jest refundowany [57].

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię [3].

W ramach analizy problemu decyzyjnego [34] zidentyfikowano trzy komparatory dla terapii izatuksymabem stosowanej w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem: leczenie skojarzone z udziałem karfilzomibu i deksametazonu (schemat Kd), leczenie skojarzone z udziałem daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu (schemat DVd) oraz leczenie skojarzone z udziałem pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu (schemat PVd).

Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, tj. wynikami randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną IKEMA [redacted], istnieje możliwość przeprowadzenia bezpośredniego porównania wnioskowanego schematu IzaKd z leczeniem skojarzonym z udziałem karfilzomibu i deksametazonu (schemat Kd), które obecnie stanowi praktykę kliniczną w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego w Polsce. Terapia Kd zgodnie z polskimi wytycznymi leczenia szpiczaka mnogiego wskazywana jest jako schemat dla pacjentów opornych na bortezomib z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim [4] i jest refundowana w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” [57]. Leczenie karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem stanowi główny komparator dla ocenianej interwencji.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono również porównanie ocenianej interwencji ze schematami daratumumab+bortezomib+deksametazon (DVd) oraz pomalidomid+bortezomib+deksametazon (PVd). Obie terapie są finansowane z środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.54. Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [1], nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie (z wykorzystaniem wspólnego komparatora) schematu IzaKd z DVd oraz PVd. W związku z powyższym wykonane porównanie ma charakter naiwny (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.

Biorąc pod uwagę dostępność dowodów naukowych, polską praktykę kliniczną determinowaną dostępnością do finansowanych przez płatnika publicznego opcji terapeutycznych oraz wskazania ekspertów klinicznych (wyniki badania ankietowego [38]), w analizie nie przeprowadzono porównań z innymi schematami leczenia.

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [34].

Efekty Zdrowotne (O)

W oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [1] w niniejszej analizie, jako punkty istotne klinicznie możliwe do ujęcia w modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono:

- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS);
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).

Przyjętą w analizie miarą wyników zdrowotnych były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life-Years*) oraz lata życia (ang. *Life Years*, LY).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski z przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [34] oraz wyniki analizy klinicznej [1], z wykorzystaniem globalnego modelu ekonomicznego udostępnionego przez Wnioskodawcę [14]. Model ten został dostosowany tak, aby odpowiadał polskiej praktyce klinicznej i warunkom ekonomicznym. W analizie problemu decyzyjnego oraz analizie klinicznej [34, 1] opisano aktualną polską praktykę kliniczną leczenia chorych w przedmiotowym wskazaniu oraz przedstawiono wybór technologii alternatywnych dla terapii IzaKd, uwzględnionych w raporcie HTA, a także zaprezentowano dowody naukowe w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa izatuksymabu oraz technologii alternatywnych.

1.1.4. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [69] analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Z uwagi na fakt, 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.

W interwencjach uwzględnionych w analizie substancje czynne są (lub będą po uzyskaniu finansowania z środków płatnika publicznego) wydawane bezpłatnie w ramach programu lekowego (izatuksymab, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib) lub w ramach katalogu chemioterapii (bortezomib) [64, 57]. Jedynie deksametazon znajduje się na liście leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym i jest dostępny z odpłatnością ryczałtową ponoszoną przez pacjenta. [57] (patrz Załącznik 2.2)

Pacjent ponosi nieznaczne koszty terapii deksametazonem we wszystkich rozpatrywanych w analizie schematach leczenia, co potwierdza zasadność pominięcia perspektywy wspólnej i uwzględnienie w analizie jedynie perspektywy płatnika publicznego. Podejście takie, przyjęte innych w analizach ekonomicznych (oceniających opłacalność izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w innym wskazaniu refundacyjnym [6] oraz opłacalność karfilzomibu stosowanego w leczeniu szpiczaka mnogiego [9]), zostało zaakceptowane przez AOTMiT.

Również całkowite koszty innych elementów premedykacji stosowanej przed wlewem produktu Sarclisa® w celu zmniejszenia ryzyka i nasilenia reakcji związanych z wlewem dożylnym [13] są niewielkie z perspektywy pacjenta

i mogą zostać uznane za pomijalne w porównaniu do całkowitych kosztów z perspektywy płatnika publicznego oszacowanych w analizie. Zestawienie kosztów premedykacji zostało zaprezentowane w Załączniku 2.2.

1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto 35-letni horyzont czasowy. Należy zauważyć, że z dużym prawdopodobieństwem przyjęty horyzont będzie odpowiadał horyzontowi dożywniemu.

Wybrany horyzont czasowy jest tożsamy dla interwencji i komparatora oraz dla kosztów i wyników zdrowotnych.

Powyższe założenie jest zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [69] oraz z *Wytycznymi AOTMiT* [3].

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [69] oraz z *Wytycznymi AOTMiT* [3].

1.1.7. Technika analityczna

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [69] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), przy zastąpieniu komparatora przez interwencję. W przypadku, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów, należy przeprowadzić analizę efektywności kosztów (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*), gdzie wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY, ang. *Life Years*). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów z wynikiem w postaci kosztu inkrementalnego.

Wyniki włączonego do analizy efektywności klinicznej badania klinicznego IKEMA

Terapia IzaKd powoduje zatem istotną poprawę jakości życia pacjentów, którzy dłużej pozostaną w stanie klinicznym bez progresji. Uzyskane wartości PFS istotnie wpływają na generowane w 20-letnim horyzoncie efekty zdrowotne wyrażone jako QALY tj. lata życia skorygowane o jakość. Dlatego analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów.

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość w przypadku zastosowania w leczeniu szpiczaka mnogiego schematu IzaKd zamiast komparatora w horyzoncie analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{interwencja} - Koszt_{komparator}}{QALY_{interwencja} - QALY_{komparator}}$$

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu wnioskowanej technologii zamiast komparatora, będzie równy wysokości progu opłacalności.

Wpływ kluczowych „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w deterministycznej oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości.

- deterministyczna analiza wrażliwości (DSA, ang. *deterministic sensitivity analysis*): parametrom modelu przypisano alternatywne wartości, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość został obliczony dla alternatywnych wartości każdego z kluczowych parametrów modelu; deterministyczna analiza wrażliwości pozwala ocenić, które parametry modelu mogą istotnie wpływać na stabilność wyników;
- probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*): parametrom modelu przypisano rozkłady prawdopodobieństwa dla wartości tych parametrów; przeprowadzonych zostało 5000 symulacji, przy czym w każdej symulacji losowana była wartość każdego parametru, dla którego zdefiniowano rozkład prawdopodobieństwa.

Włączone do analizy efektywności klinicznej badania dla pozostałych komparatorów, tj. CASTOR [60,44] i LEPUS [42] dla schematu daratumumab+bortezomib+deksametazon oraz OPTIMISMM [68] dla schematu pomalidomid+ bortezomib +deksametazon cechuje znaczny stopień heterogeniczności pod względem analizowanej populacji w stosunku do badania IKEMA (ramię interwencji) [10].

Najważniejsze różnice w charakterystyce populacji włączonych do badań IKEMA (IzaKd) oraz CASTOR i LEPUS (DVd) obejmują [33]:

- [REDACTED] W badaniach CASTOR oraz LEPUS włączono pacjentów, u których stosowano uprzednio ≥ 1 linię leczenia.
- Oporność na stosowane wcześniej terapie: w przypadku badania IKEMA oporność podczas ostatniej linii leczenia wystąpiła u 50% chorych, w tym u 44% pacjentów raportowano oporność na lek immunomodulujący (32% na lenalidomid), a u 31% oporność na inhibitor proteasomów. W badaniu CASTOR oporność na ostatnią linię leczenia obserwowano u 30,3%, natomiast u 24,0% pacjentów występowała oporność na lenalidomid (w tym 17,9% oporność na ostatnią linię leczenia). W badaniu LEPUS oporność na ostatnią linię leczenia obserwowano u 68,1% pacjentów, natomiast u 24,8% pacjentów występowała oporność na lenalidomid

Najważniejsze różnice w charakterystyce populacji włączonych do badań IKEMA (IzaKd) oraz OPTIMISMM (PvD) obejmują [68]:

- Liczbę otrzymanych wcześniej linii leczenia: [REDACTED], co bezpośrednio przekłada się

na lepszy stan kliniczny i rokowanie pacjentów w badaniu OPTIMISMM w porównaniu ze schematem IzaKd.

- Stosowane wcześniej terapie: kryterium włączenia w badaniu OPTIMISMM było stosowanie wcześniej schematu zawierającego lenalidomid, natomiast w badaniu IKEMA nie uwzględniono takiego ograniczenia.
- Oporność na stosowane wcześniej terapie: w badaniu OPTIMISMM oporność na ostatnią linię leczenia obserwowano u 70% pacjentów. U 73% chorych wystąpiła oporność na lek immunomodulujący (71% na lenalidomid), a u 13% oporność na inhibitor proteasomów (9% oporność na bortezomib). W przypadku badania IKEMA oporność podczas ostatniej linii leczenia raportowano u 50% chorych, 44% pacjentów miało oporność na lek immunomodulujący (32% pacjentów na lenalidomid), a 31% oporność na inhibitor proteasomów.

Ponieważ badania kliniczne włączone do analizy efektywności klinicznej dla porównań IzaKd vs DVd oraz IzaKd vs PVd cechuje znaczny stopień heterogeniczności pod względem analizowanej populacji, analizę ekonomiczną ograniczono do analizy konsekwencji kosztów (ang. *cost-consequences analysis*, CCA).

Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych przedstawiono bez wyznaczania wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych, porównując całkowite koszty terapii oraz wyniki zdrowotne, wyrażone w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz latach życia (LYG). Dla komparatorów (DVd oraz PVd) zestawienie obejmuje czas bez progresji choroby, gdyż w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano danych o przeżyciu całkowitym dla obu interwencji [33].

Przeprowadzenie wyłącznie analizy konsekwencji kosztów dopuszczają Wytyczne HTA [3] (w sytuacji braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów, między innymi w przypadku heterogenicznych populacji w badaniach klinicznych, wykluczających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami).

1.2. Model decyzyjny – porównanie IzaKd vs Kd

1.2.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności leczenia szpiczaka mnogiego izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IzaKd) wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę korporacyjny model decyzyjny. Jest to model typu PSM (ang. *partitioned survival model*) utworzony w programie *MS Excel*, uwzględniający najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci w nawrotowym lub opornym szpiczaku mnogim. Uwzględnione stany zdrowotne zostały zdefiniowane na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS), czasu do przerwania leczenia (TTD) oraz przeżycia całkowitego (OS).

Modele typu *partitioned survival model* są standardowo stosowane w chorobach onkologicznych, w tym w nawrotowym lub opornym szpiczaku mnogim (por. dokumentację przedłożoną do NICE [53, 54] oraz AOTMiT dla schematów KRd [43], DVd [24], Kd [29], IRd [30] oraz IzaPd [6]).

Technika modelowania została wykorzystana w celu ekstrapolacji danych o skuteczności klinicznej, co z kolei pozwoliło na uzyskanie wyników dotyczących ostatecznych punktów końcowych (śmiertelność i uzyskane lata

życia). W modelu zastosowanym w analizie wykorzystane zostały wyniki międzynarodowych badań klinicznych oraz dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym. Wykorzystanie międzynarodowych danych klinicznych było możliwe, ponieważ w przeciwieństwie do danych ekonomicznych, wyniki badań klinicznych w przypadku większości chorób nie są uważane za specyficzne dla danego kraju.

Oszacowania przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu trwania leczenia dla schematów IzaKd i Kd oparto na danych z badania IKEMA. Wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu również oszacowano w oparciu o wyniki badania IKEMA.

Dla każdego rozważanego schematu leczenia, w przyjętym horyzoncie analizy, model oblicza oczekiwane koszty związane z leczeniem szpiczaka mnogiego, oczekiwaną długość życia (lata życia; ang. life years; LYG) oraz lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Years, QALY), przedstawione zarówno w postaci zdyskontowanej, jak i niezdykontowanej. Podstawowym wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) zdefiniowany jako stosunek różnicy kosztów do różnicy QALY dla IzaKd i rozpatrywanych komparatorów.

Wykorzystanie w obliczeniach krzywej czasu do zaprzestania leczenia, spowodowało, że w modelu faktycznie wyodrębnić można cztery stany zdrowotne:

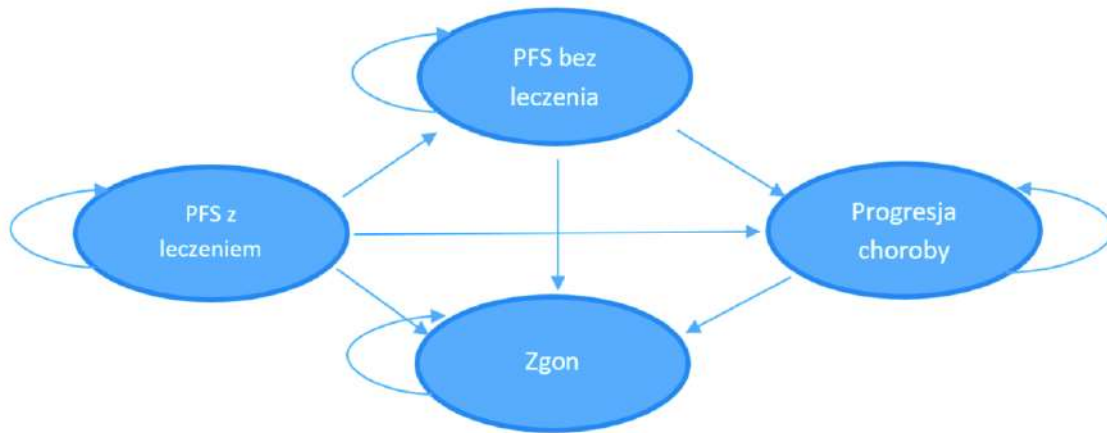
- „Przeżycie bez progresji, na leczeniu” (ang. *Progression-free survival on treatment*),
- „Przeżycie bez progresji, bez leczenia” (ang. *Progression-free survival off treatment*),
- „Progresja choroby” (ang. *Post-progression disease*),
- „Zgon” (ang. *Dead*).

Odsetek pacjentów przebywających w danym momencie w stanie „Przeżycie bez progresji, na leczeniu” został wyznaczony wprost z krzywych przeżycia bez progresji na leczeniu (PFS *on-treatment*). Odsetek pacjentów przebywających w danym momencie w stanie „Przeżycie bez progresji, bez leczenia” został wyznaczony jako różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów bez progresji (na podstawie krzywej PFS) oraz odsetkiem pacjentów bez progresji otrzymujących leczenie (na podstawie krzywej PFS *on-treatment*). Odsetek pacjentów przebywających w danym punkcie czasowym w stanie „Zgon” został wyznaczony bezpośrednio w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS). Odsetek pacjentów przebywających w danym momencie w stanie „Progresja choroby” został wyznaczony jako różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów żyjących ogółem, a odsetkiem pacjentów żyjących, bez progresji choroby w danym punkcie czasowym.

„Przeżycie bez progresji, na leczeniu” jest stanem wyjściowym. W kolejnych cyklach modelu pacjenci albo pozostają we wspomnianym stanie zdrowia albo przechodzą do pozostałych w wyniku zaprzestania leczenia („przeżycie bez progresji, bez leczenia”), wystąpienia progresji („progresja choroby”) lub zgonu („zgon”). W stanie „przeżycie bez progresji, bez leczenia” pacjenci pozostają do wystąpienia progresji lub zgonu (nie jest możliwe przejście z powrotem do stanu „przeżycie bez progresji, na leczeniu”). Z kolei w stanie „progresja choroby” pacjenci pozostają aż do wystąpienia zgonu (nie jest możliwe przejście z powrotem do stanu bez progresji). „Zgon” jest stanem absorbującym, w którym pacjenci pozostają do końca horyzontu czasowego analizy.

Schemat modelu wraz z możliwymi przejściami został przedstawiony na poniższym rysunku:

Rysunek 1. Schemat modelu



W modelu założono, że prawdopodobieństwo śmierci w dowolnym cyklu wynikające z rozkładu opisującego przeżycie całkowite nie może być mniejsze, niż w populacji ogólnej. W związku z powyższym dla każdego cyklu modelu porównano prawdopodobieństwo zgonu wynikające z przebiegu krzywej OS z prawdopodobieństwem dla populacji ogólnej, a następnie wyższą z tych wartości uwzględniano w modelu.

W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, podczas gdy w modelu w obliczeniach wykorzystano wartości niezaokrąglane. Wobec powyższego mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami widocznymi w modelu i wynikami alternatywnych obliczeń przeprowadzonych jedynie w oparciu o wartości przedstawione w niniejszym dokumencie, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

Model został skonstruowany w ramach oprogramowania Microsoft Office Excel. Użytkownik posiada możliwość wprowadzania oraz modyfikowania wartości wejściowych do modelu; możliwe jest również zweryfikowanie wszystkich powiązań pomiędzy wartościami i wynikami, w tym prześledzenie wszystkich działań matematycznych.

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej podsumowano podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono poprzez adaptację modelu globalnego udostępnionego przez Wnioskodawcę do warunków polskich. Adaptacja ta uwzględniała wprowadzenie [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] danych kosztowych oraz danych dotyczących zużycia zasobów odzwierciedlających polskie realia, a także wybór komparatorów zgodnych z polską praktyką kliniczną. Model dostosowano do zapisów proponowanego programu lekowego z udziałem izatuksymabu (kryteria włączenia i wyłączenia z programu).

- Porównania IzaKd ze schematami DVd oraz PVd mają charakter naiwny, tj. zostały przeprowadzone w formie zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych, korzystając z danych pochodzących z odrębnych badań (IKEMA oraz CASTOR i OPTIMISMM), ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego [1] rozpatrywanych technologii medycznych. Wyniki otrzymane w modelu globalnym zostały wykorzystane w tych porównaniach jedynie dla interwencji ocenianej.

Dane dotyczące użyteczności zaczerpnięto z badania IKEMA

- Przyjęto, że jakość życia pacjentów w stanie bez progresji choroby jest wyższa niż w stanie z progresją.
- Założono, że wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia został uwzględniony w użytecznościach przypisanych do stanu bez progresji choroby.
- Dla porównania IzaKd vs Kd wykorzystano siedem modeli statystycznych w celu określenia przeżycia wolnego od progresji, całkowitego czasu przeżycia oraz czasu do dyskontynuacji leczenia w modelu (parametryczne krzywe przeżycia oraz krzywe sklejone): wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, uogólniony Gamma, Gamma, dodatkowo w modelu dostępna jest również ograniczona funkcja sklejona stopnia trzeciego (*restricted cubic spline*) w trzech wariantach. W analizie podstawowej przyjęto model Weibulla dla OS oraz model wykładniczy dla TTD, PFS i PFS *on-treatment*. Zastosowane rozkłady wybrano ze względu na najlepsze dopasowanie zgodnie z kryterium BIC, a także wynik wizualnej oceny dopasowania do źródłowych krzywych Kaplan-Meiera z badania klinicznego. Dla OS, mając na uwadze niedojrzałe dane przyjęto rozkład z trzecim w kolejności dopasowaniem, ze względu na bardziej konserwatywną prognozę przeżycia w stosunku do najlepiej dopasowanego rozkładu wykładniczego.
- Z uwagi na przewlekły charakter szpiczaka przyjęto 35-letni horyzont czasowy, który zgodnie z wynikami modelu dla przeżycia całkowitego pacjentów należy uznać za dożywotni.
- W modelu zaimplementowano 1-tygodniowe cykle, jako dostatecznie krótkie, aby odzwierciedlić różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz w efektach klinicznych. Biorąc pod uwagę relatywnie krótki cykl modelu, odstąpiono od zastosowania korekty połowy cyklu.
- W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków (produkt leczniczy Sarclisa®, pozostałe substancje czynne wchodzące w skład interwencji oraz komparatorów, leki stosowane po progresji choroby), koszty hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty przetoczeń (płytki krwi i krwinki czerwone), koszty podania czynnika wzrostu kolonii granulocytów oraz koszty opieki paliatywnej.
- Wystąpienie zdarzenia, jakim jest śmierć pacjenta przyjęto w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego. Krzywe OS z badania IKEMA zawierały wszystkie możliwe przypadki śmierci, zarówno śmierć będącą następstwem choroby jak i inne jej przyczyny.

1.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Przeprowadzono również testowanie poprawności wyników przy celowej zmianie wartości parametrów – zmieniano wartości poszczególnych parametrów modelu i sprawdzono czy w modelu nastąpiły oczekiwane zmiany w oszacowaniu kosztów lub wyników zdrowotnych. W ramach walidacji wewnętrznej przeanalizowano

również wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, sprawdzając czy modyfikacja parametrów prowadziła do oczekiwanych zmian w wynikach końcowych analizy ekonomicznej.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Metodykę oraz wyniki przeprowadzonego przeglądu przedstawiono w rozdziale 2.3.1.

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Charakterystykę wyjściową populacji w modelu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów

| Parametr | Wartość parametru | Komentarz |
|---------------------------|-------------------|-----------|
| Wiek początkowy pacjentów | | |
| Odsetek mężczyzn | | |
| Waga | | |
| Powierzchnia ciała | | |

1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

1.3.2.1. Porównanie IzaKd vs Kd

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [33] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne IKEMA, w którym dokonano bezpośredniego porównania schematów IzaKd oraz Kd.

[Redacted text]

Oszacowania krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia wolnego od progresji choroby na leczeniu (PFS *on-treatment*), czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) oraz przeżycia całkowitego (OS) dla IzaKd i Kd uzyskano poprzez dopasowanie parametrycznych rozkładów przeżycia do krzywych Kaplan-Meiera z badania IKEMA, przy użyciu pakietu R *Flexsurv* [31]. Uwzględniono następujące rozkłady parametryczne:

- wykładniczy,
- Weibulla,
- Gompertza,
- log-normalny,
- log-logistyczny,
- uogólniony Gamma,
- Gamma,
- Dodatkowo w modelu ekonomicznym dostępne są również ograniczone funkcje sklezione stopnia trzeciego (*restricted cubic spline, RCS*).

Dla rozkładów RCS oszacowano rozkłady Weibulla, log-logistyczny i log-normalny. Rozkłady RCS wykorzystywały pojedynczy węzeł (wyznaczony w oparciu o medianę liczby zdarzeń) oraz dwa węzły graniczne (oparte na minimalnych i maksymalnych czasach zdarzeń).

Rozkłady przyjęte w modelu wybrano na podstawie statystyk dopasowania, wizualnej oceny rozkładów przeżycia, funkcji hazardu, wartości i zmian hazardu względnie interwencja vs komparator w kolejnych jednostkach czasu, wykresów diagnostycznych, a także wiarygodności klinicznej.

Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian information criterion*, BIC) zostało użyte jako główna miara dopasowania statystycznego, ponieważ statystyka ta preferuje rozkłady z niższą liczbą parametrów (w stosunku do innych kryteriów, takich jak AIC).

Rozkłady przeżycia oszacowano przy użyciu dwóch alternatywnych podejść do parametryzacji wpływu leczenia na czasy przeżycia:

- Modele „restricted” (R), w których jedynie pojedynczy parametr rozkładu przeżycia może różnić się między interwencjami,
- Modele „unrestricted” (U), w których wszystkie parametry rozkładu przeżycia mogą różnić się między interwencjami.

