

Analiza Ekonomiczna

Kyprolis (karfilzomib)

w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 lipca 2022 r.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Problem decyzyjny	14
2.1 Populacja	14
2.2 Oceniana interwencja.....	17
2.3 Komparatory.....	19
2.4 Efekty zdrowotne.....	21
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Kyprolis oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	21
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	25
4.1 Metodyka.....	25
4.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	25
4.1.2 Cel	25
4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	26
4.2.1 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	27
4.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA.....	33
5 Metodyka analizy ekonomicznej	38
5.1 Strategia analityczna.....	38
5.2 Technika analityczna.....	39
5.3 Perspektywa analizy.....	40
5.4 Horyzont czasowy	40
5.5 Długość cyklu modelu	41
5.6 Dyskontowanie	41
6 Struktura modelu ekonomicznego	41
7 Parametry kliniczne modelu.....	44
7.1 Charakterystyka populacji docelowej	44
7.2 Analiza przeżycia.....	45
7.2.1 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS).....	46

7.2.2	Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS).....	50
7.3	Czas trwania leczenia.....	54
7.4	Zdarzenia niepożądane.....	56
8	Użyteczności stanów zdrowia.....	58
8.1	Przegląd systematyczny użyteczności.....	58
8.1.1	Cel.....	58
8.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	58
8.2	Ocena jakości życia w badaniu <i>ASPIRE</i>	64
8.3	Użyteczności przyjęte w modelu.....	66
8.4	Obniżenie użyteczności związane z AEs.....	67
9	Analiza kosztów.....	69
9.1	Oszacowanie jednostkowych kosztów substancji czynnych uwzględnionych w analizie.....	69
9.2	Koszty lekowe porównywanych schematów leczenia.....	74
9.3	Koszty administracji leczenia.....	77
9.4	Koszty diagnostyki oraz monitorowania.....	80
9.5	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	82
9.6	Koszty kolejnych linii leczenia pacjentów z rrMM.....	84
9.7	Koszty opieki końca życia.....	89
10	Walidacja modelu.....	91
10.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	91
10.2	Walidacja konwergencji.....	91
10.3	Walidacja zewnętrzna.....	92
11	Zestawienie parametrów modelu.....	94
11.1	Analiza podstawowa.....	94
11.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	97
11.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	99
12	Wyniki analizy ekonomicznej.....	100
12.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	101
12.2	Analiza inkrementalna.....	104
12.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	104
12.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	106
12.3	Wyniki analizy progowej.....	107
13	Analiza wrażliwości.....	109

13.1	Deterministyczna analiza wrażliwości (KRd vs Rd).....	109
13.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	110
13.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	114
13.2	Deterministyczna analiza wrażliwości (KRd vs DVd).....	118
13.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	118
13.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	120
13.3	Deterministyczna analiza wrażliwości (KRd vs Rd/DVd).....	123
13.3.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	123
13.3.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	126
13.4	Probabilistyczna analiza wrażliwości (KRd vs Rd).....	130
13.4.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	130
13.4.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	132
13.5	Probabilistyczna analiza wrażliwości (KRd vs DVd).....	135
13.5.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	135
13.5.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	137
14	Ograniczenia analizy.....	140
15	Dyskusja.....	144
16	Wnioski końcowe.....	148
17	Załączniki.....	149
17.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	149
17.2	Proponowany program lekowy.....	150
17.3	Ekstrapolacja przeżycia całkowitego z wykorzystaniem rejestru <i>MyelomaToul</i>	153
17.4	Tablice trwania życia.....	159
17.5	Dane z postępowań przetargowych wykorzystanych w oszacowaniach kosztów.....	162
	Spis Tabel.....	165
	Spis Wykresów.....	168
	Piśmiennictwo.....	170

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCT	Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (z ang. <i>Autologous Stem Cell Transplant</i>)
bd.	Brak danych
BSC	Najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
BTP	Protokół chemioterapii skojarzonej bendamustyną, talidomidem i prednisonem
BVd	Protokół chemioterapii skojarzonej bendamustyną, bortezomibem i deksametazonem
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DVd	Protokół chemioterapii skojarzonej daratumumabem, bortezomibem i deksametazonem
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERG	Niezależna grupa ekspercka (z ang. <i>Expert Review Group</i>)
fiol.	Fiolka
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
Kd	Protokół chemioterapii skojarzonej karfilzomibem i deksametazonem
KRd	Protokół chemioterapii skojarzonej karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem
LY	Rok życia (z ang. <i>Life Year</i>)
LYG	Uzyskane lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>)
m-sc	Miesiące
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i>)
Pd	Protokół chemioterapii skojarzonej pomalidomidem i deksametazonem
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)

PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, komparatory, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
Rd	Protokół chemioterapii skojarzonej lenalidomidem i deksametazonem
RDI	Względna intensywność dawkowania (z ang. <i>Relative Dose Intensity</i>)
rrMM	Oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy (z ang. <i>relapsed or refractory Multiple Myeloma</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
tab.	Tabletki
ToT	Czas trwania leczenia (z ang. <i>Time on Treatment</i>)
TTD	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time-to-Treatment Discontinuation</i>)
VTd	Protokół chemioterapii skojarzonej bortezomibem, talidomidem i deksametazonem
Vd	Protokół chemioterapii skojarzonej bortezomibem i deksametazonem

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania karfilzomibu (produkt leczniczy Kyprolis) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotnym szpiczakiem plazmocytowym.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o rozszerzenie warunków refundacji produktów leczniczych:

- Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 10 mg (kod EAN: 05909991298463),
- Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 30 mg (kod EAN: 05909991298470),
- Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 60 mg (kod EAN: 05909991256388),

we wskazaniu zgodnym z wnioskowanymi zmianami zapisu programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового (ICD-10: C90.0)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące przebieg

chorób nowotworowych (okres wolny od progresji choroby - PFS, okres po wystąpieniu progresji choroby, zgon).

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD *Kyprolis 2020*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli chorzy z opornym lub nawrotnym szpiczakiem plazmocytowym, po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej jednej i nie więcej niż trzech poprzedzających protokołów leczenia, w dobrym stanie sprawności, rozumianym jako wynik 0-2 według skali ECOG.

Rozważana populacja jest zgodna z wnioskowanymi rozszerzonymi kryteriami kwalifikacji do leczenia KRd w programie lekowym, jak również z populacją badania klinicznego III fazy *ASPIRE* (główna publikacja *Stewart 2014*), stanowiącego główne źródło danych dotyczących efektywności karfilzomibu we wnioskowanym wskazaniami.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem oraz deksametazonem (jako schemat KRd) w leczeniu szpiczaka plazmocyowego, według schematu opisanego we wnioskowanym programie lekowym.

Jako komparatory (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto schematy Rd (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem) oraz DVd (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem).

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności terapii onkologicznych: czas przeżycia całkowitego, czas do wystąpienia progresji

choroby oraz jakość życia (mierzoną poprzez użyteczności stanów zdrowia).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowym efektem zdrowotnym, przyjętym w ramach analizy kosztów-efektywności, stanowiły zyskane lata życia (LYG).

Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa schematów KRd i Rd, jak również użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy *ASPIRE*. W badaniu dokonano bezpośredniego (w formule *head-to-head*) porównania wnioskowanej interwencji i uwzględnionego w analizie komparatora, co pozwala na wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia. Porównanie KRd z drugim z komparatorów (DVd) oparto na wynikach porównania pośredniego metodą MAIC, opisaną szczegółowo w analizie klinicznej (*AKL Kyprolis 2022*). Oprócz porównania z pojedynczymi schematami leczenia, w analizie przeprowadzono dodatkowo porównanie ze zbiorczym komparatorem (Rd/DVd).

Modelowanie czasu przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia do indywidualnych danych z poziomu pacjenta z badania *ASPIRE*, testując najważniejsze modele wykorzystywane standardowo w analizach przeżycia: Weibulla, Gomperta, wykładniczy, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny oraz uogólniony gamma. W analizie podstawowej kierując się jakością dopasowania oraz wiarygodnością prognoz długoterminowych wykorzystano model Weibulla dla krzywej OS oraz model uogólniony gamma w przypadku krzywej PFS. Przeżycie całkowite w okresie po zakończeniu obserwacji w ramach badania klinicznego modelowano na podstawie

modelu opartego o dane dotyczących przeżycia z rejestrów pacjentów onkologicznych *SEER* (analiza podstawowa) i *MyelomaTool* (analiza scenariuszy). Krzywe przeżycia dla schematu DVd wyznaczono przy założeniu stałego w czasie hazardu względnego PFS vs KRd pochodzącego z analizy MAIC oraz konserwatywnym założeniu braku różnic między KRd i DVd w zakresie przeżycia całkowitego.

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 30 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Ze względu na minimalne koszty pacjenta odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, comiesięczne raporty Departamentu Gospodarki Lekami o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych oraz odnalezionych danych przetargowych. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków, diagnostyki i monitorowania, leczenia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem porównywanych interwencji, a także koszty kolejnych linii leczenia po progresji choroby oraz paliatywnej opieki końca życia.

Ceny jednostkowe opakowań produktu Kyprolis ustalono na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy dotyczących wnioskowanych warunków refundacji. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, przyjęto obowiązywanie instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizy wrażliwości: deterministyczną (kierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną.

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania schematu KRd we wnioskowanym wskazaniu, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania schematu KRd zamiast schematu Rd oszacowano na [REDACTED] na co składają się inkrementalny koszt w wysokości średnio [REDACTED] oraz dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości średnio 1,18 QALY. Koszt zyskania dodatkowego roku życia oszacowano na [REDACTED].

Zastosowanie schematu KRd stanowi [REDACTED] nad drugim z komparatorów – schematem DVd – tj. prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (0,08 QALY) [REDACTED].

Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla strategii KRd względem ważonego komparatora (Rd /

DVd) wynosi [REDACTED] [REDACTED] efekt inkrementalny - 0,78 QALY) [REDACTED] ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce równego 166 758 zł/QALY, co wskazuje na [REDACTED] względem zbiorczego komparatora. Koszt zyskania dodatkowego roku życia oszacowano na [REDACTED].

Analiza bez uwzględnienia RSS

W ramach wariantu nieuwzględniającego zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka dla leku Kyprolis ([REDACTED] [REDACTED]) całkowite koszty w ramieniu KRd [REDACTED].

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

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wskazała na względną stabilność wyników modelu. Największe zmiany wyników dla porównania z Rd odnotowano w scenariuszach bez uwzględnienia dyskontowania wyników zdrowotnych; umiarkowany wpływ na ICUR obserwowano również w wariantach z założeniem alternatywnych modeli OS oraz aktualnego limitu finansowania lenalidomidu. W każdym wariantcie AW z uwzględnieniem RSS, [REDACTED].

[REDACTED]
[REDACTED].

Wyniki analizy probabilistycznej były zgodne z wynikami analizy deterministycznej. Na przestrzeni 1 000 iteracji modelu uzyskano zadowalającą zbieżność modelu: w porównaniu KRd vs Rd, wartość wskaźnika ICUR była zbliżona do wartości deterministycznej i wyniosła [REDACTED] a w porównaniu z DVd wnioskowana interwencja [REDACTED]. Prawdopodobieństwo opłacalności strategii KRd w wariancie z uwzględnieniem RSS wyniosło [REDACTED] względem Rd oraz [REDACTED] względem DVd.

względem obecnego standardu leczenia w rozważanej populacji docelowej.

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii Rd (lenalidomid, deksametazon) w leczeniu pacjentów z opornym bądź nawrotnym szpiczakiem plazmocytowym stanowi bardziej skuteczną [REDACTED] strategię w stosunku do leczenia z wykorzystaniem wyłącznie schematu Rd oraz [REDACTED] bardziej skuteczną strategię [REDACTED] w porównaniu do schematu DVd.

Wyznaczona w analizie wartość wskaźnika ICUR w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka wyniosła [REDACTED] względem Rd oraz [REDACTED] względem ważnego komparatora (Rd/DVd), tj. [REDACTED] ustawowego progu opłacalności kosztowej dla technologii medycznych w Polsce (167 tys. zł/QALY).

Podsumowując wyniki przeprowadzonej analizy, wskazują one na wysoki inkrementalny efekt zdrowotny wnioskowanej interwencji, zarówno w zakresie poprawy jakości życia pacjentów, jak i przedłużenia okresu przeżycia całkowitego, oraz [REDACTED]

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania karfilzomibu (produkt leczniczy Kyprolis) w skojarzeniu z lenalidomidem oraz deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

Analiza została wykonana na zlecenie Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o rozszerzenie warunków refundacji produktu leczniczego Kyprolis dostępnego w następujących prezentacjach:

- Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka zawierająca 10 mg substancji czynnej (kod EAN: 05909991298463),
- Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka zawierająca 30 mg substancji czynnej (kod EAN: 05909991298470),
- Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka zawierająca 60 mg substancji czynnej (kod EAN: 05909991256388),

we wskazaniu zgodnym z wnioskowanymi zmianami zapisu programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”. Szczegółowy zapis proponowanego rozszerzonego programu lekowego zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Kyprolis 2022*).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Kyprolis 2022*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Kyprolis ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z opornym bądź nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, spełniający łącznie poniższe kryteria:

- wiek 18 lat i powyżej,
- zastosowane co najmniej jeden i nie więcej niż trzy poprzedzające protokoły leczenia,
- stan sprawności wg ECOG 0-2.

Określone zostały także kryteria wykluczenia z programu, do których należą m. in. nieodpowiednie parametry morfologii krwi, nadwrażliwość na stosowane w programie preparaty leków oraz wybrane choroby serca. Do programu nie będą też włączane kobiety w ciąży oraz karmiące piersią. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia karfilzomibem w ramach programu lekowego przedstawiono w projekcie programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego”, przedstawionego w analizie problemu decyzyjnego (zob. *APD Kyprolis 2022*).

Populacja rozważana w analizie jest zasadniczo zgodna z populacją włączoną do randomizowanego badania klinicznego III fazy *ASPIRE*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym. Główną publikacją dotyczącą badania *ASPIRE* jest publikacja *Stewart 2014*, której szczegółowy opis został przedstawiony w ramach analizy efektywności klinicznej (*AKL Kyprolis 2022*).

Należy wspomnieć, że w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia schemat KRd (karfilzomib, lenalidomid i deksametazon) jest już objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)” (załącznik B.54 do *MZ*

21/06/2022) w zakresie ograniczonym w stosunku do wnioskowanego. Porównanie populacji docelowych aktualnego i wnioskowanego programu przedstawiono szczegółowo w analizie problemu decyzyjnego (APD *Kyprolis 2022*).

Zarówno obecne, jak i wnioskowane wskazania refundacyjne terapii KRd zakładają podobne umiejscowienie terapii karfilzomibem w ścieżce leczenia pacjentów: po 1-3 wcześniejszych protokołach leczenia. Wnioskowany program lekowy, w odróżnieniu od aktualnie obowiązującego, nie zakłada jednak konieczności udziału wcześniejszej terapii zawierającej bortezomib i/lub lek immunomodulujący, ani niekorzystnych wyników tych terapii. Dodatkowo w obowiązującym programie lekowym pacjenci muszą kwalifikować się do procedury przeszczepienia komórek macierzystych szpiku.

Kryteria wykluczenia z obu programów lekowych są identyczne, a kryteria zakończenia bardzo podobne (nowy program lekowy nie określa kryterium zakończenia terapii po braku remisji choroby, a jedynie po jej progresji). W porównaniu z aktualnym programem lekowym leczenie schematem karfilzomibem w schemacie KRd będzie mogło trwać dłużej – do 18 cykli leczenia schematem Krd, zamiast 8 cykli leczenia karfilzomibem.

Objęta wnioskowanym rozszerzeniem kryteriów kwalifikacji populacja pacjentów składa się więc w większości z pacjentów, którzy:

- nie kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową oraz do przeszczepienia komórek krwiotwórczych, i/lub
- nie otrzymywali wcześniej protokołów z bortezomibem oraz lekami immunomodulującymi, i/lub
- uzyskano u nich remisję częściową po 4 cyklach według protokołu zawierającego bortezomib (jeśli był to ostatni stosowany u nich protokół), i/lub
- stwierdzono u nich progresję choroby wcześniej niż po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem (jeśli był to ostatni stosowany u nich protokół).

Analizując konsekwencje rozszerzenia zapisów programu lekowego, należy oczekiwać, że większość pacjentów z grupy, u których będzie możliwość zastosowania schematu KRd wyłącznie w przypadku akceptacji wnioskowanych zapisów będą stanowić pacjenci niekwalifikujący się do zabiegu HSCT (tj. pacjenci z przeciwwskazaniami lub niewyrażający zgodny, ale nadal z względnie dobrym stanem zdrowia – ECOG \leq 2).

W przypadku pacjentów kwalifikujących się do HSCT, wnioskowane kryteria dopuszczają dodatkowo stosowanie schematu KRd wśród pacjentów nieleczonych do tej pory m.in. bortezomibem, który rekomendowany jest do zastosowania w pierwszej linii leczenia w wytycznych klinicznych (zob. *APD Kyprolis 2022*), którego szerokie stosowanie potwierdza również opublikowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia raport dotyczący leczenia szpiczaka plazmocytozy w Polsce – około 67% (1025 z 1528) pacjentów w pierwszej linii leczonych było schematami zawierającymi bortezomib (*NFZ 2019*). Uwzględniając również, że wśród pozostałych pacjentów dominują schematy zawierające lek immunomodulujący (talidomid), oznacza to, że w praktyce opuszczenie omawianego kryterium nie doprowadzi do znacznego wzrostu populacji docelowej.

Ostatnim z usuniętych kryteriów będzie umożliwienie stosowania schematu KRd u pacjentów kwalifikujących się do HSCT, którzy uzyskali remisję częściową po 4 cyklach leczenia schematem zawierającym bortezomib. Można założyć, że ze względu na uzyskaną remisję, a także wcześniejszą kwalifikację do HSCT, u większości z tych pacjentów przeprowadzany będzie zabieg przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Zgodnie z danymi NFZ, w ramach grupy JGP „S21 Przeszczepienie Autologicznych Komórek Krwiotwórczych” w 2020 roku przeprowadzono około 403 zabiegów HSCT (dane z portalu *statystyki.nfz.gov.pl*) u pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozy. Biorąc pod uwagę, że szacunkowa roczna liczebność podgrupy pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym kwalifikujących się do otrzymania przeszczepu wynosi około [REDACTED] pacjentów ([REDACTED] zob. *BIA Kyprolis 2021*), sugeruje to, że w Polsce nie przeprowadza się rutynowo ponownych operacji HSCT u pacjentów w stadium opornym lub nawrotowych. Podobne wnioski można wyciągnąć na podstawie raportu NFZ, z którego wynika, że 74% operacji HSCT przeprowadzonych było u pacjentów leczonych wcześniej wyłącznie jednym protokołem chemioterapii (*NFZ 2019*). Można zatem przyjąć, że również ta grupa pacjentów, w przypadku rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do leczenia schematem KRd w ramach programu lekowego nie będzie leczona według schematu indukcja + konsolidacja, pomimo teoretycznej możliwości przeprowadzenia u nich zabiegu przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

W celu dokładnego oszacowania populacji docelowej przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii. Badanie ankietowe zostało przeprowadzone metodą kwestionariuszową – w sierpniu 2021 roku do wybranych ekspertów klinicznych ([REDACTED] [REDACTED]), przesłano przygotowany do wypełnienia kwestionariusz w formie dokumentu elektronicznego z prośbą o jego wypełnienie. Kwestionariusz został wypełniony przez eksper-

tów i odesłany. Jednakże ze względu na zmianę sytuacji refundacyjnej lenalidomidu (rozszerzenie wskazań stosowania o 1. linię leczenia MM oraz objęcie refundacją generycznych odpowiedników oryginalnego lenalidomidu), badanie ankietowe ponowiono, i w marcu 2022 roku do tych samych ekspertów klinicznych wysłano w formie elektronicznej zmodyfikowaną wersję kwestionariusza, uwzględniającą aktualną sytuację refundacyjną lenalidomidu (szczegóły zob. *BIA Kyprolis 2022*).

Zgodnie z opinią polskich ekspertów przedstawioną w ramach badania ankietowego, stosowanie schematu KRd wg rozszerzonych kryteriów na etapie dalszych linii leczenia (III-IV) będzie miało miejsce tylko w początkowym okresie refundacji KRd (np. w 1 roku), u pacjentów którzy w momencie zwiększenia dostępności KRd już zakończyli leczenie II linii (populacja zastana), co oznacza, że populację o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu będą stanowić głównie pacjenci po jednej wcześniejszej linii leczenia (tj. dla których KRd będzie stanowić II linię leczenia).

Reasumując powyższe rozważania, docelowa populacja pacjentów, których dotyczyłoby rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego obejmuje w przeważającej większości pacjentów, którzy otrzymali jedną wcześniejszą linię leczenia i jednocześnie u których schemat KRd podawany byłby bez intencji przeprowadzenia u nich zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, w formie ciągłej tj. do spełnienia jednego z kryteriów zakończenia leczenia w ramach programu lekowego.

Należy również mieć na uwadze fakt niedawnego poszerzenia refundacji lenalidomidu (refundacja w 1. linii), które będzie miało wpływ na ograniczenie liczby pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową, kwalifikujących się do leczenia schematami zawierającymi lenalidomid w terapii 2. linii. Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej (*Giannopoulos 2021*), w przypadku oporności choroby na lenalidomid, rekomenduje się zastosowanie schematów z innymi lekami: pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub karfilzomibu i deksametazonu w skojarzeniu z daratumumabem lub izatuksymabem (szczegóły zob. *APD Kyprolis 2022*).

2.2 Oceniana interwencja

Karfilzomib jest inhibitorem proteasomów z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych. Inhibitory proteasomów to leki blokujące działanie proteasomów, kompleksów komórkowych rozkładających białka. Wykazują działanie przeciwnowotworowe poprzez inhibicję proteasomu, zapobiegającą degradacji czynników proapoptotycznych, takich jak na przykład białko p53, umożliwiając tym samym aktywację zaprogramowanej śmierci komórkowej w komórkach nowotworu. Dotychczas trzy substancje czynne

z tej grupy leków zostały zarejestrowane we wskazaniach onkologicznych i są regularnie stosowane w praktyce klinicznej: bortezomib, karfilzomib oraz iksazomib (*Manasanch 2017*).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Kyprolis 2022*), lek Kyprolis może być stosowany w leczeniu dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytoowego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden inny schemat leczenia. Według warunków rejestracji na rynku europejskim dopuszczane jest stosowanie karfilzomibu w następujących schematach:

- W skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (schemat KDd),
- **W skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd),**
- W skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd).

Przedmiotem analizy jest ocena terapii z udziałem karfilzomibu w drugim z wyszczególnionych schematów leczenia (KRd). Zakładany przebieg terapii obejmuje leczenie ciągłe do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności, przy czym leczenie karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem powinno trwać nie dłużej niż przez 18 cykli, następnie kontynuowane jest leczenie wyłącznie lenalidomidem i deksametazonem. Jest to zmiana względem obecnych zapisów programu lekowego, gdzie leczenie karfilzomibem dozwolone jest przez maksymalnie 8 cykli, co wynika z faktu ograniczenia populacji docelowej do pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. W przypadku pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego, powyższe ograniczenie czasowe nie ma uzasadnienia, stąd też proponowane jest wydłużenie maksymalnego czasu stosowania karfilzomibu do 18 cykli, zgodnie z protokołem badania *ASPIRE* (publikacja główna: *Stewart 2014*).

Uwzględniony w ramach programu lekowego schemat leczenia zakłada podawanie karfilzomibu dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Karfilzomib jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² p.c. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m² p.c. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia dawki produktu Kyprolis przewidziane w dniu 8. i 9. należy pominać (*APD Kyprolis 2022, ChPL Kyprolis 2022*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną finansowaną ze środków publicznych, możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (*AOT-MIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (zob. *APD Kyprolis 2022*), za główny komparator dla rozważanego schematu KRd uznano chemioterapię skojarzoną lenalidomidem i deksametazonem (schemat Rd). Dodatkowo jako komparatory przyjęto również chemioterapię skojarzoną z daratumumabem, bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) oraz z karfilzomibem i deksametazonem (schemat Kd).

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej (*Zalecenia PG Sz 2021*) w warunkach polskich u chorych nieopornych na lenalidomid bądź u których w pierwszej linii nie stosowano lenalidomidu, z racji braku lub ograniczonego finansowania terapii trójlekowych na etapie drugiej linii leczenia (np. DRd lub KRd) protokół Rd jest zdecydowanie najczęściej stosowaną interwencją. Dominującą rolę lenalidomidu w praktyce klinicznej potwierdzają również dane statystyczne NFZ (zob. Tabela 1, poniżej).

Tabela 1. Zestawienie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54 w 2021 roku (*UR NFZ 3/2022*).

Substancja czynna	Liczba pacjentów
Lenalidomid	2 126
Pomalidomid	381
Daratumumab	403
Karfilzomib	286
Iksazomib	30
Łącznie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54	3 226

Ponad 2/3 pacjentów objętych programem lekowym dedykowanym leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego leczonych było w 2021 roku z wykorzystaniem lenalidomidu. Należy przy tym mieć na uwadze, że począwszy od 1 marca 2022 r. wskazania do stosowania lenalidomidu w aktualnie obowiązującym programie lekowym rozszerzono o pierwszą linię leczenia - w skojarzeniach z

deksametazonem (Rd) oraz z bortezomibem i deksametazonem (RVd), u dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do HSCT. Dodatkowo, począwszy od 1 maja 2022 r. refundacją objęte są generyczne odpowiedniki oryginalnego lenalidomidu (produktu leczniczego Revlimid). Z uwagi na umożliwienie leczenia schematami Rd i RVd w 1 linii leczenia oraz znaczące obniżenie kosztów leczenia lenalidomidem (kilkukrotny spadek limitu refundacji w pierwszej decyzji po wprowadzeniu odpowiedników oraz spodziewana dalsza erozja cen efektywnych) należy spodziewać się, że schematy zawierające lenalidomid będą intensywniej wykorzystywane zwłaszcza w pierwszej linii leczenia, co najprawdopodobniej wpłynie na przyszłą strukturę leczenia szpiczaka opornego lub nawrotowego.

