

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

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

Kraków, maj 2022



SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY.....	3
INDEKS SKRÓTÓW.....	4
1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	8
1.1. CEL ANALIZY.....	8
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO SARCLISA®.....	8
1.3. UZASADNIENIE UTWORZENIA ODRĘBNEJ GRUPY LIMITOWEJ DLA PRODUKTU LECZNICZEGO SARCLISA®.....	9
1.4. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	9
1.4.1. Perspektywa.....	10
1.4.2. Horyzont czasowy.....	10
1.4.3. Źródła danych.....	10
1.4.4. Porównywane scenariusze.....	10
1.4.5. Dyskontowanie.....	11
1.5. OSZACOWANIE POPULACJI.....	11
1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	15
1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	16
1.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	17
1.6. UDZIAŁY W RYNKU.....	17
1.6.1. Scenariusz „istniejący”.....	17
1.6.2. Scenariusz „nowy”.....	19
1.7. DŁUGOŚĆ LECZENIA.....	22
1.8. KOSZTY.....	24
1.8.1. Koszt produktu leczniczego Sarclisa®.....	25
1.8.2. Koszty karfilzomibu.....	26
1.8.3. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w schematach leczenia.....	31
1.8.4. Koszty całkowite schematów leczenia.....	33
1.8.5. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków.....	36
1.8.6. Koszty diagnostyki i monitorowania.....	39
1.8.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	39
1.8.8. Kategoria „pozostałe schematy”.....	41
1.9. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	42
1.9.1. Zużycie zasobów.....	42
1.9.2. Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie szpiczaka mnogiego.....	43
1.9.3. Analiza podstawowa.....	43
1.9.4. Wariant alternatywny.....	48
1.9.5. Analiza wrażliwości.....	50
1.10. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH.....	55
1.11. DYSKUSJA I WNIOSKI KOŃCOWE.....	55
2. PIŚMIENNICTWO.....	59
3. SPIS TABEL.....	62
4. SPIS RYSUNKÓW.....	64

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

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

AUTORZY – Instytut Arcana

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

EKSPERCI KLINICZNI

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

KONFLIKT INTERESÓW

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

INDEKS SKRÓTÓW

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

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

STRESZCZENIE

Cel analizy

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

w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu” [39].

Metodyka i założenia

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

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Sarclisa® stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim nie podlega refundacji. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna, którą oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego [21].
- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy Sarclisa® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową.

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

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

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi HTA [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [43].

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Oszacowanie populacji przeprowadzono opierając się na źródłach danych bezpośrednio prezentujących polską praktykę kliniczną, takich jak baza Krajowego Rejestru Nowotworów [25], raport grupy roboczej przy NFZ [33] przedstawiający analizę świadczeń udzielonych w latach 2016–2018 pacjentom z rozpoznaniem w 2016 r. szpiczakiem plazmocytozym oraz wskazania ekspertów klinicznych [21-24].

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

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

[REDAKTOWANE]

Wariant alternatywny

Dla scenariusza, w którym dawkowanie karfilzomibu w schemacie IzaKd jest zgodne z obecnie przyjętym w programie lekowym B.54 dla schematu Kd (70 mg/m² raz w tygodniu):

- Całkowite wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Sarclisa® pozostają bez zmian w stosunku do scenariusza podstawowego (niezależnie od uwzględniania bądź braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka).
- Jednak w porównaniu do analizy podstawowej obniżeniu ulegają wydatki płatnika ponoszone na składową część schematu IzaKd – karfilzomib. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Sarclisa® we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego jest związane ze wzrostem wydatków płatnika publicznego wynoszącym:

[REDAKTOWANE]

Wnioski końcowe

[REDAKTOWANE]

Dostęp do innowacyjnych leków stosowanych w szpiczaku plazmocytowym nadal pozostaje ograniczony w Polsce w porównaniu do innych państw europejskich. Dodatkowo przesunięcie obecnie refundowanych nowoczesnych terapii do wcześniejszych linii leczenia, związane z rozpoczęciem finansowania lenalidomidu od marca 2022 w grupie pacjentów uprzednio nie leczonych, spowoduje pojawienie się zapotrzebowania klinicznego na trójlekowy schemat o udowodnionej skuteczności, możliwy do stosowania już od drugiej linii leczenia. Schemat IzaKd zgodnie z wytycznymi NCCN jest jedną z preferowanych opcji leczenia wczesnych nawrotów tj. u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1-3 wcześniejsze terapie [34], natomiast wytyczne EHA-ESMO i IMWG zalecają stosowanie izatuksymabu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu pierwszego nawrotu u pacjentów opornych na lenalidomid oraz w przypadku drugiego i kolejnych nawrotów [35,14].

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

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozym (ang. *relapsed refractory multiple myeloma*, RRM), [redacted] w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu” [39].

1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa®

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

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

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

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

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

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

³ Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [52] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

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

Izatuksymab nie podlega aktualnie finansowaniu ze środków publicznych w Polsce (nie figuruje w obowiązującym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [36]). Izatuksymab nie spełnia kryteriów kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej wskazanych w art. 15. ust. 2 Ustawy o refundacji [52]. Obecnie refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)” [36] daratumumab, który podobnie jak izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciw antygenowi CD-38, posiada odmienny mechanizm działania [31].

Analiza efektywności klinicznej [15] wykazała istnienie efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem izatuksymabu [REDACTED]

Zgodnie z wynikami badania IKEMA potwierdzono występowanie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem izatuksymabu [REDACTED]

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

1.4. Metodyka i założenia

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

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [43] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych).

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

Obliczenia wykonano w modelu globalnym dedykowanym analizie wpływu na budżet, który został dostosowany do warunków polskich [50] (arkusz kalkulacyjny programu MS Excel®, który został dołączony do wniosku refundacyjnego).

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

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

1.4.1. Perspektywa

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

1.4.2. Horyzont czasowy

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

Niniejszą analizę przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego.

1.4.3. Źródła danych

W opracowaniu wykorzystano z danych, których zastosowanie wiązać się będzie z najmniejszym błędem oszacowań. Polskie dane epidemiologiczne uzyskano na podstawie danych z rejestrów choroby (Krajowy Rejestr Nowotworów, bazy danych Narodowego Funduszu Zdrowia), a także w ramach konsultacji przeprowadzonych z ekspertami klinicznymi [21-24]. Dane dotyczące kosztów jednostkowych zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia MZ [36], Zarządzeń Prezesa NFZ [55], komunikatów DGL NFZ [20], wyników postępowań przetargowych w szpitalach oraz Sprawozdania z działalności NFZ za rok 2021 [47].

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

1.4.4. Porównywane scenariusze

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

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Sarclisa® stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim nie podlega refundacji. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna, którą oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego [21].
- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy Sarclisa® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim,

Wnioskowany produkt

leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową.

1.4.5. Dyskontowanie

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

1.5. Oszacowanie populacji

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

Liczbę zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 raportowaną w ramach Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [25] przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 2. Zachorowania na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 na podstawie danych KRN [25]

Rok	Zachorowania – mężczyźni	Zachorowania – kobiety	Zachorowania łącznie
1999	373	456	829
2000	408	455	863
2001	409	484	893
2002	431	538	969
2003	466	540	1006
2004	529	593	1122
2005	601	604	1205
2006	533	602	1135
2007	513	607	1120
2008	559	613	1172
2009	503	629	1132
2010	570	677	1247
2011	654	652	1306
2012	648	765	1413
2013	708	796	1504
2014	727	771	1498
2015	729	812	1541
2016	712	740	1452
2017	779	821	1600
2018	777	806	1 583
2019	808	905	1 713

Zgodnie z raportem grupy roboczej przy NFZ [33], faktyczna liczba nowo rozpoznanych pacjentów jest istotnie wyższa, niż prezentowana w bazach KRN - dane dla okresu 2014-2016 przedstawiono w kolejnej tabeli. Jako nowo rozpoznane zachorowania przyjęto chorych, dla których w danym roku oraz w dwóch kolejnych latach odnotowano udzielenie co najmniej dwóch świadczeń z powodu szpiczaka plazmocytoowego (rozpoznanie główne wg ICD-10 C90 [wraz z rozszerzeniami] lub rozpoznanie główne Z51 wraz ze współistniejącym C90) i równocześnie nie stwierdzono udzielenia takich świadczeń w latach poprzednich.

Tabela 3. Liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem "Szpiczak mnogi" w latach 2014-2016 [33]

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

Ponieważ w porównaniu z przedstawionymi powyżej danymi z realizacji świadczeń NFZ dane KRN wydają się być istotnie zaniżone, do oszacowania prognozowanej liczby zachorowań w latach 2017-2026 posłużono się danymi z raportu NFZ [33]. Dane te obejmują relatywnie krótki odcinek czasu, dlatego do ich ekstrapolacji zastosowano linię trendu, której współczynnik kierunkowy obliczono na podstawie danych KRN (lata 1999-2019; w jednym z wariantów analizy wrażliwości jako podstawę do obliczeń przyjęto krótszy okres obejmujący 10 ostatnich dostępnych lat z danymi tj. lata 2010-2019). Wynik prognozy przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Rok	Prognozowana liczba nowo rozpoznanych pacjentów
2017	2 621
2018	2 663
2019	2 704
2020	2 746
2021	2 787
2022	2 829
2023	2 870
2024	2 912
2025	2 953
2026	2 995

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



W celu oszacowania liczby nowo zdiagnozowanych chorych, którzy zostaną objęci leczeniem aktywnym ponownie odwołano się do wyników raportu grupy roboczej przy Narodowym Funduszu Zdrowia [33], zgodnie z którymi odsetek osób leczonych chemioterapią spośród nowo rozpoznanych pacjentów wyniósł:

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

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

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

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

Rok rozpoznania	Prognozowana liczba pacjentów otrzymujących chemioterapię dedykowaną szpiczakowi
2017	1 573
2018	1 598
2019	1 623
2020	1 648
2021	1 672
2022	1 697
2023	1 722
2024	1 747
2025	1 772
2026	1 797

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



Strukturę pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi mnogiemu pod kątem liczby otrzymanych linii leczenia przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych [22]. Wartości średnie z wskazań dwóch ekspertów zaprezentowano w kolejnej tabeli (w ramach analizy wrażliwości rozpatrywano warianty, w których odsetki pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia przyjęto w oparciu o opinię każdego z ekspertów z osobną).