Przy pierwszym podejściu (modele *restricted*) efekt leczenia jest ograniczony do pojedynczego parametru rozkładu (np. parametr skali rozkładu Weibulla), a prognozy przeżycia są zgodne z założeniem proporcjonalnego hazardu, *accelerated failure time* lub z innym jednoczynnikowym modelem efektu leczenia, w zależności od przyjętego rozkładu (Gompertz jest modelem proporcjonalnego hazardu, rozkłady lognormalny i log-logistyczny to modele *accelerated failure time*, a wykładniczy i Weibull to modele proporcjonalnego hazardu i *accelerated failure time*). Drugie podejście (modele *unrestricted*) nie nakłada takich ograniczeń na parametry rozkładów, ani nie zakłada charakteru efektu leczenia w ramach klasy rozkładów. Jeśli nie wystąpiły uzasadnione okoliczności, nie uwzględniono zastosowania dwóch różnych typów rozkładu przeżycia dla dwóch ramion leczenia (IzaKd oraz Kd), zgodnie z zaleceniami NICE [39].

Ponieważ dla wszystkich rozpatrywanych krzywych przeżycia (PFS, PFS *on-treatment*, TTD i OS) finalnie ograniczono się do modeli „restricted”, gdyż zgodnie z wizualną oceną krzywych log-skumulowanego hazardu, a także zgodnie z wynikami testu Schoenfelda hipoteza proporcjonalnego hazardu nie została odrzucona.

1.3.2.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W celu oszacowania przeżycia wolnego od progresji choroby przeprowadzono standardowe dopasowywanie krzywych parametrycznych PFS z wykorzystaniem danych z badania IKEMA w celu modelowania i ekstrapolacji przeżycia w dłuższym okresie czasu. Poniżej zaprezentowano źródłowe krzywe Kaplana-Meiera (KM), wartości AIC oraz BIC dla oszacowanych rozkładów parametrycznych typu „restricted” oraz wizualizację krzywych PFS przyjętych do analizy podstawowej (rozkład wykładniczy, najlepiej dopasowany zgodnie z kryterium BIC).

Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji choroby – krzywe Kaplana-Meiera

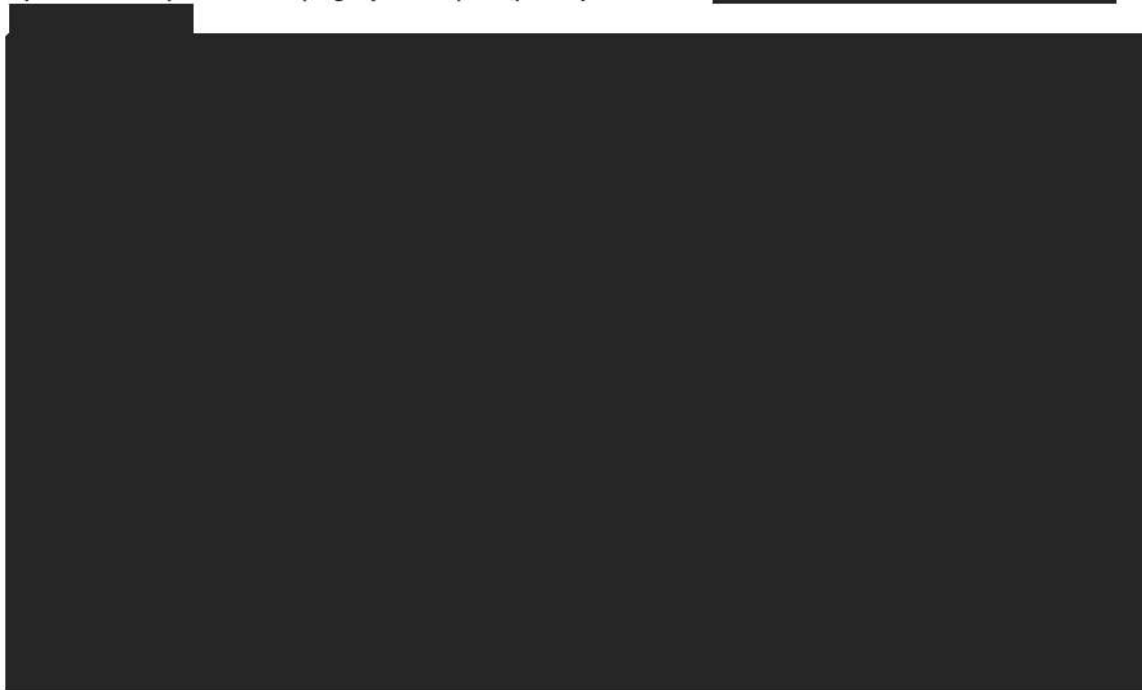


Tabela 2. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC oraz BIC) dla parametrycznych funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby

| Model parametryczny | AIC | BIC |
|---------------------|--------|--------|
| Wykładniczy | 189.00 | 193.00 |
| Lognormalny (R) | 189.00 | 196.00 |
| Weibulla (R) | 190.00 | 196.00 |
| Gamma (R) | 190.00 | 196.00 |
| Log-Logistyczny (R) | 190.00 | 196.00 |
| Gompertza (R) | 190.00 | 196.00 |
| Gen. Gamma (R) | 191.00 | 200.00 |

Rysunek 3. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla PFS w modelu (rozkład wykładniczy)



1.3.2.1.2. Przeżycie wolne od progresji choroby z leczeniem (PFS *on-treatment*)

W celu oszacowania przeżycia wolnego od progresji choroby na leczeniu aktywnym przeprowadzono standardowe dopasowywanie krzywych parametrycznych PFS *on-treatment* z wykorzystaniem danych z badania IKEMA w celu modelowania i ekstrapolacji przeżycia w dłuższym okresie czasu. Poniżej zaprezentowano źródłowe krzywe Kaplana-Meiera (KM), wartości AIC oraz BIC dla oszacowanych rozkładów parametrycznych typu „restricted” oraz wizualizację krzywych PFS *on-treatment* przyjętych do analizy podstawowej (rozkład wykładniczy, najlepiej dopasowany zgodnie z kryterium BIC).

Rysunek 4. Przeżycie wolne od progresji choroby z leczeniem – krzywe Kaplana-Meiera

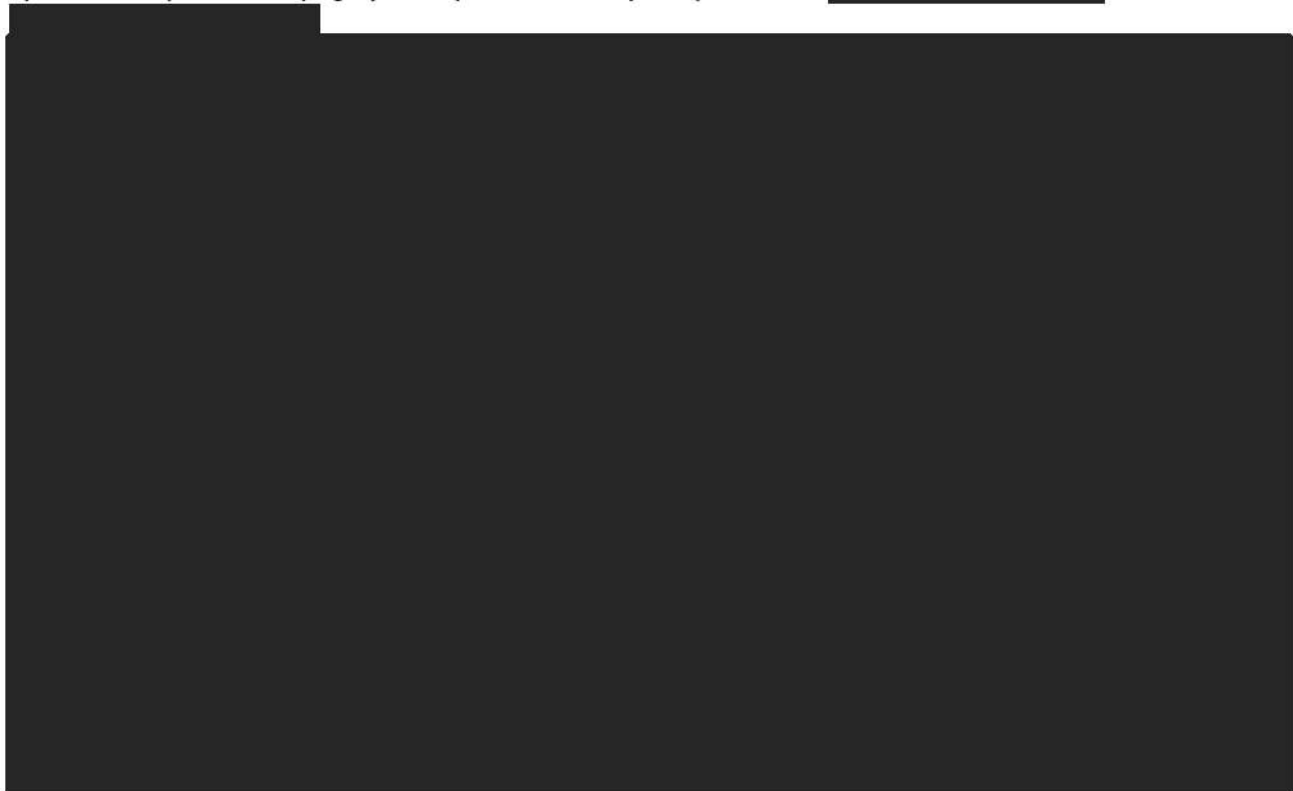


Tabela 3. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC oraz BIC) dla parametrycznych funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby z leczeniem

| Model parametryczny | AIC | BIC |
|---------------------|--------|--------|
| Wykładniczy | 280.00 | 284.00 |
| Weibulla (R) | 282.00 | 288.00 |
| Gamma (R) | 282.00 | 288.00 |
| Log-Logistyczny (R) | 282.00 | 289.00 |
| Lognormalny (R) | 282.00 | 289.00 |
| Gompertza (R) | 282.00 | 288.00 |
| Gen. Gamma (R) | 283.00 | 292.00 |

Rysunek 5. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla PFS *on-treatment* w modelu (rozkład wykładniczy)



1.3.2.1.3. Czas do dyskontynuacji leczenia (TTD)

W celu oszacowania czasu do dyskontynuacji leczenia przeprowadzono standardowe dopasowywanie krzywych parametrycznych TTD z wykorzystaniem danych z badania IKEMA w celu modelowania i ekstrapolacji przeżycia w dłuższym okresie czasu. Poniżej zaprezentowano źródłowe krzywe Kaplana-Meiera (KM), wartości AIC oraz BIC dla oszacowanych rozkładów parametrycznych typu „restricted” oraz wizualizację krzywych TTD przyjętych do analizy podstawowej (rozkład wykładniczy, najlepiej dopasowany zgodnie z kryterium BIC), z uwzględnieniem korekty odsetkiem pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie (por. opis na końcu bieżącego podrozdziału).

Rysunek 6. Czas do dyskontynuacji leczenia – krzywe Kaplana-Meiera

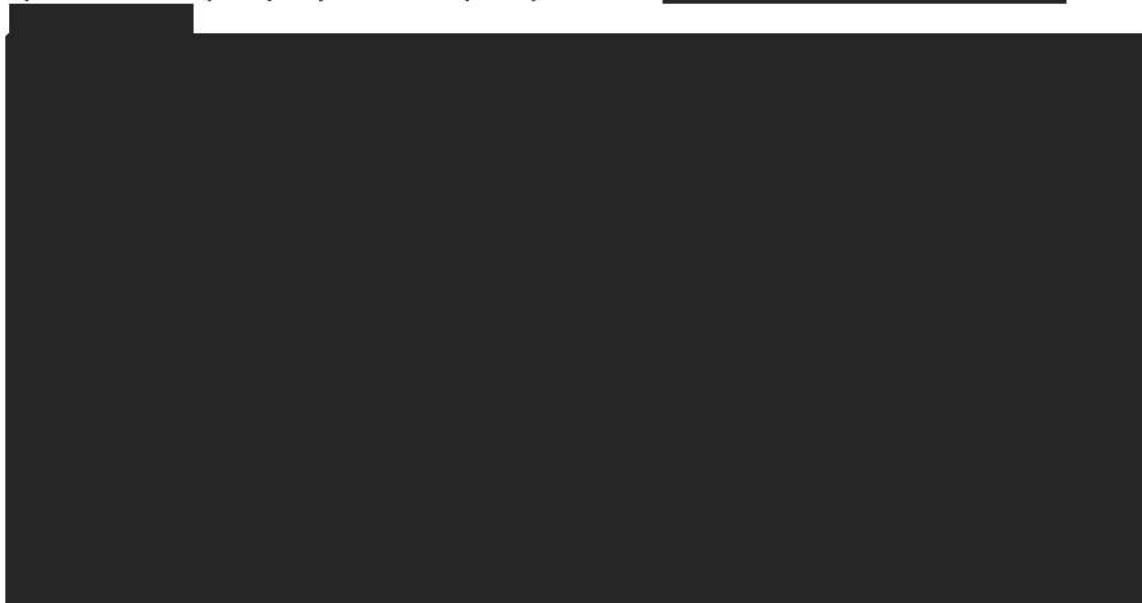


Tabela 4. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC oraz BIC) dla krzywych parametrycznych czasu do dyskontynuacji leczenia

| Model parametryczny | AIC | BIC |
|---------------------|--------|--------|
| Wykładniczy | 281.00 | 285.00 |
| Weibulla (R) | 283.00 | 289.00 |
| Gamma (R) | 283.00 | 289.00 |
| Gompertza (R) | 283.00 | 289.00 |
| Log-Logistyczny (R) | 284.00 | 291.00 |
| Gen. Gamma (R) | 285.00 | 293.00 |
| Lognormalny (R) | 285.00 | 291.00 |

Rysunek 7. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla TTD w modelu (rozkład wykładniczy)



Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego dla IzaKd [64] oraz istniejącego programu dla Kd [63], jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia (IzaKd) bądź brak remisji częściowej po 4 cyklach leczenia (Kd).



W modelu ekonomicznym w pierwszym cyklu następującym po 6. (IzaKd) bądź 4. (Kd) 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.

1.3.2.1.4. Przeżycie całkowite (OS)

W celu oszacowania przeżycia całkowitego przeprowadzono standardowe dopasowywanie krzywych parametrycznych TTD z wykorzystaniem danych z badania IKEMA w celu modelowania i ekstrapolacji przeżycia w dłuższym okresie czasu. Poniżej zaprezentowano źródłowe krzywe Kaplana-Meiera (KM), wartości AIC oraz BIC dla oszacowanych rozkładów parametrycznych typu „restricted” oraz wizualizację krzywych OS przyjętych do analizy podstawowej (rozkład Weibulla (R)). Mając na uwadze niedojrzałe dane dla przeżycia całkowitego przyjęto rozkład z trzecim w kolejności dopasowaniem, z najbardziej konserwatywną prognozą przeżycia w stosunku do pozostałych rozkładów (z wyjątkiem rozkładu Gompertza, zakładającego mało wiarygodne szybkie tempo zgonów, skutkujące osiągnięciem 100% zdarzeń już po 6. roku od rozpoczęcia leczenia).

Rysunek 8. Przeżycie całkowite – krzywe Kaplana-Meiera

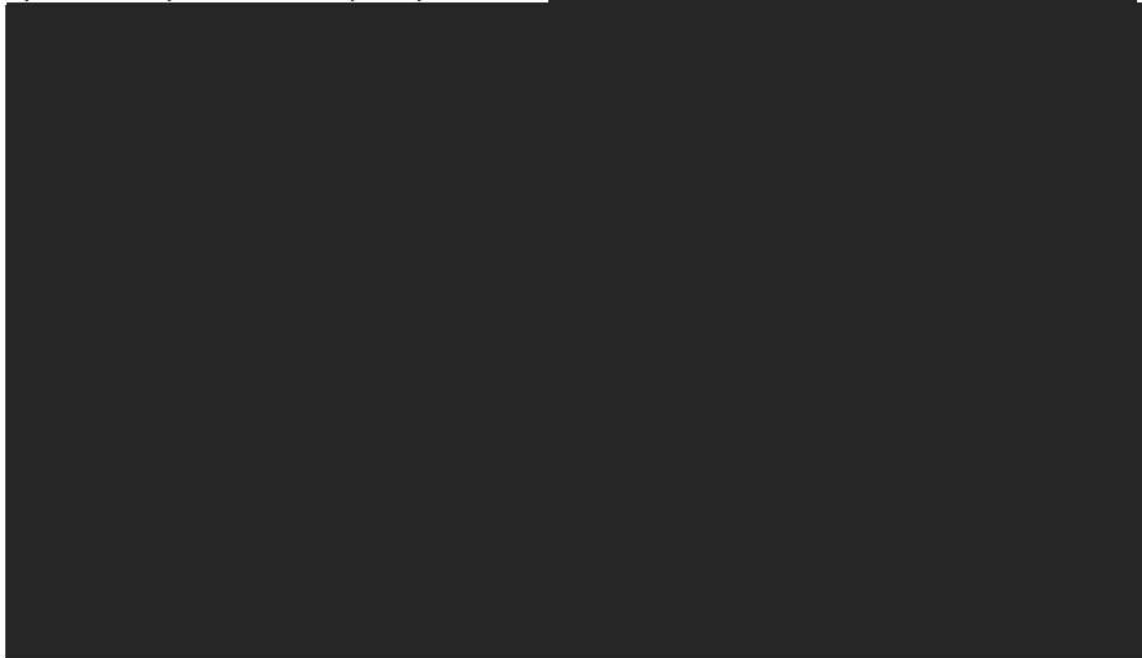


Tabela 5. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC oraz BIC) dla krzywych parametrycznych przeżycia całkowitego

| Model parametryczny | AIC | BIC |
|---------------------|-----|-----|
| Wykładniczy | 131 | 135 |
| Gompertza (R) | 131 | 137 |
| Weibulla (R) | 132 | 139 |
| Gamma (R) | 132 | 139 |
| Log-Logistyczny (R) | 132 | 139 |
| Lognormalny (R) | 132 | 139 |
| Gen. Gamma (R) | 133 | 142 |

Rysunek 9. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla OS w modelu (Weibulla (R))



Rysunek 10. Porównanie parametrycznych krzywych przeżycia przyjętych dla OS IzaKd w długim okresie czasu



1.3.3. Zdarzenia niepożądane

Model uwzględnia wpływ zdarzeń niepożądanych na koszty i jakość życia związaną ze zdrowiem. Uwzględniono tylko zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) stopnia 3. lub wyższego, występujące z częstością 5% lub więcej w ramieniu którejkolwiek z interwencji (jako te, które mają największy wpływ na obniżenie jakości życia

pacjentów oraz na wzrost kosztów leczenia szpiczaka mnogiego). Zdarzenia niepożądane niespełniające tego kryterium prawdopodobnie nie będą miały istotnego wpływu na efektywność kosztową ocenianych technologii medycznych (niewielki odsetek pacjentów przekłada się na niskie koszty całkowite leczenia takich zdarzeń).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla schematów IzaKd i Kd zaczerpnięto z badania IKEMA [59]. W tabeli poniżej przedstawiono występujące w modelu częstości zdarzeń niepożądanych.

Tabela 6. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym

| Zdarzenie niepożądane | IzaKd | Kd |
|-----------------------------------|-------|----|
| Nadciśnienie | ■ | ■ |
| Bezsenna | ■ | ■ |
| Zapalenie płuc | ■ | ■ |
| Trombocytopenia | ■ | ■ |
| Neutropenia | ■ | ■ |
| Anemia | ■ | ■ |
| Zmęczenie | ■ | ■ |
| Biegunka | ■ | ■ |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | ■ | ■ |
| Ból głowy | ■ | ■ |
| Astenia | ■ | ■ |

1.3.4. Użyteczności

W analizie ekonomicznej użyteczności oszacowano bezpośrednio na podstawie wyników badania IKEMA (dane nieopublikowane [59]), co umożliwiło w wiarygodny sposób uwzględnić wpływ efektów związanych z leczeniem IzaKd oraz Kd na jakość życia pacjentów. Dodatkowo przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności w szpiczaku mnogim, którego założenia i wyniki zostały przedstawione w Załączniku 2.4.

W celu oszacowania wartości użyteczności wykorzystano informacje o wartościach EQ-5D-5L pochodzących z badania IKEMA [59]. Użyteczności zostały podzielone ze względu na stan zdrowia (z uwzględnieniem włączenia lub wyłączenia terapii).

Użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowotnych modelu zaprezentowano w tabeli poniżej:

Tabela 7. Wartości użyteczności EQ-5D-5L dla stanów zdrowia

| Stan | Wartość użyteczności | SE | 95% CI |
|---------------------------------------------------------|----------------------|----|--------|
| Przeżycie bez progresji choroby | ■ | ■ | ■ |
| Przeżycie bez progresji choroby, bez leczenia aktywnego | ■ | ■ | ■ |
| Progresja choroby | ■ | ■ | ■ |

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto minimalne i maksymalne wartości użyteczności, wyznaczone przez 95% przedziały ufności, a także użyteczności wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L oraz występujące w dokumentach NICE oceniających inne lekistosowane w szpiczaku

plazmocytowym [52,55]. Rozpatrywano także przyjęcie równych użyteczności w stanach bez progresji choroby: na leczeniu oraz bez leczenia aktywnego.

Wartości użyteczności EQ-5D-3L zostały oszacowane wychodząc od wartości użyteczności EQ-5D-5L przy użyciu algorytmu przedstawionego w publikacji Janssen 2018 [77]. W mapowanych wynikach 3L zastosowano taryfy brytyjskie [32]. Zestawienie wartości przyjętych w analizie wrażliwości przedstawiono poniżej:

Tabela 8. Wartości użyteczności EQ-5D-3L dla stanów zdrowia

| Stan | Wartość użyteczności |
|---------------------------------------------------------|----------------------|
| Przeżycie bez progresji choroby | |
| Przeżycie bez progresji choroby, bez leczenia aktywnego | |
| Progresja choroby | |

Dla pacjentów otrzymujących terapię IzaKd oraz Kd założono, że średnie wartości użyteczności w stanie przeżycia wolnego od progresji wygenerowane na podstawie danych z badania IKEMA odzwierciedlają wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia.

Do modelu wprowadzono również użyteczności w populacji ogólnej, wraz z przyjęciem założenia, że użyteczności oszacowane w oparciu o wyniki badania IKEMA nie mogą przekroczyć wartości wyznaczonych dla populacji ogólnej. Umożliwiło to uwzględnienie w analizie spadku użyteczności związanego z wiekiem.

Użyteczności w populacji ogólnej, z podziałem na przedziały wiekowe i płeć zaczerpnięto z publikacji Golicki 2017 [22], w której wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-5L.

Tabela 9. Wartości użyteczności w populacji ogólnej

| Grupa wiekowa (lata) | Wartość użyteczności | |
|----------------------|----------------------|---------|
| | Mężczyźni | Kobiety |
| 18-24 | 0,967 | 0,959 |
| 25-34 | 0,958 | 0,948 |
| 35-44 | 0,942 | 0,934 |
| 45-54 | 0,910 | 0,887 |
| 55-64 | 0,851 | 0,861 |
| 65-74 | 0,837 | 0,793 |
| ≥75 | 0,740 | 0,715 |

1.3.5. Śmiertelność w populacji ogólnej

Dane o śmiertelności w populacji ogólnej przyjęto na podstawie Tablic trwania życia publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny [20].

W modelu założono, że prawdopodobieństwo śmierci w dowolnym cyklu wynikające z rozkładu opisującego przeżycie całkowite nie może być niższe, niż w populacji ogólnej. W związku z powyższym dla każdego cyklu modelu porównano prawdopodobieństwo zgonu wynikające z przebiegu krzywej OS z prawdopodobieństwem dla populacji ogólnej, a następnie wyższą z tych wartości uwzględniano w modelu.

1.4. Parametry zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych – porównania IsaPd vs DVd oraz IsaPd vs Kd

Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych przeprowadzono w kalkulatorze MS Excel.