Należy również zaznaczyć, że porównanie ze schematem Rd, jako składową wnioskowanego analizowanego w niniejszym raporcie protokołu KRd, umożliwi najbardziej precyzyjną ocenę dodanej wartości karfilzomibu do schematu chemioterapii, tj. bez zakłócającego wpływu dodatkowych różnic pomiędzy samymi schematami chemioterapii (AKL *Kyprolis 2022*). Porównanie to zostało również przeprowadzone w ramach badania klinicznego *ASPIRE (Stewart 2014)*, co umożliwi bezpośrednie zestawienie ze sobą tych dwóch interwencji, bez konieczności przeprowadzania porównania pośredniego. Schemat Rd będzie również stanowił najczęściej zastępowaną terapię przez KRd w opinii polskich ekspertów klinicznych uczestniczących w przeprowadzonej ankiecie ([REDACTED], [REDACTED] [REDACTED]).

Dodatkowo przeprowadzono porównanie ocenianej interwencji ze schematem DVd (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem), w oparciu o porównanie pośrednie metodą MAIC (AKL *Kyprolis 2022*). Podjęto również próbę porównania KRd ze schematem Kd, jednak ze względu na bardzo niską wiarygodność dostępnych dowodów klinicznych oraz brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego, odstąpiono od prezentacji wyników tego porównania w niniejszym raporcie (porównanie to jest jednakże dostępne w wersji elektronicznej modelu).

Oprócz porównania z pojedynczymi komparatorami (Rd i DVd), w analizie przedstawiono łączne porównanie KRd z ważonym komparatorem, przyjmując jako wagi [REDACTED]

we wskazaniu leczenia drugiej linii u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu, tj. w populacji w której w opinii ekspertów schemat KRd będzie przede wszystkim stosowany w ramach rozszerzonych kryteriów refundacyjnych.

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*),
- Czas całkowitego przeżycia (OS, ang. *overall survival*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej zarówno dla wnioskowanej interwencji i głównego komparatora (Rd) pochodziły z porównania *head-to-head* przeprowadzonego w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy dla schematu KRd (*ASPIRE*, publikacja główna: *Stewart 2014*). Dane dotyczące efektywności klinicznej schematu DVd pochodzą z porównania pośredniego KRd vs DVd przeprowadzonego metodą MAIC w oparciu o główne badania RCT dla obu schematów (*ASPIRE* i *CASTOR*; *AKL Kyprolis 2022*).

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczano – dla każdej z ocenianych interwencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (*AOTMiT 2016*).

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Kyprolis oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Kyprolis (karfilzomib) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” stanowiącego załącznik B.54 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*MZ 21/06/2022*). Wskazanie, w ramach którego jest on refundowany obejmuje zastosowanie leku Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd), a także w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. Rozważany problem decyzyjny dotyczy rozszerzenia obecnego zakresu refundacji dla schematu KRd, który w ramach obecnych zapisów programu lekowego ograniczony jest do pacjentów spełniających następujące kryteria (*MZ 21/06/2022*):

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

- stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia,
- w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid),
- nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia,
- pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Kyprolis w ramach skojarzenia z lenalidomidem i deksametazonem o wskazanie zgodne z proponowanymi zapisami programu lekowego, przedstawionymi ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Kyprolis 2022*). Szczególnie istotnym kryterium znoszonym w ramach proponowanych zapisów jest brak konieczności kwalifikacji do procedury transplantacji komórek krwiotwórczych (HSCT, z ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*), zastąpiony ogólnym kryterium dotyczącym dobrego stanu zdrowotnego pacjentów (ocena 0-2 według skali ECOG).

Aktualne warunki refundacji leku Kyprolis w ramach grupy limitowej „1189.0, Karfilzomib” przedstawiono w poniższej tabeli. Podstawą grupy limitowej jest prezentacja Kyprolis, 1 fiol. a 10 mg (MZ 21/06/2022).

Tabela 2. Aktualne warunki refundacji produktu leczniczego Kyprolis.

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Kyprolis, 1 fiol. a 10 mg	674,33 zł	728,28 zł	764,69 zł	764,69 zł	
Kyprolis, 1 fiol. a 30 mg	2 023,00 zł	2 184,84 zł	2 294,08 zł	2 294,07 zł	bezpłatny
Kyprolis, 1 fiol. a 60 mg	4 046,00 zł	4 369,68 zł	4 588,16 zł	4 588,14 zł	

W kolejnej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki refundacji, zgodne z informacjami dostarczonymi przez Wnioskodawcę.

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe		
Substancja czynna	Karfilzomib	Karfilzomib	Karfilzomib
Dawka	10 mg	30 mg	60 mg

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	

¹⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

³⁾ Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

⁴⁾ W oparciu o średnią powierzchnię ciała pacjenta równą 1,71 m² oraz schemat dawkowania zgodny z proponowanym programem lekowym.

⁵⁾ Według ceny zbytu netto

* w przeliczeniu na pełną terapię (18 cykli).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Do wyników przeglądu odniesiono się w Dyskusji (Rozdział 15, str. 144).

4.1 Metodyka

4.1.1 Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań

- Populacja: chorzy na opornego bądź nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (rrMM),
- Interwencja: karfilzomib (produkt leczniczy Kyprolis) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd),
- Komparator: dowolny,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, hiszpańskim i włoskim.

Kryteria wyłączenia badań

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Komparator: brak ograniczeń,
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

4.1.2 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 7 czerwca 2022 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Pubmed* oraz *Cochrane Library*.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Kyprolis – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	"multiple myeloma" OR "MM"	75 908
2	Kyprolis OR carfilzomib	1 318
3	#1 AND #2	996
4	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 020 548
5	#3 AND #4	46

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Kyprolis – *Cochrane Library*.

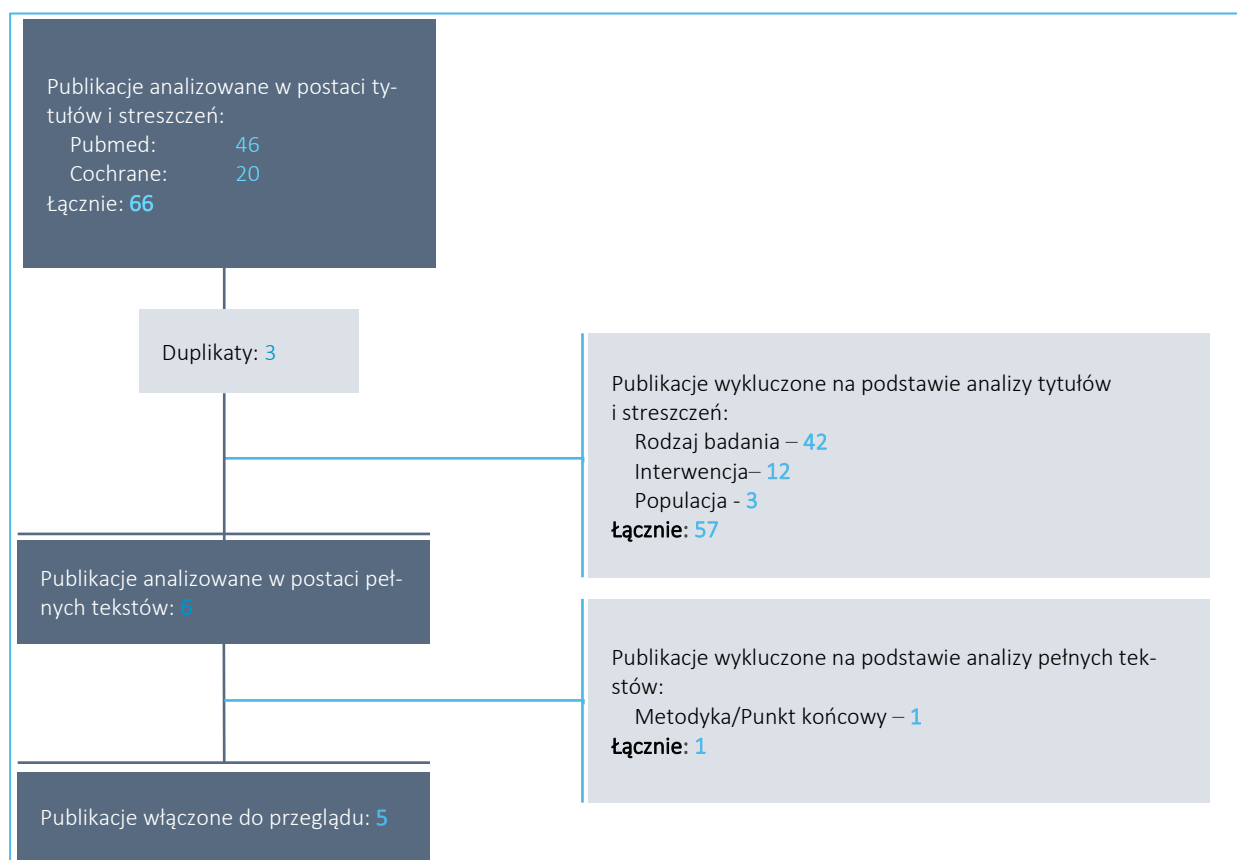
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	'multiple myeloma' OR 'MM'	104 285
2	Kyprolis OR carfilzomib	472
3	#1 AND #2	443
4	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	93 367
5	#3 AND #4	20

4.2.1 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie **66 publikacji**. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Kyprolis.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 5 pełnych publikacji (*Campioni 2020, Carlson 2018, Hollmann 2019, Jakubowiak 2016, Roy 2015*), spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu. W poniższej tabeli zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii chorych na zaawansowanego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 6. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Campioni 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Czechy ▪ Populacja: chorzy na nawrotowego MM ▪ Sposób modelowania: model przeżycia podzielonego ▪ Typ analizy: koszty-użyteczność ▪ Perspektywa: Czechy, koszty w € ▪ Horyzont: dożywni (40 lat) ▪ Dyskontowanie: 3,0% rocznie dla kosztów i efektów ▪ Użyteczności: w oparciu o dane odnalezione w literaturze oraz PROs dla badania <i>ASPIRE</i>¹⁾ ▪ Źródło danych klinicznych: rejestr <i>RMG</i>, badanie <i>ASPIRE</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	KRd vs Rd	<p style="text-align: center;"><u>ICER: 73 156 €/QALY</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • QALY: 2,63 vs 1,75 ($\Delta = 0,88$) • LY: 2,43 vs 1,75 ($\Delta = 0,99$) • Koszty całkowite: 117 534 € vs 53 165 € ($\Delta = 64 368 €$)
<i>Carlson 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Stany Zjednoczone ▪ Populacja: chorzy na rrMM ▪ Sposób modelowania: model przeżycia podzielonego ▪ Typ analizy: koszty-użyteczność ▪ Perspektywa: Stany Zjednoczone, koszty w \$ ▪ Horyzont: dożywni ▪ Dyskontowanie: 3% rocznie dla kosztów i efektów ▪ Użyteczności: w oparciu o model oceny CAE badania <i>ASPIRE</i>²⁾, dane odnalezione w literaturze oraz udostępnione przez producentów ocenianych preparatów³⁾ ▪ Źródło danych klinicznych: metaanaliza sieciowa w oparciu o badania <i>ASPIRE</i>, <i>CASTOR</i>, <i>POLLUX</i>, <i>ELOQUENT-2</i>, <i>TOURMALINE-MM1</i>, <i>PANORAMA-1</i> ▪ Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY 	KRd, Rd, Vd, Elo+Rd, IRd, Pano+Vd, DRd, DVd	Wyniki zamieszczono w osobnej tabeli (zob. Tabela 7, poniżej)
<i>Hollmann 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Stany Zjednoczone ▪ Populacja: chorzy na rrMM ▪ Sposób modelowania: oszacowanie rocznych kosztów leczenia MM ▪ Typ analizy: minimalizacja kosztów ▪ Perspektywa: Stany Zjednoczone, koszty w \$ ▪ Horyzont: 1-roczny ▪ Dyskontowanie: brak ▪ Użyteczności: nd. ▪ Źródło danych klinicznych: w oparciu o badania <i>ASPIRE</i>, <i>CASTOR</i>, <i>POLLUX</i>, <i>TOURMALINE-MM1</i> oraz <i>ELOQUENT-2</i> 	KRd, DVd, DRd, IRd, Elo+Rd	Wyniki zamieszczono w osobnej tabeli (zob. Tabela 8, poniżej)

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
Jakubowiak 2016	<ul style="list-style-type: none"> Próg opłacalności: bd. 	KRd vs Rd	<p>ICER: 107 520 \$/QALY</p> <ul style="list-style-type: none"> QALY: 5,88 vs 4,21 ($\Delta = 1,67$) LY: 7,83 vs 5,84 ($\Delta = 1,99$) Koszty całkowite: 483 845 \$ vs 304 452 \$ ($\Delta = 179 393$ \$)
	<ul style="list-style-type: none"> Kraj: Stany Zjednoczone Populacja: chorzy na nawrotowego MM Sposób modelowania: model przeżycia podzielonego Typ analizy: koszty-użyteczność Perspektywa: Stany Zjednoczone, koszty w \$ Horyzont: dożywni (30 lat) Dyskontowanie: 3% rocznie dla kosztów i efektów Użyteczności: w oparciu o dane odnalezione w literaturze oraz PROs dla badania ASPIRE⁴⁾ Źródło danych klinicznych: badanie ASPIRE Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY 		
Roy 2015	<ul style="list-style-type: none"> Kraj: Stany Zjednoczone Populacja: chorzy na rrMM Sposób modelowania: oszacowanie rocznych kosztów leczenia rrMM Typ analizy: minimalizacja kosztów Perspektywa: Stany Zjednoczone, koszty w \$ Horyzont: Uzależniony od PFS⁵⁾ Dyskontowanie: brak Użyteczności: nd. Źródło danych klinicznych: w oparciu o dane odnalezione w literaturze Próg opłacalności: bd. 	KRd, Pano+Vd, Vd, Rd, RVd, K, Pd	Wyniki zamieszczono w osobnej tabeli (zob. Tabela 9, poniżej)

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

1) Autorzy wykorzystali sposób modelowania opisany w publikacji *Jakubowiak 2016*;

2) Źródło odnalezione w publikacji: *ASPIRE Cost Effectiveness Model. February 22, 2016*;

3) Autorzy nie podali szczegółowych danych odnośnie źródeł;

4) Autorzy badania ASPIRE nie przedstawili informacji dotyczących użyteczności, przez co konieczne było dokonanie oszacowań w oparciu o PROs oceniane na podstawie tego badania oraz dane zewnętrzne (np. wartości referencyjne zgodnie z wynikami oceny stanu pacjentów chorych na MM przy użyciu kwestionariusza EQ-5D, przyjęte jako wartości stałe niezależnie od czasu od rozpoczęcia leczenia oraz samego leczenia);

5) Długość czasu leczenia wyznaczono na podstawie badań klinicznych, korygując całkowity czas trwania terapii poszczególnymi schematami w taki sposób, aby mediana PFS dla każdego z nich wynosiła 12 miesięcy; przyjęto założenie, że w przypadku zakończenia przez pacjenta leczenia w zakresie przyjętej mediany czasu trwania terapii, pozostaje on bez progresji choroby aż do osiągnięcia mediany PFS, oszacowanej dla każdego ze schematów leczenia w oparciu badania kliniczne; następnie, według przyjętych założeń, pacjent wznowia leczenie według przyjmowanego wcześniej schematu.

Tabela 7. Wyniki odnalezione w publikacji *Carlson 2018*.

Parametr	KRd	Rd	Vd	Elo+Rd	IRd	Pano+Vd	DRd	DVd
2. linia leczenia								
ICER [\$/QALY]	-	212 645	427 486	dominujący	dominujący	-	177 214 (ICER dla komparatora)	zdominowany

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Parametr	KRd	Rd	Vd	Elo+Rd	IRd	Pano+Vd	DRd	DVd
QALY	3,45	2,59	2,74	3,41	3,27	-	5,44	5,29
Δ QALY (KRd vs.)	-	0,86	0,71	0,04	0,18	-	-1,99	-1,84
LY	4,71	3,53	3,73	4,66	4,46	-	7,38	7,11
Δ LY (KRd vs.)	-	1,18	0,98	0,05	0,25	-	-2,67	-2,40
koszt całkowity [\$]	492 872	309 997	189 357	665 728	622 378	-	845 527	447 182
Δ koszt całkowity [\$] (KRd vs.)	-	182 875	303 515	-172 856	-129 506	-	-352 655	45 690
3. linia leczenia								
ICER [\$/QALY]	-	254 449	490 609	dominujący	dominujący	zdominowany	200 813 (ICER dla komparatora)	zdominowany
QALY	2,74	2,04	2,16	2,71	2,60	3,23	4,38	4,38
Δ QALY (KRd vs.)	-	0,70	0,58	0,03	0,14	-0,49	-1,64	-1,64
LY	4,37	3,25	3,44	4,32	4,14	4,93	6,97	6,71
Δ LY (KRd vs.)	-	1,12	0,93	0,05	0,23	-0,56	-2,60	-2,34
koszt całkowity [\$]	459 868	281 754	175 315	608 651	566 512	190 876	789 202	423 119
Δ koszt całkowity [\$] (KRd vs.)	-	178 114	284 553	-148 783	-106 644	268 992	-329 334	-36 749

Tabela 8. Wyniki odnalezione w publikacji *Hollmann 2019*.

Schemat leczenia	Koszt całkowity pacjento-roku terapii	Różnica kosztów całkowitych ¹⁾	Średni koszt pacjento-miesiąca terapii	Różnica kosztów miesięcznych ¹⁾
KRd	329 178 \$	-	27 432 \$	-
DVd	166 676 \$	162 502 \$	13 890 \$	13 542 \$
DRd	316 919 \$	12 259 \$	26 410 \$	1 022 \$
IRd	266 769 \$	62 409 \$	22 231 \$	5 201 \$
Elo+Rd	291 865 \$	37 313 \$	24 322 \$	3 110 \$

1) Różnica przedstawionych kosztów wyszczególnionych schematów leczenia w zestawieniu z KRd, obliczone na podstawie dostępnych danych.

Tabela 9. Wyniki odnalezione w publikacji *Roy 2015*.

Schemat leczenia	Koszt całkowity pacjento-terapii ¹⁾	Różnica kosztów całkowitych ²⁾	Średni koszt pacjento-miesiąca terapii	Różnica kosztów miesięcznych ²⁾
w ramach ubezpieczenia społecznego				
KRd	227 152 \$	-	24 293 \$	-
Pano+Vd	107 746 \$	119 406 \$	18 169 \$	6 124 \$
Vd	74 798 \$	152 354 \$	8 175 \$	16 118 \$
Rd	125 976 \$	101 176 \$	11 537 \$	12 756 \$
RVd	172 347 \$	54 805 \$	17 055 \$	7 238 \$
K	131 432 \$	95 720 \$	13 508 \$	10 785 \$
Pd	159 950 \$	67 202 \$	14 410 \$	9 883 \$
w ramach ubezpieczenia komercyjnego				
KRd	256 416 \$	-	27 422 \$	-
Pano+Vd	118 745 \$	137 671 \$	20 369 \$	7 053 \$
Vd	90 616 \$	165 800 \$	9 903 \$	17 519 \$
Rd	126 153 \$	130 263 \$	11 554 \$	15 868 \$
RVd	189 283 \$	67 133 \$	18 731 \$	8 691 \$
K	158 549 \$	97 867 \$	16 295 \$	11 127 \$
Pd	160 146 \$	96 270 \$	14 428 \$	12 994 \$

1) Długość terapii wyznaczono w taki sposób, aby prowadziła ona do uzyskania 1 roku przeżycia bez progresji.

2) Różnica przedstawionych kosztów wyszczególnionych schematów leczenia w zestawieniu z KRd, obliczone na podstawie dostępnych danych.

W analizach *Campioni 2020*, *Carlson 2018* oraz *Jakubowiak 2016* odnaleziono ocenę efektywności kosztów leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego schematem KRd w porównaniu ze schematami: Rd (*Campioni 2020* i *Jakubowiak 2016*) oraz Rd, Vd, Elo+Rd, IRd, Pano+Vd, DRd i DVD (*Carlson 2018*). Należy mieć na uwadze, że poza publikacją *Campioni 2020* (Czechy), wszystkie publikacje dotyczą warunków amerykańskich. Dodatkowo, część publikacji pochodzi sprzed ponad 5 lat, co nie odzwierciedla obecnych warunków pod kątem stosowanych schematów oraz cen leków, które od tamtego czasu uległy erozji. **W przypadku porównań schematu KRd ze schematami niezawierającymi lenalidomidu, należy dodatkowo mieć na uwadze, że żadna powyższych z publikacji nie uwzględnia niższego obecnie kosztu generycznego lenalidomidu.**

W każdej z wymienionych ocen przyjęto dożywotni horyzont analizy oraz przyjęto roczne stopy dyskonta równe 3,0% zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych. We wszystkich trzech analizach jako sposób modelowania przyjęto modelowanie przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *Partitioned Survival Model*), obejmującego trzy stany zdrowotne: stan wolny od progresji choroby, stan po progresji oraz zgon

chorego. Zgodnie z wynikami omawianych analiz efektywności kosztów, pacjenci otrzymujący leczenie KRd zyskują od 0,70 QALY (*Carlson 2018*) do 1,67 QALY (*Jakubowiak 2016*) względem terapii wyłącznie Rd. Odnośnie porównania z pozostałymi schematami terapii rrMM przedstawionych w publikacji *Carlson 2018* ustalono, że stosowanie terapii KRd prowadzi do inkrementalnych korzyści zdrowotnych w porównaniu ze schematami Vd, Elo+Rd oraz IRd, zarówno na etapie drugiej jak i trzeciej linii leczenia, natomiast w przypadku zestawienia z DRd, DVd (2. i 3. linia leczenia) i Pano+Vd (w 3. linii leczenia) wyniki wskazywały na przewagę komparatorów (szczegółowe wyniki zob. Tabela 7).

Ponieważ rozważane przypadki dotyczą leczenia choroby nawrotowej lub zaawansowanej, należy mieć na uwadze, że osiągnięte wartości efektów zdrowotnych mogą różnić się w zależności od stopnia zaawansowania choroby czy też wcześniejszej historii leczenia danego pacjenta.

W publikacjach *Hollmann 2019* oraz *Roy 2015* zidentyfikowano ocenę minimalizacji kosztów leczenia chemioterapią KRd w porównaniu z innymi schematami stosowanymi na etapie choroby zaawansowanej (DVd, DRd, IRd i Elo+Rd w *Hollmann 2019* oraz Pano+Vd, Vd, Rd, RVd, K i Pd w *Roy 2015*), objętych leczeniem w Stanach Zjednoczonych w ramach ubezpieczenia społecznego (*Hollmann 2019, Roy 2015*) lub też ubezpieczenia komercyjnego (*Roy 2015*).

W obu analizach przyjęto skrócony horyzont czasowy, w związku z czym w obu analizach nie uwzględniono dyskontowania kosztów leczenia. W analizie *Roy 2015* horyzont czasowy wyznaczono w oparciu o oszacowanie całkowitego czasu leczenia, jaki byłby potrzebny do osiągnięcia rocznego czasu przeżycia bez progresji choroby z wykorzystaniem danego schematu. Wyniki analiz przedstawiono odpowiednio w Tabeli 8 oraz Tabeli 9.

4.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Kyprolis w leczeniu chorych na opornego bądź nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Kyprolis 2022*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

W ramach przeglądu zasobów internetowych powyższych agencji odnaleziono 6 dokumentów zawierających opis oceny farmakoekonomicznej leku Kyprolis w skojarzeniu ze schematem Rd w rozważanym wskazaniu: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (*CADTH 2016*), Haute Autorite de Sante (*HAS 2016*), National Centre for Pharmacoeconomics (*NCPE 2016*), dwie analizy National Institute for Health and Care Excellence (*NICE 2020*, *NICE 2021*) oraz raport Scottish Medicines Consortium (*SMC 2020*).