Tabela 6. Odsetki pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia

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

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

W obliczeniach uwzględniono czas, jaki upłynie od rozpoczęcia terapii (pierwsza linia) do początku terapii w drugiej, trzeciej i w czwartej linii. ■■■■■

■■■■■

Wyniki oszacowań przedstawiono w kolejnej tabeli:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym oraz proponowanymi zapisami programu lekowego [39] do programu kwalifikowani będą pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, leczeni z wykorzystaniem skojarzonego leczenia izatuksymabem, karfilzomibem i deksametazonem, u których spełnione są następujące warunki [39]:

[Redacted text block]

Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być włączeni pacjenci leczeni izatuksymabem w ramach innego sposobu finansowania do czasu objęcia refundacją leku w programie lekowym, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu [39].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 10. Prognozowana populacja docelowa

Liczba pacjentów leczonych	Rok		
	2024	2025	2026
Druga linia	■	■	■
Trzecia linia	■	■	■
Czwarta linia	■	■	■
Razem	■	■	■

1.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

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

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

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

1.6. Udziały w rynku

Udziały w rynku poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy w Polsce oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego, w którym udział wzięło pięciu ekspertów klinicznych [21], ze względu na brak aktualnych polskich danych dotyczących struktury rynku i udziału poszczególnych schematów w kolejnych liniach leczenia.

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

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

1.6.1. Scenariusz „istniejący”

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

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

Tabela 12. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Schemat	Udziały w rynku		
	■	■	■
Izatuksymab+karfilzomib+deksametazon (IzaKd)	■	■	■
Karfilzomib+deksametazon (Kd)	■	■	■

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.6.2. Scenariusz „nowy”

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

Przyjmując wskazany w badaniu ankietowym [21] odsetek pacjentów leczonych schematem IzaKd, założono, że wyznacza on docelowy poziom udziałów w rynku, natomiast w pierwszym roku, ze względu na stopniowe włączanie pacjentów do programu udziały te będą niższe. [REDACTED]



Wykres 6. Osiągnięcie docelowego poziomu udziałów w rynku IzaKd

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

Tabela 13. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



W analizie wrażliwości zaprezentowano wyniki dla scenariuszy, w których przyjęto minimalny i maksymalny poziom udziałów w rynku schematu IzaKd, wyznaczony jako średnia z dwóch najniższych oraz najwyższych wskazań ekspertów udzielonych w badaniu ankietowym [21].

Tabela 14. Przejęcie rynku przez IzaKd

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

1.7. Długość leczenia

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

Tabela 15. Średni czas leczenia

Schemat	Średni czas leczenia [miesiące]			Źródło / komentarz
IzaKd				Mediana TTD parametrycznej krzywej przeżycia (rozkład wykładniczy) dla IzaKd z badania IKEMA [4]
Kd				Mediana TTD krzywej Kaplana-Meiera dla Kd z badania IKEMA [4]
DVd				Druga i trzecia linia: badanie rynkowe KantarHealth (Europa) [18]; czwarta linia: badanie rynkowe KantarHealth (USA) [18]

Schemat	Średni czas leczenia [miesiące]			Źródło / komentarz
	■	■	■	
Pd	■	■	■	Badanie rynkowe KantarHealth (USA) [18]
PVd	■	■	■	Badanie rynkowe KantarHealth (Europa) [18]
Rd	■	9,2	9,2	Druga linia: wskazanie eksperta klinicznego; trzecia i czwarta linia: Mediana czasu leczenia (<i>duration of treatment</i>) z badania Stadtmayer 2009 [48]
KRd	■	■	■	Badanie rynkowe KantarHealth (USA) [18]; w modelu wprowadzono ograniczenie czasu trwania terapii zgodnie z zapisami programu lekowego [36], dlatego w drugiej linii przyjęto wartość jak dla linii trzeciej
IRd	-	■	■	Badanie rynkowe KantarHealth (USA) [18]
Pozostałe schematy	■	■	■	Wiele odmiennych schematów leczenia, w analizie przyjęto jak dla schematu Vd w drugiej linii leczenia z badania rynkowego KantarHealth (Europa) [46]

Średnia długość leczenia dla schematów IzaKd oraz Kd została przyjęta w oparciu o wyniki badania klinicznego IKEMA. Ponieważ mediana TTD (ang. *time to treatment discontinuation*) dla ramienia IzaKd nie została osiągnięta, wykorzystano wyniki modelowania w postaci parametrycznej krzywej wykładniczej.

Wykres 10. Krzywe TTD (czas do przerwania leczenia) z badania IKEMA



W celu oszacowania średnich czasów leczenia dla pozostałych interwencji wykorzystano wyniki badania rynkowego KantarHealth z 2020 roku [17], przeprowadzonego w pięciu krajach Europy. W przypadku negatywnej walidacji danych pochodzących z tego źródła przez eksperta klinicznego [24] lub braku takich danych, w analizie przyjęto wartości:

- wskazane bezpośrednio przez eksperta klinicznego ■
- z randomizowanych badań klinicznych ■

- raportowane w wynikach badania rynkowego KantarHealth z 2018 roku [18], wykorzystanego w analizie wpływu na budżet dla schematu IzaPd (izatuksymab+pomalidomid+deksametazon) [49] [REDACTED],
- dla poprzedniej lub kolejnej linii leczenia [REDACTED].

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

Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego dla IzaKd [39] oraz istniejącego programu lekowego B.54 [36], jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest:

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

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

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

Schemat	Odsetek pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie	Źródło
IzaKd	[REDACTED]	[REDACTED]
Kd	50,0%	ARROW (Dimopoulos 2020 [7])
DVd	80,9%	CASTOR+LEPUS (Lu 2020 [26])
Pd	24,5%	ICARIA-MM (Dimopoulos 2021 [9])
PVd	91,4%	OPTIMISMM (Richardson 2022 [42])
Rd	71,5%	TOURMALINE-MM1 [29]
KRd	87,1%	ASPIRE (Stewart 2015 [51])
IRd	78,3%	TOURMALINE-MM1 [29]

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

1.8. Koszty

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

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty substancji czynnych,
- koszty podania leków,

- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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

1.8.1. Koszt produktu leczniczego Sarclisa®

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

[REDAKTOWANE], p [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową [39].

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

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

Element informacji o produkcie leczniczym / składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej	
Nazwa handlowa ¹	Sarclisa®	
Nazwa międzynarodowa ¹	izatuksymab	
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	<u>Sarclisa® 100 mg/5 ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji</u>	<u>Sarclisa® 500 mg/25 ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji</u>
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	Sarclisa® 20 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji Każda fiolka zawiera 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu	Sarclisa® 20 mg/ml koncentrat do sporządzenia 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]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%) [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Czy lek stanowi podstawę limitu ²	Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Sarclisa®	
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]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	0,00 ³	

Element informacji o produkcie leczniczym / składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
Kwota refundacji NFZ [PLN]	
Instrument dzielenia ryzyka ¹ [PLN]	Opis proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka znajduje się w dokumentacji dołączonej do wniosku o refundację produktu Sarclisa®
Instrument dzielenia ryzyka: cena zbytu netto [PLN] ¹	
Instrument dzielenia ryzyka: cena hurtowa [PLN] ¹	

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

² W bazie WHO nie podano DDD dla izatuksymabu (stan na dzień 08.12.2021) [53].

³ Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [52] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do kategorii odpłatności pacjenta: „bezpłatnie”.

1.8.2. 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 analizie ekonomicznej [50]) oraz przeprowadzono oszacowania w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ i komunikaty DGL NFZ za rok 2021 [47, 20]. Dodatkowo obliczono koszt 1 mg karfilzomibu na podstawie Obwieszczenia MZ [36]. 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 18. 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 postępowania) 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 analizie ekonomicznej [50]
76,47 (op. Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg) 76,47 (op. Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg)	Obwieszczenie MZ [36]	Oszacowano w oparciu o ceny nominalne; zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ

Koszt refundacji/mg [PLN]	Źródło danych	Komentarz
76,47 (op. Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg)		

W związku z wygaśnięciem wyłączności rynkowej karfilzomibu w listopadzie 2025 roku [10] 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 plazmocytozowego: lenalidomidu oraz bortezomibu.