Koszty przedstawiono w podziale na:

- Koszty substancji czynnych (składowe porównywanych schematów),
- Koszty podania leków,
- Koszty monitorowania terapii (w ramach programu lekowego),
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Efekty zdrowotne przedstawiono w postaci lat życia (LYG) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Dla interwencji (IzaKd) zaprezentowano także całkowite koszty (obejmujące także koszty po progresji choroby, opieki paliatywnej oraz koszty przed progresją po zakończeniu leczenia) i całkowite efekty zdrowotne (obejmujące stan zdrowotny „Progresja choroby”).

Wyniki zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych przedstawiono w wariantach uwzględniających:

- Dyskontowanie bądź brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych,
- Instrument podziału ryzyka bądź brak takiego instrumentu dla kosztu izatuksymabu.

Wyniki dla ramienia interwencji zaczerpnięto bezpośrednio z modelu ekonomicznego porównującego IzaKd z Kd.

W kalkulacjach dla ramion komparatorów wykorzystano następujące parametry wspólne, występujące w modelu ekonomicznym: wielkości stóp dyskontowych, masa i powierzchnia ciała pacjentów oraz użyteczność przed progresją choroby.

Tabela 10. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych – parametry wejściowe wspólne dla obu komparatorów

| Parametr | Wartość parametru | Komentarz |
|----------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Stopa dyskontowa - koszty | 3,5% | Zgodnie z <i>Wymaganiami minimalnymi</i> [69] oraz z <i>Wytycznymi AOTMiT</i> [3] |
| Stopa dyskontowa – efekty zdrowotne | 5,0% | |
| Waga | █ | █ |
| Powierzchnia ciała | █ | █ |
| Użyteczność w stanie przed progresją choroby | █ | █ |

1.4.1. Porównanie IzaKd vs DVd

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [33], nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie (z wykorzystaniem wspólnego komparatora) schematów IzaKd oraz DVd. W związku z powyższym przeprowadzone porównanie ma charakter naiwny (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.

| [REDACTED] | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Dysponując medianą przeżycia wolnego od progresji choroby ([REDACTED]) wyznaczono krzywą wykładniczą (korzystając z zależności: $mediana = \ln(2)/parametr\ rozkladu\ wykladniczego$), na podstawie której następnie oszacowano odsetki pacjentów bez progresji choroby i zgonu w kolejnych okresach czasowych (równych długości cyklu w modelu ekonomicznym, tj. 1 tydzień). Pozwoliło to na kalkulację zyskanych lat życia oraz QALY bez progresji choroby (wykorzystując wartość użyteczności tym w stanie zdrowotnym). W sytuacji braku krzywej *time to treatment discontinuation* dla terapii DVd przyjęto, że otrzymane wartości będą odpowiadały również odsetkom pacjentów pozostających na leczeniu tym schematem, co wykorzystano w obliczeniach całkowitego kosztu substancji czynnych, podania leków i monitorowania terapii.

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.54 [64], dla schematu DVd jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak co najmniej częściowej remisji po 6 cyklach leczenia. Aby wyznaczyć odsetek pacjentów z brakiem co najmniej częściowej odpowiedzi lub remisji, 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 [REDACTED].

W kalkulatorze w pierwszym tygodniowym cyklu następującym po 6. cyklu leczenia odsetek pacjentów pozostających na leczeniu (wyznaczony przez krzywą PFS) skorygowano odsetkiem pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano jako jednorazowy koszt ponoszony w momencie rozpoczęcia terapii, uwzględniając tylko zdarzenia stopnia 3. lub wyższego, występujące z częstością 5% lub więcej w ramieniu DVd (jako te, które mają największy wpływ na wzrost kosztów leczenia szpiczaka mnogiego). Zdarzenia niespełniające tego kryterium prawdopodobnie nie będą miały istotnego wpływu na koszty leczenia (niewielki odsetek pacjentów przekłada się na niskie koszty całkowite leczenia takich zdarzeń).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla schematu DVd zaczerpnięto z badania CASTOR [71,44]. [REDACTED]

[REDACTED] W tabeli poniżej przedstawiono występujące w modelu częstości zdarzeń niepożądanych.

Tabela 12. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym: DVd

| Zdarzenie niepożądane | DVd |
|-----------------------|-------|
| Anemia | 15,6% |
| Nadciśnienie | 6,6% |
| Limfopenia | 9,9% |
| Neutropenia | 13,6% |
| Zapalenie płuc | 10,3% |
| Trombocytopenia | 46,1% |

Dane kosztowe wykorzystane w porównaniu IzaKd vs DVd zostały opisane w rozdziale 1.5.

1.4.2. Porównanie IzaKd vs PVd

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [33], nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie (z wykorzystaniem wspólnego komparatora) schematów IzaKd oraz PVd. W związku z powyższym przeprowadzone porównanie ma charakter naiwny (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] następnie przeprowadzono dopasowanie parametrycznych rozkładów

przeżycia do krzywych Kaplan-Meiera z badania OPTIMISMM, przy użyciu pakietu R. Uwzględniono następujące rozkłady parametryczne:

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

Rozkład przyjęty do obliczeń (wykładniczy) wybrano na podstawie statystyk dopasowania oraz wizualnej oceny rozkładów przeżycia. Poniżej zaprezentowano, wartości AIC, AICc oraz BIC dla oszacowanych rozkładów parametrycznych oraz wizualizację źródłowych krzywych Kaplana-Meiera (oraz parametrycznych krzywych PFS).

Tabela 13. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC, AICc oraz BIC) dla parametrycznych funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby: PVD

| Model parametryczny | AIC | AICc | BIC |
|---------------------|--------|--------|--------|
| Wykładniczy | 166,43 | 166,55 | 167,98 |
| Weibulla | 166,60 | 166,98 | 169,71 |
| Log-Logistyczny | 167,55 | 167,93 | 170,66 |
| Lognormalny | 167,77 | 168,14 | 170,88 |
| Gompertza | 167,06 | 167,43 | 170,17 |
| Gen. Gamma | 168,59 | 169,37 | 173,26 |

Rysunek 12. Parametryczne krzywe przeżycia dla PFS: ramię PVD



Na podstawie wybranej krzywej wykładniczej oszacowano odsetki pacjentów bez progresji choroby i zgonu w kolejnych okresach czasowych (równych długości cyklu w modelu ekonomicznym, tj. 1 tydzień). Pozwoliło to

na kalkulację zyskanych lat życia oraz QALY bez progresji choroby (wykorzystując wartość użyteczności tym w stanie zdrowotnym). W sytuacji braku krzywej *time to treatment discontinuation* dla terapii PVd przyjęto, że otrzymane wartości będą odpowiadały również odsetkom pacjentów pozostających na leczeniu tym schematem, co wykorzystano w obliczeniach całkowitego kosztu substancji czynnych, podania leków i monitorowania terapii.

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.54 [57], dla schematu PVd jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia. Aby wyznaczyć odsetek pacjentów z brakiem częściowej odpowiedzi, 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 z badania OPTIMISMM [68], która wynosi 91,4%.

W kalkulatorze w pierwszym tygodniowym cyklu następującym po 6. cyklu leczenia odsetek pacjentów pozostających na leczeniu (wyznaczony przez krzywą PFS) skorygowano odsetkiem pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano jako jednorazowy koszt ponoszony w momencie rozpoczęcia terapii, uwzględniając tylko zdarzenia stopnia 3. lub wyższego, występujące z częstością 5% lub więcej w ramieniu PVd (jako te, które mają największy wpływ na wzrost kosztów leczenia szpiczaka mnogiego). Zdarzenia niespełniające tego kryterium prawdopodobnie nie będą miały istotnego wpływu na koszty leczenia (niewielki odsetek pacjentów przekłada się na niskie koszty całkowite leczenia takich zdarzeń).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla schematu PVd zaczerpnięto z badania OPTIMISMM [68]. W tabeli poniżej przedstawiono występujące w modelu częstości zdarzeń niepożądanych.

Tabela 14. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym: PVd

| Zdarzenie niepożądane | PVd |
|-------------------------|-------|
| Ostre uszkodzenie nerek | 11,4% |
| Anemia | 14,3% |
| Biegunka | 8,6% |
| Zmęczenie | 5,7% |
| Neutropenia | 22,9% |
| Neuropatia obwodowa | 5,7% |
| Zapalenie płuc | 17,1% |
| Zatorowość płucna | 5,7% |
| Trombocytopenia | 11,4% |

Dane kosztowe wykorzystane w porównaniu IzaKd vs PVd zostały opisane w rozdziale 1.5.

1.5. Koszty

W celu obliczenia kosztów rozważanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ).

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty substancji czynnych (interwencja, komparatory, schematy stosowane po progresji choroby),

- koszty hospitalizacji związanych z podaniem leków,
- koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty przetoczeń (płytki krwi i krwinki czerwone),
- koszty podania czynnika wzrostu kolonii granulocytów,
- koszty opieki paliatywnej.

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

1.5.1. Koszt produktu leczniczego Sarclisa®

W analizie przyjęto, iż produkt leczniczy Sarclisa® podawany w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, [REDACTED]

[REDACTED] Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową [64].

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

Tabela 15. 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] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%) [PLN] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| Element informacji o produkcie leczniczym / składowa wyznaczenia kosztu | Wartość / opis składowej |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) [PLN] | ■■■■■ ■■■■■ |
| Czy lek stanowi podstawę limitu? ² | Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Sarclisa®. ³ |
| 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 ⁴ |
| 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 29.04.2022) [78].

³ Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Sarclisa® przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [73]

⁴ Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [75] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do kategorii odpłatności pacjenta: „bezpłatnie”.



1.5.2. Koszty karfilzomibu

W celu oszacowania efektywnego kosztu jednostkowego karfilzomibu przeprowadzono analizę wyników publicznie dostępnych postępowań przetargowych prowadzonych przez szpitale w celu zakupu rozpatrywanej substancji czynnej (szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w rozdziale 2.1) oraz przeprowadzono oszacowania w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ i komunikaty DGL NFZ za rok 2021 [74, 48]. Dodatkowo obliczono koszt 1 mg karfilzomibu na podstawie Obwieszczenia MZ [57]. Ponieważ uzyskano wysoką zgodność wartości kosztu jednostkowego substancji oszacowanego w oparciu o różne postępowania przetargowe oraz na podstawie Sprawozdania z działalności NFZ i komunikatów DGL NFZ, w modelu przyjęto niższą z uzyskanych wartości (tj. występującą najczęściej w postępowaniach przetargowych). Wartości przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli, jednocześnie porównując je z wynikami kalkulacji przeprowadzonymi w oparciu o alternatywne źródła danych.

Tabela 16. Koszt jednostkowy karfilzomibu

| Koszt refundacji/mg [PLN] | Źródło danych | Komentarz |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 57,78 | Sprawozdania z działalności NFZ (2021) + komunikaty DGL NFZ za rok 2021 | Prezentowaną wartość uzyskano dzieląc całkowity koszt refundacji w roku 2021 (uzyskany z komunikatów DGL) przez liczbę zrefundowanych mg (zgodnie ze sprawozdaniami NFZ) [12 975 128,96/224 552,55] |
| 57,55 (2 postępowania) 57,56 (5 postępowań) 62,35 (1 postępowanie) | Postępowania przetargowe w szpitalach | Koszt przyjęty w analizie: 57,56 PLN Wysoka zgodność wartości kosztu jednostkowego substancji oszacowanego w oparciu o różne postępowania przetargowe – przyjęto najczęściej występującą wartość. Szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w rozdziale 2.1. |
| 76,47 (op. Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg) 76,47 (op. Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg) 76,47 (op. Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg) | Obwieszczenie MZ [57] | Oszacowano w oparciu o ceny nominalne; zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ |

W związku z wygaśnięciem wyłączności rynkowej karfilzomibu w listopadzie 2025 roku [17] należy spodziewać się wprowadzenia na rynek produktów generycznych po tym terminie (od stycznia 2026) i wpisania ich na listę leków refundowanych, co będzie wiązało się ze znacznym spadkiem kosztu jednostkowego substancji. W analizie przyjęto redukcję ceny karfilzomibu analizując zmiany cen spowodowane dostępnością produktów generycznych dla innych substancji refundowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego: lenalidomidu oraz bortezomibu.

Obwieszczenie MZ z dnia 21 kwietnia 2022 [57] 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 [48] (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.

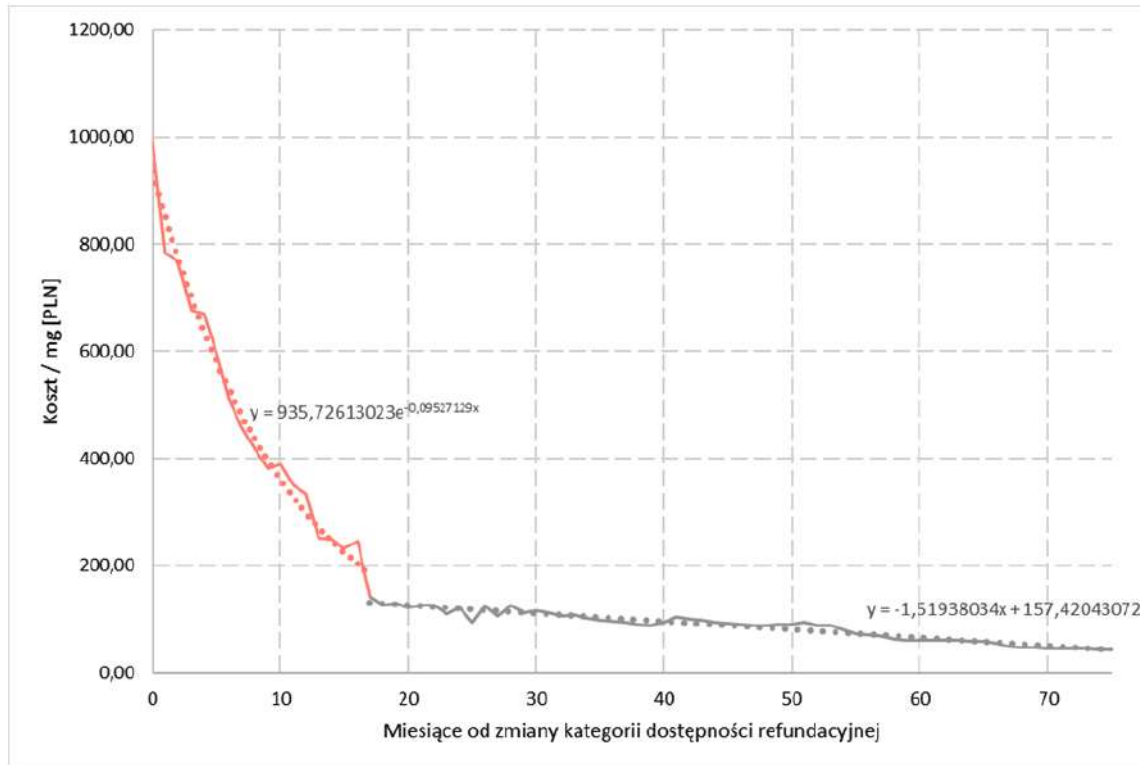
Spadek cen bortezomibu oszacowano na podstawie komunikatów DGL NFZ (do grudnia 2017) [47] oraz komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [49] (od stycznia 2018). Zmiana kategorii dostępności refundacyjnej bortezomibu 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 17. 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% |
| 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% |

| Miesiąc | Miesiąc | Koszt/mg [PLN] | Koszt/mg [PLN]: linie trendu | % w stosunku do wartości wyjściowej |
|---------|---------|----------------|---------------------------------|----------------------------------------|
| 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% |
| 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% |

Rysunek 13. Spadek kosztu bortezomibu w czasie w związku z dostępnością produktów generycznych

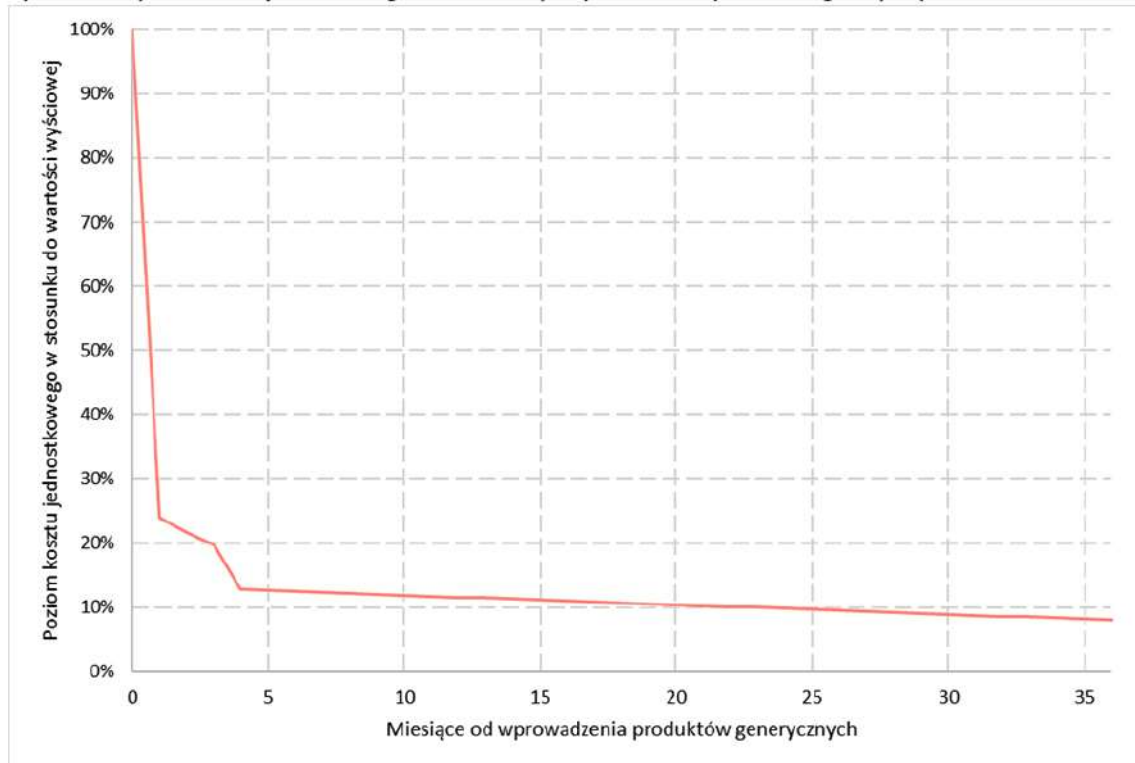


W analizie przyjęto, że w pierwszym miesiącu od wprowadzenia refundacji produktów generycznych koszt karfilzomibu spadnie do poziomu wyznaczonego przez redukcję kosztu lenalidomidu w analogicznym okresie (tj. 23,9% w stosunku do poziomu wyjściowego). W kolejnych miesiącach dalszy spadek cen został oszacowany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

Rysunek 14. Spadek kosztu jednostkowego karfilzomibu po wprowadzeniu produktów generycznych



Dla kolejnych okresów czasowych, dla których dane dotyczące kształtowania się cen bortezomibu nie są jeszcze dostępne, (tj. od miesiąca 78 od rozpoczęcia obniżki cen) przyjęto stałe wartości, równe ostatniej raportowanej przez Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [49] (45,98 PLN, tj. 4,6% wartości wyjściowej).

Lenalidomid i bortezomib są szeroko stosowane w leczeniu szpiczaka mnogiego, dlatego przyjęcie tych substancji czynnych jako podstawy do kalkulacji redukcji kosztu jednostkowego karfilzomibu 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 karfilzomibu 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.

1.5.3. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w schematach leczenia

W celu oszacowania realnych kosztów jednostkowych pozostałych substancji czynnych wchodzących w skład porównywanych schematów leczenia oraz substancji stosowanych w leczeniu po progresji choroby wykorzystano dostępne źródła danych kosztowych, takie jak:

- Komunikaty DGL NFZ za rok 2021 [48],
- Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [49],

- Wyniki postępowań przetargowych w szpitalach,
- Sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2021 [74],
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia [57].

W celu oszacowania efektywnego kosztu jednostkowego daratumumabu, pomalidomidu 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 rozdziale 2.1) oraz przeprowadzono oszacowania w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ i komunikaty DGL NFZ za rok 2021 [48]. Wyniki zaprezentowano w tabeli:

Tabela 18. 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 |
| Pomalidomid | <i>Flat pricing***</i> | 218,34 |

* 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; pomalidomid: 31 486 111/144 205; iksazomib: 854 636/ 958.

** Refundacja daratumumabu sc od marca 2022 [57]

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

W przypadku bortezomibu, dostępnego w ramach kategorii refundacyjnej „chemioterapia”, istnieje 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 [49]. Podobne podejście zastosowano wobec doksorubicyny. Deksametazon jest refundowany jako lek dostępny w aptece na receptę, dlatego koszt jednostkowy oszacowano w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2021 [48] (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. Koszt jednostkowy lenalidomidu, cyklofosfamidu i winkrystyny przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ [57]. Talidomid nieobjęty finansowaniem w ramach listy leków refundowanych, jest dostępny w ramach importu docelowego. Koszt jednostkowy tej substancji przyjęto na podstawie załącznika nr 1t [84].

Tabela 19. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w schematach leczenia

| Substancja czynna | Koszt refundacji/mg [PLN] | Źródło danych | Komentarz |
|-------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Daratumumab | 8,31 | Postępowania przetargowe w szpitalach | Szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w rozdziale 2.1. W analizie przyjęto koszt jednostkowy i zużycie zasobów wyłącznie daratumumabu podawanego podskórnie. |
| Pomalidomid | 218,34 | Sprawozdanie z działalności NFZ (2021) [74] + komunikaty DGL NFZ dla roku 2021 [48] | 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): 31 486 111/144 205 |
| Lenalidomid | 9,74 | Obwieszczenie Ministra Zdrowia [57] | Obwieszczenie MZ obowiązujące na dzień 1 maja 2022 jest pierwszym, które podaje koszt jednostkowy produktów generycznych zawierających lenalidomid |
| Bortezomib | 45,98 | Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [49] | Wybór źródła danych podyktowany został szeroką dostępnością produktów generycznych |
| Deksametazon | 0,64 | Załącznik IV.14 do Sprawozdania z działalności NFZ za rok 2021 [74] | Uwzględniono wyłącznie opakowania zawierające tabletki 20 mg oraz 40 mg (biorąc pod uwagę wielkość dawki jednostkowej deksametazonu w schematach występujących w programie B.54.) |
| Cyklofosfamid | 0,06 | Obwieszczenie Ministra Zdrowia [57] | Koszt produktu Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg |
| Winkrystyna | 26,08 | Obwieszczenie Ministra Zdrowia [57] | Koszt produktu Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml 1 fiol.po 1 ml |
| Dokсорubicyna | 0,64 | Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [49] | Wybór źródła danych podyktowany został szeroką dostępnością produktów generycznych |
| Talidomid | 0,08 | Załącznik nr 1t do Zarządzenia nr 72/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 kwietnia 2021 roku [84] | Talidomid jest dostępny w ramach importu docelowego |

1.5.4. Koszty całkowite schematów leczenia

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

- IzaKd (interwencja) - zgodnie z protokołem badania IKEMA [45], wnioskowanym programem lekowym [64] oraz Charakterystyką produktu leczniczego Sarclisa® [13],
- Kd (komparator główny) - zgodnie z protokołem badania IKEMA [45] oraz w ramach analizy wrażliwości na podstawie zapisów istniejącego programu lekowego B.54. [57],

- DVd (komparator dodatkowy) - zgodnie z protokołem badania CASTOR [60] oraz zapisami istniejącego programu lekowego B.54. [57],
- PVd (komparator dodatkowy) - zgodnie z protokołem badania OPTIMISMM [67] oraz zapisami istniejącego programu lekowego B.54. [57],

W celu oszacowania wielkości dawek substancji czynnych, w analizie przyjęto powierzchnię ciała oraz masę ciała w oparciu o badanie IKEMA (wartości zaprezentowane w rozdziale 1.3.1).