Tabela 10. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>NICE 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Wielka Brytania ▪ Populacja: chorzy na rrMM ▪ Sposób modelowania: model przeżycia podzielonego ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: Wielka Brytania, koszty w £ ▪ Horyzont: dożywotni (40 lat) ▪ Dyskontowanie: 3,5% rocznie (dla kosztów i QALY) ▪ Użyteczności: w oparciu o badanie <i>ASPIRE</i> i analizę <i>Proskorovsky 2016</i> ▪ Źródło danych klinicznych: w oparciu o badania <i>ASPIRE</i> i <i>CASTOR</i> oraz rejestr dotyczący oceny przeżycia chorych na MM ▪ Próg opłacalności: bd. 	KRd vs Rd KRd vs DVd	KRd vs Rd <u>ICER: 43 952 £/QALY</u> ΔQALY: 1,38 Δkoszty: 60 467 £ KRd vs DVd: <u>ICER: dominujący</u> ΔQALY: 0,06 Δkoszty: -55 317 £
<i>NICE 2020¹⁾</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Wielka Brytania ▪ Populacja: chorzy na rrMM ▪ Sposób modelowania: model przeżycia podzielonego ▪ Typ analizy: koszty-użyteczność ▪ Perspektywa: Wielka Brytania, koszty w £ ▪ Horyzont: dożywotni ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: w oparciu o ocenę jakości życia pacjentów z MM (<i>Proskorovsky 2016²⁾</i>) ▪ Źródło danych klinicznych: w oparciu o badania <i>ASPIRE</i> ▪ Próg opłacalności: 30 000 £/QALY 	KRd vs Rd Kd vs Vd ¹⁾	Ocena Wnioskodawcy <u>ICER: 41 429 £/QALY</u> QALY: 3,67 vs. 2,88 (Δ = 0,79) Koszty: 127 140 £ vs. 94 528 £ (Δ = 32 612 £) Ocena ERG: <u>ICER: 95 876 £/QALY</u> QALY: 3,58 vs. 3,20 (Δ = 0,38) Koszty: 130 946 £ vs. 94 455 £ (Δ = 36 491 £)
<i>SMC 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Szkocja ▪ Populacja: chorzy na rrMM ▪ Sposób modelowania: model przeżycia podzielonego ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Szkocja, koszty w £ ▪ Horyzont: dożywotni (40 lat) ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: w oparciu o dane chorych na MM leczonych w Wielkiej Brytanii oraz wyniki PROs dla badania <i>ASPIRE</i> ▪ Źródło danych klinicznych: w oparciu o badania <i>ASPIRE</i> i <i>CASTOR</i> oraz rejestr <i>Myeloma-Toul³⁾</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	KRd vs Rd, KRd vs DVd	KRd vs Rd <u>ICER: 76 556 £/QALY</u> ΔQALY: 1,38 Δkoszty: 105 322 £ KRd vs DVd: <u>ICER: 15 495 £/QALY</u> ΔQALY: 0,38 Δkoszty: 5 817 £

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
CADTH 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Kanada ▪ Populacja: chorzy na rrMM ▪ Sposób modelowania: model przeżycia podzielonego ▪ Typ analizy: koszty-użyteczność ▪ Perspektywa: Kanada, koszty w \$ ▪ Horyzont: 20-letni ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: w oparciu o wyniki PROs dla badania ASPIRE ▪ Źródło danych klinicznych: w oparciu o badanie ASPIRE ▪ Próg opłacalności: bd. 	KRd vs Rd	<p>Wyniki dostarczone od Wnioskodawcy:</p> <p><u>ICUR: 201 216 \$/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,756</p> <p>Δkoszty: 152 034</p>
			<p>Wyniki oceny Komisji:</p> <p><u>ICUR: 270 652-347 640 \$/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,573-0,502</p> <p>Δkoszty: 155 134-174 431 \$</p>
HAS 2016 ⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Francja ▪ Populacja: chorzy na MM, którzy otrzymali ≥ 1 linię leczenia ▪ Sposób modelowania: model przeżycia podzielonego ▪ Typ analizy: koszty-użyteczność ▪ Perspektywa: Francja, koszty w € ▪ Horyzont: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 4% (dla kosztów i efektów zdrowotnych) ▪ Użyteczności: w oparciu o wyniki oceny jakości życia chorych na MM dla badania ASPIRE i Proskorovsky 2016 ▪ Źródło danych klinicznych: badania ASPIRE i ENDEAVOR ▪ Próg opłacalności: 390 000 €/QALY 	KRd vs Rd ⁴⁾	<p>KRd vs Rd</p> <p><u>2. linia leczenia:</u></p> <p>ICER: 287 035 €/QALY</p> <p>ΔQALY: 0,46</p> <p>Δkoszty: 132 186 €</p> <p><u>3. linia leczenia:</u></p> <p>ICER: 292 960 €/QALY</p> <p>ΔQALY: 0,42</p> <p>Δkoszty: 122 354 €</p> <p><u>4. linia leczenia:</u></p> <p>ICER: 292 289 €/QALY</p> <p>ΔQALY: 0,37</p> <p>Δkoszty: 108 894 €</p>
NCPE 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Irlandia ▪ Populacja: chorzy na MM, którzy otrzymali ≥ 1 linię leczenia ▪ Sposób modelowania: model przeżycia podzielonego ▪ Typ analizy: koszty-użyteczność ▪ Perspektywa: Irlandia, koszty w € ▪ Horyzont: dożywotni (40 lat) ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: w oparciu o wyniki PROs dla badania ASPIRE ▪ Źródło danych klinicznych: w oparciu o badanie ASPIRE ▪ Próg opłacalności: 45 000 €/QALY 	KRd vs Rd KRd vs VRd	<p>KRd vs Rd</p> <p><u>ICER: 125 759 €/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,86</p> <p>Δkoszty: 107 801 €</p>
			<p>KRd vs VRd:</p> <p><u>ICER: 73 449 €/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,81</p> <p>Δkoszty: 59 175 €</p>

1) W analizie NICE 2020 przedstawiono ocenę schematów KRd vs Rd oraz Kd vs Vd w leczeniu chorych na rrMM; na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyniki dla porównania KRd vs Rd;

2) Mapowanie oceny HRQoL w oparciu o kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-MY20 na wyniki oceny użyteczności EQ-5D: Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQMY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. Health Qual Life Outcomes 2014;12:35;

3) Dane niepublikowane

- 4) W analizie *HAS 2016* przedstawiono ocenę schematów KRd vs Rd oraz Rd vs Vd w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego; na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyniki porównania KRd vs Rd

W każdym z dokumentów przedstawiono analizę ekonomiczną dla karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) w zestawieniu z komparatorem, w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, czyli pacjentów którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Do wyznaczenia efektów zdrowotnych we wszystkich analizach posłużyło w głównej mierze badanie *ASPIRE*, natomiast modelowanie przeprowadzono przy wykorzystaniu trójstanowego modelu przeżycia podzielonego.

Ocena *NICE 2021* zawiera wyniki analizy klinicznej i ekonomicznej karfilzomibu w skojarzeniu ze schematem Rd oraz DVd. Podstawowy ICUR oszacowany dla porównania KRd vs Rd wynosił 43 952 £/QALY, natomiast w zestawieniu KRd i DVd ocenianą technologię uznano za dominującą nad komparatorem, tzn. generującą dodatkową korzyść zdrowotną, przy jednoczesnym obniżeniu kosztów terapii.

W analizie *NICE 2020* podstawowy ICUR dla porównania schematów KRd i Rd oszacowano na 33 467 £/QALY. Po uwagach niezależnej komisji Wnioskodawca przedstawił poprawiony wynik ICUR 41 429 £/QALY. Jednakże, w ocenie NICE wynik ten jest zaniżony – w analizie eksploracyjnej przeprowadzonej przez niezależną komisję, wartość ICUR oszacowano na około 52 439 £/QALY.

W raporcie *SMC 2020* odnaleziono wyniki dotyczące oceny podstawowego ICER dla schematu KRd w porównaniu z Rd oraz DVd. Podstawowy ICUR oszacowany dla porównania KRd vs Rd wynosił 76 556 £/QALY, natomiast w zestawieniu KRd i DVd podstawowy ICER oszacowano na 15 495 £/QALY.

W raporcie *CADTH 2016* odnaleziono wyniki dotyczące oceny podstawowego ICUR oszacowanego przez Wnioskodawcę, który wynosił 201 216 \$/QALY w porównaniu leczenia KRd z terapią Rd. Według komisji oceniającej wynik podstawowy wynosiłby natomiast od 270 652 \$/QALY do 347 640 \$/QALY, z niższym od zakładanego przez Wnioskodawcę wzrostem inkrementalnym QALY oraz wyższym całkowitym kosztem leczenia. Warto zaznaczyć, że wyniki w zakresie efektów obejmowały dane z analizy *interim*, przez co uzyskiwany wynik QALY jest niższy w porównaniu do wyników odnalezionych w nowszych raportach.

W analizie ekonomicznej *HAS 2016* autorzy wyszczególnili wyniki analizy ekonomicznej dla drugiej, trzeciej oraz czwartej linii leczenia. Wartość wskaźnika ICUR wynosiła odpowiednio 287 035 €/QALY, 292 960 €/QALY oraz 292 289 €/QALY dla 2., 3. i 4. linii leczenia KRd w zestawieniu z Rd. Jak w przypadku raportu *CADTH 2016*, wyniki w zakresie efektów obejmowały dane z analizy *interim*, wobec czego uzyskany wynik QALY jest niższy w porównaniu do wyników odnalezionych w nowszych raportach. Należy

przy tym odnotować wysoką stabilność oszacowań efektywności kosztów ocenianej interwencji, niezależnie od rozważanego etapu leczenia choroby zaawansowanej.

Raport *NCPE 2016* zawiera podsumowanie wyników dla porównania KRd ze schematami Rd oraz VRd. Wartość wskaźnika ICUR wynosiła odpowiednio 125 759 €/QALY dla zestawienia KRd vs Rd oraz 73 449 €/QALY dla porównania KRd vs VRd. Podobnie jak w *CADTH 2016* oraz *HAS 2016*, wyniki w zakresie efektów obejmowały dane z analizy *interim*, przez co uzyskiwany wynik QALY jest niższy w porównaniu do wyników odnalezionych w nowszych analizach.

5 Metodyka analizy ekonomicznej

5.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Kyprolis 2022*),
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem oraz deksametazonem oraz technologii opcjonalnych (*AKL Kyprolis 2022*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia przez autorów analizy. Model sporządzony jest w arkuszu Microsoft Excel® 2019 z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analiz HTA w Polsce. Oryginalny model uzupełniono ponadto o dodatkowe komparatory (DVs). Ponadto założenia modelu dotyczące skuteczności klinicznej i użyteczności stanów zdrowia zweryfikowano w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych przeprowadzonych *de novo* przez autorów niniejszego raportu: przeglądu dotyczącego oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa karfilzomibu (*AKL Kyprolis 2022*) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia (zob. Rozdział 8.1, str. 58).

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.

Po adaptacji model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),

- rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 08/01/2021).

5.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie **analizy kosztów-użyteczności**. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY). Przeprowadzenie CUA jest uzasadnione istotnymi różnicami w skuteczności klinicznej KRd i komparatorów, wykazanymi w badaniu *ASPIRE* (vs Rd) i analizie MAIC (vs DVd).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego Kyprolis, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 166 758 zł.

W ramach badania RCT III fazy *ASPIRE* porównano bezpośrednio (*head-to-head*) karfilzomib w skojarzeniu ze schematem Rd oraz uwzględniony w analizie, refundowany w Polsce, komparator (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem). W ramach tego badania wykazano wyższość ocenianej interwencji nad ocenianym komparatorem. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

5.3 Perspektywa analizy

W analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Uznano jednocześnie, że z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjenta w trakcie terapii szpiczaka plazmocytoowego (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika), przyjęta perspektywa jest równoważna perspektywie wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

5.4 Horyzont czasowy

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni **30 lat** od rozpoczęcia leczenia. W badaniu *ASPIRE*, będącym głównym źródłem danych niniejszej analizy, średni wiek pacjenta rozpoczynającego leczenie wyniósł 64 lata. Należy jednak zaznaczyć, że w ramach badania *ASPIRE* niepomijalną część pacjentów (7%) stanowiły osoby w wieku 30-40 lat. Młodszy pacjenci generalnie żyją dłużej, posiadają mniej współchorobowości i w konsekwencji częściej mogą być kwalifikowani do ASCT, co potencjalnie pozwala im uzyskać wieloletnią (potencjalnie dożywotnią) remisję choroby. Należy zatem uznać, że przyjęcie krótszego horyzontu czasowego, bazującego wyłącznie na oczekiwanej długości życia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym mogłoby prowadzić do pominięcia części osiągniętych efektów zdrowotnych oraz generowanych kosztów.

W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne długości horyzontu czasowego równe 20 oraz 40 lat.

5.5 Długość cyklu modelu

30-letni horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 28 dni. Długość cyklu modelu pokrywa się z długością pojedynczych cykli leczenia schematami KRd i Rd zdefiniowanymi w ramach opisu programu lekowego (MZ 21/06/2022).

W modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku bądź końcu danego cyklu.

5.6 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zalecane przez polskie wytyczne oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016), tj. roczne stopy dyskontowe równe 5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

6 Struktura modelu ekonomicznego

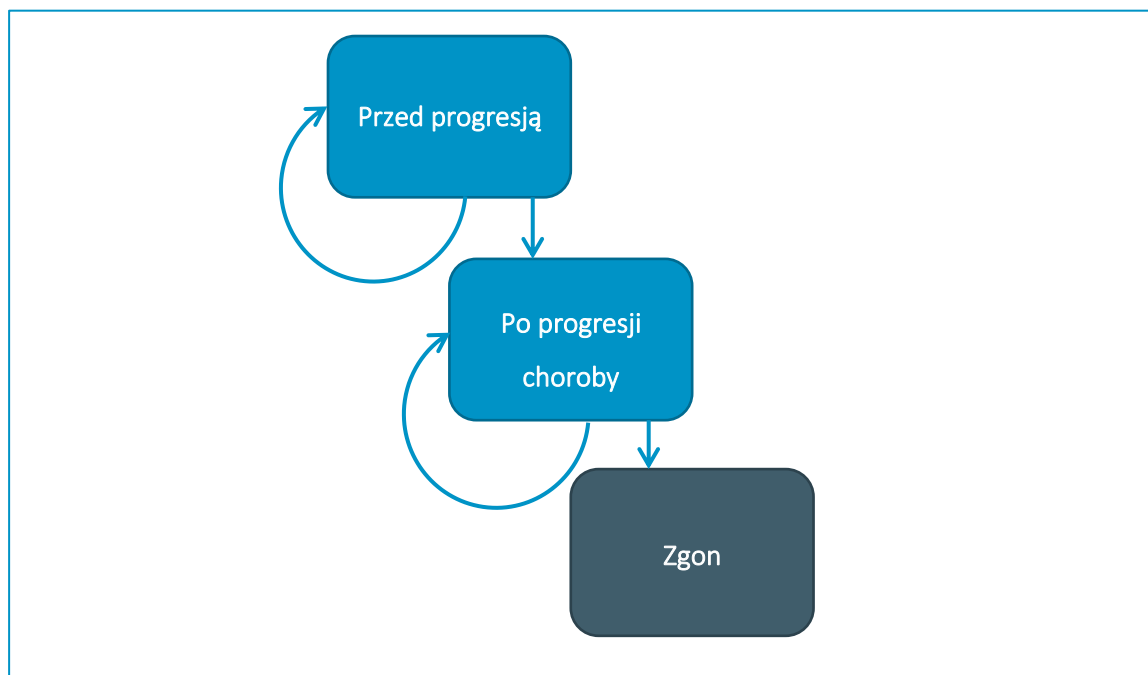
Model farmakoekonomiczny (zwanym dalej modelem) został skonstruowany w skoroszybie kalkulacyjnym Microsoft Excel 2019 z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic for Application (VBA). Wersja elektroniczna modelu globalnego została zaadaptowana przez autorów analizy do warunków specyficznych dla polskiego systemu ochrony zdrowia. Model elektroniczny pozwalający na pełne odтворzenie obliczeń przedstawionych w niniejszym dokumencie został dołączony do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Wykorzystany model posiada strukturę modelu przeżycia podzielonego (ang. *Partitioned Survival Model*), w ramach którego uwzględniono trzy główne stany zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci w trakcie przebiegu choroby:

- Stan bez progresji (choroba stabilna),
- Stan po progresji choroby,
- Zgon pacjenta.

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego.



Proporcję kohorty pacjentów przebywającą w danym stanie modelu w kolejnych cyklach wyznaczono przy pomocy krzywych przeżycia:

- Odsetek pacjentów w stanie przed progresją wyznaczono jako wartość krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) w danym cyklu modelu,
- Odsetek pacjentów w stanie po progresji wyznaczano jako różnicę pomiędzy wartościami krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) i wartością krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji w danym cyklu modelu,
- Odsetek pacjentów znajdujących się w stanie terminalnym [Zgon] wyznaczono jako dopełnienie krzywej czasu przeżycia całkowitego (1-OS) w danym cyklu modelu.

Dodatkowo w ramach stanu „Przed progresją” wyróżniono dwa podstany, doprecyzowując etap leczenia, w którym znajduje się kohorta pacjentów w modelu:

- w trakcie leczenia,
- w trakcie obserwacji (po zakończeniu leczenia i przed progresją choroby).

Podobnie w stanie po progresji choroby wyodrębniono dwa etapy: leczenie kolejnych linii oraz leczenia paliatywne. W modelu dla uproszczenia nie rozróżniano etapów kolejnych linii leczenia, grupując stosowane w dalszych liniach substancje w jeden wspólny koszyk, którego koszt naliczono po progresji choroby (zob. Rozdział 9.6, str. 84).

Wprowadzenie do modelu powyższych podstanów pozwala na różnicowanie ponoszonych w nich kosztów np. monitorowania i diagnostyki leczenia, a także jakości życia pacjentów (mierzonej przy pomocy użyteczności stanów zdrowia).

7 Parametry kliniczne modelu

Efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY), a także niektóre kategorie kosztów (np. koszty leczenia) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*),
- Czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, z ang. *Overall Survival*),
- Czas trwania leczenia (TTD, z ang. *Time to Treatment Discontinuation*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy *ASPIRE*. Dzięki bezpośredniemu porównaniu w ramach tego badania obu uwzględnionych w analizie strategii leczenia, efektywność kliniczną wyznaczono bez konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego, co ma pozytywny wpływ na wiarygodność wyników analizy.

Szczegóły dotyczące badania *ASPIRE* oraz pełny opis analizy efektywności oraz bezpieczeństwa obu terapii przedstawiono w analizie klinicznej *AKL Kyprolis 2022*. W kolejnych podrozdziałach ograniczono się do omówienia wyników klinicznych będących jednocześnie danymi wejściowymi modelu ekonomicznego.

7.1 Charakterystyka populacji docelowej

Charakterystyki wyjściowe kohorty pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 11. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość	Źródło
Średni wiek	■	Badanie <i>ASPIRE</i>
Odsetek mężczyzn	■	Badanie <i>ASPIRE</i>
Masa ciała	75 kg	<i>AWA Revlimid 2020</i>
Powierzchnia ciała	1,71 m ²	Oszacowanie na podstawie danych NFZ (pacjenci leczeni bortezomibem; <i>AWA Darzalex, 2022</i>)

Źródło: *Clinical Study Report* dla badania *ASPIRE*. Dane niepublikowane od Wnioskodawcy.

7.2 Analiza przeżycia

Głównym punktem końcowym badania *ASPIRE* był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) oceniany przez niezależną komisję (IRC, z ang. *Independent Review Committee*). W trakcie analizy śródkresowej (data odcięcia danych 14.06.2014, mediana okresu obserwacji równa 32 miesiące) główny punkt końcowy został spełniony – mediana czasu przeżycia bez progresji w ramieniu KRd wyniosła 26,3 miesiące, natomiast w ramieniu Rd 17,6 miesiące. Zaobserwowana różnica była istotna statystycznie (HR = 0,69, 95% CI: 0,57 – 0,83, $p < 0,001$). Z powodu spełnienia głównego punktu końcowego, zaprzestano dalszej kolekcji danych dotyczących PFS w badaniu.

W trakcie pierwszej analizy śródkresowej dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) były jednak nie-dojrzałe – mediana czasu przeżycia nie została osiągnięta w obu ramionach. Różnica w OS pomiędzy ramionami była wprawdzie istotna statystycznie na korzyść ramienia interwencji (HR = 0,79, 95% CI: 0,63 - 0,99, $p = 0,04$), jednak nie osiągnęła ona predefiniowanego warunku zakończenia kolekcji danych. Przeprowadzono kolejną analizę danych (z datą odcięcia danych 27.04.2017, opisaną w publikacji *Stewart 2017*) z medianą czasu obserwacji równą 67 miesiące. Zaobserwowana w niej mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 48,3 miesiące w ramieniu KRd oraz 40,4 miesiące w ramieniu Rd. Różnica pomiędzy ramionami ponownie była istotna statystycznie (HR = 0,79, 95% CI: 0,67 – 0,95, $p = 0,0045$) i samą analizę uznano za ostateczną w zakresie przeżycia całkowitego. Ze względu na zobowiązania dotyczące raportowania bezpieczeństwa terapii, przeprowadzono jeszcze jedną dodatkową analizę danych z badania *ASPIRE*, w tym danych dotyczących przeżycia całkowitego (data odcięcia danych 05.12.2017, dane niepublikowane). Dane z tej analizy [REDACTED] i stanowią źródło danych o najdłuższym okresie obserwacji, z medianą równą [REDACTED].

W modelu wykorzystano dane dotyczące PFS z pierwotnej analizy oraz najnowsze dostępne dane dotyczące OS z dodatkowej analizy.

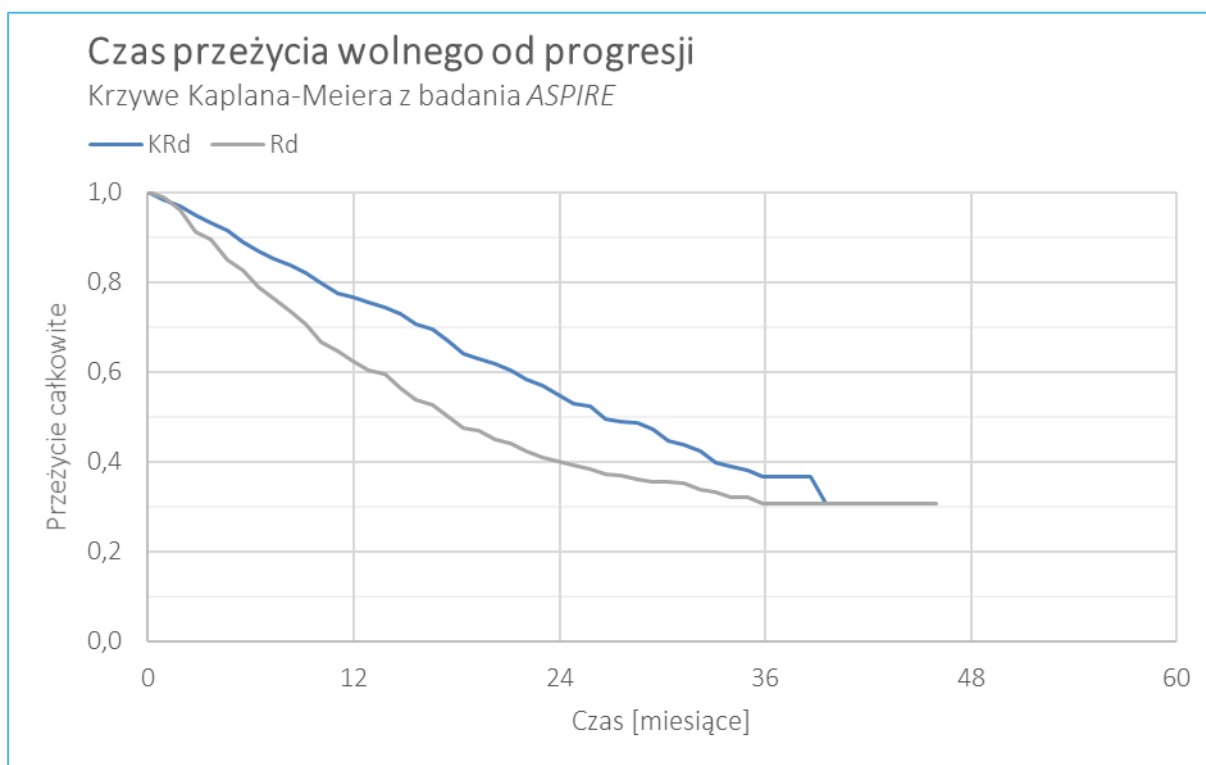
Do krzywych Kaplana-Meiera z badania *ASPIRE* dopasowano modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny oraz uogólniony gamma. Na podstawie formalnych statystycznych kryteriów dopasowania (kryteriów informacyjnych Akaike [AIC] i bayesowskiego [BIC]), wizualnej inspekcji dopasowania krzywych do danych z badania oraz oceny wiarygodności prognoz długoterminowych wybrano najlepiej dopasowane i jednocześnie wiarygodne modele, które wykorzystywano w analizie podstawowej.

Na podstawie analizy wykresów log-skumulowanych hazardów oraz log-skumulowanych szans w czasie autorzy modelu globalnego uznali, że najlepszym podejściem do ekstrapolacji danych z badania będzie dopasowanie jednego modelu parametrycznego dla obu interwencji z uwzględnieniem zastosowanej strategii leczenia jako jednej ze zmiennych objaśniających. Podejście wykorzystane w modelu globalnym zastosowano także w ramach polskiej adaptacji, szczegóły wyboru metody ekstrapolacji przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

7.2.1 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) wyznaczone w badaniu *ASPIRE*, do których dopasowywano następnie modele parametryczne.

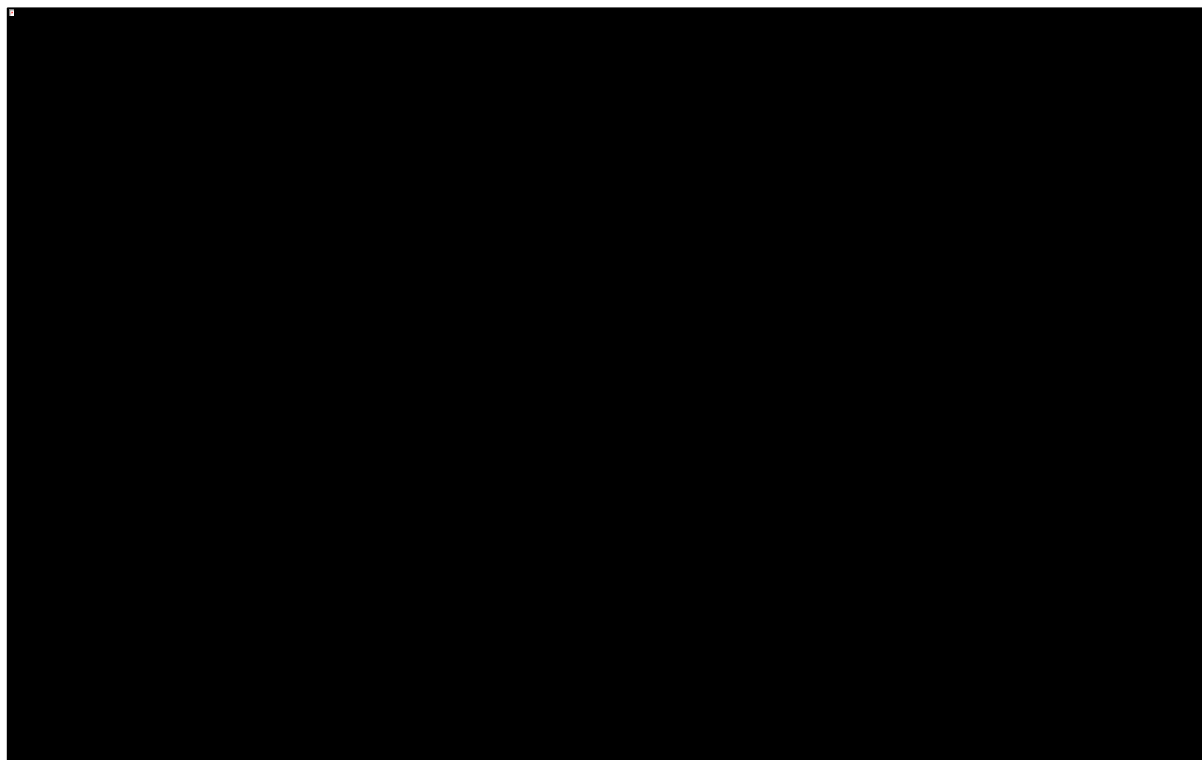
Wykres 3. Krzywe przeżycia wolnego od progresji wyznaczone w badaniu *ASPIRE*.