Obwieszczenie MZ z dnia 21 kwietnia 2022 [36] 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 [47, 20] (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) [20] oraz komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [19] (od stycznia 2018). Zmiana kategorii dostępności refundacyjnej bortezomibu miała miejsce od września 2015 roku, bazowy koszt tej substancji czynnej (przed początkiem obniżek cen) przyjęto jako średnią kosztów jednostkowych z 6 miesięcy poprzedzających (998,07 PLN/mg). Redukcję kosztów bortezomibu związaną z wprowadzeniem produktów generycznych zaprezentowano w tabeli oraz na wykresie. Do obliczeń przyjęto wartości otrzymane z wykorzystaniem dwóch linii trendu przedstawionych na poniższym wykresie, wyznaczonych w oparciu o dane zaprezentowane w tabeli:

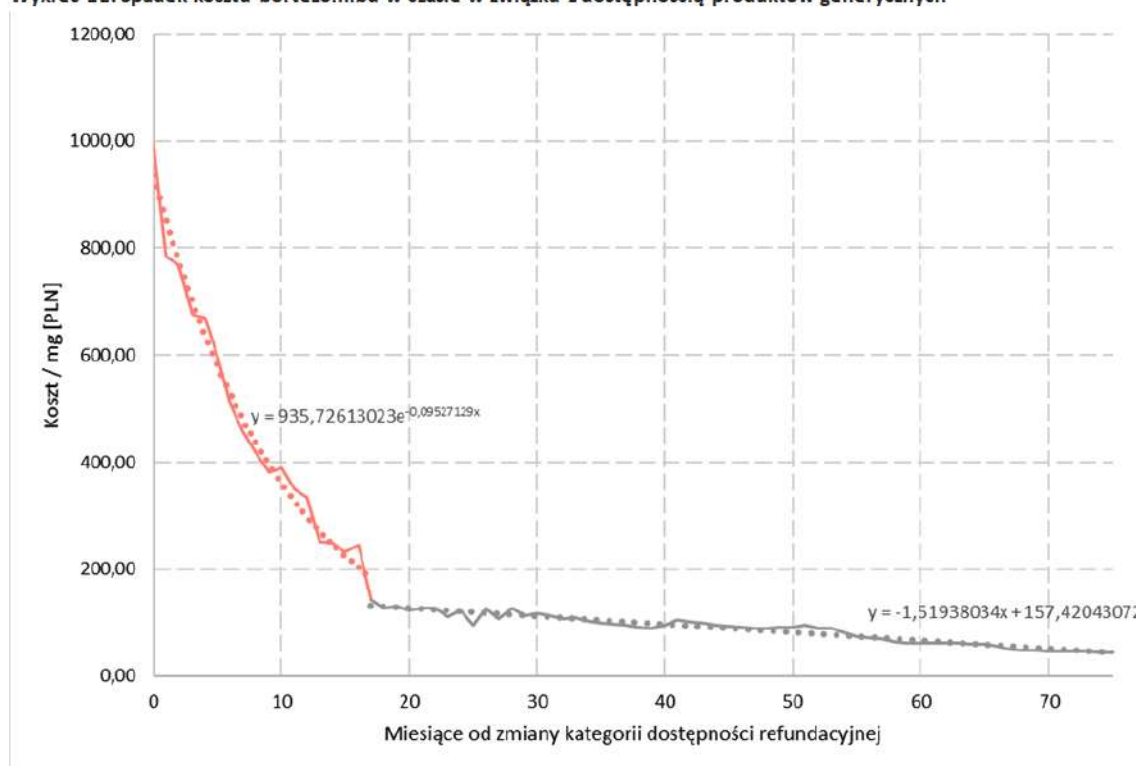
Tabela 19. Koszt jednostkowy bortezomibu

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

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

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

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



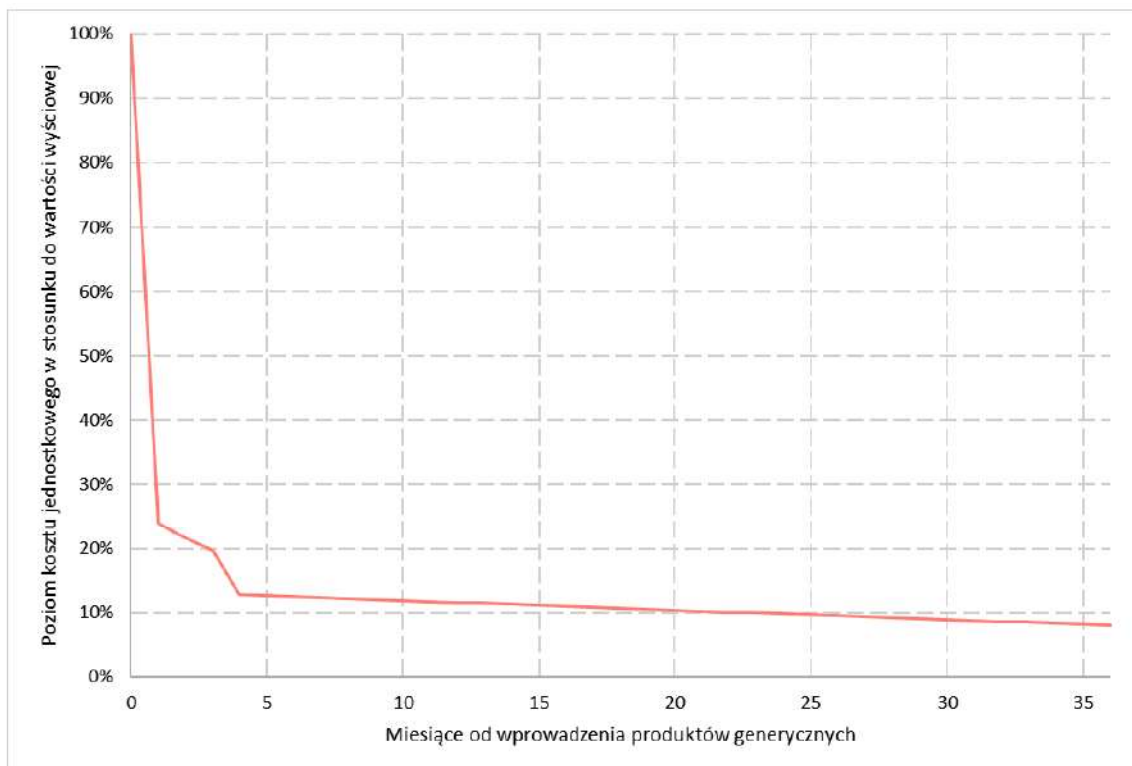
W analizie przyjęto, że w pierwszym miesiącu od wprowadzenia refundacji produktów generycznych koszt karfilzomibu spadnie do poziomu wyznaczonego przez redukcję kosztu lenalidomidu w analogicznym okresie (tj. 23,9% w stosunku do poziomu wyjściowego). W kolejnych miesiącach dalszy spadek cen został oszacowany

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:

Wykres 12. Spadek kosztu jednostkowego karfilzomibu po wprowadzeniu produktów generycznych



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

1.8.3. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w schematach leczenia

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

- Komunikat DGL NFZ za rok 2021 [20],
- Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [19],
- Wyniki postępowań przetargowych w szpitalach,
- Sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2021 [47],
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia [36].

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 analizie ekonomicznej [50]) oraz przeprowadzono oszacowania w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ i komunikaty DGL NFZ za rok 2021 [47, 20]. Wyniki zaprezentowano w tabeli:

Tabela 20. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w leczeniu szpiczaka 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	Flat pricing**	218,34
Iksazomib	Flat pricing**	892,10

* Prezentowane wartości uzyskano dzieląc całkowity koszt refundacji w roku 2021 (uzyskany z komunikatów DGL) przez liczbę zrefundowanych mg (zgodnie ze sprawozdaniem NFZ za rok 2021): daratumumab iv: 44 128 634/4 159 527; pomalidomid: 31 486 111/144 205; iksazomib: 854 636/ 958.

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

*** Refundacja daratumumabu sc od marca 2022 [36]

Zgodnie z wynikami badania ankietowego [21] w przypadku zdecydowanej większości pacjentów daratumumab w schemacie DVd podawany będzie w formie iniekcji podskórnej (podanie dożylnie eksperci wskazali jedynie w drugiej linii leczenia, wyłącznie w scenariuszu istniejącym). Biorąc pod uwagę udziały w rynku ważne liczbą pacjentów leczonych w kolejnych liniach w scenariuszu istniejącym 98,5% leczonych schematem DVd otrzymuje daratumumab sc, zaś w scenariuszu nowym 100%. W związku z powyższym w analizie przyjęto koszt jednostkowy i zużycie zasobów wyłącznie daratumumabu podawanego podskórnie.

W przypadku bortezomibu, dostępnego w ramach kategorii refundacyjnej „chemioterapia”, refundowana jest duża liczba produktów generycznych, dlatego koszt jednostkowy przyjęto zgodnie z Komunikatem DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [19]. Deksametazon jest refundowany jako lek dostępny w aptece na receptę, dlatego koszt jednostkowy oszacowano w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2021 [47] (prezentujące dane o łącznej sprzedaży leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych na receptę w aptekach według kodów EAN), przy czym jako podstawę do kalkulacji

przyjęto dane dla opakowań zawierających tabletki 20 mg lub 40 mg, biorąc pod uwagę dawkowanie w schematach stosowanych w szpiczaku mnogim.