Tabela 20. Dawkowanie oraz sposób podawania leków w ramach schematów IzaKd, Kd, DVd oraz Pd

| Schemat leczenia | Średnia dawka /podanie | Droga podania leku | Długość cyklu [tygodnie] | Liczba podań /cykl leczenia | Dawka jednostkowa [mg] | Źródło | |
|--------------------------|------------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------------------|-------|
| IzaKd | Izatuksymab:1. cykl | 10,0 mg/kg | i.v. | 4 | 4 | Badanie IKEMA; ChPL Sarclisa® | |
| | Izatuksymab: kolejne cykle | 10,0 mg/kg | i.v. | 4 | 2 | | |
| | Karfilzomib (cykl 1) | 20 mg/m ² | i.v. | 4 | 2 | | |
| | Karfilzomib (cykl 1) | 56 mg/m ² | i.v. | 4 | 4 | | |
| | Karfilzomib (kolejne cykle) | 56 mg/m ² | i.v. | 4 | 6 | | |
| | Deksametazon | 20,0 mg | p.o. | 4 | 8 | | 20,00 |
| Kd | Karfilzomib (cykl 1) | 20 mg/m ² | i.v. | 4 | 2 | Badanie IKEMA | |
| | Karfilzomib (cykl 1) | 56 mg/m ² | i.v. | 4 | 4 | | |
| | Karfilzomib (kolejne cykle) | 56 mg/m ² | i.v. | 4 | 6 | | |
| | Deksametazon | 20,0 mg | p.o. | 4 | 8 | | 20,00 |
| Kd – analiza wrażliwości | Karfilzomib (cykl 1) | 20 mg/m ² | i.v. | 4 | 1 | Badanie, ARROW; program lekowy B.54 | |
| | Karfilzomib (cykl 1) | 70 mg/m ² | i.v. | 4 | 2 | | |
| | Karfilzomib (kolejne cykle) | 70 mg/m ² | i.v. | 4 | 3 | | |
| | 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 |

| Schemat leczenia | Średnia dawka /podanie | Droga podania leku | Długość cyklu [tygodnie] | Liczba podań /cykl leczenia | Dawka jednostkowa [mg] | Źródło |
|------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|----------|
| DVd | Daratumumab (cykle 1-3) | 1 800 mg | s.c. | 3 | 3 | 1 800,00 |
| | Daratumumab (cykle 4-8) | 1 800 mg | s.c. | 3 | 1 | 1 800,00 |
| | Daratumumab (cykle 9+) | 1 800 mg | s.c. | 4 | 1 | 1 800,00 |
| | Bortezomib (cykle 1-8) | 1,3 mg/m ² | i.v./s.c. | 3 | 4 | ■ |
| | Deksametazon (cykle 1-8) | 20,0 mg | p.o. | 3 | 8 | 20,0 |
| PVD | Pomalidomid | 4,0 mg | p.o. | 3 | 14 | 4,00 |
| | Bortezomib | 1,3 mg/m ² | i.v./s.c. | 3 | 4 | ■ |
| | Bortezomib | 1,3 mg/m ² | i.v./s.c. | 3 | 2 | ■ |
| | Deksametazon | 20,0 mg | p.o. | 3 | 8 | 20,0 |
| | Deksametazon | 20,0 mg | p.o. | 3 | 4 | 20,0 |

Badanie, CASTOR; program lekowy B.54

Badanie OPTIMISMM; program lekowy B.54

Uwzględniając zużycie leków, średnią powierzchnię i masę ciała oraz dawkowanie, wyliczono dawkę jednostkową leków. Dysponując średnią ceną jednostkową za mg substancji czynnej oraz rzezoną 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. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant, w których przyjęto realne dawkowanie zgodne z zapisami programu lekowego (RDI = 100%, tj. całkowity brak redukcji dawek).

Tabela 21. Średnia względna intensywność dawki przyjęta w modelu

| Schemat leczenia | Substancja czynna | RDI | Źródło |
|------------------|-------------------|--------|-------------|
| IzaKd | Izatuksymab | ■ | IKEMA |
| | Karfilzomib | ■ | |
| | Deksametazon | ■ | |
| Kd | Karfilzomib | ■ | IKEMA |
| | Deksametazon | ■ | |
| DVd | Daratumumab | 99,20% | CASTOR [60] |
| | Bortezomib | 86,50% | |
| | Deksametazon | 98,20% | |

| Schemat leczenia | Substancja czynna | RDI | Źródło |
|------------------|-------------------|--------|----------------|
| PVd | Pomalidomid | 85,00% | OPTIMISMM [67] |
| | Bortezomib | 80,00% | |
| | Deksametazon | 80,00% | |

1.5.5. 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 [83]. Z kolei koszty podania niektórych substancji czynnych stosowanych po progresji choroby i finansowanych w ramach chemioterapii (cyklofosfamid, doksorubicyna, talidomid, winkrystyna) oszacowano na podstawie Katalogu świadczeń podstawowych (załącznik 1e) [84]. W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń 1 pkt = 1,00 PLN. W poniższej tabeli zaprezentowano wartości przyjęte w modelu.

Tabela 22. 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 | [83] |
| Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu | 486,72 | 486,72 | [83] |
| Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 108,16 | 108,16 | [83] |
| Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie | 557,00 | 557,00 | [84] |
| Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków | 390,00 | 390,00 | [84] |
| Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii | 181,00 | 181,00 | [84] |

* - przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

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

- Izatuksymab jest podawany w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu;
- Karfilzomib (schemat IzaKd) jest podawany w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu. W przypadku gdy karfilzomib podawany jest w tym samym dniu co izatuksymab koszt podania obu substancji zawiera się w koszcie jednej hospitalizacji.
- Karfilzomib (schemat Kd) jest podawany w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu,
- Daratumumab oraz bortezomib 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;

- Pomalidomid będzie przyjmowany przez pacjenta samodzielnie (tabletki, droga doustna). W schemacie PVd koszt podania zawiera się w koszcie podania bortezomibu (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu).
- 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.

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

Tabela 23. Charakterystyka kosztów związanych z podaniem leków

| Schemat | Substancja czynna | Tryb podania | Koszt podania [PLN] | Ilość podań na cykl | Koszt podania [PLN / cykl leczenia] |
|---------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------------|
| IzaKd | Izatuksymab: 1. cykl | Wlew dożylny, hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu | 486,72 | 4 | 1 946,88 |
| | Izatuksymab: kolejne cykle | Wlew dożylny, hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu | 486,72 | 2 | 973,44 |
| | Karfilzomib | Wlew dożylny, hospitalizacja związana z wykonaniem programu | 486,72 | 6 | 1 460,16* |
| | Deksametazon | Doustnie, przyjmowanie samodzielne | 0,00 | 4 | 0,00 |
| Kd | Karfilzomib | Wlew dożylny, hospitalizacja związana z wykonaniem programu | 486,72 | 6 | 1 460,16* |
| | Deksametazon | Doustnie, przyjmowanie samodzielne | 0,00 | 4 | 0,00 |
| DVd | Daratumumab (cykle 1-3)** | Podanie podskórne, hospitalizacja w trybie jednodniowym | 486,72 | 3 | 1 460,16 |
| | Daratumumab (cykle 4-8)** | | 486,72 | 1 | 486,72 |
| | Daratumumab (cykle 9+) | | 486,72 | 1 | 486,72 |
| | Bortezomib (cycle 1-8)** | 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 |
| PVd | Pomalidomid | Doustnie wydanie leku raz w miesiącu (w modelu przyjęto interwał co 4 tygodnie) rozliczane razem z podaniem bortezomibu | 108,16 | 21 | 108,16 |
| | Bortezomib (cycle 1-8)** | Wlew dożylny, hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu | 486,72 | 4 | 1 946,88 |
| | Deksametazon | Doustnie, przyjmowanie samodzielne | 0 | 0 | 0 |

* - podanie leku przez dwa następujące po sobie dni, rozliczane w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (zgodnie z zasadą, że dni przyjęcia i wypisu rozliczane są jako jeden dzień)

** - 3-tygodniowy cykl

*** - po progresji choroby

Dla substancji występujących w modelu po progresji choroby przyjęto następujące koszty podania:

- Lenalidomid, pomalidomid oraz talidomid - doustnie wydanie leku raz w miesiącu (w modelu przyjęto interwał co 4 tygodnie) w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu (koszt jednostkowy 108,16 PLN) bądź podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii (talidomid, koszt jednostkowy 181,00 PLN),
- Bortezomib i daratumumab – jak w schemacie DVD,
- Winkrystyna - wlew dożylny, hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (koszt jednostkowy 390,00 PLN),
- Cyklofosfamid i doksorubicyna – wlew dożylny przez cztery dni (jak dla schematu DT PACE [62]; koszt jednostkowy 1 671 PLN – trzy dni rozliczeniowe hospitalizacji onkologicznej u dorosłych).

1.5.6. 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 [83]. Założono, iż roczny koszt diagnostyki i monitorowania w schematach IzaKd oraz Kd, DVD i PVD będzie równy rocznemu ryczałtowi za diagnostykę w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Koszty monitorowania terapii niektórych substancji czynnych stosowanych po progresji choroby i finansowanych w ramach chemioterapii przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia Okresowa ocena skuteczności chemioterapii [79].

Dla grupy pacjentów bez progresji choroby, nieotrzymujących leczenia aktywnego przyjęto, że monitorowanie odbywa się w ramach porady ambulatoryjnej W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu, raz na trzy miesiące (obejmuje badania dodatkowe z grupy 1 – W2: Białko – immunofiksacja (I86), łańcuchy lekkie kappa (M83), łańcuchy lekkie lambda (M85)). [81]

Tabela 24. 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) | [83] |
| Okresowa ocena skuteczności chemioterapii | 270,40 | 270,40 | [79] |
| Świadczenie specjalistyczne W13 | 133 ³ | 44,33 (133/3) | [81] |

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

² ryczałt roczny

³ raz na trzy miesiące

1.5.7. Koszty leczenia wspomagającego

W analizie uwzględniono koszty leczenia wspomagającego, obejmującego zastosowanie czynnika wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF), przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) oraz przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych (KKP). Odsetki pacjentów wymagających leczenia wspomagającego oraz średnie liczby jednostek przypadających na jednego pacjenta zostały przyjęte na podstawie badania IKEMA [70] i przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 25. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające

| Rodzaj leczenia | Odsetek pacjentów | | Średnia liczba jednostek przypadających na pacjenta | |
|-------------------|-------------------|----|-----------------------------------------------------|----|
| | IzaKd | Kd | IzaKd | Kd |
| G-CSF | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Przetoczenie KKCz | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Przetoczenie KKP | ■ | ■ | ■ | ■ |

Jednostkowy koszt podania czynnika wzrostu kolonii granulocytowych przyjęto jako tożsamy z podaniem pojedynczej dawki filgrastymu. Założono, że podanie filgrastymu nastąpi w ramach wizyty ambulatoryjnej rozliczanej jako „Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii”. Jednostkowy koszt filgrastymu pozyskano z Komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [49]. Zgodnie z wytycznymi NCCN [50] dzienna dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg w zaokrągleniu do najbliższej dostępnej pojemności opakowania (dla łącznej dawki 36 mln j jest to Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml z użyciem trzech ampulkostrzykawk). Podawanie czynnika powinno rozpocząć się następnego dnia lub w ciągu 3-4 dni po ukończeniu leczenia mielosupresyjnego. Dane dotyczące kosztów związanych z leczeniem filgrastymem zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Oszacowanie kosztów leczenia filgrastymem

| Nazwa substancji | Średni koszt jednostkowy [PLN /mln J. M.] | Wielkość dawki dobowej [mln J. M.] | Jednostkowy koszt podania [PLN] | Całkowity koszt pojedynczej dawki [PLN] |
|------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|
| Filgrastym | 1,54 | 36 | 181,00 | 236,30 |

Jednostkowe koszty dla przetoczeń KKCz i KKP oszacowano na podstawie zarządzenia prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [82]. Przyjęto, że każdorazowo koszt jednostkowy będzie obejmował koszt hospitalizacji oraz koszt jednego z produktów do sumowania. Zestawienie odpowiednich produktów rozliczeniowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Produkty rozliczeniowe związane z przetoczeniem KKCz oraz KKP

| Nazwa produktu rozliczeniowego | Wartość punktowa | Koszt [PLN] | Źródło |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|--------|
| Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin | 270 | 270,00 | [82] |
| Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej. | 186 | 186,00 | [82] |
| Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej. | 558,6 | 558,60 | [82] |

Zestawienie finalnych kosztów jednostkowych leczenia wspomagającego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Jednostkowe koszty leczenia wspomagającego

| Rodzaj leczenia | Koszt jednostkowy [PLN] |
|-------------------|-------------------------|
| G-CSF | 236,30 |
| Przetoczenie KKCz | 456,00 |
| Przetoczenie KKP | 828,60 |

Na podstawie powyższych informacji obliczono średni koszt leczenia wspomagającego przypadający na pacjenta. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Średni koszt leczenia wspomagającego na pacjenta

| Rodzaj leczenia | Koszt jednostkowy [PLN] | |
|-------------------|-------------------------|----|
| | IzaKd | Pd |
| G-CSF | ■ | ■ |
| Przetoczenie KKCz | ■ | ■ |
| Przetoczenie KKP | ■ | ■ |
| Łącznie | ■ | ■ |

1.5.8. 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. lub 4. stopnia związanych z leczeniem, występujących u co najmniej 5% pacjentów, przy leczeniu co najmniej jedną z interwencji rozpatrywanej w analizie).

W analizie przyjęto, że w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia konieczna będzie hospitalizacja pacjenta, a koszt pobytu w szpitalu zostanie rozliczony grupą JGP S03 (Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia), zgodnie z Katalogiem grup [82].

Tabela 30. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

| Zdarzenie niepożądane | Koszt hospitalizacji [PLN] | Źródło |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------|
| Nadciśnienie | 3 825,00 | [82] |
| Bezsenna | 3 825,00 | [82] |
| Zapalenie płuc | 3 825,00 | [82] |
| Trombocytopenia | 3 825,00 | [82] |
| Neutropenia | 3 825,00 | [82] |
| Anemia | 3 825,00 | [82] |
| Zmęczenie | 0,00 | Założenie |
| Biegunka | 3 825,00 | [82] |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | 3 825,00 | [82] |
| Ból głowy | 3 825,00 | [82] |
| Astenia | 3 825,00 | [82] |

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane uwzględnione w analizie zostały przedstawione w rozdziale 1.3.3.

1.5.9. Koszty po progresji choroby

Dla każdego z ramion modelu oczekiwane koszty kolejnych terapii zostały skalkulowane poprzez przemnożenie odsetka pacjentów otrzymujących dane leczenie przez koszty terapii, a następnie zsumowano wszystkie rozpatrywane terapie. Oczekiwane koszty kolejnych terapii w modelu dodano jednorazowo w momencie czasowym zaprzestania leczenia początkowego.

Odsetek pacjentów otrzymujących poszczególne terapie aktywne po progresji choroby został przyjęty na podstawie wyników badania IKEMA [59].

Tabela 31. Terapia po progresji choroby: odsetki pacjentów

| Schemat podawany w leczeniu po progresji | Odsetek pacjentów ramię IzaKd | Odsetek pacjentów ramię Pd |
|------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Bortezomib | ■ | ■ |
| Cyklofosfamid | ■ | ■ |
| Daratumumab | ■ | ■ |
| Deksametazon | ■ | ■ |
| Lenalidomid | ■ | ■ |
| Winkrystyna | ■ | ■ |
| Dokсорubicyna | ■ | ■ |
| Pomalidomid | ■ | ■ |
| Talidomid | ■ | ■ |

Ze względu na dużą liczbę różnych terapii otrzymanych po progresji choroby, źródłowe dane obejmowały tylko 9 najczęściej występujących substancji czynnych w badaniu IKEMA. Uwzględniono leczenie po progresji choroby „ogółem” dlatego wartości obejmują więcej niż jedną linię leczenia. Dodatkowo poszczególne substancje czynne mogą być składnikami kilku terapii skojarzonych. W związku z powyższym, suma odsetków przedstawionych w tabeli nie musi być równa 100%.

Uwzględnione w analizie substancje czynne wymieniane są przez polskie wytyczne kliniczne [4] w kontekście schematów stosowanych w leczeniu chorych opornych/nawrotowych. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant, w którym odsetki terapii stosowanych po progresji choroby oszacowano w oparciu o opinię eksperta klinicznego.

Dawkowanie substancji czynnych, czas trwania terapii oraz kategorię dostępności refundacyjnej poszczególnych substancji czynnych stosowanych po progresji choroby zaprezentowano w tabeli:

Tabela 32. Oszacowanie kosztów leczenia po progresji choroby

| Substancja | Wielkość dawki | Liczba podań / cykl | Długość cyklu [tyg.] | Źródło | Liczba cykli | Finansowanie |
|---------------|-----------------------|---------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------|--------------|---------------|
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | 4 | 3 | Program lekowy [63] (zgodnie z Spencer 2018 [71] – ramię Vd) | 8 | Chemioterapia |
| Cyklofosfamid | 400 mg/m ² | 4 | 4 | Wytyczne PG Sz (jak dla schematu DT PACE [62]) | 2 | Chemioterapia |

| Substancja | Wielkość dawki | Liczba podań / cykl | Długość cyklu [tyg.] | Źródło | Liczba cykli | Finansowanie |
|-------------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------|--------------|----------------------|
| Daratumumab – cykle 1-2 | 1 800 mg | 3 | 3 | Program lekowy [63] (zgodnie z Spencer 2018 [71] – ramie DVd) | 3 | Program lekowy, RDTL |
| Daratumumab – cykle 3-6 | 1 800 mg | 1 | 3 | | 5 | Program lekowy, RDTL |
| Daratumumab – cykle 7+ | 1 800 mg | 1 | 4 | | 9 | Program lekowy, RDTL |
| Deksametazon | 40 mg | 4 | 4 | Przyjęto jak dla pomalidomidu | 6 | Ref. apteczna |
| Lenalidomid | 25 mg | 21 | 4 | Program lekowy [63] | 10 | Program lekowy |
| Winkrystyna | 1,2 mg/m ² | 1 | 4 | Khan 2017 [36] | 3 | Chemioterapia |
| Dokсорubicyna | 10 mg/m ² | 4 | 4 | Wytyczne PGSz (jak dla schematu DT PACE [62]) | 2 | Chemioterapia |
| Pomalidomid | 4 mg | 21 | 4 | Program lekowy [63] | 6 | Program lekowy |
| Talidomid | 100 mg | 21 | 4 | Wytyczne PGSz (jak dla schematu BTД [62]) | 5 | Chemioterapia |

Średni czas trwania leczenia oszacowano na podstawie wyników badań klinicznych: Lau 2014 [40] (talidomid), CASTOR [44] (bortezomib, daratumumab), Gerrie 2013 [18] (cyklofosfamid i dokсорubicyna), Khan 2017 [36] (winkrystyna), Stadtmayer 2009 [72] (lenalidomid) oraz ICARIA-MM [66] (pomalidomid).

Oszacowanie jednostkowych kosztów substancji czynnych stosowanych po progresji choroby zaprezentowano w rozdziale 1.5.3., natomiast oszacowanie kosztów podania leków i monitorowania terapii w rozdziałach 1.5.5 oraz 1.5.6 (koszty te pozostają zgodne z kategorią dostępności refundacyjnej poszczególnych substancji). W przypadku lenalidomidu, pomalidomidu oraz talidomidu przyjęto, że koszt podania leków zostanie zawarty w koszcie porady ambulatoryjnej przypadającej na jeden cykl leczenia (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu lub podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii).

1.5.10. Koszt opieki paliatywnej

Dodatkowo w ramach analizy uwzględniono koszty opieki paliatywnej. W ich kalkulacji przyjęto założenia zgodne z analizą MAHTA 2018 [43] w zakresie rodzajów rozliczanych świadczeń, odsetków pacjentów korzystających z poszczególnych rodzajów świadczeń oraz średnich czasów pobytu pod opieką paliatywną. Przyjęto, że opieka paliatywna będzie realizowana w następujących trybach:

- Pobyt w domu pomocy społecznej – zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [80] przyjęto, że koszt dnia pobytu w domu opieki społecznej będzie równy wycenie produktu rozliczeniowego „osobodzień w hospicjum domowym”,
- Pobyt w hospicjum stacjonarnym - zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [80] przyjęto, że koszt dnia pobytu w hospicjum stacjonarnym będzie równy wycenie produktu „osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym”,
- Pobyt na oddziale szpitalnym – założono, że koszt osobodnia pobytu będzie odpowiadał wycenie świadczenia „hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej”, zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [82],

- Opieka w hospicjum domowym - zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [80] przyjęto, że koszt dnia pobytu w hospicjum domowym będzie równy wycenie produktu rozliczeniowego „osobodzień w hospicjum domowym”

Średnią wartość punktu rozliczeniowego przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [28]. Wybrano placówki realizujące w 2021 roku świadczenia „osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym” oraz „osobodzień w hospicjum domowym” dla małopolskiego oddziału wojewódzkiego NFZ i dla każdej z nich wyliczono wartość średnią. W przypadku świadczenia „hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej” przyjęto wycenę na poziomie 1 punkt = 1 PLN. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie jednostkowych kosztów świadczeń realizowanych w ramach opieki paliatywnej.