Wykorzystane do dalszego modelowania krzywe Kaplana-Meiera dotyczą czasu wolnego od progresji według oceny niezależnej komisji (IRC, z ang. *Independent Review Comitee*), tj. głównego punktu końcowego badania *ASPIRE*. W trakcie pierwszej oceny wyników badania (z datą odcięcia danych 14.06.2014, opisanej w publikacji *Stewart 2014*) uznano, że KRd istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia bez progresji, czego konsekwencją było m.in. wstrzymanie dalszego zbierania danych dotyczących tego

punktu końcowego. Pomimo tego, że zaprzestano dalszej kolekcji danych dotyczących PFS w ocenie IRC, kontynuowano zbieranie danych dotyczących krzywych PFS w ocenie badacza – dostępne są dane z najdłuższego okresu obserwacji (z datą odcięcia danych 17.12.2017). Na poniższym wykresie przedstawiono wysoką zgodność obu ocen czasu do progresji choroby.

Wykres 4. Porównanie zgodności przeżycia wolnego od progresji według oceny badacza oraz niezależnej komisji.



Dane według oceny IRC pochodzą z analizy o punkcie odcięcia danych 14.06.2014, natomiast z oceny według badacza o punkcie odcięcia danych dnia 05.12.2017.

Warto również zaznaczyć, że ocena PFS z dłuższego czasu obserwacji potwierdziła uzyskany w analizie śródkresowej inkrementalny efekt w postaci przedłużenia czasu przeżycia bez progresji w przypadku dodania karfilzomibu do schematu Rd.

Ponownie jak w przypadku OS, czas przeżycia wolnego do progresji ekstrapolowano poza horyzont czasowy badania *ASPIRE* przy pomocy modeli parametrycznych. Modele dopasowywano do danych PFS według oceny IRC, natomiast dane według oceny badacza z dłuższym okresem obserwacji wykorzystano do walidacji prognoz modeli.

Autorzy modelu globalnego na podstawie szczegółowej analizy przebiegu ryzyka progresji uznali, że najlepszym podejściem do modelowania będzie dopasowanie wspólnego modelu do obu ramion badania, uwzględniającego rodzaj otrzymanego leczenia jako zmienną objaśniającą w trakcie regresji.

Tabela 14 przedstawia jakość dopasowania testowanych modeli parametrycznych.

Tabela 12. Wskaźniki jakości dopasowania krzywych do danych dotyczących PFS.

Model	AIC	$\Delta AIC^{(1)}$	BIC	$\Delta BIC^{(1)}$
Weibulla	████	██	████	██
Wykładniczy	████	██	████	██
Gompertza	████	██	████	██
Uogólniony gamma	████	██	████	██
Log-logistyczny	████	██	████	██
Log-normalny	████	██	████	██

1) Różnica pomiędzy wartością kryterium dla danego modelu oraz najniższą z zaobserwowanych wartości.

Najlepszym dopasowaniem do danych wykazał się model log-logistyczny. Za alternatywne model wykazujące się akceptowalnym dopasowaniem kryterium Akaike uznało model uogólniony gamma, natomiast kryterium bayesowskie – model wykładniczy. Analizując również wizualny przebieg krzywych, na potrzeby analizy podstawowej zdecydowano się wykorzystać **model parametryczny uogólniony gamma**, uznając, że najlepiej dopasowany model log-normalny generuje zbyt optymistyczną prognozę czasu przeżycia wolnego od progresji, między innymi z powodu przecinania w końcowych latach horyzontu czasowego krzywej prognozującej czas przeżycia całkowitego. Parametry podstawowego modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

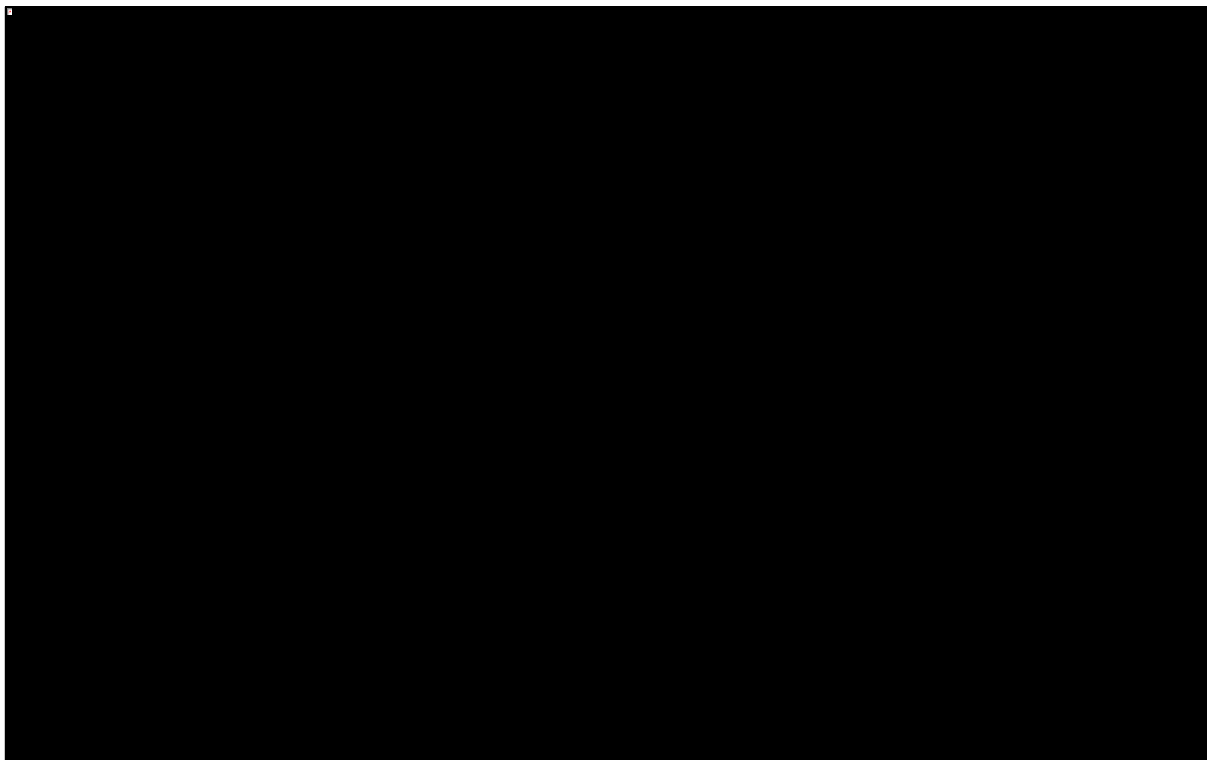
Tabela 13. Parametry podstawowego modelu parametrycznego PFS (uogólniony gamma).

Interwencja	Model *	Parametr 1 <i>Intercept</i>	Parametr 2 <i>Scale</i>	Parametr 3 <i>Shape</i>	Parametr 4 <i>Treatment effect</i>
KRd	██████████	██	████	████	████
Rd	██████████	██	████	████	█

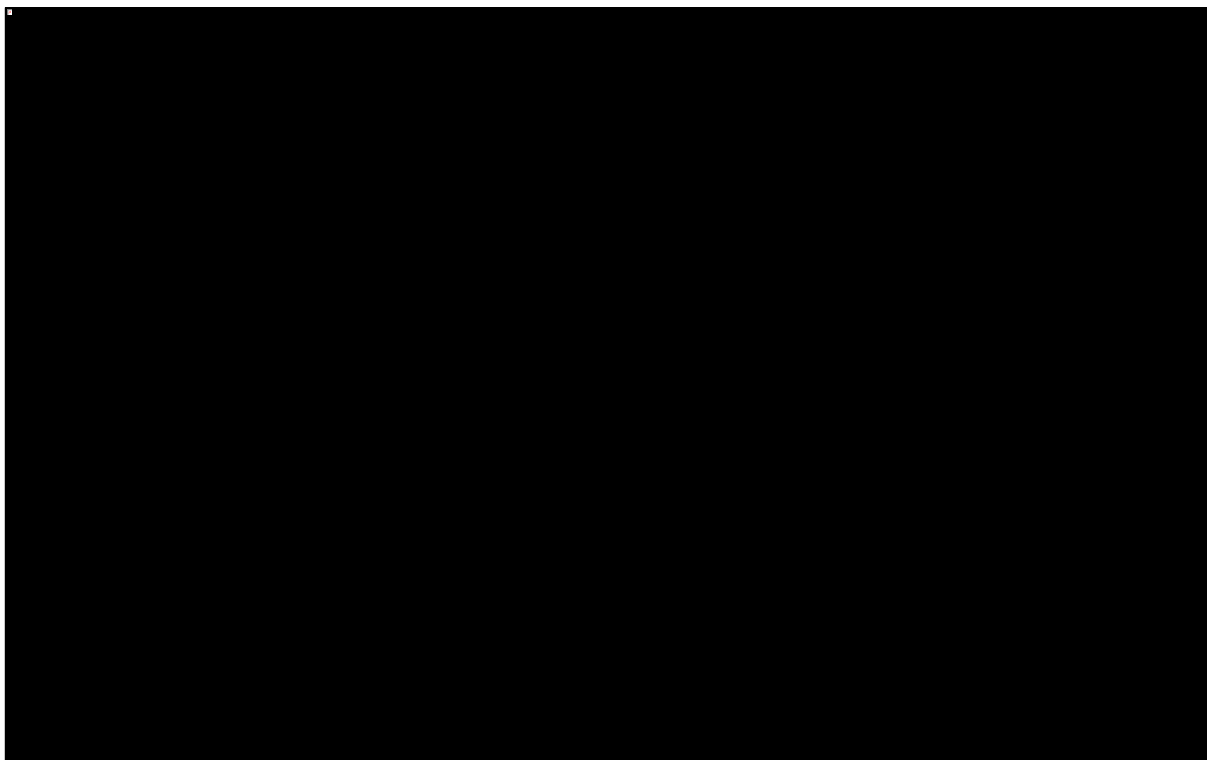
* Postać funkcji przeżycia w modelu uogólnionym gamma: $S(t) = 1 - pgamma((1/shape^2) * ((t * exp(-(intercept + treatment effect)))^{1/scale})^{shape}, 1/shape^2)$

Na kolejnych dwóch wykresach przedstawiono graficznie zestawienie dopasowanych modeli oraz krzywych Kaplana-Meiera z badania *ASPIRE*. Na wykresach wyróżniono wybrany do analizy podstawowej model uogólniony gamma, a także wykorzystywane w ramach analizy wrażliwości w wariantach skrajnych modele wykładniczy (wariant minimalny) oraz log-normalny (wariant maksymalny).

Wykres 5. Krzywe przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z ramienia KRd.



Wykres 6. Krzywe przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z ramienia Rd.



Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Krzywą przeżycia wolnego od progresji w ramieniu DVd wyznaczono w oparciu o model PFS dla KRd oraz wartość hazardu względnego progresji lub zgonu dla KRd vs DVd; prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji do czasu t w ramieniu DVd ($S(t)_{DVd}$) obliczano jako $S(t)_{DVd} = S(t)_{KRd}^{1/HR_{KRd vs DVd}}$.

W analizie podstawowej przyjęto hazard względny PFS dla KRd vs DVd w wysokości [REDACTED], wyznaczony metodą MAIC w oparciu o badania RCT III fazy *ASPIRE* i *CASTOR* (szczegóły w *SMC 2019* oraz *AKL Kyprolis 2022*). Warto zaznaczyć, że uzyskana różnica była istotna statystycznie, co uzasadnia założenie różnego rozkładu czasu przeżycia wolnego od progresji w porównywanych ramionach leczenia.

7.2.2 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) bazujące na danych z badania *ASPIRE*, do których dopasowywano następnie modele parametryczne z zastosowaniem wieloczynnikowej regresji (z uwzględnieniem następujących zmiennych objaśniających: interwencja, płeć, wyjściowy ECOG, poziom hemoglobiny, płytek krwi, klirens kreatyniny, stadium zaawansowania w momencie diagnozy, poziom $\beta 2$ mikroglobulin, oporność na wcześniejsze leczenie immunomodulujące, grupa wiekowa, czas od zastosowania ostatniego schematu leczenia, uprzednie wykonanie HSCT, liczba wcześniejszych linii leczenia).

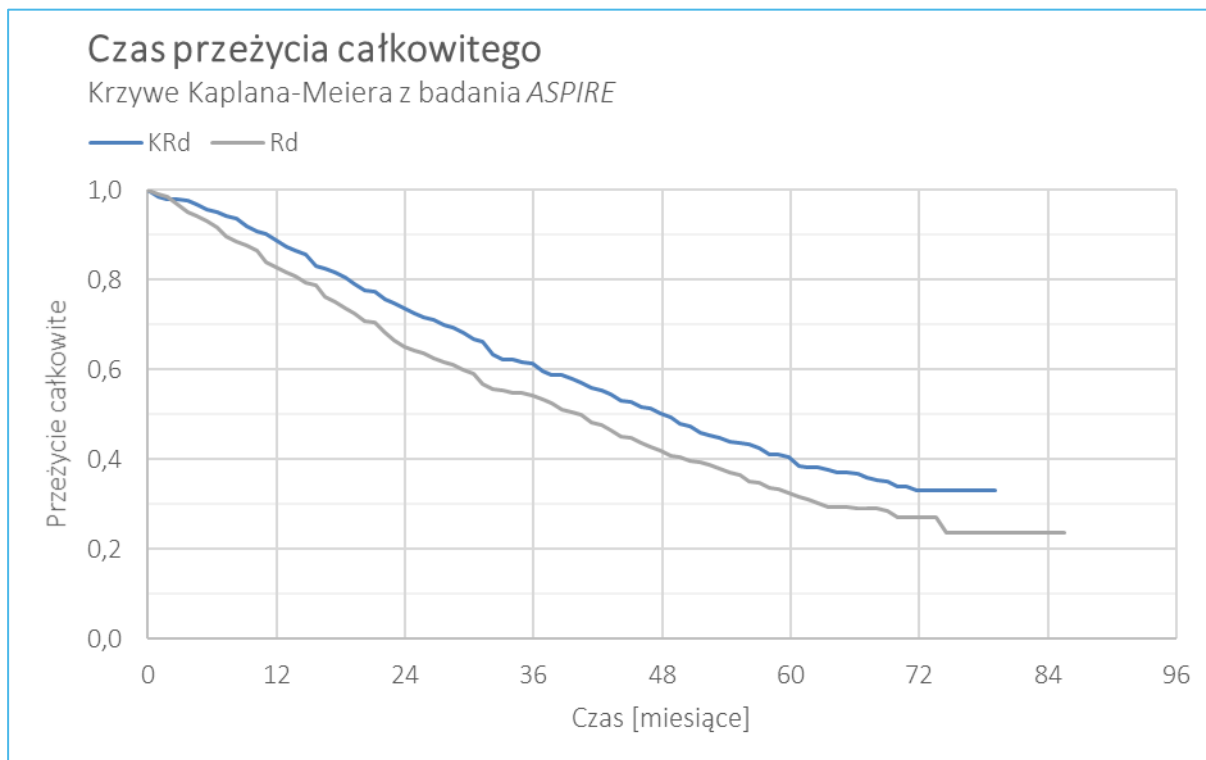
Wykres 7. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w badaniu *ASPIRE*.

Tabela 14 przedstawia jakość dopasowania testowanych modeli parametrycznych.

Tabela 14. Wskaźniki jakości dopasowania krzywych do danych dotyczących OS.

Model	AIC	BIC
Weibulla	■	■
Wykładniczy	■	■
Gompertza	■	■
Uogólniony gamma	■	■
Log-logistyczny	■	■
Log-normalny	■	■

Najlepszym dopasowaniem do danych według kryterium Akaike wykazał się **model Weibulla**; model ten wykorzystano w analizie podstawowej, natomiast inne modele testowano w ramach analizy wrażliwości.

Zgodnie z wariantem podstawowym modelu globalnego, krzywą Weibulla dopasowaną do danych OS z badania *ASPIRE* uwzględniono w horyzoncie badania RCT, natomiast przeżycie długookresowe modelowano z wykorzystaniem rzeczywistych danych z wielkich rejestrów onkologicznych: *SEER* (analiza podstawowa) oraz *MyelomaToul* (scenariusz analizy wrażliwości). Krzywą przeżycia z badania *ASPIRE*

uwzględniono do momentu, w którym liczba pacjentów *at risk* (pozostających na obserwacji OS) w badaniu przekraczała 10% wyjściowej liczebności (66 miesięcy), uznając, że przy niższej liczbie obserwowanych pacjentów dane z badania nie są wiarygodne.

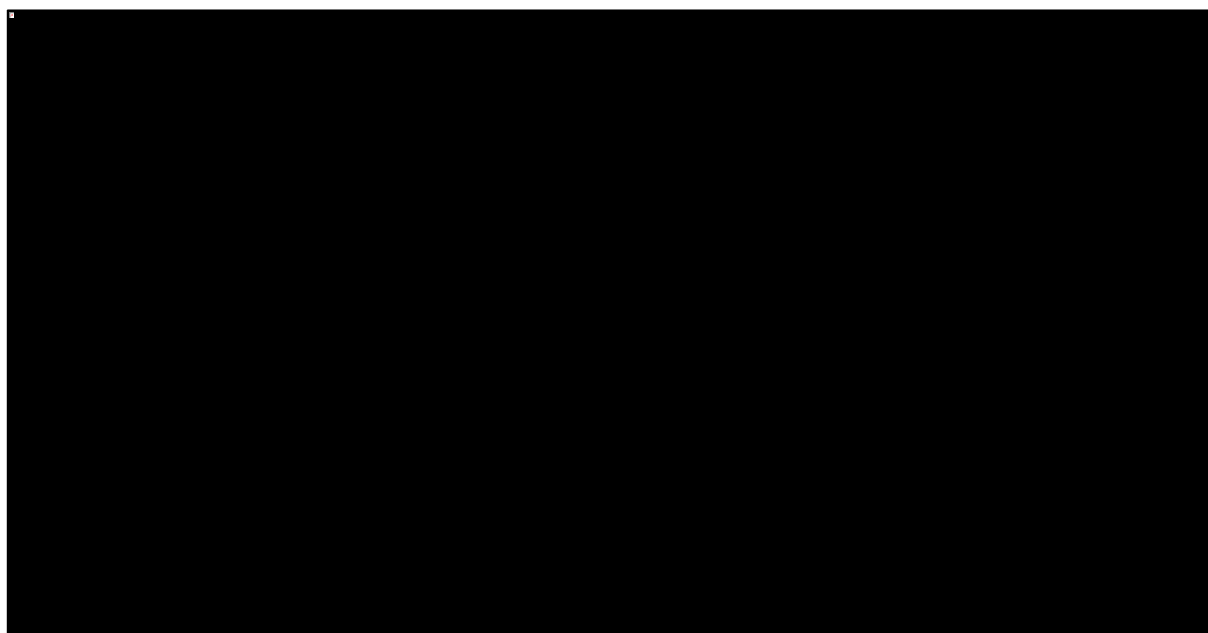
Do danych obserwacyjnych z amerykańskiego rejestru SEER (z lat 1984-2014) dopasowano parametryczny model Weibulla. Dane z rejestru dostosowano do populacji badania ASPIRE pod względem wieku, płci i czasu od rozpoznania MM. Wyniki modelu dostosowano do najbardziej aktualnej dekady celem uwzględnienia wzrostu dostępności nowych terapii i poprawy w monitorowaniu choroby.

Dane z rejestru SEER zostały wykorzystane w modelu do modelowania przeżycia całkowitego w okresie począwszy od 66 miesiąca, tj. w okresie od początku modelu do 66 miesiąca krzywa OS wyznaczona jest na podstawie dopasowanego do danych z badania ASPIRE modelu Weibulla, następnie zaś cykliczne ryzyko zgonu wyznaczone jest na podstawie dopasowanego do skorygowanych danych z rejestru modelu Weibulla.

Analogicznie, czas przeżycia w ramieniu KRd modelowano przy pomocy dopasowanego modelu parametrycznego Weibulla (w okresie do 66 miesiąca modelu), a następnie na podstawie modelu w ramieniu kontrolnym (omówionego powyżej), przy uwzględnieniu hazardu względnego KRd vs. Rd równego [REDACTED] wyznaczonego w badaniu ASPIRE (data odcięcia danych 05.12.2017).

Ostatecznie, wykorzystane w modelu krzywe przeżycia całkowitego przedstawia Wykres 8.

Wykres 8. Czas przeżycia całkowitego – modele wykorzystane w ramach analizy podstawowej.



Parametry podstawowych modeli Weibulla – dopasowanych do danych ASPIRE (do 66 mies.) oraz do danych z rejestru SEER (po 66 mies.) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Parametry podstawowych modeli parametrycznych OS (Weibulla).

Schemat leczenia	Model *	Parametr 1 <i>Shape</i>	Parametr 1 <i>Intercept</i>	Parametr 1 <i>Treatment effect</i>
KRd – do 66 mies. (na podst. ASPIRE)	██████	██████	██████	██████
Rd – do 66 mies. (na podst. ASPIRE)	██████	██████	██████	██████
Rd – po 66 mies. (na podst. SEER)	██████	██████	██████	██████

* Postać funkcji przeżycia w modelu Weibulla: $S(t) = e^{-e^{-(intercept+treatment\ effect)*shape} \cdot t^{shape}}$

Dodatkowo śmiertelność w każdym cyklu modelu ograniczono z dołu prawdopodobieństwem śmierci w populacji ogólnej wyznaczoną na podstawie tablic trwania życia z 2019 roku (*GUS 2020*). Tablice oraz przeprowadzone obliczenia przedstawiono w Załączniku 17.3 (str. 153). W ramach analizy podstawowej powyższe ograniczenie nie miało jednak wpływu na wynik obliczeń, gdyż modelowane ryzyko zgonu w każdym z cykli przekraczało ryzyko zgonu w populacji ogólnej.

W analizie wrażliwości przetestowano ponadto alternatywne podejście do ekstrapolacji krzywej poza horyzont obserwacji w badaniu ASPIRE, polegające na wykorzystaniu danych z francuskiego rejestru zachorowań na szpiczaka plazmocytowego *MyelomaToul*, szczegółowo omówionego w załączniku 17.3.

Krzywą przeżycia całkowitego w ramieniu DVd wyznaczono w oparciu o krzywą OS dla KRd oraz wartość hazardu względnego zgonu dla KRd vs DVd; prawdopodobieństwo przeżycia do czasu t w ramieniu DVd ($S(t)_{DVd}$) obliczano jako $S(t)_{DVd} = S(t)_{KRd}^{1/HR_{KRd\ vs\ DVd}}$.

W analizie rozważono następujące warianty względnego efektu (HR) ocenianej interwencji w zakresie OS (KRd vs DVd):

- HR = 1, tj. założenie jednakowego czasu przeżycia w ramionach KRd i DVd
- HR = ██████, wyznaczony modelem metaregresji wiążącym hazardy względne PFS i OS poprzez formułę $HR_{OS} = e^{0,41 \cdot \ln(HR_{PFS})}$; w oszacowaniu przyjęto HR dla PFS w wysokości ██████ na podstawie analizy MAIC (zob. Rozdział 7.2.1); szczegółowe omówienie modelu metaregresji przedstawiono w dokumencie *SMC 2019*
- HR = ██████, pochodzący z analizy MAIC opartej na badaniach RCT III fazy ASPIRE i CASTOR.

W analizie podstawowej przyjęto brak różnic w przeżyciu całkowitym między KRd i DVd (tj. HR=1), co jest uzasadnione brakiem istotnej statystycznie różnicy w zakresie OS w analizie MAIC ([REDACTED] [REDACTED]). Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na brak dojrzałych danych OS dla DVd, analiza MAIC dla OS nie miała odpowiedniej mocy do wykazania różnic między grupami i cechowała się ograniczoną wiarygodnością. W związku z powyższym, założenie analizy podstawowej należy uznać za konserwatywne.