Tabela 21. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych przyjęte w analizie

Substancja czynna	Koszt refundacji/mg [PLN]	Źródło danych	Komentarz
Daratumumab	8,31	Postępowania przetargowe w szpitalach	Szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w analizie ekonomicznej [50]. W analizie przyjęto koszt jednostkowy i zużycie zasobów wyłącznie daratumumabu podawanego podskórnie.
Pomalidomid	218,34	Sprawozdanie z działalności NFZ + komunikaty DGL NFZ dla roku 2021	Prezentowane wartości uzyskano dzieląc całkowity koszt refundacji w roku 2021 (uzyskany z komunikatów DGL) przez liczbę zrefundowanych mg (zgodnie ze sprawozdaniem NFZ za rok 2021): 31 486 111/144 205
Lenalidomid	9,74	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [36]	Obwieszczenie MZ obowiązujące na dzień 1 maja 2022 jest pierwszym, które podaje koszt jednostkowy produktów generycznych zawierających lenalidomid
Iksazomib	892,10	Sprawozdanie z działalności NFZ + komunikaty DGL NFZ dla roku 2021	Prezentowane wartości uzyskano dzieląc całkowity koszt refundacji w roku 2021 (uzyskany z komunikatów DGL) przez liczbę zrefundowanych mg (zgodnie ze sprawozdaniem NFZ za rok 2021): 854 636/958
Bortezomib	45,98	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [19]	Wybór źródła danych podyktowany został szeroką dostępnością produktów generycznych
Deksametazon	0,64	Załącznik IV.14 do Sprawozdania z działalności NFZ za rok 2021 [47]	Uwzględniono wyłącznie opakowania zawierające tabletki 20 mg oraz 40 mg (biorąc pod uwagę wielkość dawki jednostkowej deksametazonu w schematach występujących w programie B.54.)

W związku z wygaśnięciem wyłączności rynkowej pomalidomidu (sierpień 2023) [11] oraz daratumumabu (maj 2026) [12] należy spodziewać się wprowadzenia na rynek produktów generycznych po tym terminie i wpisania ich na listę leków refundowanych, co będzie wiązało się ze znacznym spadkiem kosztu jednostkowego substancji. W analizie przyjęto redukcję cen obu substancji czynnych analizując zmiany cen spowodowane dostępnością produktów generycznych dla innych substancji refundowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy: lenalidomidu oraz bortezomibu.

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

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

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

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

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

1.8.4. Koszty całkowite schematów leczenia

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

- IzaKd - zgodnie z protokołem badania IKEMA [28], wnioskowanym programem lekowym [39] oraz Charakterystyką produktu leczniczego Sarclisa® [5]; w analizie wrażliwości rozpatrywano wariant z dawkowaniem karfilzomibu zgodnie z protokołem badania ARROW oraz zapisami programu lekowego B.54. dla schematu Kd [30],
- Kd - zgodnie z protokołem badania ARROW [30] oraz zapisami programu lekowego B.54. [36],
- DVd - zgodnie z zapisami istniejącego programu lekowego B.54. (dla formy podskórnej) [36],
- Pd – zgodnie z zapisami programu lekowego B.54. [36],
- KRd – zgodnie z zapisami programu lekowego B.54. [36],
- Rd – zgodnie z zapisami programu lekowego B.54. [36],
- IRd – zgodnie z zapisami programu lekowego B.54. [36],
- Vd - zgodnie z protokołem badania CASTOR [37].

W celu oszacowania wielkości dawek substancji czynnych, w analizie przyjęto powierzchnię ciała oraz masę ciała w oparciu o badanie IKEMA (1,8 m² oraz 76,1 kg).

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

Schemat leczenia	Średnia dawka /podanie	Droga podania leku	Długość cyklu [tygodnie]	Liczba podań /cykl leczenia	Dawka jednostkowa [mg]	Źródło
Izatuksymab:1. cykl	10,0 mg/kg	i.v.	4	4	761,4	Badanie IKEMA; ChPL Sarclisa®
Izatuksymab: kolejne cykle	10,0 mg/kg	i.v.	4	2	761,4	
Karfilzomib (pierwsze dwa podania)	20,0 mg/m ²	i.v.	4	-	36,6	
Karfilzomib (kolejne podania)	56,0 mg/m ²	i.v.	4	6	102,5	
Deksametazon	20,0 mg	p.o.	4	8	20,0	

	Schemat leczenia	Średnia dawka /podanie	Droga podania leku	Długość cyklu [tygodnie]	Liczba podań /cykl leczenia	Dawka jednostkowa [mg]	Źródło
Kd	Karfilzomib (pierwsze podanie)	20,0 mg/m ²	i.v.	4	-	36,6	Badanie ARROW, program lekowy B.54
	Karfilzomib (kolejne podania)	70,0 mg/m ²	i.v.	4	3	128,1	
	Deksametazon (cykle 1-8)	40,0 mg	p.o.	4	4	40,0	
	Deksametazon (kolejne cykle)	40,0 mg	p.o.	4	3	40,0	
DVd	Daratumumab (cykle 1-3)	1 800,0 mg	s.c.	3	3	1 800,0	Program lekowy B.54
	Daratumumab (cykle 4-8)	1 800,0 mg	s.c.	3	1	1 800,0	
	Daratumumab (cykle 9+)	1 800,0 mg	s.c.	4	1	1 800,0	
	Bortezomib (cykle 1-8)	1,3 mg/m ²	i.v./s.c.	3	4	2,4	
	Deksametazon (cykle 1-8)	20,0 mg	p.o.	3	8	20,0	
Pd	Pomalidomid	4,0 mg	p.o.	4	21	4,0	Program lekowy B.54
	Deksametazon	40,0 mg	p.o.	4	4	40,0	
PVD	Pomalidomid	4,0 mg	p.o.	3	14	4,0	Program lekowy B.54
	Bortezomib (cykle 1-8)	1,3 mg/m ²	i.v./s.c.	3	4	2,4	
	Bortezomib (cykle 9+)	1,3 mg/m ²	i.v./s.c.	3	2	2,4	
	Deksametazon (cykle 1-8)	20,0 mg	p.o.	3	8	20,0	
	Deksametazon (cykle 9+)	20,0 mg	p.o.	3	4	20,0	
Rd	Lenalidomid	25,0 mg	p.o.	4	21	25,0	Program lekowy B.54
	Deksametazon (cykle 1-4)	40,0 mg	p.o.	4	12	40,0	
	Deksametazon (kolejne cykle)	40,0 mg	p.o.	4	4	40,0	
KRd	Karfilzomib (pierwsze dwa podania)	20,0 mg/m ²	i.v.	-	-	36,6	Program lekowy B.54
	Karfilzomib (kolejne podania)	27,0 mg/m ²	i.v.	4	6	49,4	
	Lenalidomid	25,0 mg	p.o.	4	21	25,0	
	Deksametazon	40,0 mg	p.o.	4	4	40,0	
IR _d	Iksazomib	4,0 mg	p.o.	4	3	4,0	

Schemat leczenia	Średnia dawka /podanie	Droga podania leku	Długość cyklu [tygodnie]	Liczba podań /cykl leczenia	Dawka jednostkowa [mg]	Źródło
Lenalidomid	25,0 mg	p.o.	4	21	25,0	Program lekowy B.54
Deksametazon	40,0 mg	p.o.	4	4	40,0	
Vd	Bortezomib (cykle 1-8)	1,3 mg/m ²	i.v.	3	4	Badanie, CASTOR
	Deksametazon (cykle 1-8)	20,0 mg	p.o.	3	8	

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

Tabela 24. Średnia względna intensywność dawki przyjęta w modelu

Schemat leczenia	Substancja czynna	RDI	Źródło
IzaKd	Izatuksymab	█	IKEMA
	Karfilzomib	█	
	Deksametazon	█	
Kd	Karfilzomib	95,70%	ARROW [30]
	Deksametazon	96,50%	
DVd	Daratumumab	99,20%	CASTOR [37]
	Bortezomib	86,50%	
	Deksametazon	98,20%	
Pd	Pomalidomid	█	ICARIA-MM [2]
	Deksametazon	█	
PVd	Pomalidomid	85,00%	OPTIMISMM [41]
	Bortezomib	80,00%	
	Deksametazon	80,00%	
Rd	Lenalidomid	96,60%	TOURMALINE-MM1 [29]
	Deksametazon	94,90%	
KRd	Karfilzomib	93,70%	
	Lenalidomid	96,60%	

IRd	Deksametazon	94,90%	ASPIRE [45] (karfilzomib) TOURMALINE-MM1 [29] (lenalidomid, ddekametazon)
	Iksazomib	97,40%	
	Lenalidomid	93,80%	TOURMALINE-MM1 [29]
	Deksametazon	92,20%	
Vd	Bortezomib	93,50%	
	Deksametazon	100,00%	CASTOR [37]

1.8.5. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe [57]. Z kolei koszty podania schematu Vd oszacowano na podstawie Katalogu świadczeń podstawowych (załącznik 1e) [58]. W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń 1 pkt = 1,00 PLN. W poniższej tabeli zaprezentowano wartości przyjęte w modelu.