Tabela 33. Koszt jednostkowy opieki terminalnej

| Rodzaj opieki paliatywnej | Nazwa produktu rozliczeniowego | Taryfa /wartość punktowa | Wartość 1 punktu rozliczeniowego [PLN] | Średni koszt świadczenia za osobodzień [PLN] | Źródła danych |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|---------------|
| Pobyt w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym | osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym | 6,10 | 55,78 | 340,27 | [28, 80] |
| Pobyt w hospicjum domowym | osobodzień w hospicjum domowym | 1,00 | 50,90 | 50,90 | [28, 80] |
| Pobyt w domu opieki społecznej | osobodzień w hospicjum domowym | 1,00 | 50,90 | 50,90 | [28, 80] |
| Pobyt na oddziale szpitalnym | hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej | 541,00 | 1,00 | 541,00 | [82] |

Średni czas opieki nad chorym wyrażony w dniach oraz odsetki chorych korzystających z poszczególnych trybów opieki przyjęto na podstawie analizy MAHTA 2018 [43]. Oszacowanie finalnego średniego kosztu opieki paliatywnej, przypadającego na pojedynczego pacjenta przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Kalkulacja Średniego kosztu opieki paliatywnej

| Rodzaj opieki paliatywnej | Koszt za osobodzień | Średni czas opieki nad pacjentem [dni] | Odsetek pacjentów korzystających z danego trybu opieki | Koszt opieki w przeliczeniu na pacjenta |
|--------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Pobyt w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym | 340,27 | 14 | 18,75% | 893,21 |
| Pobyt w hospicjum domowym | 50,90 | 83 | 30,00% | 1 267,52 |
| Pobyt w domu opieki społecznej | 50,90 | 83 | 12,5% | 528,14 |
| Pobyt na oddziale szpitalnym | 541,00 | 14 | 38,75% | 2 934,93 |
| Średni ważony koszt w przeliczeniu na pacjenta | - | - | - | 5 623,79 |

1.6. Zestawienie parametrów modelu

1.6.1. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Zestawienie alternatywnych wartości parametrów testowanych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości

| Parametr | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości | Komentarz |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Użyteczności | | | |
| Użyteczności: kwestionariusz źródłowy | EQ-5D-5L | EQ-5D-3L | Alternatywny zbiór użyteczności wyznaczonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L przedstawiono w Tabeli 8 |
| Użyteczności: wartości minimalne | Tabela 7 | Tabela 7 | Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości dolnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych |
| Użyteczności: wartości maksymalne | Tabela 7 | Tabela 7 | Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości górnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych |
| Użyteczności: stany bez progresji choroby | | | Testowano przyjęcie równych użyteczności w stanach bez progresji choroby na leczeniu oraz bez leczenia aktywnego w oparciu o dane z badania IKEMA |
| Użyteczności: na podstawie NICE TA457 | | PFS 0.737, PPS 0.638 | Użyteczności przyjęto w oparciu o dokument NICE [52] |
| Użyteczności: na podstawie NICE TA573 | | PFS 0.728, PPS 0.695 | Użyteczności przyjęto w oparciu o dokument NICE [55] |
| Użyteczności: na podstawie van Agthoven 2004 | | PFS 0.81, PPS 0.64 | Użyteczności przyjęto w oparciu o publikację van Agthoven 2004 [76] |
| Użyteczności: na podstawie Carlson 2018 | | on-tx PFS 0.82, off-tx PFS 0.84, PPS 0.65 | Użyteczności przyjęto w oparciu o publikację Carlson 2018 [11] |
| Koszty i zużycie zasobów | | | |
| Odsetki pacjentów otrzymujących terapie po progresji choroby | Zgodnie z wynikami badania Kantar Health | Zgodnie z opinią polskiego eksperta klinicznego [37] | W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant, w którym uwzględniono alternatywne odsetki pacjentów otrzymujących terapie po progresji choroby |
| Koszty jednostkowe karfilzomibu | Redukcja kosztów związana z obecnością produktów generycznych | Brak redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych | W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant zakładający utrzymanie ceny karfilzomibu aktualnej na dzień złożenia wniosku. |

| Parametr | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości | Komentarz |
|--------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | 3 825 PLN | 1 912,50 PLN | Wariant, w którym przyjęto koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych niższy o 50% w stosunku do analizy podstawowej |
| | | 5 737,50 PLN | Wariant, w którym przyjęto koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych wyższy o 50% w stosunku do analizy podstawowej |
| RDI (względna intensywność dawki) | Tabela 21 | 100% | W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant, w których przyjęto dawkowanie zgodne z zapisami programu lekowego (RDI = 100%, tj. całkowity brak redukcji dawek) |
| Dane kliniczne | | | |
| Rozkład opisujący OS | IzaKd: Weibulla (R) | IzaKd: wykładniczy Kd: wykładniczy | Testowano rozkłady o pierwszym i czwartym najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC (w analizie podstawowej przyjęto rozkład o trzecim najlepszym dopasowaniu, z kolei rozkład Gomperta o drugim najlepszym dopasowaniu proznozuję niewiarygodne wyniki dla OS) |
| | Kd: Weibulla (R) | IzaKd: Gamma (R) Kd: Gamma (R) | |
| Rozkład opisujący PFS i PFS on-treatment | IzaKd: wykładniczy | IzaKd: log-normalny (R) Kd: log-normalny (R) | Testowano rozkłady o drugim i trzecim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC |
| | Kd: wykładniczy | IzaKd: Weibulla (R) Kd: Weibulla (R) | |
| Rozkład opisujący TTD | IzaKd: wykładniczy | IzaKd: Weibulla (R) Kd: Weibulla (R) | Testowano rozkłady o drugim i trzecim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC |
| | Kd: wykładniczy | IzaKd: Gamma (R) Kd: Gamma (R) | |
| Brak dyskontynuacji po 6/4 cyklach terapii | ██████████ ██████████ | IzaKd: 100% Kd: 100% | Przyjęto brak dyskontynuacji leczenia po 6 (IzaKd) bądź 4 (Kd) cyklach terapii, u pacjentów z brakiem conajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie |
| Parametry ogólne | | | |
| Horyzont czasowy | 35 lat | 5 lat 10 lat 20 lat | Testowano warianty z krótszym horyzontem czasowym analizy |
| Dyskontowanie | 5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne | 0% koszty i efekty zdrowotne | Zgodnie z Wytycznymi HTA [3] |

1.6.1. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Dla każdej symulacji obliczane są oczekiwane koszty i efekty zdrowotne dla każdej z ocenianych technologii medycznych (oraz różnice interwencja vs komparatory). Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

Lista zmiennych testowanych w ramach analizy PSA wraz z przypisanymi rozkładami i parametrami została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 36. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości

| Parametr | Średnia | Rozkład PSA | Rozrzut |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Charakterystyka wyjściowa pacjentów | | | |
| Wiek początkowy | ■ | ■ | ■ |
| Odsetek mężczyzn | ■ | ■ | ■ |
| Masa ciała (kg) | ■ | ■ | ■ |
| Powierzchnia ciała (m ²) | ■ | ■ | ■ |
| Dane kliniczne - skuteczność | | | |
| Parametry rozkładu TTD | Dostępne w modelu (plik MS Excel) | Wykładniczy | Rozkład emipryczny (próba typu bootstrap oszacowana w oparciu o dane z badania IKEMA) |
| Parametry rozkładu PFS | | Wykładniczy | |
| Parametry rozkładu PFS on-treatment | | Wykładniczy | |
| Parametry rozkładu OS | | Weibulla (R) | |
| Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych | | | |
| Wszystkie zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu | Tabela 6 | Rozkład beta | 20,0% |
| Koszty i zużycie zasobów | | | |
| RDI: izatuksymab | ■ | Rozkład beta | 20,0% |
| RDI: karfilzomib (w schemacie IzaKd) | ■ | Rozkład beta | 20,0% |
| RDI: deksametazon (w schemacie IzaKd) | ■ | Rozkład beta | 20,0% |
| RDI: karfilzomib (w schemacie Kd) | ■ | Rozkład beta | 20,0% |
| RDI: deksametazon (w schemacie Kd) | ■ | Rozkład beta | 20,0% |
| Koszty czynnika wzrostu kolonii granulocytów [PLN] | ■ | Gamma | 20,0% |
| Koszty przetoczeń (płytki krwi) [PLN] | ■ | Gamma | 20,0% |

| Parametr | Średnia | Rozkład PSA | Rozrzut |
|--------------------------------------------------------|-----------|--------------|---------|
| Koszty przetoczeń (krwinki czerwone) [PLN] | | Gamma | 20,0% |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN] | 3 825,00 | Gamma | 20,0% |
| Terapia po progresji choroby: odsetki pacjentów | Tabela 31 | Rozkład beta | 20,0% |
| Koszty leczenia paliatywnego [PLN] | 5 623,79 | Gamma | 20,0% |
| Użyteczności | | | |
| Przeżycie bez progresji choroby na leczeniu | | Beta | 0,006 |
| Przeżycie bez progresji choroby bez leczenia aktywnego | Tabela 7 | Beta | 0,029 |
| Progresja choroby | | Beta | 0,036 |
| Użyteczności w populacji ogólnej | | | |
| 18 – 24 lat, mężczyźni | 0,967 | Beta | 0,004 |
| 25 – 34 lat, mężczyźni | 0,958 | Beta | 0,005 |
| 35 – 44 lat, mężczyźni | 0,942 | Beta | 0,005 |
| 45 – 54 lat, mężczyźni | 0,910 | Beta | 0,007 |
| 55 – 64 lat, mężczyźni | 0,851 | Beta | 0,008 |
| 65 – 74 lat, mężczyźni | 0,837 | Beta | 0,011 |
| 75 - 100 lat, mężczyźni | 0,740 | Beta | 0,019 |
| 18 – 24 lat, kobiety | 0,959 | Beta | 0,004 |
| 25 – 34 lat, kobiety | 0,948 | Beta | 0,005 |
| 35 – 44 lat, kobiety | 0,934 | Beta | 0,004 |
| 45 – 54 lat, kobiety | 0,887 | Beta | 0,009 |
| 55 – 64 lat, kobiety | 0,861 | Beta | 0,007 |
| 65 – 74 lat, kobiety | 0,793 | Beta | 0,011 |
| 75 - 100 lat, kobiety | 0,715 | Beta | 0,014 |

1.7. Analiza progowa

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [40] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczowej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej

„Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019 [19] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 55 586 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 1 66 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).

W analizie progowej wyznaczono cenę progową opakowań jednostkowych produktu leczniczego Sarclisa®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu IzaKd zamiast Pd lub DVD, jest równy wysokości progu opłacalności. Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi [69] wyniki analizy progowej przedstawiono względem analizy podstawowej oraz każdego wariantu deterministycznej analizy wrażliwości.

Potwierdzono występowanie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem izatuksymabu [redacted] w odniesieniu do terapii Kd zgodnie z wynikami badania IKEMA [redacted]. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy progowej wskazanej w par. 5 ust. 6 Wymagań minimalnych [69] (brak okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [75]).

1.8. Wyniki analizy ekonomicznej: porównanie IzaKd vs Kd

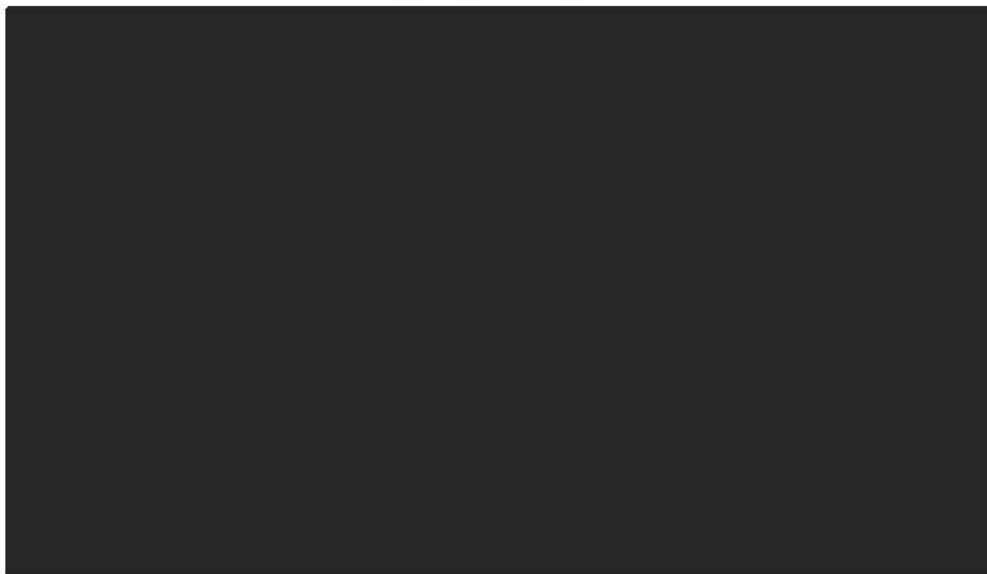
1.8.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje prezentację kosztów oraz wyników zdrowotnych porównywanych terapii (IzaKd, Kd). Przedstawione wartości dotyczą leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym analizy (35 lat). Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 37. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

| Konsekwencje zdrowotne | IzaKd | Kd |
|------------------------------------------------------|------------|------------|
| Niedzdykontowane | | |
| Lata życia (LYG) bez progresji | [redacted] | [redacted] |
| Lata życia (LYG) po progresji | [redacted] | [redacted] |
| Całkowite LYG | [redacted] | [redacted] |
| Lata życia skorygowane o jakość (QALY) bez progresji | [redacted] | [redacted] |
| Lata życia skorygowane o jakość (QALY) po progresji | [redacted] | [redacted] |
| Całkowite QALY | [redacted] | [redacted] |
| Zdyskontowane | | |
| Lata życia (LYG) bez progresji | [redacted] | [redacted] |
| Lata życia (LYG) po progresji | [redacted] | [redacted] |
| Całkowite LYG | [redacted] | [redacted] |
| Lata życia skorygowane o jakość (QALY) bez progresji | [redacted] | [redacted] |
| Lata życia skorygowane o jakość (QALY) po progresji | [redacted] | [redacted] |
| Całkowite QALY | [redacted] | [redacted] |

Rysunek 15. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: LYG, wartości zdyskontowane



Rysunek 16. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: QALY, wartości zdyskontowane



Tabela 38. Zestawienie kosztów

| Koszty [PLN] | IzaKd | Kd |
|---------------------------------------------------|--------|--------|
| Niezdyskontowane | | |
| Koszty leków, bez RSS | ██████ | ██████ |
| Koszty leków, z RSS | ██████ | ██████ |
| Koszty podania leków | ██████ | ██████ |
| Koszty monitorowania oraz leczenia wspomagającego | ██████ | ██████ |

| Koszty [PLN] | IzaKd | Kd |
|---------------------------------------------------|-------|----|
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | ■ | ■ |
| Koszty terapii po progresji choroby | ■ | ■ |
| Koszty monitorowania po progresji choroby | ■ | ■ |
| Koszty opieki paliatywnej | ■ | ■ |
| Koszty całkowite, bez RSS | ■ | ■ |
| Koszty całkowite, z RSS | ■ | ■ |
| Zdyskontowane | | |
| Koszty leków, bez RSS | ■ | ■ |
| Koszty leków, z RSS | ■ | ■ |
| Koszty podania leków | ■ | ■ |
| Koszty monitorowania oraz leczenia wspomagającego | ■ | ■ |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | ■ | ■ |
| Koszty terapii po progresji choroby | ■ | ■ |
| Koszty monitorowania po progresji choroby | ■ | ■ |
| Koszty opieki paliatywnej | ■ | ■ |
| Koszty całkowite, bez RSS | ■ | ■ |
| Koszty całkowite, z RSS | ■ | ■ |

Rysunek 17. Zestawienie kosztów, wartości zdyskontowane, wariant z uwzględnieniem RSS



1.8.2. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej w wariacie bez uwzględnienia RSS i z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Sarclisa®. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla porównania ze schematem Kd w wariacie z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie IzaKd vs Kd, wariant z uwzględnieniem RSS

| Parametr | IzaKd | Kd | Różnica |
|---------------------------------------|------------------------------------------|----------|----------|
| Koszty całkowite [PLN] | ████████ | ████████ | ████████ |
| Całkowite LYG | ████ | ████ | ████ |
| Całkowite QALY | ████ | ████ | ████ |
| ICER (IzaKd vs Pd) [PLN/LYG] | | ████████ | |
| ICUR (IzaKd vs Pd) [PLN/QALY] | | ████████ | |
| Cena progowa produktu Sarclisa® [PLN] | ████████████████████████████████████████ | | |

W dożywotnim (35-letnim) horyzoncie czasowym leczenie z udziałem izatuksymabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii nawrotnego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego – schematu skojarzonego karfilzomib+deksametazon. W wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi ██████████

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla porównania ze schematem Kd w wariacie bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie IzaKd vs Kd, wariant bez uwzględnienia RSS

| Parametr | IzaKd | Kd | Różnica |
|---------------------------------------|------------------------------------------|----------|----------|
| Koszty całkowite [PLN] | ████████ | ████████ | ████████ |
| Całkowite LYG | ████ | ████ | ████ |
| Całkowite QALY | ████ | ████ | ████ |
| ICER (IzaKd vs Pd) [PLN/LYG] | | ████████ | |
| ICUR (IzaKd vs Pd) [PLN/QALY] | | ████████ | |
| Cena progowa produktu Sarclisa® [PLN] | ████████████████████████████████████████ | | |

W dożywotnim (35-letnim) horyzoncie czasowym leczenie z udziałem izatuksymabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii nawrotnego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego – schematu skojarzonego karfilzomib +deksametazon. W wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi ██████████

1.8.3. Wariant alternatywny

Zgodnie z protokołem badania IKEMA ██████████ karfilzomib w schemacie IzaKd podawany jest dwa razy w tygodniu w dawce 56 mg/m² (z wyjątkiem pierwszych dwóch podań leku w dawce 20 mg/m²), co jest zgodne z dawkowaniem rejestracyjnym dla schematu Kd z badania ENDEAVOR [16]. Jednocześnie w obowiązującym programie lekowym B.54 karfilzomib w schemacie Kd refundowany jest w odmiennym dawkowaniu niż rejestracyjne [57] (zgodnie z protokołem badania ARROW [46]: 70 mg/m² raz w tygodniu, z wyjątkiem pierwszego podania w dawce 20 mg/m²).

Wariant podstawowy analizy ekonomicznej uwzględnia dane o skuteczności schematu IzaKd w porównaniu ze schematem Kd zgodnie z protokołem badania IKEMA, na jego podstawie określając dawkowanie obu porównywanych interwencji. Natomiast w wariantcie alternatywnym przyjęto scenariusz, w którym dawkowanie karfilzomibu w schematach IzaKd oraz Kd jest zgodne z obecnie obowiązującym w programie lekowym B.54 dla schematu Kd.



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wariantu alternatywnego z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 41. Wyniki wariantu alternatywnego, porównanie IzaKd vs Kd, z uwzględnieniem RSS

| Parametr | IzaKd | Kd | Różnica |
|---------------------------------------|------------------------------------------|--------|---------|
| Koszty całkowite [PLN] | ██████ | ██████ | ██████ |
| Całkowite LYG | ██████ | ██████ | ██████ |
| Całkowite QALY | ██████ | ██████ | ██████ |
| ICER (IzaKd vs Pd) [PLN/LYG] | | ██████ | |
| ICUR (IzaKd vs Pd) [PLN/QALY] | | ██████ | |
| Cena progowa produktu Sarclisa® [PLN] | ████████████████████████████████████████ | | |

W dożywotnim (35-letnim) horyzoncie czasowym leczenie z udziałem izatuksymabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii nawrotnego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego – schematu skojarzonego karfilzomib+deksametazon. W wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi ██████████

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wariantu alternatywnego bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 42. Wyniki wariantu alternatywnego, porównanie IzaKd vs Kd, bez uwzględnienia RSS

| Parametr | IzaKd | Kd | Różnica |
|------------------------|--------|--------|---------|
| Koszty całkowite [PLN] | ██████ | ██████ | ██████ |
| Całkowite LYG | ██████ | ██████ | ██████ |
| Całkowite QALY | ██████ | ██████ | ██████ |

| Parametr | IzaKd | Kd | Różnica |
|---------------------------------------|-------|----|---------|
| ICER (IzaKd vs Pd) [PLN/LYG] | | | |
| ICUR (IzaKd vs Pd) [PLN/QALY] | | | |
| Cena progowa produktu Sarclisa® [PLN] | | | |

W dożywotnim (35-letnim) horyzoncie czasowym leczenie z udziałem izatuksymabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego – schematu skojarzonego karfilzomib +deksametazon. W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi:

1.8.4. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej.

Tabela 43. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie IzaKd vs Kd, wariant z uwzględnieniem RSS

| Wariant analizy | IzaKd | | Kd | | Różnica kosztów [PLN] | Różnica efektów [QALY] | ICER [PLN/QALY] | Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN] | |
|--------------------------------------------------|--------------|------------|--------------|------------|-----------------------|------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|------------------|
| | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | QALY | | | | op. 100 mg/5 ml | op. 500 mg/25 ml |
| Analiza podstawowa | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Użyteczności: kwestionariusz EQ-5D-5L | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Użyteczności: wartości minimalne | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Użyteczności: wartości maksymalne | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Użyteczności dla stanów bez progresji choroby | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Użyteczności: na podstawie NICE TA457 | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Użyteczności: na podstawie NICE TA573 | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Użyteczności: na podstawie van Agthoven 2004 | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Użyteczności: na podstawie Carlson 2018 | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Terapie po progresji choroby: opinia eksperta | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Brak redukcji kosztu jednostkowego karfilizomibu | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| RDI 100% | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Rozkład OS: wykładniczy | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Rozkład OS: Gamma (R) | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Rozkład PFS i PFS on-treatment: log-normalny (R) | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

| Wariant analizy | Izakd | | Kd | | Różnica kosztów [PLN] | Różnica efektów [QALY] | ICER [PLN/QALY] | Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN] | |
|----------------------------------------------|--------------|------|--------------|------|-----------------------|------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|----|
| | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | QALY | | | | op. 100 mg/5 op. 500 mg/25 ml | ml |
| Analiza podstawowa | | | | | | | | | |
| Rozkład PFS i PFS on-treatment: Weibulla (R) | | | | | | | | | |
| Rozkład TTD: Weibulla (R) | | | | | | | | | |
| Rozkład TTD: Gamma (R) | | | | | | | | | |
| Brak dyskontynuacji po 6 cyklach bez ≥PR | | | | | | | | | |
| Horyzont czasowy 5 lat | | | | | | | | | |
| Horyzont czasowy 10 lat | | | | | | | | | |
| Horyzont czasowy 20 lat | | | | | | | | | |
| Dyskontowanie 0% | | | | | | | | | |

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |

Tabela 44. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie Izakd vs Kd, wariant bez uwzględnienia RSS

| Wariant analizy | Izakd | | Kd | | Różnica kosztów [PLN] | Różnica efektów [QALY] | ICER [PLN/QALY] | Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN] | |
|---------------------------------------|--------------|------|--------------|------|-----------------------|------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|----|
| | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | QALY | | | | op. 100 mg/5 op. 500 mg/25 ml | ml |
| Analiza podstawowa | | | | | | | | | |
| Użyteczności: kwestionariusz EQ-5D-5L | | | | | | | | | |
| Użyteczności: wartości minimalne | | | | | | | | | |

| Wariant analizy | IzaKd | | Kd | | Różnica kosztów [PLN] | Różnica efektów [QALY] | ICER [PLN/QALY] | Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN] | |
|--------------------------------------------------|--------------|------|--------------|------|-----------------------|------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|----|
| | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | QALY | | | | op. 100 mg/5 op. 500 mg/25 ml | ml |
| Analiza podstawowa | | | | | | | | | |
| Użyteczności: wartości maksymalne | | | | | | | | | |
| Użyteczności dla stanów bez progresji choroby | | | | | | | | | |
| Użyteczności: na podstawie NICE TA457 | | | | | | | | | |
| Użyteczności: na podstawie NICE TA573 | | | | | | | | | |
| Użyteczności: na podstawie van Agthoven 2004 | | | | | | | | | |
| Użyteczności: na podstawie Carlson 2018 | | | | | | | | | |
| Terapie po progresji choroby: opinia eksperta | | | | | | | | | |
| Brak redukcji kosztu jednostkowego karfilizomibu | | | | | | | | | |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum | | | | | | | | | |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum | | | | | | | | | |
| RDI 100% | | | | | | | | | |
| Rozkład OS: wykładniczy | | | | | | | | | |
| Rozkład OS: Gamma (R) | | | | | | | | | |
| Rozkład PFS i PFS on-treatment: log-normalny (R) | | | | | | | | | |
| Rozkład PFS i PFS on-treatment: Weibulla (R) | | | | | | | | | |
| Rozkład TTD: Weibulla (R) | | | | | | | | | |
| Rozkład TTD: Gamma (R) | | | | | | | | | |

| Wariant analizy | IzaKd | | Kd | | Różnica kosztów [PLN] | Różnica efektów [QALY] | ICER [PLN/QALY] | Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN] | |
|------------------------------------------|--------------|------|--------------|------|-----------------------|------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|------------------|
| | Koszty [PLN] | QALY | Koszty [PLN] | QALY | | | | op. 100 mg/5 ml | op. 500 mg/25 ml |
| Analiza podstawowa | | | | | | | | | |
| Brak dyskontynuacji po 6 cyklach bez ≥PR | | | | | | | | | |
| Horyzont czasowy 5 lat | | | | | | | | | |
| Horyzont czasowy 10 lat | | | | | | | | | |
| Horyzont czasowy 20 lat | | | | | | | | | |
| Dyskontowanie 0% | | | | | | | | | |

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia instrumentu ryzyka pozostają spójne z wynikami w scenariuszu zakładającym przyjęcie wniosku o kowanie instrumentu.