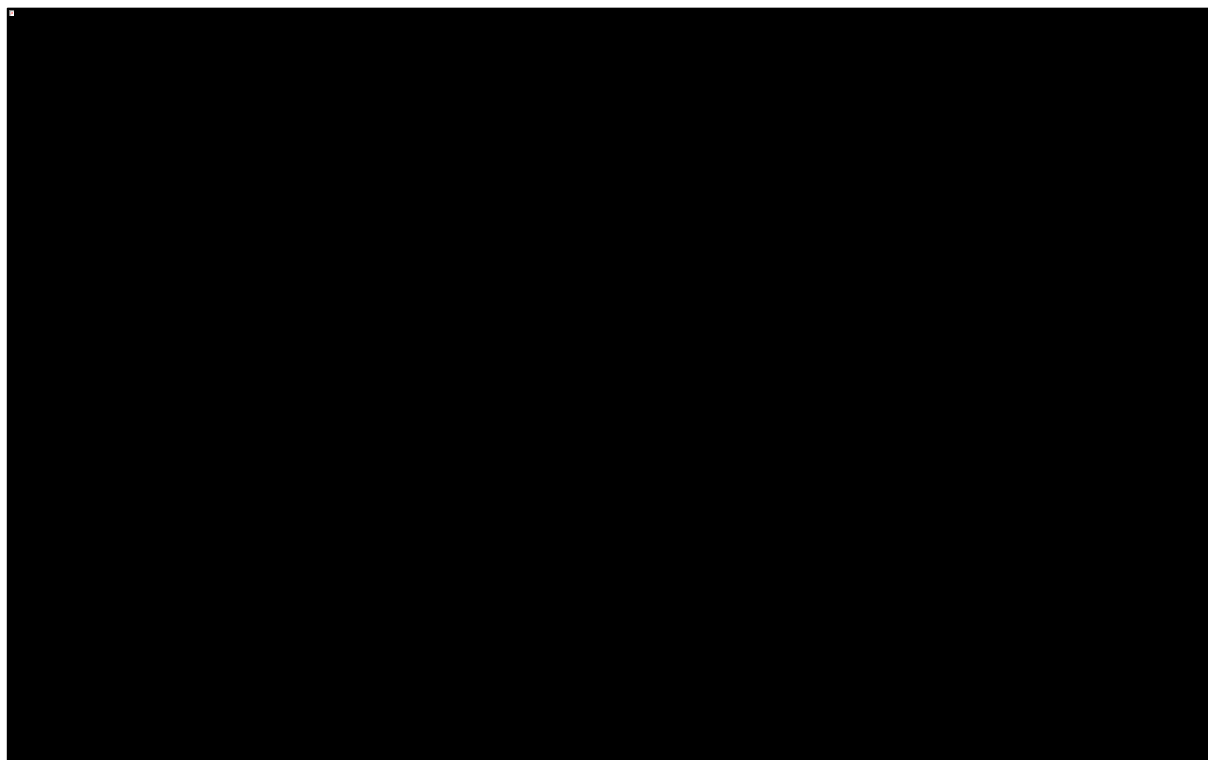
7.3 Czas trwania leczenia

Pacjenci mogą przerywać leczenie z powodu progresji choroby, wystąpienia zdarzeń niepożądanych bądź też z innych powodów (np. ze względu na wycofanie zgody na leczenie). Przerwanie leczenia nie było w trakcie badania *ASPIRE* uznawane za zdarzenie prowadzące do cenzurowania (kontynuowano jego obserwację aż do momentu zgonu albo zakończenia badania).

Czas trwania leczenia modelowano oddzielnie dla każdego komponentu leczenia, uwzględniając tym samym fakt, że pacjent może np. przerwać przyjmowanie karfilzomibu i kontynuować leczenie schematem Rd.

Do krzywych Kaplana-Meiera dotyczących czasu do przerwania leczenia (TTD, z ang. *Time to Treatment Discontinuation*) z analizy śródkresowej (punkt odcięcia danych 14.06.2014) dopasowano modele parametryczne. W analizie ekonomicznej zdecydowano się wykorzystywać dla wszystkich komponentów najprostszy jednoparametrowy **model wykładniczy**, kierując się między innymi stabilnością otrzymanych w ten sposób oszacowań oraz analogicznym przebiegiem ryzyka przerwania leczenia wynikającym z modelowania przy pomocy krzywej wykładniczej dla wszystkich stosowanych substancji czynnych. Warto przy tym zaznaczyć, że suma ΔAIC i ΔBIC dla wszystkich modeli była najniższa właśnie w przypadku modelu wykładniczego (zob. załączony model ekonomiczny).

Kolejny wykres przedstawia wykorzystywane w analizie krzywe czasu trwania leczenia.

Wykres 9. Krzywe czasu trwania leczenia dopasowane do danych z badania *ASPIRE*.

W przypadku karfilzomibu uwzględniono maksymalny czas trwania leczenia równy 18 cykli.

Analogicznie jak dla pozostałych interwencji (KRd i Rd), w ramieniu DVd przyjęto wykładniczy rozkład czasu leczenia. Ze względu na brak dostępu do estymatora K-M z badania RCT dla schematu DVd (*CASTOR*), hazard zakończenia leczenia wyznaczono w ten sposób, by mediana TTOT w przyjętym modelu wykładniczym była równa publikowanej medianie czasu stosowania daratumumabu w badaniu *CASTOR* (13,4 mies.; *Mateos 2020*).

Parametry podstawowych modeli wykładniczych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Parametry podstawowego modelu parametrycznego TTD (wykładniczy).

Schemat leczenia	Substancja czynna	Model *	Parametr 1 <i>Intercept</i>
KRd	Karfilzomib	████████	████████
	Lenalidomid	████████	████████
	Deksametazon	████████	████████
Rd	Lenalidomid	████████	████████
	Deksametazon	████████	████████
DVd	Daratumumab; bortezomib; deksametazon	████████	

* Postać funkcji przeżycia w modelu wykładniczym: $S(t) = e^{-e^{-Intercept \cdot t}}$

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

W modelu zastosowano ponadto ograniczenia czasu stosowania niektórych leków, zgodnie z zapisami programu lekowego (max. 18 cykli karfilzomibu w schemacie KRd, max. 8 cykli bortezomibu i deksametazonu w schemacie DVd).

7.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia III lub wyższym. Wyłączono przy tym zdarzenia, które wystąpiły u mniej niż 2% pacjentów (tzn. dane zdarzenie niepożądane zostały uwzględnione w analizie, jeżeli w ramieniu którejkolwiek z ocenianej interwencji wystąpiło u co najmniej 2% pacjentów). Częstości występowania zdarzeń niepożądanych wyznaczono na podstawie danych badania *ASPIRE* udostępnionych przez Wnioskodawcę wraz z modelem globalnym (dane niepublikowane).

Częstość występowania AEs przeliczono na cykliczne prawdopodobieństwo, korzystając z informacji o średnim długości trwania leczenia w badaniu: 20,26 miesięcy w ramieniu KRd oraz 16,26 miesięcy w ramieniu Rd.

Tabela 17. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Kod ICD-10	Częstość występowania w stopniu nasilenia ≥ 3		Prawdopodobieństwo wystąpienia w przeliczeniu na cykl modelu	
		KRd	Rd	KRd	Rd
Choroby układu krwiotwórczego					
Neutropenia	D70	■	■	■	■
Anemia	D64.9	■	■	■	■
Trombocytopenia	D69.1	■	■	■	■
Leukopenia	D70	■	■	■	■
Gorączka neutropeniczna	D70	■	■	■	■
Limfopenia	D72.8	■	■	■	■
Choroby układu oddechowego					
Zatorowość płucna	I26	■	■	■	■
Choroby ogólne					
Zmęczenie	R53	■	■	■	■
Astenia	R53	■	■	■	■
Choroby metaboliczne					
Hiperglikemia	R73.9	■	■	■	■
Infekcje wirusowe lub bakteryjne					
Zapalenie płuc	J10-J18	■	■	■	■

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przypisano koszty jego wystąpienia (zob. Rozdział 9.5, str. 82), związane z dodatkowym leczeniem i opieką nad pacjentem. Wystąpienie zdarzenia niepożądanego wiąże się także z naliczeniem pacjentowi obniżenia wartości użyteczności zdrowia (zob. Rozdział 8.4, str. 67).

Częstość zdarzeń niepożądanych w ramieniu DVd przyjęto na poziomie Rd, co stanowi założenie upraszczające, jednak – biorąc pod uwagę wysokie koszty leków z programu B.54 – nieistotne dla oszacowania inkrementalnych kosztów leczenia.

8 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- Okres wolny od progresji choroby,
- Okres po wystąpieniu progresji choroby,
- Zgon.

Dodatkowo w modelu uwzględniono również obniżenie użyteczności (z ang. *disutility*) związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

8.1 Przegląd systematyczny użyteczności

8.1.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na przewlekłą niewydolność serca, wykonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021*) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

8.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* w pierwszej kolejności poszukiwano przeglądu systematycznego wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. Warunkiem wykorzystania zidentyfikowanego przeglądu systematycznego jako źródła danych o wartościach użyteczności są brak wątpliwości metodologicznych co do systematyczności wyszukiwania, aktualność (do 5 lat od momentu publikacji) oraz uwzględniania użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu **8 czerwca 2022 r.** w bazie informacji medycznych *MEDLINE* (poprzez Pubmed) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Zastosowano ograniczenia dotyczące daty publikacji (ograniczając publikacje do opublikowanych w ostatnich 5 latach) oraz rodzaju badania (poszukiwano wyłącznie przeglądów systematycznych). Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 18. Kryteria włączenia i wyłączenia przeglądu użyteczności dotyczącego użyteczności stanów zdrowia w rrMM.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Rodzaj badania	Przeгляд systematyczny użyteczności zawierający użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu	Inny rodzaj badania
Populacja	Chorzy na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, którzy przyjęli wcześniej co najmniej jedną linię leczenia	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Wyniki	Użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych modelu (np. podział na okres wolny od progresji i po progresji choroby)	Brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających co najmniej jednemu z wyróżnionych stanów modelu
Metoda pomiaru	Kwestionariusz standardowo wykorzystywany do określania użyteczności stanów zdrowia (EQ-5D, SF-6D, HUI-3, 15D), w uzasadnionym przypadku, np. braku odnalezienia użyteczności mierzonych jednym z zdefiniowanych powyżej kwestionariuszu, można rozszerzyć wyszukiwanie o alternatywne metody pomiaru	Inna metoda pomiaru niż wymieniona w kryteriach włączenia
Język	Angielski lub polski	Inny język niż określony w kryteriach włączenia
Data publikacji	Ostatnie 5 lat licząc od dnia wyszukiwania	Inna data niż określona w kryteriach włączenia

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej *Medline (Pubmed)* zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminu użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (Medline przez Pu-bMed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	“multiple myeloma”	57 359
2	“utility”	238 474
3	#1 AND #2	599
4	zawężenie wyników wyszukiwania do przeglądów systematycznych	11
5	zawężenie wyników wyszukiwania do ostatnich 5 lat	7

W ramach przeglądu uzyskano 7 trafień, które poddano dalszej analizie na poziomie tytułów i streszczeń.

Spośród odnalezionych publikacji dwie zostały zidentyfikowane jako przeglądy systematyczne, dotyczące użyteczności stanów zdrowia: *Golicki 2020* oraz *Hatswell 2018*. Powodami wykluczenia pozostałych pięciu wyników były rodzaj badania inny niż przyjęty w kryteriach wyszukiwania oraz punkty końcowe. Ostatecznie do analizy włączono publikację *Golicki 2020*, jako że dotyczy ona nowszego z odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w ramach wskazania rrMM.

Publikacja *Golicki 2020* dotyczyła przeglądu systematycznego, w którym skupiono się stworzeniu katalogu użyteczności stanów zdrowia w oparciu o wyniki oceny na podstawie kwestionariuszy EQ-5D, u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego (w tym m.in. chorych na szpiczaka plazmocytoowego). Autorzy przeprowadzili wyszukiwanie w bazach informacji medycznej *MEDLINE*, *EMBASE* oraz *Cochrane Library*, a także w bazie *euroqol.org*, we wrześniu 2018 roku. Wyszukiwano badań klinicznych, zawierających ocenę użyteczności stanów zdrowia w oparciu o kwestionariusze EQ-5D-3L, EQ-5D-5L i EQ-5D-Y, oraz danych z badań rzeczywistej praktyki klinicznej. W przypadku chorych na szpiczaka plazmocytoowego, autorzy włączyli łącznie 18 publikacji. Spośród tych dokumentów wykluczono łącznie 8 publikacji oceniających nowo zdiagnozowanych chorych na etapie pierwszej linii leczenia (*Abonour 2018*, *Delea 2012*, *Delforge 2015*, *Kharroubi 2015*, *Rowen 2012*, *Segeren 2002*, *van Agthoven 2004*, *Young 2015*) oraz jedną publikację, w której dokonano oceny jakości życia chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, jednak autorzy przedstawili wyniki tylko dla zmian wartości użyteczności stanów zdrowia, natomiast nie zawarto informacji odnośnie wartości wyjściowych i końcowych (*Song 2015*).

Wobec powyższego, do dalszego etapu włączono 9 publikacji, zawierających wyniki użyteczności chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Szczegóły włączonych do analizy badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 20. Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w przeglądzie systematycznym *Golicki 2020*.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Średnia wartość użyteczności
<i>Acaster 2013</i>	Badanie kwestionariuszowe, dotyczące oceny wpływu czasu pomiędzy liniami leczenia (<i>treatment-free interval</i>) na jakość życia pacjentów	Pacjenci chorzy na MM, N = 370 ^{1,2} : <ul style="list-style-type: none"> ▪ w trakcie leczenia 2. linii, n = 59 ▪ od drugiej remisji choroby, n = 122 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w trakcie terapii 2. linii: 0,67 (SD: 0,25) ▪ od drugiej remisji choroby : 0,63 (SD: 0,29)
<i>Blijlevens 2013</i>	Badanie RCT, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo paliferminy w leczeniu chorych z MM	Chorzy na MM u których przeprowadzono ASCT, otrzymujący paliferminę przed i po leczeniu HDM, N = 281: <ul style="list-style-type: none"> ▪ palifermina przed i po HDM, n = 115 ▪ palifermina przed HDM, n = 109 ▪ placebo, n = 57 	<p style="text-align: center;"><u>Ocena wyjściowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ palifermina przed i po HDM: 0,73 ▪ palifermina przed HDM: 0,77 ▪ placebo: 0,74 <p style="text-align: center;"><u>Ocena po 7 dniach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ palifermina przed i po HDM: 0,60 ▪ palifermina przed HDM: 0,62 ▪ placebo: 0,64 <p style="text-align: center;"><u>Ocena po 31 dniach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ palifermina przed i po HDM: 0,73 ▪ palifermina przed HDM: 0,77 ▪ placebo: 0,74
<i>Butler 2015</i>	Badanie przekrojowe (<i>cross-sectional study</i>), mające na celu porównanie wyników klinicznych i radiologicznych pacjentów z patologicznymi złamaniami kości, powiązanymi z MM	Chorzy na MM, N = 98: <ul style="list-style-type: none"> ▪ u których doszło do złamania kręgosłupa w odcinku piersiowym i współistniejącego patologicznego złamania mostka (SF), n = 15, ▪ u których stwierdzono złamania kręgosłupa w odcinku piersiowym, bez współistniejącego złamania mostka (NSF), n = 83 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SF: 0.24 (SD: 0.13) ▪ NSF: 0.48 (SD: 0.23)
<i>Malhotra 2016</i>	Retrospektywne badanie kohortowe, mające na celu porównanie wyników klinicznych i radiologicznych pacjentów z patologicznymi złamaniami kości, powiązanymi z MM	Chorzy na MM, u których raportowano złamania kręgosłupa, N = 183 (w tym 25,7% pacjentów z chorobą nawrotową oraz 74,3% chorych nowodiagnostowanych), poddani 6-tyg. leczeniu złamań kręgosłupa (BKP vs TLSO)	Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (zob. Tabela 21)
<i>Mendoza 2017</i>	Analiza wtórna korelacji bólu związanego z chorobą nowotworową (ocenianego w oparciu o formularz BPI) a jakością życia (ocenianą za pomocą kwestionariusza EQ-5D) w oparciu o wyniki 3 badań RCT	Pacjenci z zaawansowaną chorobą nowotworową z przerzutami do kości (w tym chorych na szpiczaka plazmocytozowego), którzy otrzymywali dodatkowe leczenie denosumabem lub kwasem zoledronowym, n = 168	Ocena wyjściowa wśród chorych na MM: 0,57 (SD: 0,31)

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Średnia wartość użyteczności
Proskorovsky 2014	Badanie przekrojowe (<i>cross-sectional study</i>), mapowanie oceny HRQoL w oparciu o kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-MY20 na wyniki oceny użyteczności EQ-5D	Chorzy na MM; przedstawiono wyniki w populacji ogólnej (N = 154); oraz w grupach z uwzględnieniem intensywności terapii: <ul style="list-style-type: none"> ■ bezobjawowi, n = 17 ■ objawy łagodne, n = 48 ■ objawy umiarkowane, n = 50 ■ objawy poważne, n = 39 	<p><u>Populacja ogólna</u>: 0,7 (SD: 0,3)</p> <p><u>Wyniki w grupach względem intensywności objawów MM</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ bezobjawowi: 0,923 ■ objawy łagodne: 0,806 ■ objawy umiarkowane: 0,675 ■ objawy poważne: 0,501
Ramsenthaler 2016	Badanie przekrojowe (<i>cross-sectional study</i>), oceniające częstość występowania i nasilenie typowych objawów oraz jakość życia pacjentów chorych na MM, w zależności od zaawansowania choroby	Chorzy na MM; przedstawiono wyniki w populacji ogólnej (N = 550) oraz z wyróżnieniem stopnia zaawansowania choroby. <ul style="list-style-type: none"> ■ choroba oporna/nawrotowa (okres po progresji, leczenie 2. linii; n = 184) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ choroba oporna/nawrotowa (okres po progresji): 0,59 (SD: 0,29)
Uyl-de Groot 2005	Prospektywne, długoterminowe badanie kwestionariuszowe, oceniające jakość życia pacjentów poddanych powtórzeniu przeszczepienia komórek macierzystych	Pacjenci chorzy na MM, u których zaplanowano tandemowy PSCT	Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (zob. Tabela 22)
Weisel 2015	Ocena jakości życia chorych z rrMM, włączonych do badania RCT MM-003	Chorzy na rrMM, otrzymujący wcześniej co najmniej dwie linie leczenia bortezomibem i lenalidomidem, u których zastosowano terapię ³ (N = 433): <ul style="list-style-type: none"> ■ pomalidomidem w skojarzeniu z niską dawką deksametazonu (POM+LoD; n = 289) ■ wysoką dawką deksametazonu (HiD; n = 144) 	<p>ocena wyjściowa[^]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ POM+LoD: 0,63 ■ HiD: 0,568 <p>najlepszy wynik uzyskany w okresie przed progresją[^]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ POM+LoD: 0,742 ■ HiD: 0,61 <p>ocena po progresji choroby[^]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ POM+LoD: 0,5 ■ HiD: 0,5

[^] wyniki odczytano z wykresu;

1 leczenie 1. linii definiowano jako pierwszą terapię otrzymaną w leczeniu MM oraz przyjęcie innej dodatkowej terapii w przypadku konieczności zmiany leczenia, wynikającego z reakcji niepożądanych lub braku odpowiedzi na pierwszy podany preparat;

2 na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono jedynie wyniki dla terapii 2. linii;

3 podane liczby dotyczą pacjentów w populacji ITT, którzy zostali włączeni do oceny jakości życia;

HDM – terapia dużymi dawkami melfalanu (z ang. *high-dose melphalan*);

ASCT – autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*);

OM – zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (z ang. *oral mucositis*);

SF – złamanie mostka (z ang. *sternal fracture*);

NSF – brak złamania mostka (z ang. *no sternal fracture*);

BKP – kyfoplastyka balonowa (z ang. *balloon kyphoplasty*);

TLSO – orteza piersiowo-lędźwiowo-krzyżowa (z ang. *thoraco-lumbar-sacral orthosis*);

PSCT – przeszczep komórek macierzystych z krwi obwodowej (z ang. *peripheral stem cell transplantation*); w przypadku tandemowego przeszczepienia komórek rozumiane jako drugi przeprowadzony przeszczep;

VAD/VAMP – chemioterapia winkrystyną, adriamycyną i deksametazonem lub winkrystyną, adriamycyną i metyloprednizonem.

Tabela 21. Wyniki odnalezione w publikacji Malhotra 2016.

	Populacja ogólna, N = 183	BKP, n = 84	TLSO, n = 94
ocena wyjściowa	0,435 (SD: 0,201)	0,442 (SD: 0,220)	0,463 (SD: 0,230)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

	Populacja ogólna, N = 183	BKP, n = 84	TLSO, n = 94
ocena po leczeniu (ogółem)	0,548 (SD: 0,219; Δ: 0,107)	0,593 (SD: 0,192; Δ: 0,144)	0,480 (SD: 0,240)
ocena w ciągu 195 dni	-	n = 37 Δ: 0,171	n = 48 Δ: 0,118
ocena po 195 dniach	-	n = 47 Δ: 0,122	n = 46 Δ: -0,016

Tabela 22. Wyniki odnalezione w publikacji *Uyl-de Groot 2005*.

Punkt pomiarowy	Opis punktu pomiarowego	Liczba pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusze	Wynik oceny użyteczności stanu zdrowia	Zmiana od wartości wyjściowej
wyniki pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz oceny w danym punkcie pomiarowym				
1	2 tygodnie po zakończeniu chemioterapii (VAD/VAMP) ¹	25	0,52 (SD: 0,33)	-
2	po leczeniu HDM po chemioterapii, wypisanie pacjenta ze szpitala	22	0,55*	0,03
3	miesiąc po wypisie ze szpitala po terapii HDM:	24	0,66*	0,14
4	leczenie HDM po chemioterapii, przyjęcie do szpitala w celu przeprowadzenia PSCT	15	0,66*	0,14
5	po przeprowadzeniu PSCT, wypisanie pacjenta ze szpitala	14	0,38*	-0,14
6	6 miesięcy od wypisu ze szpitala po PSCT:	15	0,64*	0,12
7	12 miesięcy od wypisu ze szpitala po PSCT:	12	0,69*	0,17
wyniki pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz oceny w punkcie początkowym oraz po 12 miesiącach				
-	ocena wyjściowa pacjentów po PSCT, którzy byli poddani 12-miesięcznej obserwacji	12	0,60 (SD: 0,33)	-
-	ocena pacjentów po PSCT, po 12 miesiącach obserwacji	12	0,77 (SD: 0,13)	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 większość pacjentów rozpoczęła leczenie w różnych lokalnych szpitalach, w związku z czym przeprowadzenie badania kwestionariuszowego przed rozpoczęciem terapii było zbyt skomplikowane;

PSCT – przeszczep komórek macierzystych z krwi obwodowej (z ang. *peripheral stem cell transplantation*); w przypadku tandemowego przeszczepienia komórek rozumiane jako drugi przeprowadzony przeszczep;

VAD/VAMP – chemioterapia winkrystyną, adriamycyną i deksametazonem lub winkrystyną, adriamycyną i metyloprednizonem.

Przedstawione w powyższym zestawieniu dokumenty pozwalają jedynie na przybliżone określenie zakresów użyteczności w zdefiniowanych w modelu stanach zdrowotnych.

W publikacji *Acaster 2013* przedstawiono badanie kwestionariuszowe chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, z wyszczególnieniem stopnia zaawansowania choroby. Wśród opublikowanych wyników odnaleziono dwa zbliżone do stanów zdrowotnych przyjętych w modelu:

- Stan zdrowotny, w którym zastosowano leczenie drugiej linii u chorych, u których stwierdzono remisję po zakończonym leczeniu pierwszej linii,
- Stan zdrowotny, w którym raportowano ocenę od drugiej remisji choroby.

Analiza *Ramsenthaler 2016* była badaniem przekrojowym (*cross-sectional study*), oceniającym częstość występowania i nasilenie typowych objawów oraz jakość życia pacjentów chorych na MM w zależności od zaawansowania choroby. W publikacji odnaleziono wynik dla stanu zdrowia zgodnego ze stanem uwzględnionym w modelu ekonomicznym – stanem przed progresją choroby (stabilizacja choroby, w trakcie stosowania leczenia 2. linii).

Analiza *Weisel 2015* zawierała ocenę jakości życia chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (populacja wielośrodowego badania RCT *MM-003*, publikacja główna *Miguel 2013*). Do badania włączani byli dorośli chorzy na szpiczaka plazmocytowego, z u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia bortezomibem i lenalidomidem w terapii skojarzonej lub w osobnych preparatach. Autorzy przedstawili w formie wykresów wyniki dla stanów zdrowotnych zgodnych ze stanami uwzględnionymi w modelu ekonomicznym: stanem przed progresją choroby oraz stanem po progresji choroby. Dodatkowo odnaleziono wyniki oceny przeprowadzonej w trakcie badania, przedstawiającej najlepsze wyniki użyteczności związanych ze stanem zdrowia przed progresją choroby.

8.2 Ocena jakości życia w badaniu *ASPIRE*

Wraz z globalnym modelem ekonomicznym autorom analizy przekazane zostały również wartości użyteczności wyznaczone na podstawie oceny jakości życia w badaniu *ASPIRE*. W badaniu nie przeprowadzono oceny jakości życia przy wykorzystaniu generycznych instrumentów oceny, takich jak przykładowo kwestionariusz EQ-5D. Zamiast tego wykorzystano dwa specyficzne dla jednostki chorobowej kwestionariusze: EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-MY20. Wyników przeprowadzonej przy ich pomocy oceny nie można bezpośrednio wykorzystać w analizie ekonomicznej, można natomiast przy pomocy mapowania przekształcić odpowiedzi udzielone pacjentów na kwestionariusz EQ-5D, który z kolei może posłużyć do wyznaczenia wartości użyteczności zdrowia. Za najbardziej odpowiedni algorytm mapowania uznano przedstawiony w publikacji *Proskorovsky 2014*, gdyż bazuje on na danych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w Europie, czyli populacji zbliżonej do rozważanej.

Ponieważ zaobserwowano pewne różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów oraz podstawowej wartości użyteczności pomiędzy ramionami badania *ASPIRE*, zmapowane wyniki użyteczności stanów zdrowia według kwestionariusza EQ-5D zostały przeanalizowane przy użyciu modelu regresji liniowej dla powtarzanych pomiarów. Jako wynik analizy statystycznej ustalono zmianę względem podstawowej użyteczności w momencie włączenia do badania. Za zmienne objaśniające przyjęto otrzymane leczenie, charakterystyki wyjściowe pacjenta oraz progresję choroby.