Tabela 25. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN]*	Źródło
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[57]
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[57]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	[57]
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	390,00	[58]

* - przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

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

- Izatuksymab będzie 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,
- Karfilzomib (schemat KRd) jest podawany w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (rozliczenie obejmuje dwa następujące po sobie dni, w których pacjent otrzymuje lek);
- Pomalidomid będzie przyjmowany przez pacjenta samodzielnie (tabletki, droga doustna). W schemacie Pd koszt podania zawiera się w świadczeniu przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, rozliczanym raz na cykl (28 dni);

- W schemacie PVd bortezomib będzie podawany w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu i w ramach tego świadczenia pacjent otrzyma również pomalidomid (przyjmowany przez pacjenta samodzielnie);
- Daratumumab oraz bortezomib (schemat DVd) będą podawane w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu. W przypadku gdy bortezomib podawany jest w tym samym dniu co daratumumab koszt podania obu substancji zawiera się w koszcie jednej hospitalizacji;
- Bortezomib (schemat Vd) będzie podawany w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków;
- Lenalidomid w schemacie KRd, będzie wydawany jednocześnie z podaniem karfilzomibu,
- Lenalidomid w schemacie Rd, analogicznie jak pomalidomid w schemacie Pd, będzie przyjmowany przez pacjenta samodzielnie (tabletki, droga doustna), a koszt jego podania zawiera się w świadczeniu przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, rozliczanym raz na cykl (28 dni),
- Iksazomib i lenalidomid w schemacie IRd, analogicznie jak pomalidomid w schemacie Pd, będą przyjmowane przez pacjenta samodzielnie (tabletki, droga doustna), a koszt ich podania zawiera się w świadczeniu przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, rozliczanym raz na cykl (28 dni),
- 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 26. 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 związanej z wykonaniem programu	486,72	4	1 946,88
	Izatuksymab: kolejne cykle	Wlew dożylny, hospitalizacja w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu	486,72	2	973,44
	Karfilzomib: 1. cykl	Wlew dożylny, hospitalizacja w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu	486,72	3	0,00
	Karfilzomib: kolejne cykle	Wlew dożylny, hospitalizacja w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu lub razem z podaniem izatuksymabu	486,72	3	486,72
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0,00	4	0,00
Kd	Karfilzomib (cykl 1)	Wlew dożylny, hospitalizacja w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu	486,72	3	1 460,16
	Karfilzomib (cykle 2+)	Wlew dożylny, hospitalizacja w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu	486,72	3	1 460,16
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0	0	0
DVd	Daratumumab (cykle 1-3)*	Iniekcja podskórna, hospitalizacja w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu	486,72	3	1 460,16
	Daratumumab (cykle 4-8)*	Iniekcja podskórna, hospitalizacja w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu	486,72	1	486,72
	Daratumumab (cykle 9+)	Iniekcja podskórna, hospitalizacja w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu	486,72	1	486,72
	Bortezomib (cykle 1-8)*	Iniekcja podskórna / wlew dożylny, hospitalizacja w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu	486,72	4	1 946,88

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

Schemat	Substancja czynna	Tryb podania	Koszt podania [PLN]	Ilość podań na cykl	Koszt podania [PLN / cykl leczenia]
Vd	Bortezomib (cykle 1-8)	Iniekcja podskórna / wlew dożylny, hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	4	1 560,00
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0,00	4	0,00

* - 3-tygodniowy cykl

1.8.6. Koszty diagnostyki i monitorowania

W analizie koszty monitorowania terapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [57]. Założono, iż roczny koszt diagnostyki i monitorowania w schematach IzaKd oraz Kd, DVd, Pd, PVd, Rd, KRd i IRd będzie równy rocznemu ryczałtowi za diagnostykę w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Koszty monitorowania terapii Vd przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia Okresowa ocena skuteczności chemioterapii [54].

Tabela 27. Koszt badań diagnostycznych w ramach programów lekowych

Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy (ryczałt roczny) [punkty]	Koszt miesięczny [PLN] ¹	Źródło
Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	3 350 ²	279,17 (3 350/12)	[57]
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	270,40	[54]

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

² ryczałt roczny

1.8.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Leczenie szpiczaka mnogiego za pomocą różnych terapii wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) zastosowanych leków. W niniejszym podrozdziale oszacowane zostały koszty leczenia zdarzeń istotnych z klinicznego i kosztowego punktu widzenia (uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia związanych z leczeniem, występujących u co najmniej 5% pacjentów, przy leczeniu co najmniej jedną z interwencji rozpatrywanych w analizie).

W analizie przyjęto, że w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia konieczna będzie hospitalizacja pacjenta, a koszt pobytu w szpitalu zostanie rozliczony w ramach grupy JGP S03 (Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia), zgodnie z Katalogiem grup [56].

Tabela 28. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt hospitalizacji [PLN]	Źródło
Anemia	3 825,00	Koszt hospitalizacji, w ramach której rozliczone zostanie leczenie zdarzenia niepożądanego [56]
Zaćma	3 825,00	

Zdarzenie niepożądane	Koszt hospitalizacji [PLN]	Źródło
Biegunka	3 825,00	
Duszności	3 825,00	
Zmęczenie	0,00	Założono brak dodatkowych kosztów
Gorączka neutropeniczna	3 825,00	
Hiperglikemia	3 825,00	
Nadciśnienie	3 825,00	
Hipokaliemia	3 825,00	
Leukopenia	3 825,00	
Limfopenia	3 825,00	
Neutropenia	3 825,00	
Neuropatia obwodowa	3 825,00	Koszt hospitalizacji, w ramach której rozliczone zostanie leczenie zdarzenia niepożądanego [56]
Zapalenie płuc	3 825,00	
Trombocytopenia	3 825,00	
Omdlenia	3 825,00	
Infekcja	3 825,00	
Arytmia	3 825,00	
Ból pleców	3 825,00	
Ból kości	3 825,00	

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla schematu IzaKd zaczerpnięto z badania IKEMA [56], natomiast dla pozostałych schematów z badań klinicznych, w których oceniano bezpieczeństwo tych interwencji:

- ARROW (publikacja Moreau 2018 [30]) dla Kd,
- CASTOR (publikacja Mateos 2020 [27]) dla DVd oraz Vd,
- MM-003 (publikacja San Miguel 2013 [30]) dla Pd,
- OPTIMISMM (publikacja Richardson 2019 [41]) dla PVd,
- MM-009 oraz MM-010 (publikacja Stadtmauer 2009 [48]) dla Rd,
- ASPIRE (publikacja Dimopoulos 2017 [8]) dla KRd,
- TOURMALINE-MM1 (publikacje Moreau 2016 [29] i Richardson 2021 [40]) dla IRd.

W tabeli poniżej przedstawiono występujące w modelu częstości zdarzeń niepożądanych.

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

Zdarzenie niepożądane	IzaKd	Kd	DVd	KRd	Pd	PVd	Vd	Rd	IRd
Anemia	[redacted]	17,6%	15,2%	17,9%	33,0%	13,7%	16,0%	10,8%	11,4%
Zaćma	[redacted]	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,3%

Zdarzenie niepożądane	IzaKd	Kd	DVd	KRd	Pd	PVd	Vd	Rd	Ird
Biegunka	■	0,8%	3,7%	3,8%	1,0%	7,2%	1,3%	0,0%	10,0%
Duszności	■	0,0%	3,7%	2,8%	5,0%	2,9%	0,8%	0,0%	0,0%
Zmęczenie	■	4,6%	4,9%	7,7%	5,3%	8,3%	3,4%	6,5%	3,6%
Gorączka neutropeniczna	■	0,0%	0,0%	0,0%	9,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hiperglikemia	■	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	9,0%	0,0%	7,6%	0,0%
Nadciśnienie	■	5,5%	6,6%	4,3%	0,0%	0,0%	0,8%	0,0%	3,0%
Hipokaliemia	■	0,0%	0,0%	9,4%	0,0%	6,1%	0,0%	5,7%	0,0%
Leukopenia	■	0,0%	9,9%	0,0%	0,0%	0,0%	2,5%	0,0%	0,0%
Limfopenia	■	5,9%	13,6%	29,6%	47,7%	41,7%	4,6%	35,4%	26,0%
Neutropenia	■	0,0%	4,5%	2,6%	1,3%	8,3%	6,8%	0,0%	2,5%
Neuropatia obwodowa	■	10,1%	9,9%	0,0%	14,0%	11,2%	10,1%	9,1%	14,4%
Zapalenie płuc	■	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trombocytopenia	■	7,1%	45,7%	16,6%	22,3%	27,3%	32,9%	13,0%	21,3%
Omdlenia	■	1,3%	0,0%	0,0%	34,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Infekcja	■	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,5%
Arytmia	■	0,8%	2,1%	1,3%	5,0%	1,1%	1,3%	0,0%	0,8%
Ból pleców	■	0,0%	0,0%	0,0%	7,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Ból kości	■	17,6%	15,2%	17,9%	33,0%	13,7%	16,0%	10,8%	11,4%

1.8.8. Kategoria „pozostałe schematy”

Występująca w badaniu ankietowym kategoria określona jako „pozostałe schematy” obejmuje terapie niefinansowane w ramach programu lekowego B.54, w tym również chemioterapie o charakterze paliatywnym oraz leczenie w ramach badań klinicznych. W związku ze znaczną liczbą możliwych terapii w analizie przyjęto upraszczające założenie, że tej grupie kosztów przyporządkowany zostanie koszt terapii Vd (bortezomib+deksametazon). Leczenie z udziałem tych dwóch substancji zostało wymienione jako jeden ze schematów rekomendowanych w leczeniu chorych, u których rozpoznaje się wznowę lub progresję po co najmniej dwóch liniach leczenia oraz stanowi składową innych zalecanych przez Wytyczne PGSz schematów w tej populacji (PVd, PanoVd, RVd, BBd) [38].