1.8.5. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS w formie tabelarycznej oraz w postaci:

- Wykresu (*incremental*) *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

Kolejne tabele i wykresy przedstawiają wyniki PSA dla wariantu uwzględniającego instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 45. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (porównanie IzaKd vs Kd, wariant z uwzględnieniem RSS)

| Parametr | IzaKd | Kd | Różnica |
|-------------------------------|----------|----------|----------|
| Koszty całkowite [PLN] | ████████ | ████████ | ████████ |
| Całkowite LYG | ████ | ████ | ████ |
| Całkowite QALY | ████ | ████ | ████ |
| ICER (IzaKd vs Kd) [PLN/LYG] | | ████████ | |
| ICUR (IzaKd vs Kd) [PLN/QALY] | | ████████ | |

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). W prawie wszystkich symulacjach (████) schemat IzaKd był terapią bardziej efektywną w stosunku do Kd.

Tabela 46. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników (porównanie IzaKd vs Pd, wariant z uwzględnieniem RSS)

| Parametr | Wartość | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------|
| Odsetek symulacji | Terapia bardziej efektywna i droższa | ████ |
| | Terapia dominująca | ████ |
| | Terapia mniej efektywna i tańsza | ████ |
| | Terapia zdominowana | ████ |
| Net Monetary Benefit (dla WTP = 166 758 PLN/QALY) | Średnia | ████████ |
| | SD | ████████ |
| | Mediana | ████████ |
| | 95% LCI | ████████ |
| | 95% UCI | ████████ |
| Prawdopodobieństwo że IzaKd jest terapią kosztowo-efektywną dla WTP = 166 758 PLN/QALY | ████ | |

Rysunek 18. Scatter plot (wariant z uwzględnieniem RSS)



Rysunek 19. Krzywa akceptowalności (wariant z uwzględnieniem RSS)



Kolejne tabele i wykresy przedstawiają wyniki PSA dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 47. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (wariant bez uwzględnienia RSS)

| Parametr | IzaKd | Kd | Różnica |
|-------------------------------|-------|----|---------|
| Koszty całkowite [PLN] | | | |
| Całkowite LYG | | | |
| Całkowite QALY | | | |
| ICER (IzaKd vs Kd) [PLN/LYG] | | | |
| ICUR (IzaKd vs Kd) [PLN/QALY] | | | |

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia instrumentu ryzyka pozostają spójne z wynikami w scenariuszu zakładającym przyjęcie wnioskowanego instrumentu.

Tabela 48. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników (porównanie IzaKd vs Kd, wariant bez uwzględnienia RSS)

| | Parametr | Wartość |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------|
| Odsetek symulacji | Terapia bardziej efektywna i droższa | ■ |
| | Terapia dominująca | ■ |
| | Terapia mniej efektywna i tańsza | ■ |
| | Terapia zdominowana | ■ |
| Net Monetary Benefit (dla WTP = 166 758 PLN/QALY) | Średnia | ■ |
| | SD | ■ |
| | Mediana | ■ |
| | 95% LCI | ■ |
| | 95% UCI | ■ |
| Prawdopodobieństwo że IzaKd jest terapią kosztowo-efektywną dla WTP = 166 758 PLN/QALY | | ■ |

Rysunek 20. Scatter plot (IzaKd vs Kd; wariant bez uwzględnienia RSS)



Rysunek 21. Krzywa akceptowalności (IzaKd vs Kd; wariant bez uwzględnienia RSS)



1.9. Wyniki analizy ekonomicznej: porównanie IzaKd vs DVd

1.9.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje prezentację kosztów oraz wyników zdrowotnych porównywanych terapii (IzaKd, DVd) bez wyznaczania wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych. Przedstawione wartości dotyczą leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta dla wybranych horyzontów czasowych. Wyniki są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu (IzaKd) oraz kalkulatorze analizy koszty-konsekwencje (DVd).

Wyniki zestawienia przedstawione w kolejnych tabelach posiadają niską wiarygodność i opierając się na nich niemożliwe jest wykazanie przewagi klinicznej któregoś z analizowanych schematów, jak również wyciąganie wniosków dotyczących efektywności kosztowej schematu izatuksymab+karfilzomib+deksametazon. Porównanie IzaKd vs DVd ma charakter naiwny, badania włączone po stronie komparatora w stosunku do badania IKEMA posiadają znaczny stopień heterogeniczności

Tabela 49. Zestawienie kosztów IzaKd vs DVd: [redacted], wartości niezdykontowane

| Horyzont czasowy | Substancje czynne, bez RSS | Substancje czynne, z RSS | Podanie leków | Monitorowanie terapii | Leczenie zdarzeń niepożądanych | Razem, bez RSS | Razem, z RSS |
|------------------|----------------------------|--------------------------|---------------|-----------------------|--------------------------------|----------------|--------------|
| IzaKd | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| DVd | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Tabela 50. Zestawienie kosztów IzaKd vs DVd: [redacted], wartości zdyskontowane

| Horyzont czasowy | Substancje czynne, bez RSS | Substancje czynne, z RSS | Podanie leków | Monitorowanie terapii | Leczenie zdarzeń niepożądanych | Razem, bez RSS | Razem, z RSS |
|------------------|----------------------------|--------------------------|---------------|-----------------------|--------------------------------|----------------|--------------|
| IzaKd | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| DVd | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Rysunek 22. Zestawienie kosztów w stanie bez progresji choroby (IzaKd vs DVd; wariant z uwzględnieniem RSS, wartości zdyskontowane, horyzont dożywotni)



W kolejnej tabeli przedstawiono koszty całkowite dla schematu IzaKd (), oszacowane zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego.

Tabela 51. Zestawienie kosztów całkowitych IzaKd vs DVd

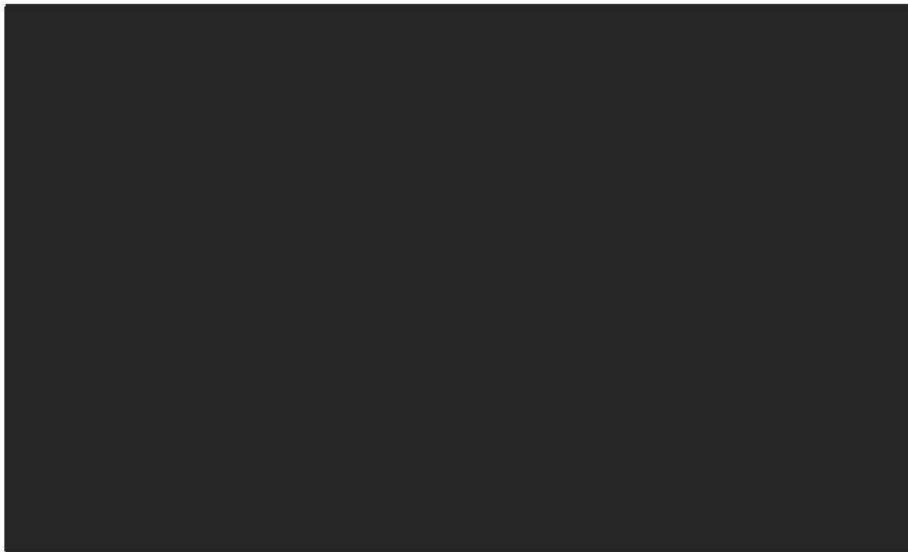
| Horyzont czasowy | IzaKd | | | DVd | |
|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------|
| | Koszty całkowite bez RSS | W tym koszt izatuksymabu bez RSS | Koszty całkowite z RSS | W tym koszt izatuksymabu z RSS | Koszty całkowite |
| Wartości niezdykontowane | | | | | |
| 1 rok | | | | | |
| 2 lata | | | | | |
| 3 lata | | | | | |
| 5 lat | | | | | |
| 10 lat | | | | | |
| Dożywotni | | | | | |
| Wartości zdyskontowane | | | | | |
| 1 rok | | | | | |
| 2 lata | | | | | |
| 3 lata | | | | | |
| 5 lat | | | | | |
| 10 lat | | | | | |
| Dożywotni | | | | | |

Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla schematów IzaKd oraz DVd wyrażonych w latach życia oraz latach życia skorygowanych o jakość [REDACTED]. Jak wspomniano na początku bieżącego rozdziału, porównanie to ma charakter naiwny i posiada liczne ograniczenia wynikające z heterogeniczności prób klinicznych dla rozpatrywanych interwencji.

Tabela 52. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaKd vs DVd: [REDACTED]

| Horyzont czasowy | IzaKd | | DVd | |
|-------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | Lata życia | QALY | Lata życia | QALY |
| Wartości niezdyktowane | | | | |
| 1 rok | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 2 lata | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 3 lata | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 5 lat | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 10 lat | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Dożywotni | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Wartości zdyskontowane | | | | |
| 1 rok | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 2 lata | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 3 lata | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 5 lat | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 10 lat | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Dożywotni | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Rysunek 23. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych [REDACTED] (IzaKd vs DVd, wartości zdyskontowane)



W kolejnej tabeli przedstawiono całkowite efekty zdrowotne dla schematu IzaKd [REDACTED]

[REDACTED] oszacowane zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego. [REDACTED]

Tabela 55. Współczynniki CER/CUR IzaKd vs DVd, [REDACTED], wartości zdyskontowane

| Horyzont czasowy | IzaKd | | DVd | |
|------------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| | CER [PLN/LYG] | CUR [PLN/QALY] | CER [PLN/LYG] | CUR [PLN/QALY] |
| Bez RSS | | | | |
| 1 rok | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 2 lata | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 3 lata | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 5 lat | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 10 lat | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Dożywotni | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Z RSS | | | | |
| 1 rok | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 2 lata | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 3 lata | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 5 lat | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 10 lat | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Dożywotni | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

1.10. Wyniki analizy ekonomicznej: porównanie IzaKd vs PVd

1.10.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje prezentację kosztów oraz wyników zdrowotnych porównywanych terapii (IzaKd, PVd) bez wyznaczania wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych. Przedstawione wartości dotyczą leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta dla wybranych horyzontów czasowych. Wyniki są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu (IzaKd) oraz kalkulatorze analizy koszty-konsekwencje (PVd).

Wyniki zestawienia przedstawione w kolejnych tabelach posiadają niską wiarygodność i opierając się na nich niemożliwe jest wykazanie przewagi klinicznej któregoś z analizowanych schematów, jak również wyciąganie wniosków dotyczących efektywności kosztowej schematu izatuksymab+karfilzomib+deksametazon. Porównanie IzaKd vs PVd ma charakter naiwny, badanie włączone po stronie komparatora w stosunku do badania IKEMA posiada znaczny stopień heterogeniczności [REDACTED]

Tabela 56. Zestawienie kosztów IzaKd vs PVd: [REDACTED], wartości niezdykontowane

| Horyzont czasowy | Substancje czynne, bez RSS | Substancje czynne, z RSS | Podanie leków | Monitorowanie terapii | Leczenie zdarzeń niepożądanych | Razem, bez RSS | Razem, z RSS |
|------------------|----------------------------|--------------------------|---------------|-----------------------|--------------------------------|----------------|--------------|
| IzaKd | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| PVd | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Tabela 57. Zestawienie kosztów IzaKd vs PVd: [REDACTED], wartości zdyskontowane

| Horyzont czasowy | Substancje czynne, bez RSS | Substancje czynne, z RSS | Podanie leków | Monitorowanie terapii | Leczenie zdarzeń niepożądanych | Razem, bez RSS | Razem, z RSS |
|------------------|----------------------------|--------------------------|---------------|-----------------------|--------------------------------|----------------|--------------|
| IzaKd | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| PVd | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Rysunek 24. Zestawienie kosztów [redacted] (IzaKd vs PVd; wariant z uwzględnieniem RSS, wartości zdyskontowane)



W kolejnej tabeli przedstawiono koszty całkowite dla schematu IzaKd [redacted], oszacowane zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego. [redacted]

Tabela 58. Zestawienie kosztów całkowitych IzaKd vs PVd

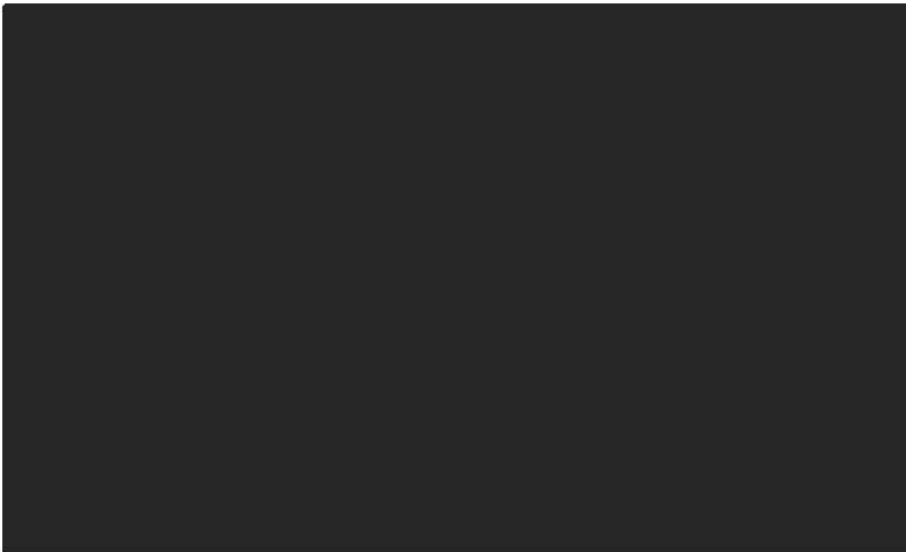
| Horyzont czasowy | IzaKd | | | PVd | |
|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------|
| | Koszty całkowite bez RSS | W tym koszt izatuksymabu bez RSS | Koszty całkowite z RSS | W tym koszt izatuksymabu z RSS | Koszty całkowite |
| Wartości niezdykontowane | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Wartości zdyskontowane | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla schematów IzaKd oraz PVd wyrażonych w latach życia oraz latach życia skorygowanych o jakość [REDAKTOWANE]. Jak wspomniano na początku bieżącego rozdziału, porównanie to ma charakter naiwny i posiada liczne ograniczenia wynikające z heterogeniczności prób klinicznych dla rozpatrywanych interwencji.

Tabela 59. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaKd vs PVd: [REDAKTOWANE]

| Horyzont czasowy | IzaKd | | PVd | |
|---------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Lata życia | QALY | Lata życia | QALY |
| Wartości niezdykontowane | | | | |
| 1 rok | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| 2 lata | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| 3 lata | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| 5 lat | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| 10 lat | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Dożywotni | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Wartości zdyskontowane | | | | |
| 1 rok | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| 2 lata | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| 3 lata | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| 5 lat | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| 10 lat | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Dożywotni | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |

Rysunek 25. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych [REDAKTOWANE] (IzaKd vs PVd, wartości zdyskontowane)



W kolejnej tabeli przedstawiono całkowite efekty zdrowotne dla schematu IzaKd [REDAKTOWANE] oszacowane zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego. [REDAKTOWANE]

Tabela 60. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaKd vs PVd: całkowite efekty

| Horyzont czasowy | IzaKd | | PVd | |
|-------------------------------|------------|------|------------|------|
| | Lata życia | QALY | Lata życia | QALY |
| Wartości niezdyktowane | | | | |
| 1 rok | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 2 lata | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 3 lata | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 5 lat | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 10 lat | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Dożywotni | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Wartości zdyskontowane | | | | |
| 1 rok | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 2 lata | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 3 lata | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 5 lat | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 10 lat | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Dożywotni | ■ | ■ | ■ | ■ |

Kolejna tabela prezentuje odsetki pacjentów bez progresji choroby lub zgonu (oraz odsetki pacjentów żyjących dla ramienia interwencji), a także czas, w którym powyższe zdarzenia wystąpiły u 25%, 50% oraz 75% pacjentów.

Tabela 61. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaKd vs PVd: PFS i OS

| Horyzont czasowy | IzaKd | | PVd | |
|----------------------------------------|-------|----|-----|----|
| | PFS | OS | PFS | OS |
| Odsetek pacjentów bez zdarzenia | | | | |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Miesiąc | | | | |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

W końcowej tabeli przedstawiono wartości współczynników efektywności kosztów (CER) oraz użyteczności kosztów (CUR) ■.

komparatora) schematu IzaKd z DVd oraz PVd. W związku z powyższym wykonane porównanie ma charakter naiwny (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.

[REDACTED]

Najważniejsze różnice w charakterystyce populacji z badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w porównaniu z badaniami dla schematów DVd i PVd obejmują liczbę otrzymanych wcześniej linii leczenia, stosowane we wcześniejszych liniach terapii, występowanie oporności na stosowane wcześniej terapie [33]. Należy uznać, że stan kliniczny i rokowania pacjentów leczonych schematem PVd są istotnie lepsze niż w przypadku grupy z badania IKEMA otrzymującej izatuksymab, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kolejnym ograniczeniem występującym w porównaniu IzaKd vs DVd jest okres obserwacji, na podstawie którego wyznaczona została mediana przeżycia wolnego od progresji choroby. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Zestawienie danych opierające się na porównaniu dwóch tak odległych okresów obserwacji skutkuje zawyżeniem kosztów i efektów zdrowotnych dla komparatora (DVd).

[REDACTED]

Przeprowadzenie kalkulacji w oparciu o jedną wartość punktową jest związane z niepewnością odnoszącą się do kształtu otrzymanej krzywej przeżycia. Na rysunku poniżej porównano dwie krzywe: pierwsza wyznaczona na podstawie dostępnej krzywej Kaplan-Meiera, druga wyłącznie w oparciu o medianę PFS. Wykorzystano dane dla schematu PVd (badanie OPTIMISM zawiera krzywe Kaplan-Meiera).

Rysunek 26. Parametryczne krzywe PFS (rozkład wykładniczy) wyznaczone na podstawie danych Kaplana-Meiera oraz mediany przeżycia wolnego od progresji choroby



terapia daratumumabem z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożyłnej w zakresie skuteczności leczenia, a wyniki badań klinicznych dla DVd (uwzględnionych w zestawieniu danych z IzaKd) są reprezentatywne zarówno dla postaci podskórnej, jak i dożyłnej daratumumabu [33].

Dla schematów DVd i PVd nie były dostępne również krzywe *time to treatment discontinuation*. W związku z powyższym dla obu terapii przyjęto, że odsetki pacjentów pozostających na leczeniu zostaną wyznaczone w oparciu o wyestymowaną parametryczną krzywą przeżycia wolnego od progresji choroby.

Przedstawione powyżej ograniczenia powodują, że wyniki porównań IzaKd vs DVd oraz IzaKd vs PVd posiadają niską wiarygodność i opierając się na nich niemożliwe jest wskazanie przewagi klinicznej któregoś z analizowanych schematów, jak również wyciąganie wniosków dotyczących efektywności kosztowej schematu izatuksymab+karfilzomib+deksametazon.

Zgodnie z zapisami istniejącego programu dla Kd [63], jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 oraz 4 cyklach leczenia.

Ograniczenie podejścia przyjętego w analizie jest związane z tym, że punkt końcowy *overall response rate* obejmuje wszystkich pacjentów z odnotowaną co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie, co oznacza, że dla punktu czasowego po 6 cyklach leczenia wielkość odsetka *responders* może istotnie różnić się od przyjętego w kalkulacjach. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym 100% pacjentów (bez progresji choroby) kontynuuje terapię po 6 (IzaKd) lub 4 (Kd) cyklu leczenia, zgodnie z przebiegiem krzywej TTD z badania IKEMA.

1.12. Dyskusja i wnioski końcowe

Ocenę opłacalności stosowania izatuksymabu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] dla porównania ze schematem karfilzomib+deksametazon (Kd) wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA) opierającej się na skonstruowanym w programie MS Excel modelu decyzyjnym, zestawiającym koszty oraz efekty zdrowotne interwencji i komparatora. Jednostkami efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem schematu IzaKd. Obliczono również, zyskane lata życia (LYG). Parametr ten wykazał wpływ zastosowania porównywanych technologii medycznych na przeżycie całkowite bez rozróżnienia jakości życia w poszczególnych stanach zdrowia.

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Sarclisa® przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego (*partitioned survival model*), który został dostosowany do warunków polskich. W modelu uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci z RRMM. Przyjęty 35-letni horyzont czasowy zapewnił uwzględnienie w modelu wszystkich zdarzeń klinicznych i kosztów występujących u każdego z pacjentów do momentu zgonu.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia z udziałem izatuksymabu będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia (substancje czynne, wizyty kontrolne, monitorowanie i diagnostyka) poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty substancji czynnych (interwencja, komparatory, schematy stosowane po progresji choroby), koszty hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty przetoczeń (płytki krwi i krwinki czerwone), koszty podania czynnika wzrostu kolonii granulocytów oraz koszty opieki paliatywnej.

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, tj. randomizowanym badaniem z grupą kontrolną IKEMA, istnieje możliwość przeprowadzenia bezpośredniego porównania wnioskowanego schematu IzaKd z leczeniem skojarzonym z udziałem karfilzomibu i deksametazonu (schemat Kd), które obecnie stanowi praktykę kliniczną w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka mnogiego w Polsce (Kd jest refundowane w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”).

zastosowanie leczenia schematem IzaKd pozwoli osiągnąć wydłużenie przeżycia całkowitego oraz przeżycia skorygowanego o jakość w porównaniu z dotychczas stosowaną opcją terapeutyczną.

W wariantcie alternatywnym analizy przyjęcie dawkowania karfilzomibu w schematach IzaKd oraz Kd zgodnego z programem lekowym B.54 [57] (70 mg/m² raz na tydzień) spowodowało kilkunastoprocentowy (14,5%) spadek wartości współczynnika ICER w porównaniu do analizy podstawowej, Należy podkreślić, że zgodnie z wynikami analizy klinicznej [33] zredukowanie dawkowania karfilzomibu w schemacie Kd (z 56 mg/m² dwa razy w tygodniu na 70 mg/m² raz w tygodniu) nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w populacji pacjentów z RRMM, a wyniki badania RCT IKEMA bezpośrednio porównującego IzaKd z Kd (według dawkowania zgodnego z ChPL) są reprezentatywne dla obu schematów dawkowania Kd (raz vs dwa razy w tygodniu).

Analogiczny spadek wartości współczynnika ICER uzyskano przyjmując dla krzywej OS najlepiej dopasowany rozkład wykładniczy. W analizie podstawowej wybór rozkładu opisującego przeżycie całkowite przeprowadzono konserwatywnie, tj. ze względu na niedojrzałe dane OS nie wybrano najlepiej dopasowanej krzywej wykładniczej, lecz przyjęto rozkład Weibulla prognozujący niższe przeżycie całkowite w stosunku do pozostałych (wiarygodnych) krzywych parametrycznych. Wyniki analizy ekonomicznej mogą być zatem zawyżone (na niekorzyść interwencji ocenianej).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). Schemat IzaKd pozostaje bardziej skuteczną opcją terapeutyczną w ponad przeprowadzonych symulacji.

Walidacja modelu

Pełna walidacja zewnętrzna, biorąc pod uwagę brak innych długookresowych prób klinicznych dla schematu IzaKd nie była możliwa.

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania terapii IzaKd, zatem porównanie wyników z rezultatami innych opublikowanych analiz ekonomicznych nie było możliwe. Jedyne abstrakt włączony do przeglądu opisuje analizę ekonomiczną oceniającą opłacalność stosowania terapii izatuksymabem w innym skojarzeniu: z pomalidomidem i deksametazonem [7].