Model regresji utworzono w dwóch etapach. W pierwszym etapie każdy potencjalny predyktor oceniano w modelu jednowymiarowym, aby określić, czy był on powiązany z wynikiem (wartość $p < 0,2$). W drugim kroku uznane za istotne na poprzednim etapie predyktory połączono w model wielowymiarowy, który poddano stopniowej selekcji wstecznej w celu usunięcia zmiennych, które stały się nieistotne (wartość $p < 0,1$). W analizie oceniono wszystkie dostępne charakterystyki wyjściowe pacjentów, w tym początkową wartość użyteczności, czas pomiaru użyteczności, interakcję czas-leczenie, wyjściowe dane demograficzne, wskaźniki funkcji narządów i chorób współistniejących, a także charakterystykę choroby oraz historię leczenia. Analogiczne podejście do przygotowania modelu regresji było już wcześniej stosowane i zaakceptowane przez agencję NICE w ocenach technologii medycznych dla karfilzomib (*NICE TA657*). Współczynniki regresji modelu użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Model regresji liniowej wartości użyteczności opracowany na podstawie wyników oceny jakości życia w badaniu *ASPIRE*.

Zmienna objaśniająca	Wartość użyteczności	Błąd standardowy	p-wartość
Stała	0,467	0,042	0,000
Ramię leczenia KRd (vs. Rd)	0,016	0,009	0,075
Progresja choroby	-0,047	0,008	0,000
Wartość początkowa użyteczności	-0,403	0,025	0,000
Wiek pacjenta	-0,001	0,001	0,010
Stan według ECOG: 1	-0,032	0,010	0,001
Stan według ECOG: 2	-0,044	0,019	0,020
Liczba neutrofilów $\geq 1.5 \times 10^9/L$	-0,033	0,016	0,036
Kategoria pomiaru choroby: Wyłącznie SPEP	-0,025	0,013	0,050
Kategoria pomiaru choroby: Wyłącznie UPEP	0,009	0,020	0,637
Liczba wcześniejszych terapii: ≥ 2	-0,031	0,009	0,001

SPEP – Elektroforeza białek surowicy (z ang. *Serum Protein Electrophoresis*)

UPEP – Elektroforeza białek moczu (z ang. *Urine Protein Electrophoresis*)

Średnia zmiana wartości użyteczności po rozpoczęciu leczenia KRd: 0,015 (SE = 0,026)

Po uwzględnieniu wpływu różnic w charakterystykach wyjściowych pacjenci otrzymujący karfilzomib w badaniu uzyskali statystycznie istotną wyższą poprawę wartości w stosunku do zaobserwowanej u pacjentów w ramieniu kontrolnym ($p < 0,1$). Różnicę tą można wytłumaczyć poprzez uzyskanie w ramieniu rozważanej interwencji głębszych oraz dłużej trwających odpowiedzi na leczenie: 32% vs. 9% całkowitych odpowiedzi, 70% vs. 40% bardzo dobrych odpowiedzi częściowych (lub lepszych), natomiast mediana czasu odpowiedzi wyniosła 28,6 miesięcy w ramieniu KRd i 21,2 miesiące w ramieniu Rd (Stewart 2014). Dodatkowo, pomimo tego, że w badaniu zaobserwowano nieznacznie więcej zdarzeń niepożądanych w ramieniu KRd, wyniki oceny jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wskazywały na znaczącą poprawę jakości życia względem pacjentów w ramieniu kontrolnym (Stewart 2016).

Nie zaobserwowano natomiast, aby czas pomiaru miał istotny wpływ na wartość użyteczności – sugeruje to, że użyteczność stanu zdrowia pozostaje w przybliżeniu stała przez cały okres począwszy od rozpoczęcia leczenia.

Wartości użyteczności oszacowane na podstawie oceny jakości życia w badaniu *ASPIRE* przedstawia kolejna tabela.

Tabela 24. Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie oceny jakości życia w badaniu *ASPIRE*.

Stan zdrowotny	Wartość w ramieniu KRd	Wartość w ramieniu Rd	Komentarz
Przed progresją (cykle 1-2)		0,738	Użyteczność początkowa w badaniu <i>ASPIRE</i>
Przed progresją (cykle 3+)	0,753	0,736	KRd: wartość początkowa + średnia poprawa (0,0145); Rd: wartość początkowa + średnia poprawa (0,0145) – różnica pomiędzy ramionami (0,016)
Przed progresją – po zakończeniu leczenia			Nie różnicowano wartości w stanach w trakcie oraz po zakończeniu leczenia.
Po progresji – w trakcie leczenia kolejnej linii		0,690	Użyteczność w ramieniu Rd w stanie przed progresją minus obniżenie związane z progresją choroby (0,047).
Po progresji – w trakcie terapii BSC			Nie różnicowano użyteczności pomiędzy ramionami oraz ze względu na rodzaj otrzymywanego leczenia po progresji.

8.3 Użyteczności przyjęte w modelu

Preferowanym przez AOTMiT instrumentem pomiaru użyteczności stanów zdrowia u dorosłych jest kwestionariusz EQ-5D (AOTMiT 2016).

W analizie podstawowej, użyteczność dla stanu wolnego od progresji choroby zaczerpnięto z analizy *van Agthoven 2004* (wartość referencyjna równa 0,81). Dla stanu po progresji przyjęto wartość 0,742, oszacowaną poprzez odjęcie od wartości referencyjnej średniej zmiany użyteczności po wystąpieniu progresji choroby, przyjętą w ramionach Kd i Rd w analogicznym do wnioskowanego wskazaniu rrMM w ramach analizy *AWA Kyprolis 2020*. Zgodnie ze standardową praktyką użyteczności przyjęto, że użyteczność w stanie zgonu jest równa zero (Tabela 25).

Tabela 25. Użyteczności stanów zdrowia w modelu – analiza podstawowa.

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	Źródło
Okres wolny od progresji choroby (PFS)	0,810	<i>van Agthoven 2004</i>
Okres po wystąpieniu progresji choroby	0,742	<i>AWA Kyprolis 2020</i>
Zgon	0	standardowe założenie

W ramach analizy wrażliwości testowano zestaw użyteczności wyznaczony w oparciu o ocenę HRQoL (mapowanie na EQ-5D) w badaniu *ASPIRE* (zob. Rozdział 8.2).

8.4 Obniżenie użyteczności związane z AEs

W modelu uwzględniono także obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (AEs, z ang. *Adverse Events*). Częstotliwość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu natężenia 3. lub 4. w badaniu *ASPIRE* przedstawiono w Rozdziale 7.4 (str. 55). Dla wszystkich zdarzeń oszacowano obniżenie użyteczności stanu zdrowia, jakie przeciętnie generuje jego wystąpienie, wykorzystując w tym celu średnią wartość zmiany użyteczności w trakcie jego trwania oraz oszacowany czas, w którym pacjent odczuwa skutki danego zdarzenia.

W poniższej tabeli przedstawiono wartość obniżenia użyteczności związana z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla terapii schematem KRd bądź Rd. Przyjęte wartości są zgodne z założeniami ocenianych przez brytyjską agencję NICE analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania pomalidomidu oraz schematu DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) w leczeniu zaawansowanego szpiczaka plazmocytoowego (*NICE TA427*, *NICE TA573*).

Tabela 26. Wartości obniżenia użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Czas trwania	Obniżenie użyteczności w przeliczeniu na pojedyncze wystąpienie zdarzenia niepożądane
Neutropenia	-0,145	13,2 dni	-0,005

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Czas trwania	Obniżenie użyteczności w przeliczeniu na pojedyncze wystąpienie zdarzenia niepożądanego
Anemia	-0,310	10,7 dni	-0,009
Trombocytopenia	-0,310	14,1 dni	-0,012
Leukopenia	0,000	14,7 dni	0,000
Gorączka neutropeniczna	-0,150	9,4 dni	-0,004
Limfopenia	-0,065	15,5 dni	-0,003
Zatorowość płucna	-0,063	21,0 dni	-0,004
Zmęczenie	-0,115	14,6 dni	-0,005
Astenia	-0,115	22,0 dni	-0,007
Hiperglikemia	0,000	11,4 dni	0,000
Zapalenie płuc	-0,190	12,0 dni	-0,006

Łączne cykliczne obniżenie użyteczności naliczane w trakcie pozostawiania pacjenta na leczeniu obliczono jako iloraz częstości występowania zdarzeń (zob. Tabela 17, str. 56) oraz oszacowanych powyżej wartości obniżenia w przeliczeniu na pojedyncze wystąpienie zdarzenia. Ostateczne wartości dla poszczególnych ramion przedstawia kolejna tabela.

Tabela 27. Cykliczne obniżenie użyteczności wynikające z występowania zdarzeń niepożądanych.

Ramię leczenia	Cykliczne obniżenie użyteczności związane z AEs
KRd	-0,000225
Rd	-0,000227

W okresie po przerwaniu leczenia nie naliczano obniżenia użyteczności związanego z AEs. Przyjęto również upraszczające założenie, polegające na braku naliczania obniżenia użyteczności w trakcie leczenia w kolejnych liniach po progresji choroby.

9 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

- Koszty lekowe,
- Koszty administracji leczenia,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty związane z kolejnymi liniami leczenia po progresji choroby,
- Koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego. Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

9.1 Oszacowanie jednostkowych kosztów substancji czynnych uwzględnionych w analizie

W poniższym podrozdziale omówiono oszacowanie kosztów jednostkowych poszczególnych leków uwzględnionych w analizie wykorzystywanych w trakcie stosowania porównywanych interwencji (KRd, Rd, DVd), a także na etapie kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego.

Koszty jednostkowe opakowań produktu leczniczego Kyprolis, razem z kosztami uwzględniającymi proponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka (RSS) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Koszty jednostkowe opakowań leku Kyprolis.

Opakowanie	Cena zbytu netto	Hurtowa cena zbytu brutto	Limit finansowania	Limit finansowania za miligram	Maksymalna cena (RSS)	Cena efektywna za miligram (z RSS)
Kyprolis, 1 fiol. a 10 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Kyprolis, 1 fiol. a 30 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Kyprolis, 1 fiol. a 60 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████

(zob. Rozdział 9.6).

Na potrzeby analizy koniecznym było również wyznaczenie kosztów jednostkowych substancji czynnych wchodzących w skład komparatorów Rd i DVd, tj. lenalidomidu, deksametazonu, daratumumabu i bortezomibu, a także leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia: bendamustyny, talidomidu, pomalidomidu i prednizonu.

W związku z niedawnym (od maja 2022 r.) objęciem refundacją pierwszych odpowiedników oryginalnego lenalidomidu (Revlimid®), limit finansowania w grupie lenalidomidu zmniejszył się o 71-93% w zależności od zawartości opakowania (5, 10, 15, 25 mg). Należy przy tym oczekiwać, że wraz z wprowadzeniem na rynek kolejnych produktów leczniczych i tym samym zwiększeniu konkurencyjności cenowej, w najbliższych miesiącach nastąpi dalsza erozja cenowa lenalidomidu. Przypuszczenie to jest poparte analizą historycznych danych dotyczących średnich kosztów rozliczenia substancji czynnych stosowanych w chemioterapii lub programach lekowych w okresie od stycznia 2018 do marca 2022 r. (DGL 26/05/2022), z których wynika, że rzeczywiste ceny substancji czynnych porównywalnych z lenalidomidem pod względem wskazań klinicznych oraz obecności na rynku (gefitynib, imatynib, erlotynib) zmniejszyły się o ponad 80-90% już w pierwszym roku po wprowadzeniu refundowanych odpowiedników. W analizie podstawowej, prognozowaną redukcję ceny lenalidomidu względem urzędowej CHB oryginalnego lenalidomidu (produktu Revlimid) z okresu przed wprowadzeniem odpowiedników oszacowano na podstawie historycznych cen imatynibu z okresu dostępności wyłącznie produktu oryginalnego (Glivec) w ramach programu lekowego oraz dostępności odpowiedników w ramach katalogu chemioterapii latach 2018-2021; oszacowany na tej podstawie poziom redukcji ceny wyniósł 97% (0,0167 zł/mg vs 0,5475 zł/mg; na podst. DGL 01/06/2022).

Konserwatywny, lecz mało realistyczny wariant z założeniem utrzymania kwoty refundacji na poziomie obecnego limitu finansowania lenalidomidu (9,75 zł/mg) testowano w ramach analizy wrażliwości. Podsumowanie cen przyjętych w obu wariantach przedstawia Tabela 29.

Tabela 29. Prognozowany średni koszt lenalidomidu w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.

Opakowanie	CHB produktu oryginalnego przed wprowadzeniem odpowiedników	Wariant podstawowy		Wariant analizy wrażliwości	
		Średnia cena lenalidomidu	Spadek ceny vs Revlimid	Średnia cena lenalidomidu	Spadek ceny vs Revlimid
lenalidomid, 21 kaps. a 5 mg	14 297,70 zł	428,93 zł	-97%	1 022,81	-93%

Opakowanie	CHB produktu oryginalnego przed wprowadzeniem odpowiedników	Wariant podstawowy		Wariant analizy wrażliwości	
		Średnia cena lenalidomidu	Spadek ceny vs Revlimid	Średnia cena lenalidomidu	Spadek ceny vs Revlimid
lenalidomid, 21 kaps. a 10 mg	14 990,81 zł	449,72 zł	-97%	2 045,62	-86%
lenalidomid, 21 kaps. a 15 mg	15 812,08 zł	474,36 zł	-97%	3 068,43	-81%
lenalidomid, 21 kaps. a 25 mg	17 393,00 zł	521,79 zł	-97%	5 114,05	-71%

Do oszacowania cen jednostkowych leków z katalogu chemioterapii posiadających odpowiedniki generyczne wykorzystano raport DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w okresie od stycznia 2018 roku do marca 2022 roku (*DGL 26/05/2022*). Na potrzeby analizy dla wybranych substancji wyznaczono średni koszt za miligram w bieżącym roku kalendarzowym (od stycznia do marca 2022 roku). Dane takie odnaleziono dla bendamustyny oraz bortezomibu.

Tabela 30. Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych w okresie 01-03.2022.

Substancja czynna	Średni koszt rozliczenia za miligram
Bendamustyna	1,71 zł
Bortezomib	43,52 zł

Jednostkowe koszty refundacji kortykosteroidów (deksametazon, prednizon) wyznaczono na podstawie łącznej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych produktów leczniczych w okresie 01-03.2022 r. (*DGL 01/06/2022*).

Tabela 31. Średni koszt refundacji GKS w okresie 01-03.2022.

Substancja czynna	Średni koszt refundacji za miligram
Deksametazon	0,66 zł
Prednizon	0,05 zł

Ceny pozostałych substancji czynnych, refundowanych w ramach programów lekowych bądź katalogu chemioterapii (pomalidomid, daratumumab w postaci dożylniej i podskórnej, talidomid) zaczerpnięto z postępowań przetargowych z 2022 r. dostępnych w serwisie Platforma Zakupowa *Open Nexus (platformazakupowa.pl)*. Dane przetargowe przedstawiono w Załączniku 17.5 (str. 162).

Porównanie kosztów jednostkowych z przetargów oraz ich warunków refundacji zgodnych z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 21/06/2022) przedstawia kolejna tabela. W przypadku talidomidu, refundowanego obecnie w ramach tzw. importu docelowego, jako lek niemający swojego odpowiednika w Polsce (MZ 21/06/2022) do porównania z cenami przetargowymi wykorzystano informacje dotyczące ceny urzędowej za jednostkę rozliczeniową (100 mg, zał. 2 do DGL 72/2022).

Tabela 32. Porównanie oficjalnych cen urzędowych z średnimi cenami jednostkowymi za miligram na podstawie odnalezionych postępowań przetargowych.

Prezentacja	Substancja czynna	Limit finansowania	Kwota refundacji za miligram	Cena wyznaczona na podstawie postępowań przetargowych	Cena efektywna za miligram
Imnovid®, 21 kaps. a 1 mg	Pomalidomid	38 927,95 zł	1 853,71 zł	37 074,24 zł	1 765,44 zł
Imnovid®, 21 kaps. a 2 mg		38 927,95 zł	926,86 zł	37 074,24 zł	882,72 zł
Imnovid®, 21 kaps. a 3 mg		38 927,95 zł	617,90 zł	37 074,24 zł	588,48 zł
Imnovid®, 21 kaps. a 4 mg		38 927,95 zł	463,43 zł	37 074,24 zł	441,36 zł
Imnovid®, 14 kaps. a 1 mg		25 951,97 zł	1 853,71 zł	24 716,16 zł	1 765,44 zł
Imnovid®, 14 kaps. a 2 mg		25 951,97 zł	926,86 zł	24 716,16 zł	882,72 zł
Imnovid®, 14 kaps. a 3 mg		25 951,97 zł	617,90 zł	24 716,16 zł	588,48 zł
Imnovid®, 14 kaps. a 4 mg		25 951,97 zł	463,43 zł	24 716,16 zł	441,36 zł
Darzalex®, 1 fiol. a 400 mg	Daratumumab i.v.	7 570,83 zł	18,93 zł	4 946,40 zł	12,37 zł
Darzalex®, 1 fiol. a 100 mg		1 892,71 zł	18,93 zł	1 236,60 zł	12,37 zł
Darzalex®, 1 fiol. a 1800 mg	Daratumumab s.c.	34 068,75 zł	18,93 zł	14 950,00 zł	8,31 zł
Thalidomide, 30 tab. a 100 mg	Talidomid	230,64 zł ¹⁾	0,077 zł	61,34 zł	0,020 zł

1) Cena obliczona jako koszt za jednostkę rozliczeniową (100 mg) równy 7,688 zł pomnożony przez zawartość opakowania występującego w odnalezionych przetargach (3 000 mg).

Powyższy etap oszacowania cen efektywnych wymaga pewnego dodatkowego komentarza. Dla wszystkich uwzględnionych w analizie substancji czynnych, ceny przetargowe okazały się być niższe od oficjal-

nych cen urzędowych zgodnych z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 21/06/2022), co może sugerować występowanie niejawnych umów dotyczących podziału ryzyka, dlatego też w dalszych obliczeniach zdecydowano się dla każdej z nich korzystać z informacji przetargowych.

Tabela 33 przedstawia zestawienie oszacowanych kosztów za miligram (lub inną bardziej adekwatną dla danej substancji jednostkę) poszczególnych substancji czynnych wraz z odniesieniem do źródła tego oszacowania.

Tabela 33. Zestawienie oszacowanych kosztów za miligram substancji czynnej.

Substancja czynna/prezentacja	Cena za jednostkę	Źródło
Karfilzomib	[REDACTED]	Dane od Wnioskodawcy, zakładające równą cenę za miligram niezależnie do prezentacji leku
Bendamustyna	1,71 zł/mg	Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w okresie 01-03.2022 (DGL 26/05/2022)
Bortezomib	43,52 zł/mg	Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w okresie 01-03.2022 (DGL 26/05/2022)
Deksametazon	0,66 zł/mg	Na podstawie kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych produktów leczniczych w okresie 01-03.2022 (DGL 01/06/2022)
Lenalidomid	21 kaps. a 5 mg	Założenie erozji cenowej po wprowadzeniu generycznych odpowiedników (obniżka o 97% względem oryginalnego lenalidomidu – Revlimid)
	21 kaps. a 10 mg	
	21 kaps. a 15 mg	
	21 kaps. a 25 mg	
Pomalidomid 1/2/3/4 mg	1 765,44 zł/kaps.	Dane z odnalezionych przetargów z 2022 roku (platformazakupowa.pl)
Daratumumab i.v.	12,37 zł/mg	Dane z odnalezionych przetargów z 2022 roku (platformazakupowa.pl)
Daratumumab s.c.	8,31 zł/mg	Dane z odnalezionych przetargów z 2022 roku (platformazakupowa.pl)
Prednizon	0,05 zł/mg	Na podstawie kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych produktów leczniczych w okresie 01-03.2022 (DGL 01/06/2022)
Talidomid	0,020 zł/mg	Dane z odnalezionych przetargów z 2022 roku (platformazakupowa.pl)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

1) W przypadku pomalidomidu cenę efektywną oszacowano w przeliczeniu na jedną kapsułkę, gdyż ceny przetargowe za kapsułkę są jednakowe bez względu na moc (1/2/3/4 mg).

9.2 Koszty lekowe porównywanych schematów leczenia

W ramach niniejszej analizy oceniano leczenie karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd) w porównaniu ze schematami Rd (lenalidomid + deksametazon) i DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon).

Według obecnych zapisów programu lekowego B.54, terapia schematem KRd może być stosowana wyłącznie przez okres do maksymalnie 8 cykli leczenia, co wynika bezpośrednio z aktualnego zakresu refundacyjnego dla tego schematu, zgodnie z którym stosowanie KRd ograniczone jest wyłącznie do populacji pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową oraz przeszczepienia komórek krwiotwórczych (MZ 21/06/2022). Ponieważ populację docelową, dla której wnioskuje się o refundację leku Kyprolis, stanowią pacjenci, u których schemat KRd podawany byłby bez intencji przeprowadzenia zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w ramach propozycji programu lekowego uwzględniono wydłużenie maksymalnego czasu podawania karfilzomibu do 18 cykli (zob. Załącznik 17.2, str. 150), co jest również zgodne z protokołem badania *ASPIRE* (Stewart 2014).

Uwzględniony w ramach programu lekowego schemat leczenia zakłada podawanie karfilzomibu dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Karfilzomib jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² p.c. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m² p.c. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia dawki produktu Kyprolis przewidziane w dniu 8. i 9. należy pomniejszyć (APD Kyprolis 2022, ChPL Kyprolis 2022).

Zarówno w przypadku schematu KRd jak i schematu Rd pojedynczy cykl leczenia trwa 28 dni. W obu tych schematach lenalidomid podawany jest doustnie raz dziennie od 1. do 21. dnia każdego cyklu w dawce 25 mg. Również deksametazon podawany jest w identycznych dawkach w obu schematach: 40 mg w formie doustnej w dniach 1., 8., 15. oraz 22. każdego cyklu leczenia. Leczenie lenalidomidem i deksametazonem kontynuuje się aż do zaobserwowania progresji choroby albo nieakceptowalnej toksyczności, bez ograniczenia czasowego na długość terapii. Całkowity czas trwania terapii w modelu oszacowano na podstawie krzywych przeżycia z badania *ASPIRE* (zob. Rozdział 7.3).

W schemacie DVd, daratumumab jest podawany we wlewie dożylnym (i.v.) w dawce 16 mg/kg masy ciała lub alternatywnie we wstrzyknięciu podskórnym (s.c.) w stałej dawce 1 800 mg/podanie, raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Długość cyklu od 1 do 24 tyg. leczenia wynosi 3 tygodnie, a od 25 tyg. leczenia wynosi 4 tygodnie.

W analizie uwzględniono także względną intensywność dawkowania (RDI, z ang. *Relative Dose Intensity*) wyznaczoną w trakcie obserwacji w badaniu *ASPIRE* (dla schematu DVd w oparciu o badanie *CASTOR*). W przypadku karfilzomibu oraz deksametazonu uwzględnienie RDI polegało na prostej korekcie dawek leków o współczynniki wyznaczone w badaniu, natomiast w przypadku lenalidomidu wykorzystano otrzymane od Wnioskodawcy szczegółowe informacje dotyczące rozkładu dawek przyjętych przez pacjentów w trakcie obserwacji w badaniu *ASPIRE* (dane poufne od Wnioskodawcy). Na ich podstawie możliwe było precyzyjne oszacowanie rzeczywistych kosztów terapii lenalidomidem, uwzględniających również różny koszt za kapsułkę w zależności od jej mocy. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Rozkład dawek lenalidomidu zrealizowanych w badaniu *ASPIRE*.

Dawka	Sposób realizacji dawki	Odsetek podań lenalidomidu w wyszczególnionej dawce w trakcie badania <i>ASPIRE</i>	
		KRd	Rd
5 mg	Kapsułka o mocy 5 mg	■	■
10 mg	Kapsułka o mocy 10 mg	■	■
15 mg	Kapsułka o mocy 15 mg	■	■
25 mg	Kapsułka o mocy 25 mg	■	■
0 mg *	n.d.	■	■

* Dawki pominięte w badaniu.

Dawkowanie schematów KRd, Rd i DVd przyjęte w analizie przedstawia kolejna Tabela 35.

Tabela 35. Schematy dawkowania KRd i Rd w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego.

Substancja czynna	Cykle leczenia	Sposób administracji	Dawkowanie	RDI	Dawka na podanie po uwzględnieniu RDI ¹⁾	Dni podania w cyklu
Schemat KRd						
Karfilzomib	1	i.v.	20 mg/m ²	90,98%	31,12 mg	1, 2
			27 mg/m ²		42,01 mg	8, 9, 15, 16
	2-12	i.v.	27 mg/m ²	90,98%	42,01 mg	1, 2, 8, 9, 15, 16
	13-18	i.v.	27 mg/m ²	90,98%	42,01 mg	1, 2, 15, 16
Lenalidomid	1+	p.o.	25 mg	Zob. Tabela 34 (str. 75)	20,21 mg	1-21
Deksametazon	1+	p.o.	40 mg	85,29%	34,12 mg	1, 8, 15, 22
Schemat Rd						
Lenalidomid	1+	p.o.	25 mg	Zob. Tabela 34 (str. 75)	20,73 mg	1-21
Deksametazon	1+	p.o.	40 mg	85,94%	34,38 mg	1, 8, 15, 22
Schemat DVd						
Daratumumab	1+	i.v. lub s.c.	16 mg/kg (i.v.) 1 800 mg (s.c.)	93,80%	1 125,60 mg (i.v.) 1 688,40 mg (s.c.)	1, 8, 15 (cykle 1-3, 21-dniowe) 1 (cykle 4-8, 21-dniowe) 1 (cykle 9+, 28-dniowe)
Bortezomib	1-8	s.c.	1,3 mg/m ²	81,70%	2,22 mg	1, 4, 8, 11 (cykle 21-dniowe)
Deksametazon	1-8	p.o.	20 mg	87,30%	17,46 mg	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (cykle 21-dniowe)

¹⁾ W analizie przyjęto średnią masę ciała równą 75,0 kg oraz średnią powierzchnię ciała równą 1,71 m² (zob. Rozdział 7.1, str. 44)

²⁾ RDI z badania CASTOR

Ze względu na bardzo krótką obecność daratumumabu s.c. w programie B.54 (od marca 2022 r.), rzeczywiste dane NFZ dotyczące udziałów poszczególnych postaci podskórnej i dożylniej nie są jeszcze dostępne. W związku z powyższym w analizie przyjęto upraszczająco, że 50% pacjentów otrzymuje daratumumab w postaci dożylniej i 50% we wstrzyknięciu podskórnym. Należy zaznaczyć, że założenie to nie

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

wpływa istotnie na koszt daratumumabu, gdyż ceny efektywne obu postaci w przeliczeniu na jedno podanie są bardzo zbliżone (14 841 zł *i.v.* vs 14 960 zł *s.c.*).