1.9. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

1.9.1. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym rozpoczynających leczenie w kolejnych latach. Wyniki analizy zaprezentowano w formie tabelarycznej:

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

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

1.9.2. Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie szpiczaka mnogiego

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

Portal Statystyki NFZ [32] podaje, że całkowite wydatki płatnika publicznego ponoszone na substancje czynne stosowane w ramach programu lekowego *Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)* (lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib) w roku 2020 wyniosły 297 364 009,52 PLN. Z kolei całkowite wydatki płatnika publicznego ponoszone na refundację bortezomibu w 2020 roku osiągnęły wartość 6 716 827,97 PLN, przy czym substancja ta jest (oprócz szpiczaka mnogiego) również finansowana z środków płatnika w rozpoznaniach ICD-10 C88.0, C88.9, E85.8 oraz E85.9. [36]. Dane dla roku 2021 nie były jeszcze dostępne w momencie ukończenia analizy.

Z kolei zgodnie z komunikatem DGL za okres 01.2021-12.2021 [20] całkowite wydatki płatnika publicznego na lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib oraz iksazomib wyniosły 306,1 mln PLN (przy czym kwota ta uwzględnia również refundację lenalidomidu w ramach programu lekowego B.84), natomiast na bortezomib 4,4 mln PLN (we wszystkich refundowanych rozpoznaniach).

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

1.9.3. Analiza podstawowa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

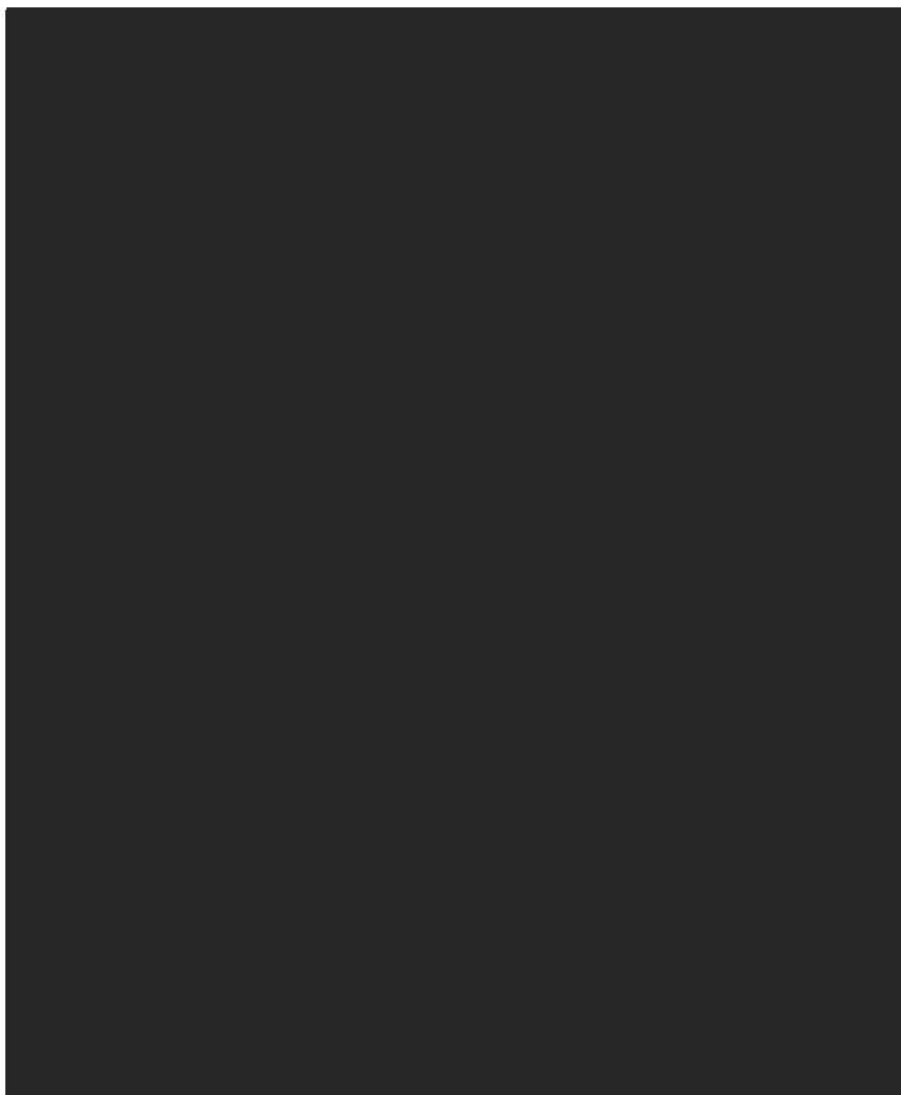
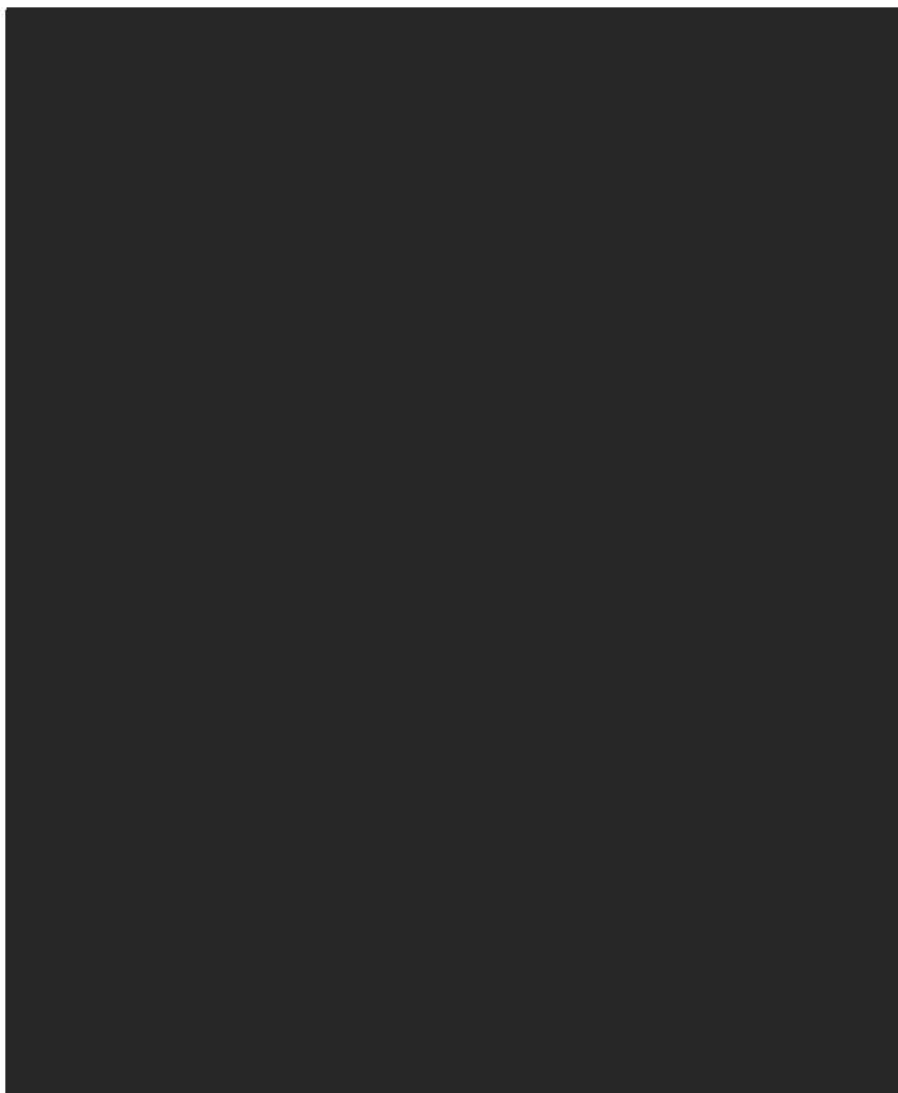


Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant bez uwzględnienia RSS

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

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

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



1.9.4. Wariant alternatywny

Zgodnie z protokołem badania IKEMA [28] [REDACTED] 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 [6]. Jednocześnie w obowiązującym programie lekowym B.54 karfilzomib w schemacie Kd refundowany jest w odmiennym dawkowaniu niż rejestracyjne [36] (zgodnie z protokołem badania ARROW [30]: 70 mg/m² raz w tygodniu, z wyjątkiem pierwszego podania w dawce 20 mg/m²). Dlatego w wariantcie alternatywnym analizy wpływu na budżet przyjęto scenariusz, w którym dawkowanie karfilzomibu w schemacie IzaKd jest zgodne z obecnie przyjętym w programie lekowym B.54 dla schematu Kd.