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, która obejmowała:

- Wprowadzanie do modelu skrajnych wartości;
- Porównanie wyników PSA z punktowymi oszacowaniami deterministycznymi;
- Identyfikacja błędów #REF, #NUM i #NA;
- Identyfikacja stałych wartości w formułach, pozostających bez odniesień;
- Sprawdzenie, czy nie ma łączy do innych skoroszytów lub plików zewnętrznych;
- Sprawdzenie poprawności formuł odpowiadających za dyskontowanie;

- Przetestowanie elementów kontrolnych, takich jak przyciski, listy rozwijane itp.;
- Sprawdzenie czy funkcja „przywróć ustawienia domyślne” działa poprawnie;
- Porównanie danych wejściowych do modelu z raportem z badania klinicznego;
- Sprawdzenie, czy wszystkie wartości wejściowe mają odpowiednio odniesienia;
- Sprawdzenie formatowania modelu (w tym zachowanie spójności w wypełnieniu komórek kolorem);
- Sprawdzenie, czy zakresy osi X i Y na wykresach zmieniają się wraz ze zmianą wyników;
- Przetestowanie modelu na (ograniczonym) zbiorze różnych komputerów.

Ponowna walidacja została przeprowadzona po dostosowaniu modelu do warunków polskich.

Porównania IzaKd vs DVd oraz IzaKd vs PVd

Ocenę opłacalności stosowania izatuksymabu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [REDAKTOWANE] dla porównania ze schematami daratumumab+bortezomib+deksametazon (DVd) oraz pomalidomid+bortezomib+deksametazon (PVd) wykonano w postaci zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych bez wyznaczania wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych, porównując całkowite koszty terapii oraz wyniki zdrowotne, wyrażone w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz latach życia (LYG).

Terapie DVd oraz PVd są finansowane z środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.54. Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [33], nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie (z wykorzystaniem wspólnego komparatora) schematu IzaKd z DVd oraz PVd. W związku z powyższym wykonane porównanie ma charakter naiwny (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.

Liczne ograniczenia związane z przeprowadzeniem porównania o charakterze naiwnym, znacznym stopniem heterogeniczności pod względem analizowanej populacji badań włączonych po stronie komparatorów w stosunku do badania IKEMA [REDAKTOWANE] powodują, że wyniki porównań IzaKd vs DVd oraz IzaKd vs PVd posiadają niską wiarygodność i opierając się na nich niemożliwe jest wskazanie przewagi klinicznej któregoś z analizowanych schematów, jak również wyciąganie wniosków dotyczących efektywności kosztowej schematu izatuksymab+karfilzomib+deksametazon.

Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) wiązałoby się ze znaczną poprawą wyników zdrowotnych u dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Uzyskane wartości współczynnika ICUR są wyższe od przyjętego obecnie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Finansowanie izatuksymabu z środków płatnika publicznego zapewniłoby dostęp do skutecznej terapii [REDAKTOWANE] Obecnie, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi [51], preferowanymi terapiami leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego są schematy zawierające skojarzenie trzech leków. Refundacja produktu Sarclisa® będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne chorych na szpiczaka mnogiego w Polsce i poprawi sytuację chorych ze złym rokowaniem. [REDAKTOWANE]

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) posiada status choroby rzadkiej (ORPHA: 29073) [58]. Zgodnie z Planem dla Chorób Rzadkich [61], w celu poprawy dostępu do skutecznych leków stosowanych w chorobach rzadkich, wskazane jest wprowadzenie do ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, nowej, specyficznej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla leków posiadających dopuszczenie do stosowania w chorobach rzadkich, która odzwierciedlałaby większą skłonność społeczeństwa do zapłaty za uzyskanie korzyści klinicznych w przypadku takich chorób. Efektywność kosztowa produktu leczniczego Sarclisa® (leku o udowodnionej skuteczności w terapii szpiczaka plazmocyтового) powinna być zatem rozpatrywana w kontekście wyższej od przyjętej obecnie wartości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Koszty jednostkowe lenalidomidu, pomalidomidu, daratumumabu oraz karfilzomibu na podstawie rozstrzygniętych przetargów w wybranych szpitalach

Tabela 63. Jednostkowe koszty wybranych substancji na podstawie wyników przetargów w wybranych szpitalach.

| [Redacted] | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

2.2. Koszty z perspektywy pacjenta

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Sarclisa® przed wlewem izatuksymabu należy zastosować premedykację z użyciem następujących produktów leczniczych, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem [13]:

- deksametazon w dawce 20 mg (dożylnie w dniach wykonywania wlewów izatuksymabu i (lub) karfilzomibu oraz doustnie w pozostałe dni): kiedy jest podawany w skojarzeniu z izatuksymabem i karfilzomibem;
- paracetamol w dawce od 650 mg do 1000 mg, doustnie (lub równoważny lek);
- difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg, dożylnie lub doustnie [lub równoważny lek (np. cetyryzyna, prometazyna, dekschlorfeniramina)]. Podczas co najmniej pierwszych 4 wlewów preferowana jest droga dożylna.

Koszty leczenia deksametazonem z perspektywy pacjenta zostały oszacowane w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2021 [63] (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 (kody EAN: 5909991297763, 5909991297879, 05909991397258), biorąc pod uwagę dawkowanie w schematach stosowanych w szpiczaku mnogim. Koszt jednostkowy (za mg) substancji z perspektywy pacjenta wynosi 0,07 PLN, przyjmując dawkowanie zgodne z zapisami projektowanego programu lekowego [64] i zakładając brak przerwania terapii, całkowity roczny koszt stosowania deksametazonu z perspektywy pacjenta wynosi około 146 PLN.

W przypadku podania leków w formie infuzji dożylniej (difenhydramina lub równoważny lek) przyjęto, że zostaną one rozliczone w ramach świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu i pacjent nie poniesie kosztów leczenia.

Paracetamol jest substancją dostępną bez konieczności posiadania recepty (OTC). Na rynku dostępna jest duża liczba produktów leczniczych zawierających paracetamol. Przykładowy koszt premedykacji z perspektywy pacjenta dla maksymalnej dawki 1000 mg może kształtować się następująco [27]:

- produkt Apap, tabletki 500 mg, 100 tabletek w opakowaniu – koszt opakowania 38,75 PLN, koszt premedykacji na jedno podanie izatuksymabu 0,78 PLN;
- produkt Paracetamol Accord, tabletki 500 mg, 100 tabletek w opakowaniu – koszt opakowania 12,10 PLN, koszt premedykacji na jedno podanie izatuksymabu 0,24 PLN (najniższy koszt);
- produkt Paramax Rapid, tabletki 500 mg, 100 tabletek w opakowaniu – koszt opakowania 17,59 PLN, koszt premedykacji na jedno podanie izatuksymabu 0,35 PLN.

Wyżej wymienione opakowania produktów leczniczych zawierających paracetamol pokrywają zapotrzebowanie na pierwsze 23 cykle leczenia, tj. ponad 1,75 roku. Roczny koszt stosowania paracetamolu wynosi od 6,77 PLN do 21,70 PLN.

W przypadku zakończenia podawania leku przeciwhistaminowego w formie dożylniej, dostępny jest produkt leczniczy Apap Noc (OTC) zawierający difenhydraminę i paracetamol w skojarzeniu. Koszt tego produktu przedstawiono poniżej [27]:

- Produkt Apap Noc, tabletki 500 mg paracetamolu, 25 mg chlorowodoru difenhydraminy, 50 tabletek w opakowaniu – koszt opakowania 36,25 PLN, koszt premedykacji na jedno podanie izatuksymabu 1,45 PLN (paracetamol 1000 mg, difenhydramina 50 mg); opakowanie pokrywa zapotrzebowanie na 12,5

cykli leczenia, czyli ponad rok terapii (przy założeniu, że zgodnie z zaleceniem z ChPL Sarclisa® w pierwszym cyklu difenhydramina podawana jest dożylnie [13]).

W przypadku przyjmowania leku przeciwhistaminowego doustnie jako osobny produkt (bez skojarzenia z paracetamolem) na rynku polskim dostępna jest duża liczba produktów leczniczych na receptę, jak i bez recepty (również leki przeciwhistaminowe nowszych generacji). Koszt z perspektywy pacjenta nie powinien przekraczać 20 PLN/opakowanie zawierające 20 lub 30 tabletek.

Podsumowując, biorąc pod uwagę dużą liczbę produktów leczniczych, dostępnych zarówno na receptę, jak i bez recepty, na rynku polskim zawierających paracetamol i leki przeciwhistaminowe, istnieje wiele możliwości oszacowania całkowitego kosztu premedykacji związanej z podaniem izatuksymabu z perspektywy pacjenta, jednakże nie powinien przekroczyć on kwoty 50 PLN/rok (bez deksametazonu; z uwzględnieniem deksametazonu nie powinien przekroczyć 200 PLN/rok).

Istnieje również możliwość, że wszystkie zalecane w premedykacji leki pacjent otrzyma bezpłatnie w szpitalu (biorąc pod uwagę ich relatywnie niski koszt w porównaniu z innymi składowymi terapiami) i zostaną one rozliczone w ramach świadczenia: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu. Leki zalecane w premedykacji należy podać 15-60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Sarclisa® [13], a zatem może to mieć miejsce w szpitalu (szczególnie w przypadku pacjentów z dłuższym czasem dojazdu do ośrodka).

W związku z powyższym w analizie odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń uwzględniających perspektywę wspólną płatników (pacjent+NFZ). Różnica wyników dla perspektywy wyłącznie płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatników byłaby nieznaczna, bez wpływu na wnioskowanie. W zakresie istotnych składowych kosztów wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome.

2.3. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Sarclisa®.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową produktu leczniczego Sarclisa® skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register)
- Embase,
- ClinicalTrials.gov,
- Clinicalregister.eu,
- Inne źródła (dane udostępnione przez Zamawiającego, dane z dokumentacji rejestracyjnej i/lub refundacyjnej leku, wyniki pochodzące z rejestrów badań nieopublikowanych).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz

publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączenie/wykluczenie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.3.2.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania izatuksymabu w terapii skojarzonej z karfilzomibem i deksametazonem w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim. Do przeglądu włączono abstrakt opisujący analizę ekonomiczną izatuksymabu, jednak stosowanego w innym skojarzeniu: z pomalidomidem i deksametazonem, w porównaniu do schematu Dvd [7].

2.3.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania terapii skojarzonej: izatuksymab + pomalidomid + deksametazon w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego.

Tabela 64. Strategia wyszukiwania Pubmed (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 10.03.2022 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|----------------------------------------|---------------------|
| #1 | sarclisa | 153 |
| #2 | isatuximab | 153 |
| #3 | "isatuximab" [Supplementary Concept] | 67 |
| #4 | isatuximab irfc | 153 |
| #5 | SAR650984 | 160 |
| #6 | "SAR 650984" | 1 |
| #7 | "SAR6 50984" | 153 |
| #8 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 160 |

Tabela 65. Strategia wyszukiwania Cochrane (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 10.03.2022 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|-------------------------------------------------------|---------------------|
| #1 | sarclisa.mp. | 1 |
| #2 | sarclisa.af. | 1 |
| #3 | sarclisa/ | 0 |
| #4 | isatuximab.mp. or isatuximab.af or isatuximab/ | 114 |
| #5 | "isatuximab irfc".mp. | 2 |
| #6 | "sar6 50984".mp. or "sar6 50984".af. or "sar6 50984"/ | 0 |
| #7 | "sar650984".mp. or "sar650984".af. or "sar650984"/ | 25 |
| #8 | "sar 650984".mp. or "sar 650984".af. or "sar 650984"/ | 0 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 | 114 |

Tabela 66. Strategia wyszukiwania Embase przez Ovid (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 10.03.2022 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|-------------------------------------------------------|---------------------|
| #1 | sarclisa.mp. | 11 |
| #2 | sarclisa.af. | 11 |
| #3 | sarclisa/ | 494 |
| #4 | isatuximab.mp. or isatuximab.af or isatuximab/ | 681 |
| #5 | "isatuximab irfc".mp. | 5 |
| #6 | "sar6 50984".mp. or "sar6 50984".af. or "sar6 50984"/ | 0 |
| #7 | "sar650984".mp. or "sar650984".af. or "sar650984"/ | 667 |
| #8 | "sar 650984".mp. or "sar 650984".af. or "sar 650984"/ | 645 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 | 715 |

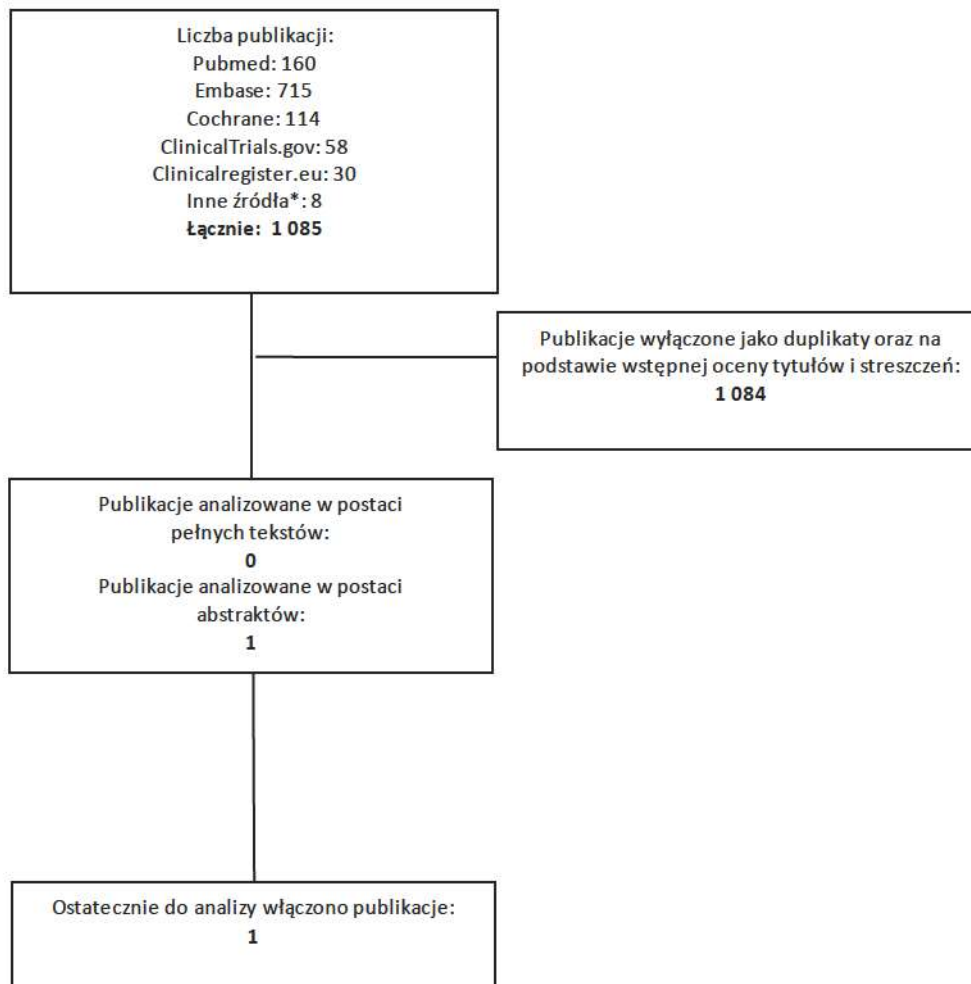
Tabela 67. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Sarclisa® (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 10.03.2022 r.)

| Lp. | Rejestr | Hasła kwerendy | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|
| 1 | https://clinicaltrials.gov/ | sarclisa OR isatuximab | 11 |
| 2 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ | sarclisa OR isatuximab | 11 |

2.3.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia szpiczaka mnogiego z zastosowaniem izatuksymabu.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne



* dane udostępnione przez Zamawiającego, dane z dokumentacji rejestracyjnej i/lub refundacyjnej leku, wyniki pochodzące z rejestrów badań nieopublikowanych

2.3.3. Charakterystyka publikacji opisujących wyniki analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 68. Publikacje opisujące wyniki analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

| Publikacja | Cel | Metodyka i źródła danych | Wyniki |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alrawashdh 2020 [7] | Oszacowanie efektywności kosztowej schematów DVd oraz IsaPd z perspektywy płatnika w USA | Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu PSM, w horyzoncie 1 roku, 3 oraz 5 lat. OS i PFS oszacowano w oparciu o Krzywe Kaplan-Meiera z badania ICARIA-MM (IsaPd) oraz badania klinicznego fazy 1b Chari (DVd). Przyjęto użyteczności zidentyfikowane w literaturze. Przyjęto stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych równe 3,5%. | ICUR IsaPd vs DVd: Horyzont 1 rok: IsaPd jest terapią dominującą Horyzont 3 lata: IsaPd jest terapią dominującą Horyzont 5 lat: 255 858 USD/QALY |

2.4. Strategie wyszukiwania użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są uzyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, natomiast 0 – zgon.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent ze szpiczakiem mnogim przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*), *Cochrane* oraz *CRD*. Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się z przedziału od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

- Nieadekwatna populacja,
- Brak użyteczności (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności),
- Wartości użyteczności występujące w danej publikacji nie odpowiadają stanom wykorzystanym w bieżącej analizie.

W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D (rekomendowaną przez NICE). Wyniki wyszukiwania, szczegóły kwerend, opis selekcji badań oraz charakterystykę publikacji spełniających kryteria przeglądu przedstawiono w niniejszym rozdziale.

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 69. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 29.04.2022 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1 | „Multiple Myeloma” | 57 019 |
| 2 | ((utilit*[tiab] OR disutilit*[tiab] OR “health-related quality of life”[tiab] OR “HRQL”[tiab]) AND (“quality of well-being”[tiab] OR QoL[tiab] OR “standard gamble”[tiab] OR “time trade-off”[tiab] OR TTO[tiab] OR “time tradeoff”[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR “euro qol”[tiab] OR “EQ-5D”[tiab] OR “eq5d”[tiab] OR “eq 5d”[tiab])) | 14 490 |
| 3 | #1 AND #2 | 57 |

Tabela 70. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 29.04.2022 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1 | Multiple Myeloma | 5786 |
| 2 | (utilit*:ab,ti OR disutilit*:ab,ti OR „health-related quality of life”:ab,ti OR „HRQL”:ab,ti) AND („quality of well-being”:ab,ti OR QoL:ab,ti OR „standard gamble”:ab,ti OR „time trade-off”:ab,ti OR TTO:ab,ti OR „time tradeoff”:ab,ti OR hui:ab,ti OR hui2:ab,ti OR hui3:ab,ti OR „euro qol”:ab,ti OR „EQ-5D”:ab,ti OR „eq5d”:ab,ti OR „eq 5d”:ab,ti) | 7013 |
| 3 | #1 and #2 | 81 |

Tabela 71. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *CRD* (wyszukiwanie zakończone 29.04.2022 r.)

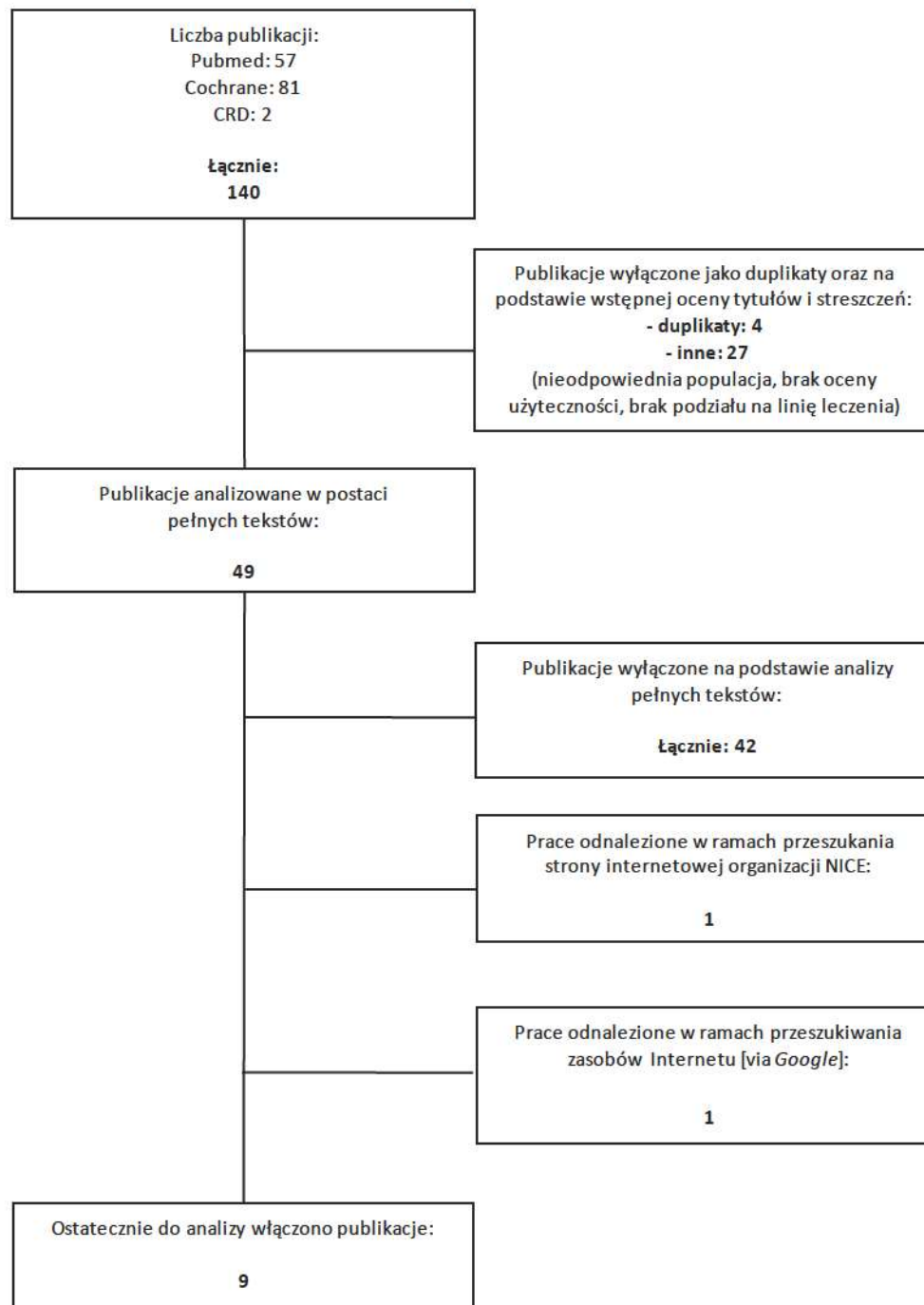
| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1 | („Multiple Myeloma”) | 231 |
| 2 | (utilit* OR disutilit* OR “health-related quality of life” OR “HRQL”) AND (“quality of well-being” OR QoL OR “standard gamble” OR “time trade-off” OR TTO OR “time tradeoff” OR hui OR hui2 OR hui3 OR “euro qol” OR “EQ-5D” OR “eq5d” OR “eq 5d”) | 1239 |
| 3 | #1 and #2 | 2 |

Odnaleziono przegląd systematyczny Golicki 2020 [21]. W związku z powyższym zaniechano dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.