Podsumowanie kosztów w przeliczeniu na 28-dniowy cykl modelu zamieszczono w kolejnej tabeli.

Tabela 36. Koszty terapii KRd/Rd/DVd w przeliczeniu na cykl 28-dniowy.

Cykl leczenia	Koszt/cykl leczenia		
	Karfilzomib	Lenalidomid	Deksametazon
Schemat KRd			
1	████████	████████	████████
2-12	████████	████████	████████
13-18	████████	████████	████████
19+	█	████████	████████
Schemat Rd			
1+	█	████████	████████
Schemat DVd			
1-2	55 887,92 zł	421,55 zł	122,08 zł
3	27 943,96 zł	421,55 zł	122,08 zł
4-6	18 629,31 zł	421,55 zł	122,08 zł
7+	13 971,98 zł	0,00 zł	0,00 zł

Koszt leczenia wyznaczony jest w modelu jako suma iloczynów wymaganych dawek poszczególnych substancji czynnych wyrażonych w miligramach, cen za miligram oraz odsetków kohorty pozostających na leczeniu w danym cyklu leczenia.

9.3 Koszty administracji leczenia

W analizie uwzględniono różne sposoby rozliczenia wizyt związanych z administracją leczenia, w zależności od drogi administracji leku oraz sposobu jego refundacji. Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych.

Szczegóły dotyczące dawek poszczególnych preparatów oraz drogi ich podania zamieszczono w Tabeli 35 (str. 76, schematy KRd/Rd/DVd) oraz Tabeli 48 (str. 85, leczenie kolejnej linii).

W przypadku leków podawanych drogą dożylną, przy każdorazowym podaniu leku uwzględniono możliwość rozliczania kosztów w ramach jednego ze świadczeń:

- Dla leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii: „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” o wycenie jednostkowej 389,92 zł (*DGL 72/2022*),
- Dla leków refundowanych w programach lekowych: „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym” o wycenie jednostkowej 108,16 zł lub „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” o wycenie 486,72 zł (*DGL 91/2022*).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Kyprolis, pojedyncza infuzja, w trakcie której jest on podawany powinna trwać około 10 minut (*ChPL Kyprolis*). Z tego powodu zdecydowano się przyjąć założenie, że podanie karfilzomibu nie będzie wymagało hospitalizacji pacjenta, przez co do jego rozliczenia wystarczy przyjąć koszt wizyty ambulatoryjnej. W przypadku daratumumabu założono podanie w warunkach hospitalizacji jednodniowej dla postaci dożylnej oraz podanie ambulatoryjne dla postaci podskórnej. Koszty podania leków podsumowuje Tabela 37.

Dla schematów podawanych w całości doustnie (np. Rd oraz KRd po 18 cyklu leczenia), tj. w postaci kapsułek i tabletek założono, że podanie ich będzie rozliczane w ramach porady „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym”

Tabela 37. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z podaniem leków w postaci dożylnej w ramach leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.

Świadczenie	Koszt jednostkowy	Komentarz
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92 zł	Przy każdej administracji leku refundowanego w ramach katalogu chemioterapii
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym	108,16 zł	Przy każdej wizycie związanej z wydaniem doustnego leku w ramach programu lekowego
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72 zł	Przy każdej administracji leku refundowanego w ramach programu lekowego

W obliczeniach prowadzących do wyznaczenia liczby podań leków w rozważanych schematach KRd oraz Rd uwzględniono odsetek pominiętych dawek, oszacowany w oparciu o informacje z badania *ASPIRE* (dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę). Szczegóły dotyczące odsetka dawek, które pominięto w trakcie badania przedstawia kolejna tabela.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 38. Odsetek dawek opuszczonych przez pacjentów w ramach badania *ASPIRE*.

Substancja czynna	Odsetek opuszczonych dawek
KRd	
Karfilzomib	■
Lenalidomid	■
Deksametazon	■
Rd	
Lenalidomid	■
Deksametazon	■

Uwzględniając powyższe dane, oszacowano koszty administracji leków podawanych w schematach KRd, Rd i DVd – wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 39. Koszt administracji leków w przyjętych schematach leczenia (KRd, Rd).

	Karfilzomib	Lenalidomid	Deksametazon
Schemat KRd			
Liczba dni podania leku w jednym cyklu leczenia (28 dni)	6 (cykl 1-12) 4 (cykl 13-18)	21	4
Koszt administracji w jednym cyklu leczenia	cykl 1	■	■
	cykle 2-12	■	■
	cykle 13-18	■	■
	cykle 19+	■	■
Schemat Rd			
Liczba dni podania leku w jednym cyklu leczenia (28 dni)	-	21	4
Koszt administracji w jednym cyklu leczenia	cykle 1+	■	■

Tabela 40. Koszt administracji leków w schemacie DVd *.

	Daratumumab	Bortezomib	Deksametazon	
Schemat DVd				
Liczba dni podania leku w jednym cyklu leczenia (28 dni)	3 (cykle 1-3), 1 (cykle 4+)	4 (cykle 1-8)	8 (cykle 1-8)	
Koszt administracji w jednym cyklu leczenia	cykl 1	892,32 zł	216,32 zł	0,00 zł
	cykl 2-3	892,32 zł	216,32 zł	0,00 zł
	cykl 4-8	297,44 zł	324,48 zł	0,00 zł
	cykle 9+	312,39 zł	0,00 zł	0,00 zł

* Przy założeniu, że 50% pacjentów otrzymuje daratumumab w postaci dożylniej i 50% we wstrzyknięciu podskórnym

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Koszty administracji leczenia uwzględniono również w oszacowaniach dotyczących kosztów kolejnych linii leczenia pacjentów chorych na rMM, następujących po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami (zob. Rozdział 9.6, str. 84).

9.4 Koszty diagnostyki oraz monitorowania

W modelu wydzielono cztery rodzaje diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia, w zależności od stanu w jakim przebywa obecnie pacjent:

- W trakcie leczenia w ramach programu lekowego przed progresją choroby,
- W trakcie okresu obserwacji po zakończeniu leczenia przed progresją choroby,
- W trakcie terapii kolejnych linii leczenia po progresji choroby,
- W trakcie leczenia paliatywnego po zakończeniu kolejnych linii leczenia po progresji choroby.

Dla terapii w ramach programu lekowego (w tym wnioskowanej interwencji), założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem przebiegu choroby będzie zawarta w ryczałcie diagnostycznym. Dla programu B.54, w ramach którego refundowane są obecnie wszystkie terapie stosowane w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego ryczałt ten wynosi 3 350,00 zł (świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego”, DGL 91/2022).

Tabela 41. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia karfilzomibem w ramach programu lekowego.

Świadczenie	Koszt jednostkowy świadczenia	Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu cykl modelu
Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego	3 350,00 zł	256,81 zł

Koszty diagnostyki oraz monitorowania stanu pacjenta w trakcie okresu obserwacji oraz po progresji choroby (w kolejnych liniach leczenia oraz w trakcie leczenia paliatywnego) oszacowano w oparciu o analizę kosztów przeprowadzoną w trakcie poprzedniej oceny HTA karfilzomibu stosowanego w ramach schematu KRd w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym kwalifikujących się do zabiegu ASCT (AE Kyprolis 2018).

Tabela 42. Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej u pacjentów z rrMM.

Zasób opieki zdrowotnej	Wykorzystanie zasobów w przeliczeniu na jeden rok			Odpowiadające świadczenie	Wycena jednostkowa
	Okres obserwacji po zakończeniu leczenia	Kolejne linie leczenia	W trakcie terapii paliatywnej		
Wizyta u onkologa/hematologa	11,82	6,00	18,25	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (5.08.05.0000173)	181,00 zł
Wizyta u radiologa	0,79	0,50	0,25	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (5.08.05.0000008)	270,40 zł
Hospitalizacja onkologiczna – Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni (S02)	0,54	0,25	0,25	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni (5.51.01.0016002)	28 600,87 zł
Hospitalizacja onkologiczna – Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia (S03)	2,54	0,50	4,75	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia (5.51.01.0016003)	5 857,62 zł
Hospitalizacja onkologiczna – Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni (S04)	1,29	0,75	0,25	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni (5.51.01.0016004)	1 781,38 zł
Świadczenia paliatywne- Dom pomocy społecznej	0,25	0,25	0,25	Świadczenia w hospicjum domowym (5.15.00.0000149)	56,19 zł
Świadczenia paliatywne- Oddział szpitalny	0,29	0,50	0,75	Hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej (5.52.01.0001384)	541,00 zł
Świadczenia paliatywne- Hospicjum domowe	0,75	0,75	1,25	Świadczenia w hospicjum domowym (5.15.00.0000149)	56,19 zł
Świadczenia paliatywne- Hospicjum stacjonarne	0,25	0,25	0,50	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (5.15.00.0000146)	342,76 zł

Źródła wyceny świadczeń: DGL 72/2022, DSOZ 74/2018, DSOZ 41/2022, AOTMiT 30/06/2017, statystyki.nfz.gov.pl.

Oszacowania kosztów diagnostyki oraz monitorowania w przeliczeniu na cykl modelu podsumowano w poniższej tabeli.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 43. Cykliczne koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem pacjentów z rrMM.

Stan pacjenta	Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na cykl modelu
W trakcie leczenia KRd/Rd w ramach programu lekowego	256,81 zł
Obserwacja pacjenta po zakończeniu leczenia i przed progresją choroby	1 000,31 zł
W trakcie kolejnych linii leczenia po progresji	2 703,99 zł
W trakcie leczenia paliatywnego	3 024,35 zł

9.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oszacowano przyjmując założenie, że każdorazowe wystąpienie danego zdarzenia wymaga hospitalizacji pacjenta. Założenie to jest spójne z definicją zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia uwzględnionych w modelu – wyjątkiem są zdarzenia zmęczenia oraz astenii, które uznano za nieprowadzące do hospitalizacji i ich koszt oszacowano na podstawie kosztu pojedynczej konsultacji ambulatoryjnej. Koszt pojedynczej hospitalizacji dla pozostałych zdarzeń niepożądanych oszacowano przypisując każdemu z wyszczególnionych zdarzeń odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem. Przypisując grupy JGP kierowano się kodami klasyfikacji ICD-10 zdarzeń niepożądanych oraz statystykami NFZ dotyczącymi liczby hospitalizacji przypisanych danym kodom w ramach grupy, starając się wyselekcjonować najbardziej odpowiednią grupę dla danego zdarzenia (tj. o najwyższym odsetku hospitalizacji odpowiadających rozważanemu kodowi wskazania).

Szczegóły przypisania grup JGP przedstawia kolejna tabela.

Tabela 44. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl).

Zdarzenie niepożądane	Kod ICD-10	Odpowiadająca grupa JGP	Odsetek hospitalizacji związanych z kodem ICD-10	Średni jednostkowy koszt hospitalizacji
Neutropenia	D70	S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	2,2%	592,37 zł
Anemia	D64	S06 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	48,2%	1 908,92 zł
Trombocytopenia	D69	S06 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	7,1%	1 908,92 zł

Zdarzenie niepożądane	Kod ICD-10	Odpowiadająca grupa JGP	Odsetek hospitalizacji związanych z kodem ICD-10	Średni jednostkowy koszt hospitalizacji
Leukopenia	D70	S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	2,2%	592,37 zł
Gorączka neutropeniczna	D70	S07 – Zaburzenia Krzepliwości, Inne Choroby Krwi I Śledziony < 2 Dni	2,2%	592,37 zł
Limfopenia	D72	S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	0%	592,37 zł
Zatorowość płucna	I26	D16 – Zator płuczny	100%	5 334,56 zł
Hiperglikemia	R73.9	K37- Cukrzyca Ze Stanami Hiperglikemicznymi	0%	3 369,11 zł
Zapalenie płuc	J10-J18	D48 – Zapalenie płuc bez PW	94,1%	2 364,41 zł

Jak można zaobserwować, dla niektórych zdarzeń nie odnaleziono dedykowanych im grup JGP (limfopenia, hiperglikemia). W takiej sytuacji arbitralnie przypisano im grupy, w których możliwe jest rozliczenie hospitalizacji z możliwie podobnych im problemów zdrowotnych.

Zmęczenie oraz astenia, jak wspomniano wcześniej, uznano za zdarzenia nie wymagające hospitalizacji, w związku z czym przypisano im koszty świadczenia specjalistycznego z zakresu leczenia ambulatoryjnego.

Tabela 45. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (DSOZ 61/2022).

Zdarzenie niepożądane	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Średni koszt jednostkowy
Zmęczenie	W11- Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00 zł
Astenia	W11- Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00 zł

Koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględniających prawdopodobieństwo ich wystąpienia w przeliczeniu na jeden cykl modelu podsumowano w tabeli poniżej. Częstość zdarzeń niepożądanych w ramieniu DVd przyjęto na poziomie Rd, co stanowi założenie upraszczające, jednak – biorąc pod uwagę wysokie koszty leków z programu B.54 – nieistotne dla oszacowania inkrementalnych kosztów leczenia.

Tabela 46. Koszt leczenia AEs uwzględnionych w analizie w przeliczeniu na 28-dniowy cykl leczenia porównywanymi interwencjami.

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia AE w przeliczeniu na jeden cykl terapii	
	KRd	Rd; DVd
Neutropenia	7,27 zł	7,84 zł
Anemia	7,30 zł	10,00 zł
Trombocytopenia	12,38 zł	10,82 zł
Leukopenia	0,69 zł	1,21 zł
Gorączka neutropeniczna	0,55 zł	0,26 zł
Limfopenia	0,64 zł	0,49 zł
Zatorowość płucna	6,80 zł	6,21 zł
Zmęczenie	0,12 zł	0,12 zł
Astenia	0,05 zł	0,05 zł
Hiperglikemia	7,41 zł	8,33 zł
Zapalenie płuc	6,30 zł	5,16 zł
Łącznie	49,51 zł	50,48 zł

9.6 Koszty kolejnych linii leczenia pacjentów z rrMM

W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono kolejne linie leczenia pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy, następujące po zakończeniu terapii KRd lub Rd. Przyjęto, że pomiędzy progresją a rozpoczęciem kolejnej linii leczenia mija okres około [REDAKTOWANO], w trakcie których pacjent pozostaje bez leczenia. Długość tego okresu oszacowano w oparciu o niepublikowane dane z badania *ASPIRE* dostarczone wraz z modelem globalnym.

Opierając się na niepublikowanych danych z badania *ASPIRE* dostarczonych przez Wnioskodawcę wraz z modelem globalnym oszacowano również przeciętny czas trwania leczenia po progresji choroby. Dane z obserwacji w trakcie badania sugerują, że niezależnie od ramienia badania (KRd/Rd) średni czas trwania leczenia po progresji wynosi około [REDAKTOWANO].

Z badania klinicznego *ASPIRE* zaczerpnięto również odsetki pacjentów, którzy faktycznie rozpoczynają leczenie kolejnym protokołem po progresji choroby (dane niejawne, dostarczone przez Wnioskodawcę). Wykorzystane informacje zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 47. Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia po progresji choroby w badaniu ASPIRE.

Ramię badania ASPIRE	Liczba pacjentów z progresją choroby	Liczba pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia	Odsetek pacjentów, którzy otrzymali kolejną linię leczenia
KRd	■	■	■
Rd	■	■	■

Zgodnie z powyższymi odsetkami w obu ramionach modelu pacjentom, którzy doświadczyli progresji przypisano koszty kolejnej linii leczenia.

Oszacowując koszt kolejnych linii leczenia uwzględniono refundowane schematy zalecane do stosowania u pacjentów, u których rozpoznaje się wznowę lub progresję po co najmniej dwóch liniach leczenia w najnowszych zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczących rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego na rok 2021 (*Zalecenia PGSz 2021*):

- Terapię skojarzoną pomalidomidem i deksametazonem (Pd), refundowaną w ramach programu lekowego B.54 (*MZ 21/06/2022*),
- Terapię skojarzoną karfilzomibem i deksametazonem (Kd), również refundowaną w programie lekowym B.54 (*MZ 21/06/2022*),
- Terapię skojarzoną schematem Vd (bortezomib, deksametazon) z/lub bez dołączenia daratumumabu (DVD). W pierwszym przypadku jej refundacja odbywa się w ramach katalogu chemioterapii, natomiast w drugim w ramach programu lekowego B.54 (*MZ 21/06/2022*),
- Bendamustynę w dwóch skojarzeniach: z talidomidem i prednizonem (BTp) lub z bortezomibem i deksametazonem (BVd), w obu przypadkach refundowaną w ramach katalogu chemioterapii (*MZ 21/06/2022*).

W tabeli poniżej podsumowano schematy stosowania oraz cykliczny koszt terapii z wykorzystaniem poszczególnych substancji czynnych.

Tabela 48. Schematy dawkowania w kolejnych liniach leczenia rrMM.

Schemat terapii	Substancja czynna	Sposób administracji	Długość cyklu leczenia	Maksymalna liczba cykli	Dawka na podanie	Podaj na cykl
Pd	Pomalidomid	p.o.	28 dni	Terapia ciągła	4 mg	21
	Deksametazon	p.o.	28 dni	Terapia ciągła	40 mg	4

Schemat terapii	Substancja czynna	Sposób administracji	Długość cyklu leczenia	Maksymalna liczba cykli	Dawka na podanie	Podań na cykl
DVd	Daratumumab	i.v.	21 dni	3	16 mg/kg	3
			21 dni	5	16 mg/kg	1
			28 dni	Terapia ciągła	16 mg/kg	1
	Bortezomib	i.v.	21 dni	8	1,3 mg/m ²	4
	Deksametazon	p.o.	21 dni	8	20 mg	8
Vd	Bortezomib	i.v.	21 dni	Terapia ciągła	1,3 mg/m ²	4
	Deksametazon	p.o.	21 dni	Terapia ciągła	20 mg	8
Kd	Karfilzomib	i.v.	7 dni	1	20 mg/m ²	1
			21 dni	1	70 mg/m ²	2
			28 dni	Terapia ciągła	70 mg/m ²	3
	Deksametazon	p.o.	28 dni	9	40 mg	4
				28 dni	5	40 mg
BVd	Bendamustyna	i.v.	28 dni	4	70 mg/m ²	2
	Bortezomib	i.v.	28 dni	4	1,3 mg/m ²	4
	Deksametazon	p.o.	28 dni	4	20 mg	8
BTp	Bendamustyna	i.v.	28 dni	10	70 mg/m ²	2
	Talidomid	i.v.	28 dni	10	100 mg	28
	Prednizon	p.o.	28 dni	10	100 mg	4

Na podstawie powyższych schematów dawkowania oraz wyznaczonych wcześniej cen jednostkowych (zob. Rozdział 9.1, str. 69) oszacowano koszty związane z roczną (12-miesięczną) terapią dla uwzględnionych w ramach analizy kosztów protokołów leczenia po progresji.

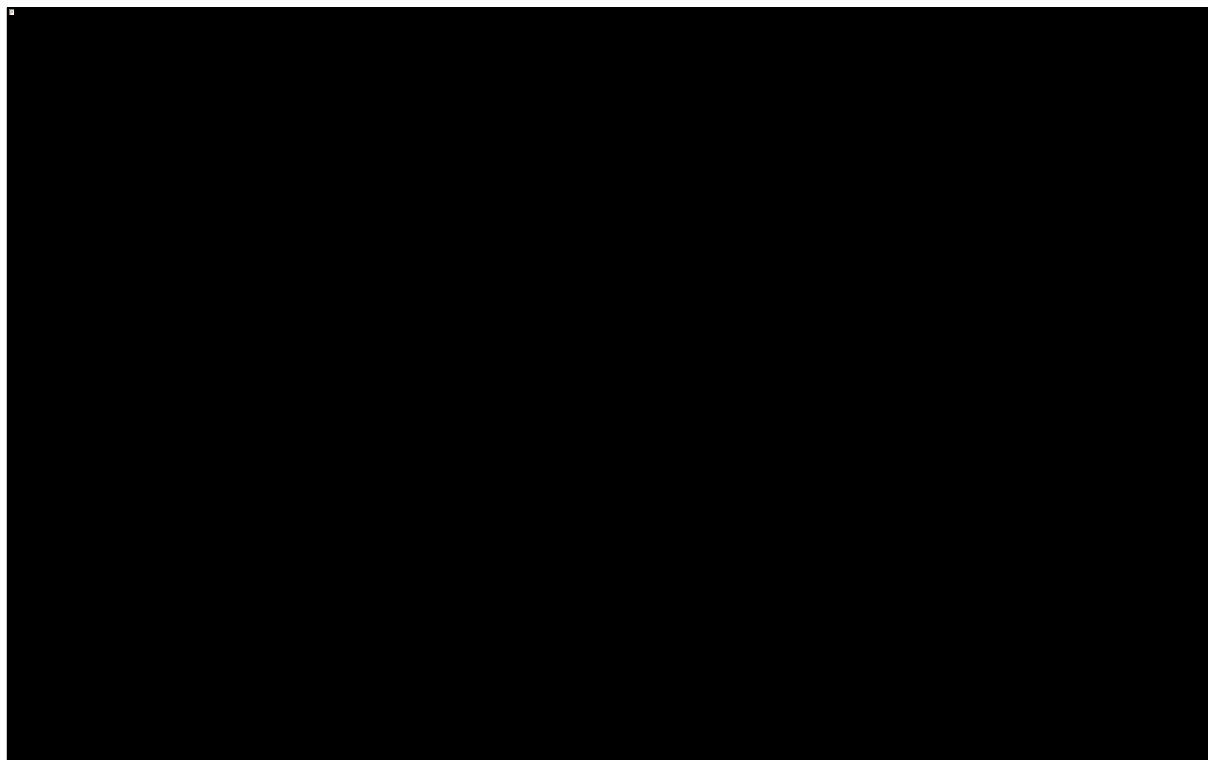
Tabela 49. Koszt 12-miesięcznej terapii kolejnej linii leczenia po progresji.

Schemat terapii	Całkowity koszt lekowy	Całkowity koszt podania leczenia	Łączny całkowity koszt
Pd	484 988 zł	1 411 zł	486 399 zł
DVd	316 259 zł	17 544 zł	333 802 zł
Vd	8 555 zł	27 127 zł	35 682 zł
Kd	■	■	■
BVd	3 606 zł	6 239 zł	9 844 zł
BTp	4 796 zł	7 798 zł	12 595 zł

Jak można zaobserwować uwzględnione w analizie schematy kolejnych linii znacząco różnią się między sobą w zakresie całkowitych kosztów – generalnie schematy zawierające nowoczesne leki refundowane

w ramach programu lekowego są istotnie droższe od pozostałych opcji leczenia. Wizualnie obserwację tą przedstawia poniższy wykres.

Wykres 10. Zestawienie całkowitych kosztów leczenia po progresji w zależności od wykorzystywanego protokołu leczenia.



W omawianej sytuacji występowania istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi opcjami terapeutycznymi szczególnie ważną kwestią jest wiarygodne oszacowanie udziałów rynkowych rozważanych schematów leczenia w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia. Ze względu na brak centralnego rejestru, ograniczone raportowanie danych przez NFZ oraz tempo zmian zapisów programu lekowego B.54 dedykowanego leczeniu szpiczaka plazmocytozowego w Polsce nie jest to w żadnym razie kwestią trywialną. W oszacowaniach udziałów rynkowych posłużono się wynikami oszacowania liczebności populacji docelowej pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym w połączeniu z danymi publikowanymi przez NFZ (udostępnianymi przez portal statystyki.nfz.gov.pl) dotyczącymi liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego w 2020 roku z wykorzystaniem pomalidomidu, daratumumabu oraz karfilzomibu. W ramach programu lekowego refundowany jest wprawdzie również lenalidomid (w schematach Rd oraz KRd), jednak stosowany jest on głównie na etapie drugiej linii leczenia

W pierwszym kroku oszacowania udziałów rynkowych wyznaczono całkowitą liczebność grupy pacjentów leczonych na etapie 3+ linii zaawansowanego szpiczaka plazmocytozowego. Korzystając z oszacowania

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

przeprowadzonego w ramach analizy wpływu na budżet (*BIA Kyprolis 2021*) ustalono, że na rozważanym etapie drugiej linii leczenia w 2020 roku znajduje się około [] pacjentów. Spośród nich [] pacjentów spośród grupy kwalifikującej się do zabiegu ASCT oraz [] pozostałych pacjentów będzie kontynuować leczenie w kolejnej linii po progresji (średnia z odpowiedzi ankietowanych ekspertów, szczegóły zob. *BIA Kyprolis 2021*). Na podstawie powyższych danych obliczono, że do leczenia na etapie co najmniej trzeciej linii leczenia kwalifikować się będzie około [] pacjentów (zob. poniższa tabela).