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wariantu alternatywnego analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 35. Wpływ refundacji produktu leczniczego Sarclisa® na budżet NFZ – wariant alternatywny z uwzględnieniem RSS

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wariantu alternatywnego analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 36. Wpływ refundacji produktu leczniczego Sarclisa® na budżet NFZ – wariant alternatywny bez uwzględnienia RSS

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

1.9.5. Analiza wrażliwości

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

Tabela 37. Warianty testowane w analizie wrażliwości

Wariant	Parametry / założenia w analizie podstawowej	Parametry / założenia w analizie wrażliwości	Opis
1	Wielkość populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów	60% (odsetek leczonych w stosunku do nowo zdiagnozowanych) oraz prognoza zapadalności na podstawie danych KRN z lat 1999-2019	Scenariusz minimalny, w którym przyjęto minimalny odsetek osób leczonych chemioterapią spośród nowo rozpoznanych pacjentów
2		55%	Scenariusz maksymalny, w którym podstawę dla prognozy liczby nowych zachorowań przyjęto krótszy okres obejmujący 10 ostatnich dostępnych lat (2010-2019) w bazie KRN
3	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia	Lata 2010-2019	[Redacted]
4			[Redacted]
5	Czas od początku leczenia do rozpoczęcia terapii	[Redacted]	[Redacted]
6			
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8			
9	Udziały w rynku izatuzumabu	[Redacted]	[Redacted]
10			
11	Osiągnięcie docelowego poziomu	[Redacted]	[Redacted]
12			

Wariant	Parametry / założenia w analizie podstawowej	Parametry / założenia w analizie wrażliwości	Opis
udziałów w rynku IzaKd			
13	Średni czas leczenia schematem IzaKd	12,4 (druga linia) 12,2 (trzecia linia) 8,3 (czwarta linia)	Wariant minimalny, w którym średni czas leczenia IzaKd przyjęto równy średniemu czasowi leczenia schematem DVd, zawierającym inne przeciwciało monoklonalne anty CD-38 - daratumumab
14			
15	Koszty jednostkowe substancji czynnych	Redukcja kosztów związana z obecnością produktów generycznych	Brak redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych
16	Scenariusz minimalny	-	Wariant zakłada utrzymanie cen aktualnych na dzień złożenia wniosku
17	Scenariusz maksymalny	-	Kombinacja wariantów 1, 3, 5, 7, ,9, 12, 13, oraz 15, a także dawkowanie karfilzomibu w schemacie IzaKd przyjęte zgodnie ze scenariuszem alternatywnym (70 mg/m ² raz na tydzień)
			Kombinacja wariantów 2, 4, 6, 8, 10, 11 oraz 14

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

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS

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

Wariant	Koszty [PLN]				
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszt inkrementalny	Całkowite wydatki na Iza	Całkowite wydatki na IzaKd
14					
15					
16					
17					
II rok					
Analiza podstawowa					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
III rok					
Analiza podstawowa					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Wariant	Koszty [PLN]				
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszt inkrementalny	Całkowite wydatki na Iza	Całkowite wydatki na IzaKd
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS

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

Wariant	Koszty [PLN]				
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszt inkrementalny	Całkowite wydatki na Iza	Całkowite wydatki na IzaKd
15					
16					
17					
II rok					
Analiza podstawowa					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
III rok					
Analiza podstawowa					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					

Wariant	Koszty [PLN]				
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszt inkrementalny	Całkowite wydatki na Iza	Całkowite wydatki na IzaKd
12					
13					
14					
15					
16					
17					

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

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

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

Decyzja dotycząca finansowania rozważanej technologii w ramach programu lekowego [39] nie wpłynie na wydatki świadczeniobiorców, gdyż leczenie w ramach programu lekowego jest bezpłatne dla pacjenta. Ponadto refundacja produktu leczniczego Sarclisa® nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, dlatego nie jest konieczna ocena aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do ww. produktu leczniczego.

1.11. Dyskusja i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. *relapsed refractory multiple myeloma*, RRMM), [redacted] w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu” [39].

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

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Sarclisa® stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim nie podlega refundacji. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna, którą oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego [21].

- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy Sarclisa® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim [redacted] Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową.

Obliczenia wykonano w modelu globalnym dedykowanym analizie wpływu na budżet, który został dostosowany do warunków polskich [50].

Oszacowanie populacji przeprowadzono opierając się na źródłach danych bezpośrednio prezentujących polską praktykę kliniczną, takich jak baza Krajowego Rejestru Nowotworów [25], raport grupy roboczej przy NFZ [33] przedstawiający analizę świadczeń udzielonych w latach 2016–2018 pacjentom z rozpoznaniem w 2016 r. szpiczakiem plazmocytowym oraz wskazania ekspertów klinicznych [21-24]. W ramach analizy wrażliwości oszacowano wyniki dla ośmiu scenariuszy, w których przyjęto alternatywne założenia dotyczące kalkulacji wielkości populacji w stosunku do analizy podstawowej. Wysoka wiarygodność źródeł danych wejściowych i niewielkie zmiany rezultatów obliczeń w rozpatrywanych wariantach analizy wrażliwości wskazują, że przeprowadzone oszacowania mogą zostać uznane za wiarygodne.

Udziały w rynku wyznaczono na podstawie wyników badania ankietowego [21], w którym uczestniczyło sześciu ekspertów klinicznych (odpowiedzi dotyczące udziałów otrzymano od pięciu osób), dodatkowo testowano scenariusze alternatywne (uwzględniające skrajne odpowiedzi udzielone w badaniu) zakładające minimalną oraz maksymalną wielkość przejęcia rynku, [redacted] [redacted], a także szybsze bądź wolniejsze (w stosunku do analizy podstawowej) tempo wchodzenia nowych pacjentów otrzymujących schemat IzaKd do programu lekowego.

Średnią długość leczenia dla schematów IzaKd oraz Kd przyjęto na podstawie danych z badania IKEMA, natomiast dla pozostałych schematów na podstawie badania rynkowego KantarHealth przeprowadzonego w pięciu krajach europejskich [17], a także, w przypadku braku danych, na podstawie badania rynkowego KantarHealth przeprowadzonego w USA w postaci panelu ekspertów [18]. Przeprowadzono walidację średnich czasów leczenia w ramach konsultacji z ekspertem klinicznym, mającą na celu wskazanie, czy przyjęte długości trwania terapii mogą zostać odniesione do warunków polskich. W przypadku zastrzeżeń eksperta dokonano korekty wartości z badania KantarHealth Europa [17] na wartości z badania KantarHealth USA [18], bądź na bezpośrednio wskazane przez eksperta lub pochodzące z badań klinicznych.

Relatywnie duża liczba parametrów analizy została oszacowana na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Podejście takie było jednak konieczne, [redacted]

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

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

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

[REDACTED]

Przyjmując dawkowanie karfilzomibu w schemacie IzaKd zgodnie z zapisami programu lekowego B.54. dla schematu Kd [29], na podstawie protokołu badania ARROW [50], w wariantcie z instrumentem dzielenia ryzyka otrzymano spadek kosztu inkrementalnego w stosunku do scenariusza podstawowego w kolejnych latach rządu [REDACTED] oraz spadek całkowitych wydatków płatnika publicznego na refundację schematu IzaKd wynoszący [REDACTED].

Zmiana praktyki klinicznej związana z wprowadzeniem w ramach programu lekowego B.54 od marca 2022 roku lenalidomidu w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów [36] spowoduje modyfikację ścieżki terapeutycznej pacjenta i struktury rynku. W porównaniu do wcześniejszego okresu nastąpi zwiększenie częstości stosowania obecnie dostępnych nowoczesnych terapii (takich jak Kd i DVd) od drugiej linii leczenia, a także zwiększenie zapotrzebowania na nowe skuteczne wielolekowe schematy terapeutyczne. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż wprowadzenie do refundacji generycznego lenalidomidu w maju 2022 roku połączone z nagłą redukcją ceny tej substancji czynnej spowoduje uwolnienie środków finansowych, które mogą zostać przeznaczone na finansowanie nowoczesnych terapii stosowanych w leczeniu nawrotnego i/lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytoowego.

[REDACTED]


[REDACTED]

Dostęp do innowacyjnych leków stosowanych w szpiczaku plazmocytowym nadal pozostaje ograniczony w Polsce w porównaniu do innych państw europejskich. Dodatkowo przesunięcie obecnie refundowanych nowoczesnych terapii do wcześniejszych linii leczenia, związane z rozpoczęciem finansowania lenalidomidu od marca 2022 w grupie pacjentów uprzednio nie leczonych, spowoduje pojawienie się zapotrzebowania klinicznego na trójlekowy schemat o udowodnionej skuteczności, możliwy do stosowania już od drugiej linii leczenia. Schemat IzaKd zgodnie z wytycznymi NCCN jest jedną z preferowanych opcji leczenia wczesnych nawrotów tj. u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1-3 wcześniejsze terapie [34], natomiast wytyczne EHA-ESMO i IMWG zalecają stosowanie izatuksymabu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu pierwszego nawrotu u pacjentów opornych na lenalidomid oraz w przypadku drugiego i kolejnych nawrotów [35,14].