2.4.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności



2.4.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 72. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

| Publikacja | Cel | Populacja | Wartości użyteczności mierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>Metaregresja:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nowo rozpoznani pacjenci: 0,529 - pacjenci, którzy otrzymywali jedną klasę* leczenia: 0,659 - pacjenci, którzy otrzymywali dwie klasy* leczenia: 0,62 - pacjenci, którzy otrzymywali trzy klasy* leczenia: 0,606 - pacjenci, którzy otrzymywali cztery klasy* leczenia: 0,494 - przeszczep szpiku: 0,066 |
| Hatswell 2019 [23] | Przeгляд systematyczny i metaanaliza użyteczności poszczególnych stanów zdrowia u pacjentów ze szpiczakiem mnogim | Pacjenci ze szpiczakiem mnogim | <p>Bayesian model:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nowo rozpoznani pacjenci: 0,53 - pacjenci, którzy otrzymywali jedną klasę* leczenia: 0,62 - pacjenci, którzy otrzymywali dwie klasy* leczenia: 0,59 - pacjenci, którzy otrzymywali trzy klasy* leczenia: 0,578 - pacjenci, którzy otrzymywali cztery klasy* leczenia: 0,469 - przeszczep szpiku: 0,056 <p>*Klasy leczenia: inhibitor proteasomu, leki immunomodulujące, chemioterapia, nowoczesne leki (zarejestrowane w ciągu ostatnich 5 lat)</p> |
| Abonour 2018 [1] | Ukazanie wpływu leczenia podtrzymującego po przeszczepie szpiku u pacjentów ze szpiczakiem mnogim | Pacjenci z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali leczenie indukujące oraz ASCT w ramach pierwszej linii leczenia (n=550) | <p>Progresja choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Jakiegokolwiek leczenie podtrzymujące: 0,79 -leczenie podtrzymujące oparte na lenalidomidzie: 0,78 -brak leczenia podtrzymującego: 0,78 <p>- wartość odniesienia: 0,69</p> |
| NICE 2017 [56] (na podstawie abstraktu konferencyjnego Cella 2015 [12]) | Ukazanie wyników z badania klinicznego PREAMBLE dotyczących wpływu szpiczaka mnogiego na jakość życia | Nawrotowy/oporny szpiczak mnogi (n=273) | <p>Po 6 miesiącach obserwacji, według poprzednich linii leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - pierwsza linia leczenia: 0,69 - druga linia leczenia: 0,69 - co najmniej druga linia leczenia: 0,76 - trzecia linia leczenia: 0,76 - powyżej trzeciej linii leczenia: 0,76 |

| Publikacja | Cel | Populacja | Wartości użyteczności mierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Proskorovsky 2014 [65] | Opracowanie algorytmu mapowania, który będzie umożliwiał konwertowanie danych dotyczących HRQoL z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (z lub bez danych QLQ-MY20) na EQ-5D. | Pacjenci ze szpiczakiem mnogim (N=154) | 0,7 ± 0,3 |
| Acaster 2012 [2] | Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. <i>Health Related Quality of Life</i> , HRQL) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w szczególności (1) określenie, czy przerwa w leczeniu (ang. <i>Treatment Free Interval</i> , TFI) wpływa na lepszy wynik HRQL w porównaniu do innego leczenia oraz (2) wpływ długości TFI na HRQL | Pacjenci ze szpiczakiem mnogim (n=370) | - pierwsza linia leczenia: 0,63 (0,26) - pierwszy TFI: 0,72 (0,26) - druga linia leczenia: 0,67 (0,25) - późniejsze stadium choroby: 0,63 (0,29) |
| van Agthoven 2004 [76] | Przetawienie wyników analizy ekonomicznej opartej na szczegółowych danych pacjentów oraz na szpitalnym systemie informatycznym | Szpiczak mnogi | -przed progresją: 0,810 -progresja: 0,640 |
| Golicki 2020 [21] | Przegląd systematyczny użyteczności uzyskanych w oparciu o kwestionariusze EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, EQ-5D-Y dla nowotworów hematologicznych | Szpiczak mnogi (wyniki przeglądu prezentowane osobno dla poszczególnych jednostek chorobowych) | Zestawienie użyteczności dla szpiczaka mnogiego zostało przedstawione w załączniku do publikacji <i>Golicki 2020</i> [21]. Do przeglądu włączono 24 badania (26 publikacji), prezentujących wartości dla 165 użyteczności oraz 84 zmian użyteczności (łącznie 249 użyteczności ogółem). |
| Li 2020 [61] | Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQoL) chińskich pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy stosowali różne metody leczenia w oparciu o kwestionariusze QLQ-C30, QLQ-MY20 i EQ-5D | Szpiczak mnogi (n=430) | - Stabilna faza choroby (okres bez leczenia): 0,73 (0,14) - Niestabilna faza choroby (okres diagnozy, leczenia lub progresji choroby): 0,61 (0,22) - Przeszczep: 0,75 (0,12) - Brak przeszczepu: 0,69 (0,18) |
| Delforge 2022 [21] | Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQoL) pacjentów z badania KarMMA leczonych idekabtagenem wkleucelu (terapia CAR-T) w oparciu o kwestionariusze QLQ-C30, QLQ-MY20, EQ-5D-5L, EQ-5D-3L | Pacjenci ze szpiczakiem mnogim (n=140), którzy byli uprzednio leczeni co najmniej 3 schematami terapeutycznymi i byli oporni na ostatni schemat | - Wartość odniesienia – populacja bazowa pacjentów z badania: 0,67 - Zmiana po 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia: +0,05 - Zmiana po 6 miesiącach: +0,10 - Zmiana po 12 miesiącach: +0,11 - Zmiana po 18 miesiącach: +0,08 |

3. PIŚMIENNICTWO

1. Abonour, R., Wagner, L., Durie, B. G. M., Jagannath, S., Narang, M., Terebelo, H. R., Gasparetto, C. J., Toomey, K., Hardin, J. W., Kitali, A., Gibson, C. J., Srinivasan, S., Swern, A. S. and Rifkin, R. M. Impact of post-transplantation maintenance therapy on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: data from the Connect® MM Registry. *Ann Hematol.* 2018. 97(12):2425-2436.
 2. Acaster S., Gaugris S., Velikova G., Yong K., Lloyd A. J., Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey, *Support Care Cancer* (2013) 21:599–607.
 3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
 4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia nr 12/2020 z dnia 12 lutego 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem we wskazaniu nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
 5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia nr 72/2019 z dnia 4 września 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytozy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
 6. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.43.2021. Data ukończenia: 18.11.2021 r.
 7. Alrawashdh N, Almutairi A, McBride A, Abraham I, Economic Evaluation of Daratumumab and Pomalidomide and Dexamethasone Versus Isatuximab and Pomalidomide and Dexamethasone for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.
 8. Analiza Refundacyjnej Praktyki Decyzyjnej (PREDECIZER) –styczeń 2022 oraz wcześniejsze raporty. <https://inar.pl/pl/analiza-refundacyjnej-praktyki-decyzyjnej-predecizer-styczen-2022/>.
 9. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.41.2019. Warszawa, październik 2019
- [REDACTED]
11. Carlson J, Guzaszkas G, Chapman R. i wsp. Cost-effectiveness of Drugs to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the United States *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(1):29-38.
 12. Cella D., Moreau P., Kuter D., Goldschmidt H., Davis C., Oukessou A., Sy O., Joo S and Lieven Anne mans (UGent), An ongoing multinational observational study in multiple myeloma (preamble): a preliminary report of disease impact on quality of life, Congress of European Hematology Association. Suppl. 1.
 13. Charakterystyka produktu leczniczego, SARCLISA 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
 14. Cost-Effectiveness of Isatuximab Plus Carfilzomib and Low-dose Dexamethasone in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma – Global Model
 15. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2018;379(19):1811-22.
 16. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A. et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 27 – 38.
 17. 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. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h850.htm>

18. Gerrie A, Mikhael J, Cheng L et al. D(T)PACE as salvage therapy for aggressive or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2013 Jun;161(6):802-10.
19. Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2017-2019-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,8.html>
20. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2020. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
21. Golicki D, Jaśkowiak K, Wójcik A et al. EQ-5D–Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. *VALUE HEALTH.* 2020; 23(7):953–968.
22. Golicki D, Niewada M, EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci* 2017; 13, 1: 191–200.
23. Hatswell, A. J., Burns, D., Baio, G. and Wadelin, F. Frequentist and Bayesian meta-regression of health state utilities for multiple myeloma incorporating systematic review and analysis of individual patient data. *Health Econ.* 2019. 28(5):653-665.
24. HealthQuest, Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytowego, Analiza ekonomiczna, Nr. 80/2018, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AW/080_AW_3_OT_4331_12_2018_Darzalex.pdf.
25. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>
26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01080391>
27. <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=643> [data dostępu: 29.04.2022]
28. Informator o umowach NFZ <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search?Branch=01> (11.2021.)
29. Instytut Arcana, Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza ekonomiczna, Nr166/2019, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/AW/166_aw_ot.4331.41.2019_kyprolis_ae.pdf.
30. Instytut Arcana, Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [zaczernienie] – analiza ekonomiczna (aktualizacja), Nr 126/2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/AW/126_AW_OT.4331.33.2019_Ninlaro_AE.pdf.
31. Jackson C. Package ‘flexsurv’. Parametric survival and multi-state models. 2016
32. Janssen MF, Bonsel GJ, Luo N. Is EQ-5D-5L Better Than EQ-5D-3L? A Head-to-Head Comparison of Descriptive Systems and Value Sets from Seven Countries. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(6):675-97. Epub 2018/02/23.
33. ██████████ Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym – analiza efektywności klinicznej. Praca niepublikowana. Kraków 2022.
34. ██████████ Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym – analiza problemu decyzyjnego. Praca niepublikowana. Kraków 2022.
35. Kantar Health. Treatment Architecture: Multiple Myeloma. CancerMPact Western Europe. 2018.
36. Khan A, Muzaffar J, Mramba L, Moreb J. New Salvage Vincristine, BCNU, Cyclophosphamide, Prednisone (VBCP) Chemotherapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the Modern Era: A Case Series. *Blood* (2017) 130 (Supplement 1):5412.
37. Konsultacja z ekspertem klinicznym, badanie ankietowe, maj-czerwiec 2021.
38. 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]
39. Latimer N. NICE DSU technical support document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials- extrapolation of patient-level data. [Last accessed: 19 Oct 2019]. Available from: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>

40. Lau JJ, Smith D, Aitchison R et al. Bendamustine in combination with thalidomide and dexamethasone is a viable salvage option in myeloma relapsed and/or refractory to bortezomib and lenalidomide. *Ann Hematol.* 2015 Apr;94(4):643-9.
41. Lokhorst et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma, *N Engl J Med* 2015; 373:1207-1219.
42. 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., Qi, M., Sun, S., Gai, X., Liu, W., Liu, W., Yang, X. and Huang, X. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 LEPUS (MMY3009) Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021. 21(9):e699-e709.
43. MAHTA, Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia, Analiza ekonomiczna, Nr. 20/2018, [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_\[karfilzomib\]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf).
44. 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.
45. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J i wsp. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jun 19;397(10292):2361-2371.
46. 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.
47. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informacja 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, komunikaty dostępne na stronach internetowych NFZ.
48. 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 2021 r.
49. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikaty DGL (Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2022 r.
50. National Comprehensive Cancer Network, Hematopoietic Growth Factors, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2020.
51. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma. Version 4.2021 – December 10, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mveloma.pdf.
52. National Institute for Health and Care Excellence. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA457]. Published: 19 July 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta457>
53. National Institute for Health and Care Excellence. Committee Papers: Panobinostat for treatment multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy [ID663]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA380/documents/committee-papers>. 2016.
54. National Institute for Health and Care Excellence. Committee Papers: Single Technology Appraisal - Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID933]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta510/history>. 2018.
55. National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA573]. Published: 10 April 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta573>
56. NICE. Pomalidomide with dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma after at least two regimens including lenalidomide and bortezomib. (review of TA338) [ID985]. Committee papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta427/documents/committee-papers>.

57. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r.
58. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. <https://www.orpha.net/>
59. PAI. Analysis of IKEMA Trial Data Provided by Sanofi, July 2019.
60. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K. i wsp. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-66.
61. Plan dla Chorób Rzadkich, Załącznik do uchwały nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. (poz. 883). <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20210000883/O/M20210883.pdf>
62. Polska Grupa Szpiczakowa, Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021.
63. Program lekowy „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”, Załącznik B.54. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
64. Projekt programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”.
65. Proskorovsky, I., et al., *Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma*. *Health Qual Life Outcomes*, 2014. **12**(1): p. 35.
66. 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 Mar;23(3):416-427.
67. Richardson PG, 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.
68. 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.
69. 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, wyrobów medycznych, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
70. Sanofi. Clinical Study Report: A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing Isatuximab (SAR650984) in Combination with Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Versus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 2019.
71. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K i wsp. 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.
72. 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
73. ██████████ Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Praca niepublikowana, Kraków 2022.
74. Uchwała 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.
75. 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.).
76. van Agthoven, M., et al., A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed

- patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase. *European journal of cancer*, 2004. 40(8): p. 1159-69.
77. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15. Epub 2012/08/08.
 78. WHO. ATC/DDD Index [https://www.whocc.no/atc_ddd_index/].
 79. 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 chemioterapii [wraz z późniejszymi zmianami].
 80. Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
 81. Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z późniejszymi zmianami (Załącznik 5a, Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych).
 82. 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 wysokospecjalistyczne [wraz z późniejszymi zmianami] (załącznik 1a, załącznik 1b, załącznik 1c).
 83. 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 programu lekowego [wraz z późniejszymi zmianami].
 84. 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 chemioterapii [wraz z późniejszymi zmianami]. (załącznik nr 1e, załącznik nr 1t).

4. SPIS TABEL

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Charakterystyka pacjentów..... | 20 |
| Tabela 2. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC oraz BIC) dla parametrycznych funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby..... | 22 |
| Tabela 3. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC oraz BIC) dla parametrycznych funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby z leczeniem..... | 24 |
| Tabela 4. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC oraz BIC) dla krzywych parametrycznych czasu do dyskontynuacji leczenia | 26 |
| Tabela 5. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC oraz BIC) dla krzywych parametrycznych przeżycia całkowitego..... | 28 |
| Tabela 6. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym | 30 |
| Tabela 7. Wartości użyteczności EQ-5D-5L dla stanów zdrowia (eGFR<60 ml/min/m ² w momencie rozpoczęcia terapii)..... | 30 |
| Tabela 8. Wartości użyteczności EQ-5D-3L dla stanów zdrowia (eGFR<60 ml/min/m ² w momencie rozpoczęcia terapii)..... | 31 |
| Tabela 9. Wartości użyteczności w populacji ogólnej | 31 |
| Tabela 10. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych – parametry wejściowe wspólne dla obu komparatorów .. | 32 |
| Tabela 11. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) [REDACTED] DVd..... | 33 |
| Tabela 12. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym: DVd | 34 |
| Tabela 13. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC, AICc oraz BIC) dla parametrycznych funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby: PVD..... | 35 |
| Tabela 14. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym: PVD | 36 |
| Tabela 15. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Sardisa® (izatuksymab) | 37 |
| Tabela 16. Koszt jednostkowy karfilzomibu | 39 |
| Tabela 17. Koszt jednostkowy bortezomibu..... | 40 |
| Tabela 18. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy na podstawie danych przetargowych oraz danych NFZ | 44 |
| Tabela 19. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w schematach leczenia..... | 45 |
| Tabela 20. Dawkowanie oraz sposób podawania leków w ramach schematów IzaKd, Kd, DVd oraz Pd..... | 46 |
| Tabela 21. Średnia względna intensywność dawki przyjęta w modelu..... | 47 |
| Tabela 22. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków | 48 |
| Tabela 23. Charakterystyka kosztów związanych z podaniem leków..... | 49 |
| Tabela 24. Koszt badań diagnostycznych w ramach programów lekowych | 50 |
| Tabela 25. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające | 51 |
| Tabela 26. Oszacowanie kosztów leczenia filgrastymem..... | 51 |
| Tabela 27. Produkty rozliczeniowe związane z przetoczeniem KKCz oraz KKP | 51 |
| Tabela 28. Jednostkowe koszty leczenia wspomagającego..... | 51 |
| Tabela 29. Średni koszt leczenia wspomagającego na pacjenta..... | 52 |
| Tabela 30. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych..... | 52 |
| Tabela 31. Terapia po progresji choroby: odsetki pacjentów | 53 |
| Tabela 32. Oszacowanie kosztów leczenia po progresji choroby..... | 53 |
| Tabela 33. Koszt jednostkowy opieki terminalnej | 55 |
| Tabela 34. Kalkulacja Średniego kosztu opieki paliatywnej..... | 55 |
| Tabela 35. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości | 56 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 36. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości | 58 |
| Tabela 37. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych..... | 60 |
| Tabela 38. Zestawienie kosztów..... | 61 |
| Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie IzaKd vs Kd, wariant z uwzględnieniem RSS..... | 63 |
| Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie IzaKd vs Kd, wariant bez uwzględnienia RSS | 63 |
| Tabela 41. Wyniki wariantu alternatywnego, porównanie IzaKd vs Kd, z uwzględnieniem RSS | 64 |
| Tabela 42. Wyniki wariantu alternatywnego, porównanie IzaKd vs Kd, bez uwzględnienia RSS | 64 |
| Tabela 43. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie IzaKd vs Kd, wariant z uwzględnieniem RSS | 66 |
| Tabela 44. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie IzaKd vs Kd, wariant bez uwzględnienia RSS..... | 67 |
| Tabela 45. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (porównanie IzaKd vs Kd, wariant z uwzględnieniem RSS) | 70 |
| Tabela 46. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników (porównanie IzaKd vs Pd, wariant z uwzględnieniem RSS) | 70 |
| Tabela 47. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (wariant bez uwzględnienia RSS)..... | 71 |
| Tabela 48. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników (porównanie IzaKd vs Kd, wariant bez uwzględnienia RSS) | 72 |
| Tabela 49. Zestawienie kosztów IzaKd vs DVd: czas bez progresji choroby, wartości niezdykontowane | 74 |
| Tabela 50. Zestawienie kosztów IzaKd vs DVd: czas bez progresji choroby, wartości zdyskontowane | 74 |
| Tabela 51. Zestawienie kosztów całkowitych IzaKd vs DVd | 75 |
| Tabela 52. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaKd vs DVd: stan bez progresji choroby | 76 |
| Tabela 53. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaKd vs DVd: całkowite efekty..... | 77 |
| Tabela 54. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaKd vs DVd: PFS i OS | 77 |
| Tabela 55. Współczynniki CER/CUR IzaKd vs DVd, stan bez progresji choroby, wartości zdyskontowane | 78 |
| Tabela 56. Zestawienie kosztów IzaKd vs PVd: czas bez progresji choroby, wartości niezdykontowane | 79 |
| Tabela 57. Zestawienie kosztów IzaKd vs PVd: czas bez progresji choroby, wartości zdyskontowane | 79 |
| Tabela 58. Zestawienie kosztów całkowitych IzaKd vs PVd..... | 80 |
| Tabela 59. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaKd vs PVd: stan bez progresji choroby..... | 81 |
| Tabela 60. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaKd vs PVd: całkowite efekty | 82 |
| Kolejna tabela prezentuje odsetki pacjentów bez progresji choroby lub zgonu (oraz odsetki pacjentów żyjących dla ramienia interwencji), a także czas, w którym powyższe zdarzenia wystąpiły u 25%, 50% oraz 75% pacjentów. Tabela 61. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaKd vs PVd: PFS i OS | 82 |
| Tabela 62. Współczynniki CER/CUR IzaKd vs PVd, stan bez progresji choroby, wartości zdyskontowane | 83 |
| Tabela 63. Jednostkowe koszty wybranych substancji na podstawie wyników przetargów w wybranych szpitalach..... | 90 |
| Tabela 64. Strategia wyszukiwania Pubmed (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 10.03.2022 r.)..... | 94 |
| Tabela 65. Strategia wyszukiwania Cochrane (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 10.03.2022 r.)..... | 94 |
| Tabela 66. Strategia wyszukiwania Embase przez Ovid (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 10.03.2022 r.)..... | 95 |
| Tabela 67. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Sarclisa® (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 10.03.2022 r.)..... | 95 |
| Tabela 68. Publikacje opisujące wyniki analiz ekonomicznych włączone do przeglądu | 96 |
| Tabela 69. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 29.04.2022 r.) | 97 |
| Tabela 70. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 29.04.2022 r.)..... | 98 |
| Tabela 71. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 29.04.2022 r.) | 98 |

Tabela 72. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu 100

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Rysunek 1. Schemat modelu..... | 18 |
| Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji choroby – krzywe Kaplana-Meiera (IKEMA, eGFR<60 ml/min/m ² w momencie rozpoczęcia terapii)..... | 22 |
| Rysunek 3. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla PFS w modelu (rozkład wykładniczy) | 23 |
| Rysunek 4. Przeżycie wolne od progresji choroby z leczeniem – krzywe Kaplana-Meiera (IKEMA, eGFR<60 ml/min/m ² w momencie rozpoczęcia terapii)..... | 24 |
| Rysunek 5. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla PFS <i>on-treatment</i> w modelu (rozkład wykładniczy)..... | 25 |
| Rysunek 6. Czas do dyskontynuacji leczenia – krzywe Kaplana-Meiera (IKEMA, eGFR<60 ml/min/m ² w momencie rozpoczęcia terapii)..... | 26 |
| Rysunek 7. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla TTD w modelu (rozkład wykładniczy) | 27 |
| Rysunek 8. Przeżycie całkowite – krzywe Kaplana-Meiera (IKEMA, eGFR<60 ml/min/m ² w momencie rozpoczęcia terapii) . | 28 |
| Rysunek 9. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla OS w modelu (Weibulla (R)) | 29 |
| Rysunek 10. Porównanie parametrycznych krzywych przeżycia przyjętych dla OS IzaKd w długim okresie czasu | 29 |
| Rysunek 11. Krzywa PFS dla podgrupy z eGFR<60 ml/min/m² z badania OPTIMISMM | 34 |
| Rysunek 12. Parametryczne krzywe przeżycia dla PFS: ramię PVd | 35 |
| Rysunek 13. Spadek kosztu bortezomibu w czasie w związku z dostępnością produktów generycznych | 42 |
| Rysunek 14. Spadek kosztu jednostkowego karfilzomibu po wprowadzeniu produktów generycznych..... | 43 |
| Rysunek 15. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: LYG, wartości zdyskontowane | 61 |
| Rysunek 16. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: QALY, wartości zdyskontowane | 61 |
| Rysunek 17. Zestawienie kosztów, wartości zdyskontowane, wariant z uwzględnieniem RSS..... | 62 |
| Rysunek 18. Scatter plot (wariant z uwzględnieniem RSS)..... | 71 |
| Rysunek 19. Krzywa akceptowalności (wariant z uwzględnieniem RSS) | 71 |
| Rysunek 20. Scatter plot (IzaKd vs Kd; wariant bez uwzględnienia RSS) | 72 |
| Rysunek 21. Krzywa akceptowalności (IzaKd vs Kd; wariant bez uwzględnienia RSS)..... | 73 |
| Rysunek 22. Zestawienie kosztów w stanie bez progresji choroby (IzaKd vs DVd; wariant z uwzględnieniem RSS, wartości zdyskontowane, horyzont dożywcotni) | 75 |
| Rysunek 23. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych w stanie bez progresji choroby (IzaKd vs DVd, wartości zdyskontowane) | 76 |
| Rysunek 24. Zestawienie kosztów w stanie bez progresji choroby (IzaKd vs PVd; wariant z uwzględnieniem RSS, wartości zdyskontowane) | 80 |
| Rysunek 25. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych w stanie bez progresji choroby (IzaKd vs PVd, wartości zdyskontowane) | 81 |
| Rysunek 26. Parametryczne krzywe PFS (rozkład wykładniczy) wyznaczone na podstawie danych Kaplana-Meiera oraz mediany przeżycia wolnego od progresji choroby | 85 |
| | |
| Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne..... | 96 |
| Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności..... | 99 |