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

2. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Attal M, Richardson P, Rajkumar SV i wsp. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019 Dec 7;394(10214):2096-2107.
3. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna>
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sarclisa®.
6. 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.
7. Dimopoulos MA, Niesvizky R, Weisel K, Siegel DS, Hajek R, Mateos MV, Cavo M, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Moreau P. Once-versus twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis. *Blood Cancer J.* 2020 Mar 9;10(3):35. doi: 10.1038/s41408-020-0300-y
8. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T. et al. Carfilzomib–lenalidomide–dexamethasone vs lenalidomide–dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. *Blood Cancer Journal* (2017) 7, e554.
10. European Commission. Union Register of medicinal products for human use.: Product information. Kyprolis. [Union Register of medicinal products - Public health - European Commission \(europa.eu\)](http://www.ema.europa.eu/medicinal-products-public-health-european-commission), data ostatniego dostępu: 20.04.2022. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h850.htm>
11. European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Product information. Darzalex. [Union Register of medicinal products - Public health - European Commission \(europa.eu\)](http://www.ema.europa.eu/medicinal-products-public-health-european-commission), data ostatniego dostępu: 20.04.2022.
12. European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Product information. Imnovid. [Union Register of medicinal products - Public health - European Commission \(europa.eu\)](http://www.ema.europa.eu/medicinal-products-public-health-european-commission), data ostatniego dostępu: 20.04.2022.
13. European Medicines Agency, Assessment report. Sarclisa. International non-proprietary name: isatuximab. Procedure No. EMEA/H/C/004977/0000. 26 March 2020 EMA/CHMP/200978/2020. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
14. IMWG 2021: Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, Ludwig H, Mikhael J, Terpos E, Schjesvold F, Martin T, Yong K, Durie BGM, Facon T, Jurczynszyn A, Sidana S, Raju N, van de Donk N, Lonial S, Cavo M, Kristinsson SY, Lentzsch S, Hajek R, Anderson KC, João C, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M, Fonseca R, Vangsted A, Weisel K, Baz R, Hungria V, Berdeja JG, Leal da Costa F, Maiolino A, Waaga A, Vesole DH, Ocio EM, Quach H, Driessen C, Bladé J, Leleu X, Riva E, Bergsagel PL, Hou J, Chng WJ, Mellqvist UH, Dytfeld D, Harousseau JL, Goldschmidt H, Laubach J, Munshi NC, Gay F, Beksac M, Costa LJ, Kaiser M, Hari P, Boccadoro M, Usmani SZ, Zweegman S, Holstein S, Sezer O, Harrison S, Nahi H, Cook G, Mateos MV, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021 Mar;22(3):e105-e118, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30756-7.
15. 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 2021.
16. 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 2021.
17. Kantar Health. CancerMPact Treatment Architecture: Multiple Myeloma, EU5. 2020. Report on file.
18. Kantar Health. Treatment Architecture: Multiple Myeloma. CancerMPact United States. Report on file. 2018.
19. Komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2019 r. do stycznia 2022 r.
20. Komunikaty DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN. Strona internetowa NFZ, aktualności Centrali [<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>]
21. 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]
22. Konsultacje z ekspertami klinicznymi, badanie ankietowe, maj 2020.
23. Konsultacje z ekspertami klinicznymi, telekonferencja, grudzień 2020.
24. Konsultacje z ekspertem klinicznym, telekonferencja i badanie ankietowe, maj-czerwiec 2021.
25. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/>
26. Lu, J., Fu, W., Li, W., Hu, J., An, G., Wang, Y., Fu, C., Chen, L., Jin, J., Cen, X., Ge, Z., Cai, Z., Niu, T., Spencer, A., Weisel, K., Mateos, M. V., Nooka, A., Qi, M., Sun, S., Gai, X., Liu, W., Yang, X. and Huang, X. Daratumumab, bortezomib, dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory (RR) multiple myeloma (MM): Pooled subgroup analysis of

- Lepus and Castor. Blood. 2020. 136(SUPPL 1) (38-41 (abstrakt), <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136108.html>; Poster presented at: 62nd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 5-8, 2020.
27. 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.
 28. Moreau MP, Dimopoulos MP, Mikhael SV J i wsp. Isatuzimab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Isatuzimab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (IKEMA): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2021 Jun 19;397(10292):2361-2371. Lancet 2019 Dec 7;394(10214):2096-2107.
 29. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;374:1621-34.
 30. 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.
 31. Moreno L, Perez Ch, Zabaleta A et al. The Mechanism of Action of the Anti-CD38 Monoclonal Antibody Isatuzimab in Multiple Myeloma, Clin Cancer Res; 25(10) May 15, 2019.
 32. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki, <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
 33. Narodowy Fundusz Zdrowia, Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Warszawa, grudzień 2019, Departament Analiz i Innowacji, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia.
 34. National Comprehensive Cancer Network®, NCCN: https://www.nccn.org/guidelines/category_1; NCCN Version 5.2022 (March 9, 2022): https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf; data dostępu: 07.04.2022 r.
 35. NICE 2021: NICE Pathway last updated: 08 December 2021; <https://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma/managing-myeloma>; data dostępu: 02.02.2022 r.
 36. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r.
 37. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, i wsp. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016;375:754-66.
 38. Polska Grupa Szpiczakowa, Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskracji plazmocytozowych na rok 2021.
 39. Projekt programu lekowego *Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90.0) z zastosowaniem izatuzymabu*. Dokument udostępniony przez Wnioskodawcę.
 40. Richardson P, Kumar S, Masszi T, et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol 39:2430-2442.
 41. Richardson P, Oriol A, Beksac M et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial Lancet Oncol 2019; 20: 781-94.
 42. 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.
 43. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
 44. San Miguel J, Weisel K, Moreau P., et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 1055-66.
 45. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(8):728-734.
 46. Spencer et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR Haematologica 2018 Volume 103(12):2079-2087
 47. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 roku sporządzone zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923). Warszawa, marzec 2022.
 48. 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
 49.  Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuzymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków 2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/131/AW/131_AW_OT.4231.43.2021_Sarclisa_BIA_REOPTR.pdf

50. ██████████ Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym – analiza ekonomiczna. Praca niepublikowana, Kraków 2022.
51. Stewart K, Rajkumar V, Dimopoulos M et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-52.
52. 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.).
53. WHO. ATC/DDD Index 2019. Dostęp online: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
54. Załącznik nr 1j do zarządzenia Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [wraz z późniejszymi zmianami].
55. Zarządzenia Prezesa NFZ <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/>
56. Zarządzenie nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne [wraz z późniejszymi zmianami]. Załącznik nr 1a
57. Zarządzenie nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [wraz z późniejszymi zmianami].
58. Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [wraz z późniejszymi zmianami].

3. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab)	8
Tabela 2. Zachorowania na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 na podstawie danych KRN [25]	11
Tabela 3. Liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem "Szpiczak mnogi" w latach 2014-2016 [33]	12
Tabela 4. Prognozowana liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem "Szpiczak mnogi" w latach 2017-2026	12
Tabela 5. Prognozowana liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów otrzymujących protokoły terapii dedykowaną szpiczakowi w poszczególnych latach	13
Tabela 6. Odsetki pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia	14
Tabela 7. Prognozowana liczba pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi w podziale na liczbę otrzymanych linii	15
Tabela 8. Prognozowana liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	15
.....	
Tabela 10. Prognozowana populacja docelowa	17
Tabela 11. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	17
Tabela 12. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”	17
Tabela 13. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”	20
Tabela 14. Przejęcie rynku przez IzaKd	22
Tabela 15. Średni czas leczenia	22
Tabela 16. Odsetek pacjentów z <i>overall response rate</i> (co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie)	24
Tabela 17. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab)	25
Tabela 18. Koszt jednostkowy karfilzomibu	26
Tabela 19. Koszt jednostkowy bortezomibu	27
Tabela 20. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w leczeniu szpiczaka na podstawie danych przetargowych oraz danych NFZ	31
Tabela 21. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych przyjęte w analizie	32
Tabela 22. Zmiany kosztów jednostkowych substancji czynnych spowodowane dostępnością produktów generycznych	33
Tabela 23. Dawkowanie oraz sposób podania leków w schematach uwzględnionych w analizie	33
Tabela 24. Średnia względna intensywność dawki przyjęta w modelu	35
Tabela 25. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków	36
Tabela 26. Charakterystyka kosztów związanych z podaniem leków	37
Tabela 27. Koszt badań diagnostycznych w ramach programów lekowych	39
Tabela 28. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	39
Tabela 29. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym	40
Tabela 30. Zużycie zasobów – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach	42
Tabela 31. Wpływ refundacji produktu leczniczego Sarclisa® na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS	43
Tabela 32. Wpływ refundacji produktu leczniczego Sarclisa® na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS	44
Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant z uwzględnieniem RSS	44
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant bez uwzględnienia RSS	46
Tabela 35. Wpływ refundacji produktu leczniczego Sarclisa® na budżet NFZ – wariant alternatywny z uwzględnieniem RSS	49
Tabela 36. Wpływ refundacji produktu leczniczego Sarclisa® na budżet NFZ – wariant alternatywny bez uwzględnienia RSS	49
Tabela 37. Warianty testowane w analizie wrażliwości	50

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.....	51
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.....	53
Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków.....	56

4. SPIS RYSUNKÓW

Wykres 1. Zapadalność na szpiczaka mnogiego w latach 2014-2016 oraz prognoza na lata 2020-2026	13
Wykres 2. Prognozowana liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów otrzymujących protokoły terapii dedykowane szpiczakowi w poszczególnych latach	14
Wykres 3. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”, druga linia	18
Wykres 4. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”, trzecia linia	19
Wykres 5. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”, czwarta linia	19
Wykres 6. Osiągnięcie docelowego poziomu udziałów w rynku IzaKd	20
Wykres 7. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”, druga linia	21
Wykres 8. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”, trzecia linia	21
Wykres 9. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”, czwarta linia	22
Wykres 10. Krzywe TTD (czas do przerwania leczenia) z badania IKEMA	23
Wykres 11. Spadek kosztu bortezomibu w czasie w związku z dostępnością produktów generycznych	29
Wykres 12. Spadek kosztu jednostkowego karfilzomibu po wprowadzeniu produktów generycznych	30
Wykres 13. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant z uwzględnieniem RSS	46
Wykres 14. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant bez uwzględnienia RSS	48