Tabela 50. Liczba pacjentów leczonych na etapie trzeciej linii opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego w Polsce (2020 rok).

Linia leczenia	Ścieżka pacjentów kwalifikujących się do zabiegu ASCT	Ścieżka pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu ASCT	Razem
2 linia (rozważany etap)	[]	[]	[]
<i>Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie</i>	[]	[]	[]
3 linia	[]	[]	[]

Kolejnym etapem obliczeń było wykorzystanie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych pomalidomidem oraz daratumumabem w Polsce w 2020 roku do oszacowania łącznej liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.54 na etapie co najmniej 3 linii leczenia. W ramach rozważanego programu lekowego w 2020 roku refundowany był także karfilzomib (w ramach schematu KRd) oraz lenalidomid (w ramach schematu Rd). Obie te interwencje stosowane są jednak głównie na etapie drugiej linii leczenia, dlatego też nie uwzględniono ich w obliczeniach.

Tabela 51. Liczba pacjentów leczonych lekami refundowanymi w ramach programu B.54 (2020 r.)

Substancja czynna	Liczba pacjentów
Pomalidomid	429
Daratumumab	296
łącznie	725

Źródło: statystyki.nfz.gov.pl

Z danych NFZ wynika, że w 2020 roku łącznie 725 pacjentów z rrMM leczonych było z wykorzystaniem schematów Pd oraz DVd, rekomendowanych do stosowania u pacjentów podwójnie nawrotowych przez najnowsze zalecenia kliniczne (*Zalecenia PG Sz 2021*).

Przyrównując powyższą wartość do oszacowanej wcześniej całkowitej liczby pacjentów na etapie 3+ linii leczenia (1 084 pacjentów) można oszacować, że około 67% pacjentów ($= 725 / 1\ 084$) na tym etapie

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

leczonych jest w ramach programu lekowego B.54, natomiast pozostałe 33% pacjentów leczonych jest z wykorzystaniem standardowej chemioterapii refundowanej poza programem lekowym.

Ostatecznie udziały rynkowe pomiędzy poszczególne interwencje w obu tych grupach przypisano przyjmując arbitralnie, że każda z nich posiadać będzie równe udziały w swojej grupie. Przyjęte udziały przedstawia kolejna tabela.

Tabela 52. Udziały rynkowe interwencji stosowanych na dalszych etapach leczenia.

Interwencja	KRd	Rd
Pd	22,3%	22,3%
Kd	22,3%	22,3%
DVd	22,3%	22,3%
Vd	11,0%	11,0%
BTp	11,0%	11,0%
BVd	11,0%	11,0%

Koszt lekowy kolejnych linii leczenia wyznaczono mnożąc cykliczne koszty terapii poszczególnymi interwencjami stosowanymi na etapie 3+ linii leczenia przez przypisany im udział rynkowy.

Ze względu na brak danych dotyczących dalszego leczenia po terapii DVd założono, że średni cykliczny koszt w tym ramieniu leczenia jest taki sam jak dla schematów KRd i Kd.

Łączne koszty jednego cyklu kolejnych linii leczenia przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 53. Koszty leczenia kolejnych linii po progresji choroby.

Stosowana interwencja	Cykliczny koszt lekowy	Cykliczny koszt administracji	Łącznie całkowity koszt
KRd	█	█	█
Rd	17 848 zł	1 085 zł	18 933 zł
DVd	17 848 zł	1 085 zł	18 933 zł

9.7 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbывается się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach.

Koszty opieki terminalnej obliczono zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej dla rybo-
cyklibu, *AE Kisqali 2018*. W analizie tej przyjęto, że część pacjentów poddana będzie opiece w szpitalu
na oddziale opieki paliatywnej. Całkowity koszt opieki końca życia oszacowano na 12 638,06 zł.

Ponieważ w *AE Kisqali 2018* koszty oszacowano na stan odpowiadający 2018 roku, na potrzeby niniej-
szego opracowania skorygowano je o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych
(CPI, z ang. *Consumer Price Index*) w kategorii Zdrowie za okres od 2018 roku do 2021 roku (ostatni do-
stępny okres w ramach bazy danych Bank Danych Lokalnych udostępnianej przez Główny Urząd Staty-
styczny¹). Łączny wzrost cen świadczeń opieki zdrowotnej w analizowanym okresie oszacowano na
14,0%.

Łączny koszt opieki końca życia po uwzględnieniu powyższej korekty oszacowano na 14 401,97 zł.
Koszt ten był naliczany w modelu ekonomiczny jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.

¹ Dostęp online: <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start>.

10 Walidacja modelu

10.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 13 (str. 109).

10.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem we wskazaniu leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (Rozdział 4, str.

25). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 15, str. 144).

10.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono dodatkowy szybki przegląd literatury w bazie *Medline* poprzez *Pubmed*, którego celem było odnalezienie badań obserwacyjnych, opracowań rejestrów medycznych lub innych doniesień zawierających dane z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące odsetków 5-letniego i/lub dłuższego przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS), u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, którzy otrzymywali leczenie skojarzone lenalidomidem i deksametazonem (Rd).

Szczegóły publikacji włączonych do przeglądu podsumowano w poniższej tabeli:

Tabela 54. Badania odnalezione w wyniku wyszukiwania do walidacji zewnętrznej.

Publikacja (kraj)	Rodzaj badania	Opis badania	Odsetek pacjentów stosujących wcześniejsze terapie	Wyniki – odsetek przeżycia	
				PFS	OS
<i>Katodritou 2018</i> (Grecja)	Wieloośrodkowe badanie retrospektywne, przeprowadzone w oparciu o dane z rzeczywistej praktyki klinicznej	Ocena efektywności terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, stosowanej w leczeniu 2. linii chorych na rrMM (N = 207)	▪ 1 terapia: 100%	▪ 5-letni: 18,53% [^] (n = 21) ▪ 6-letni: 17,63% [^] (n = 10) ▪ 7-letni: 17,63% [^] (n = 1)	bd.
<i>Maisnar 2019</i> (Czechy i Słowacja)	Badanie retrospektywne na podstawie danych z rejestru RMG (<i>Registry of Monoclonal Gammopathies</i>)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii Rd w leczeniu chorych na rrMM, którzy przyjęli wcześniej 1-3 terapii (N = 892)	▪ 1 terapia: 49,8% ▪ 2 terapie: 34,5% ▪ 3 terapie: 15,7%	▪ 5-letni: 8,26% [^] (n = 10) ▪ 6-letni: 7,16% [^] (n = 6) ▪ 7-letni: 3,97% [^] (n = 1)	▪ 5-letni: 23,75% [^] (n = 35) ▪ 6-letni: 18,37% [^] (n = 19) ▪ 7-letni: 14,65% [^] (n = 5)
<i>Usnarska-Zubkiewicz 2016</i> (Polska)	Wieloośrodkowe badanie retrospektywne, przeprowadzone na podstawie danych Polskiej Grupy Szpiczakowej	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii lenalidomidem ¹⁾ w leczeniu chorych na rrMM (N = 3 061)	▪ 1-2 terapie: 31,4% ▪ 3-5 terapii: 55,2% ▪ ≥6 terapii: 13,4%	▪ 5-letni: 22,48% [^] ▪ 6-letni: 15,13% [^] ▪ 7-letni: 15,13% [^] ▪ 8-letni: 15,13% [^]	▪ 5-letni: 30,73% [^] ▪ 6-letni: 20,43% [^] ▪ 7-letni: 20,43% [^] ▪ 8-letni: 20,43% [^]

[^] dane odczytane z wykresu;

1) 92,8% chorych przyjmowało leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, pozostali pacjenci otrzymywali lenalidomid w monoterapii (2,3%) lub w skojarzeniu z: Vd (2,3%), bendamustyną (0,65%), schemat winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon (0,3%), melalan i prednizon (1,0%), deksametazon i cyklofosfamid (0,65%).

Najwyższy wynik 5-letniego przeżycia całkowitego odnaleziono w wynikach analizy *Usnarska-Zubkiewicz 2016* (30,73%). Wynik ten jest zbliżony do wyniku uzyskanego w modelu ekonomicznym, w którym jako najbardziej dopasowany przyjęto rozkład Weibulla (5-letni OS: 30%).

Należy jednak zaznaczyć, że w publikacji *Usnarska-Zubkiewicz 2016* przedstawiono dane dotyczące pacjentów leczonych w polskich placówkach w okresie od czerwca 2010 roku do czerwca 2013 roku. Leczenie lenalidomidem w ramach programu lekowego jest refundowane w Polsce od stycznia 2014 roku, natomiast wcześniej (od stycznia 2008 roku) możliwe było sfinansowanie terapii lenalidomidem w ramach tak zwanego katalogu chemioterapii niestandardowej. Większość chorych (73,9%) ujętych w analizie *Usnarska-Zubkiewicz 2016* otrzymało zaledwie 3-4 cykle terapii. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że u znacznej części pacjentów (68,6%) oceniany schemat podawano po co najmniej dwóch innych przyjętych przez chorego terapiach, ryzyko wystąpienia progresji było wyższe niż u pacjentów na wcześniejszych etapach leczenia – problem uzyskiwania zadowalających korzyści zdrowotnych wśród grupy pacjentów poddanych wcześniejszemu intensywnemu leczeniu podnoszony jest między innymi w najnowszych zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej, w których eksperci wskazują, że o ile czas odpowiadzi na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych zwykle przekracza 3 lata, to skraca się on po każdym kolejnym nawrocie lub progresji (*Zalecenia PGSz 2021*). Wpływ długości czasu trwania terapii na osiągnięty efekt zdrowotny zauważyli również autorzy publikacji *Usnarska-Zubkiewicz 2016*, którzy zaznaczyli, że u pacjentów którzy otrzymali 6 lub więcej cykli leczenia (15,7% chorych), uzyskano lepsze wyniki oceny przeżycia w porównaniu do chorych, którzy przyjmowali terapię krócej.

Najniższe wyniki dotyczące odsetka przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego odnaleziono w publikacji *Maisnar 2019* (5-letni PFS: 8,26%; 5-letni OS: 23,75%). Wynik ten mógł wynikać z faktu, że zgodnie z krajowymi regulacjami w Czechach oraz na Słowacji dotyczącymi refundacji terapii Rd, finansowane jest maksymalnie 8 do 10 cykli leczenia.

5-letnie odsetki przeżycia wolnego od progresji choroby dla terapii schematem Rd w oparciu o model ekonomiczny oszacowano na około 14%. Wynik ten jest niższy do odsetków odnalezionych w opracowaniach *Katodritou 2018* (18,53%) oraz *Usnarska-Zubkiewicz 2016* (22,48%), jednakże powyżej odsetka z publikacji *Maisnar 2019* (8,26%).

Reasumując przeprowadzoną walidację zewnętrzną należy uznać, że wykorzystany w analizie model ekonomiczny został poprawnie zwalidowany z danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej. Prognozy czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia bez progresji, stanowiącej kluczowy element analizy, mający istotny wpływ na oszacowania kosztowe oraz dotyczące efektów zdrowotnych są zatem, w świetle odnalezionych dowodów naukowych wiarygodne, pozytywnie należy również ocenić wybór metody ekstrapolacji wyników z badania *ASPIRE* (zob. Rozdział 7.2, str. 45).

11 Zestawienie parametrów modelu

11.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 55.

Tabela 55. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywni (30 lat)	Założenie własne
Długość cyklu modelu	28 dni	Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,00%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,50%	AOTMiT 2016
Charakterystyka populacji docelowej		
Średni wiek	██████	CSR badania ASPIRE (dane poufne od Wnioskodawcy)
Odsetek mężczyzn	██████	CSR badania ASPIRE (dane poufne od Wnioskodawcy)
Średnia masa ciała	75,0 kg	AWA Revlimid 2020
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	1,71 m ²	Oszacowanie na podstawie danych NFZ (pacjenci leczeni bortezomibem; AWA Farydak 2016)
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa OS dla schematu Rd	Model łączony:	Badanie ASPIRE, rejestr zachorowań na nowotwory SEER
	<ul style="list-style-type: none"> Do 66 miesiąca: krzywa Weibulla dopasowana do danych z badania; Od 66 miesiąca: krzywe wykładnicze wyznaczone na podstawie danych z rejestru SEER Parametry modelu: zob. Tabela 15	
Krzywa OS dla schematu KRd	Model łączony:	Badanie ASPIRE, rejestr zachorowań na nowotwory SEER
	<ul style="list-style-type: none"> Do 66 miesiąca: krzywa Weibulla dopasowana do danych z badania; Od 66 miesiąca: model dla ramienia Rd skorygowany o hazard względny OS z badania ASPIRE Parametry modelu: zob. Tabela 15	

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Krzywa OS dla schematu DVd	OS jak dla KRd (tj. HR =1 (KRd vs DVd))	W związku z brakiem możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego założono brak różnic między KRd a DVd w zakresie OS
Hazard względny (HR) dla OS (KRd vs. Rd)	0,794	Badanie <i>ASPIRE</i> (Stewart 2017)
Krzywa PFS dla schematu KRd	Krzywa parametryczna uogólniona gamma dopasowana do danych z badania Parametry modelu: zob. Tabela 13	Badanie <i>ASPIRE</i> (Stewart 2014)
Krzywa PFS dla schematu Rd	Krzywa parametryczna uogólniona gamma dopasowana do danych z badania Parametry modelu: zob. Tabela 13	Badanie <i>ASPIRE</i> (Stewart 2014)
Krzywa PFS dla schematu DVd	W oparciu o krzywą PFS dla KRd, przy założeniu HR = █████ (KRd vs DVd)	Porównanie pośrednie metodą MAIC
Krzywe TTD dla poszczególnych składników wchodzących w skład schematu KRd	Krzywe parametryczne wykładnicze dopasowane do danych z badania Parametry modelu: zob. Tabela 16	Badanie <i>ASPIRE</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Krzywe TTD dla poszczególnych składników wchodzących w skład schematu Rd	Krzywe parametryczne wykładnicze dopasowane do danych z badania Parametry modelu: zob. Tabela 16	Badanie <i>ASPIRE</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Krzywe TTD dla poszczególnych składników wchodzących w skład schematu DVd	Krzywe parametryczne wykładnicze dopasowane do mediany czasu leczenia z badania <i>CASTOR</i> Parametry modelu: zob. Tabela 16	Badanie <i>CASTOR</i> (Mateos 2020)
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w III lub IV stopniu nasilenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 17, str. 56)	Badanie <i>ASPIRE</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Śmiertelność w populacji ogólnej	Parametr w formie tabelarycznej (załącznik 17.4)	<i>GUS 2020</i>
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie Okres wolny od progresji choroby (PFS)	0,810	<i>van Agthoven 2004</i>
Użyteczność w stanie Okres po wystąpieniu progresji choroby	0,742	<i>AWA Kyprolis 2020</i>
Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 26, str. 67)	Założenia oparte o analizy <i>NICE TA427, NICE TA573</i>
Parametry kosztowe		
Cena zbytu netto opakowania Kyprolis, 1 fiol. a 10 mg	██████	Dane od Wnioskodawcy
Cena zbytu netto opakowania Kyprolis, 1 fiol. a 30 mg	██████	Dane od Wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Cena zbytu netto opakowania Kyprolis, 1 fiol. a 60 mg	██████████	Dane od Wnioskodawcy
Cena efektywna z uwzględnieniem RSS, Kyprolis, 1 fiol. a 10 mg	██████████	Dane od Wnioskodawcy
Cena efektywna z uwzględnieniem RSS, Kyprolis, 1 fiol. a 30 mg	██████████	Dane od Wnioskodawcy
Cena efektywna z uwzględnieniem RSS, Kyprolis, 1 fiol. a 60 mg	██████████	Dane od Wnioskodawcy
Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych wykorzystywane w analizie	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 33, str. 73)	Opracowanie danych dotyczących refundacji oraz postępowań przetargowych (DGL 26/05/2022, MZ 21/06/2022, platformazakupowa.pl)
Schematy dawkowania (KRd, Rd, DVd)	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 35, str. 76)	Badanie ASPIRE, proponowany program lekowy (zob. Załącznik 17.2, str. 150)
Schematy dawkowania w kolejnych liniach leczenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 48, str. 85)	Zapisy programu lekowego B.54, Zalecenia PGSz 2021
Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem/wydaniem leków podawanych doustnie/podskórnie (w ramach programu lekowego)	108,16 zł	DGL 91/2022
Koszt hospitalizacji związanej z administracją leków podawanych dożylnie (w ramach programu lekowego)	486,72 zł	DGL 91/2022
Koszt hospitalizacji związanej z administracją leków podawanych dożylnie (poza programem lekowym)	389,92 zł	DGL 72/2022
Odsetek dawek opuszczonych przez pacjentów	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 38, str. 79)	Badanie ASPIRE (dane poufne od Wnioskodawcy)
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym B.54	3 350,00 zł	DGL 91/2022
Cykliczny koszt diagnostyki i monitorowania w okresie po zakończeniu leczenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 43, str. 82)	Obliczenia własne na podstawie AE Kyprolis 2018 oraz wyceny jednostkowej świadczeń opieki zdrowotnej
Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 44, str. 82 oraz Tabela 45, str. 83)	Średni koszt hospitalizacji w wybranych grupach JGP (statystyki.nfz.gov.pl) oraz wycena wizyty ambulatoryjnej (DSOZ 61/2022)
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (ramię KRd)	49,51 zł/cykl 28-dniowy	Obliczenia własne
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (ramię Rd, DVd)	50,48 zł/cykl 28-dniowy	Obliczenia własne
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia	KRd: ██████████ Rd: ██████████	Badanie ASPIRE (dane poufne od Wnioskodawcy)
Okres przerwy pomiędzy progresją a rozpoczęciem kolejnej linii leczenia	██████████	Badanie ASPIRE (dane poufne od Wnioskodawcy)

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Czas trwania kolejnej linii leczenia	██████████	Badanie <i>ASPIRE</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Całkowity koszt leczenia kolejnych linii z wykorzystaniem schematów uwzględnionych w analizie	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 49, str. 86)	Obliczenia własne
Udziały rynkowych interwencji stosowanych na kolejnych liniach leczenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 52, str. 89)	Obliczenia własne w oparciu o oszacowanie populacji (<i>BIA Kyprolis 2021</i>) oraz dane NFZ (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Cykliczny koszt kolejnych linii leczenia po progresji	18 933 zł	Obliczenia własne
Koszt opieki końca życia	14 401,97 zł	<i>AE Kisqali 2018</i> z aktualizacją o wskaźnik CPI w latach 2018-2021

11.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia testowane w analizie wrażliwości scenariusze. Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 56. Scenariusze uwzględnione w deterministycznej analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
Analiza kierunkowa					
1	Horyzont czasowy	30 lat	20 lat	40 lat	Założenie własne
2	Stopy dyskontowe kosztów	5%	0%	6%	Założenie własne
3	Stopy dyskontowe wyników	3,5%	0%	5%	Założenie własne
4	Charakterystyki pacjentów	Masa ciała: 75,0 kg BSA: 1,71 m ²	Masa ciała: 67,5 kg BSA: 1,54 m ²	Masa ciała: 82,5 kg BSA: 1,88 m ²	+/- 10% względem wariantu podstawowego
5	Krzywe parametryczne OS	Model Weibulla	Model wykładniczy	Model log-normalny	Alternatywne modele parametryczne (dotyczy okresu pierwszych 66 miesięcy)
6	Krzywe parametryczne PFS	Model uogólniony gamma	Model wykładniczy	Model log-normalny	Alternatywne modele parametryczne
7	Punkt ucięcia danych OS z <i>ASPIRE</i>	66 mies.	60 mies.	72 mies.	Założenie własne

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
8	Użyteczność w stanie PFS	0,810	0,770	0,851	+/- 5% względem wariantu podstawowego
9	Użyteczność w stanie progresji	0,742	0,705	0,779	+/- 5% względem wariantu podstawowego
10	Średni koszt kolejnych linii leczenia	21 735 zł	1 614 zł	27 504 zł	Uwzględnienie wyłącznie standardowej CTH lub wyłącznie leków w PL
11	Hazard względny OS (KRd vs Rd)	0,794	0,667	0,945	95% CI z badania <i>ASPIRE</i>
12	Hazard względny PFS (KRd vs DVd)	■	■	■	95% CI z analizy MAIC
Analiza scenariuszowa					
S1	Brak dyskontowania	Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%		Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	<i>AOTMiT 2016</i>
S2	Modelowanie OS przy pomocy wyłącznie <i>ASPIRE</i>	Model Weibulla połączony z danymi z rejestru		Model log-logistyczny dopasowany do danych z badania <i>ASPIRE</i>	Wybór modelu oparto o porównanie z danymi długookresowymi
S3	Modelowanie OS przy pomocy innego rejestru	Model Weibulla połączony z danymi z rejestru SEER		Model Weibulla połączony z danymi z rejestru <i>MyelomaTool</i>	Alternatywne źródło danych długookresowych
S4	Zestaw użyteczności	Użyteczności z literatury		Użyteczności wyznaczone w badaniu <i>ASPIRE</i>	Mapowanie danych HRQoL z badania <i>ASPIRE</i> na EQ-5D
S5	Czas trwania kolejnych linii leczenia	■		20 cykli	Założenie własne odpowiadające w przybliżeniu uwzględnieniu dwóch kolejnych linii leczenia
S6	Hazard względny OS (KRd vs DVd)	1		0,827	Na podstawie meta-regresji
S7	Cena lenalidomidu	Za opak. 21 kaps: 428,93 zł (5 mg); 449,72 zł (10 mg); 474,36 zł (15 mg); 521,79 zł (25 mg)		Za opak. 21 kaps: 1 022,81 zł (5 mg); 2 045,62 zł (10 mg); 3 068,43 zł (15 mg); 5 114,05 zł (25 mg)	Na poziomie obecnego limitu finansowania
S8	Koszt podania karfilzomibu	108,16 zł		486,72 zł	Alternatywne założenie podania w warunkach hospitalizacji jednodniowej

11.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W kolejnej tabeli przedstawiono opis założeń dotyczących uwzględnionych w probabilistycznej analizie wrażliwości parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych. Pełne zestawienie parametrów modelu wraz z odpowiadającymi im rozkładami przedstawiono w arkuszu 'Parameters' modelu ekonomicznego stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu.

Dla parametrów, dla których nieznaną była wartość błędów standardowych pomiaru przyjęto arbitralnie, że będzie ona wynosić 10% wartości średniej.

Tabela 57. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Charakterystyki populacji docelowej	Normalny, Beta	Dotyczy charakterystyk mających wpływ na dawkowanie leków (powierzchnia ciała, waga) oraz odsetka pacjentów płci męskiej
Relatywna intensywność dawkowania	Beta	W oparciu o dane z badania <i>ASPIRE</i>
Koszty administracji leczenia	Gamma, Beta	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% zmienności, natomiast odsetek pominiętych dawek modelowano w oparciu o rozkład beta
Koszty monitorowania leczenia oraz opieki końca życia	Gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% zmienności
Koszty zdarzeń niepożądanych	Gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% zmienności
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Beta	W oparciu o dane z badania <i>ASPIRE</i>
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia	Beta	W oparciu o dane z badania <i>ASPIRE</i>
Czas trwania kolejnej linii leczenia	Normalny	Rozkład normalny o 10% zmienności
Udziały poszczególnych interwencji stosowanych w kolejnych liniach leczenia	Wielowymiarowy rozkład Dirichleta	Rozkład wielowymiarowy sumujący się do 100%
Wartości użyteczności stanów zdrowia	Beta	W oparciu o dane z badania <i>ASPIRE</i>
Obniżenie użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi	Beta	Rozkłady beta o 10% zmienności
Parametry modeli wykorzystanych do ekstrapolacji danych z badania <i>ASPIRE</i> w ramach analizy przeżycia	Inne rozkłady	W oparciu o przeprowadzoną analizę statystyczną manipulowano wartościami parametrów rozkładu (np. parametrem odpowiadającym za kształt lub skalę danego modelu)
Hazard względny pomiędzy ramionami KRd i Rd wykorzystany w modelowaniu OS poza okresem obserwacji w badaniu	Log-normalny	W oparciu o przeprowadzoną analizę statystyczną

12 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia, w szczególności brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz komparatory w ramach leczenia szpiczaka plazmocytoowego, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń uznając tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5,0% dla ponoszonych kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

12.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych na leczenie szpiczaka plazmocyto-
wego, w podziale na główne kategorie.

Tabela 58. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.

Kategoria	KRd	Rd	DVd	Inkrementalne KRd vs Rd	Inkrementalne KRd vs DVd
Koszty w stanie przed progresją choroby					
Koszty refundacji Ky- prolis (z RSS)	████████	0 zł	0 zł	████████	████████
Koszty refundacji Ky- prolis (bez RSS)	████████			████████	████████
Koszty innych leków	15 845 zł	12 124 zł	382 314 zł	3 722 zł	-366 469 zł
Koszty administracji leczenia	9 253 zł	2 184 zł	10 030 zł	7 069 zł	-777 zł
Koszty leczenia zda- rzeń niepożądanych	1 398 zł	1 067 zł	978 zł	330 zł	420 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	18 942 zł	13 456 zł	11 049 zł	5 486 zł	7 893 zł
Łącznie (z RSS)	████████	28 831 zł	404 371 zł	████████	████████
Łącznie (bez RSS)	████████			████████	████████
Koszty w stanie po progresji choroby					
Koszty leczenia kolej- nych linii	████████	84 618 zł	119 391 zł	████████	████████
Koszty administracji leczenia	4 892 zł	5 143 zł	7 256 zł	-250 zł	-2 363 zł
Koszty opieki końca życia oraz monitorowania w trakcie terapii BSC	109 150 zł	91 404 zł	149 520 zł	17 747 zł	-40 370 zł
Łącznie	████████	181 164 zł	276 167 zł	████████	████████
Całkowite koszty					
Całkowite koszty (z RSS)	████████	209 995 zł	680 537 zł	████████	████████
Całkowite koszty (bez RSS)	████████			████████	████████

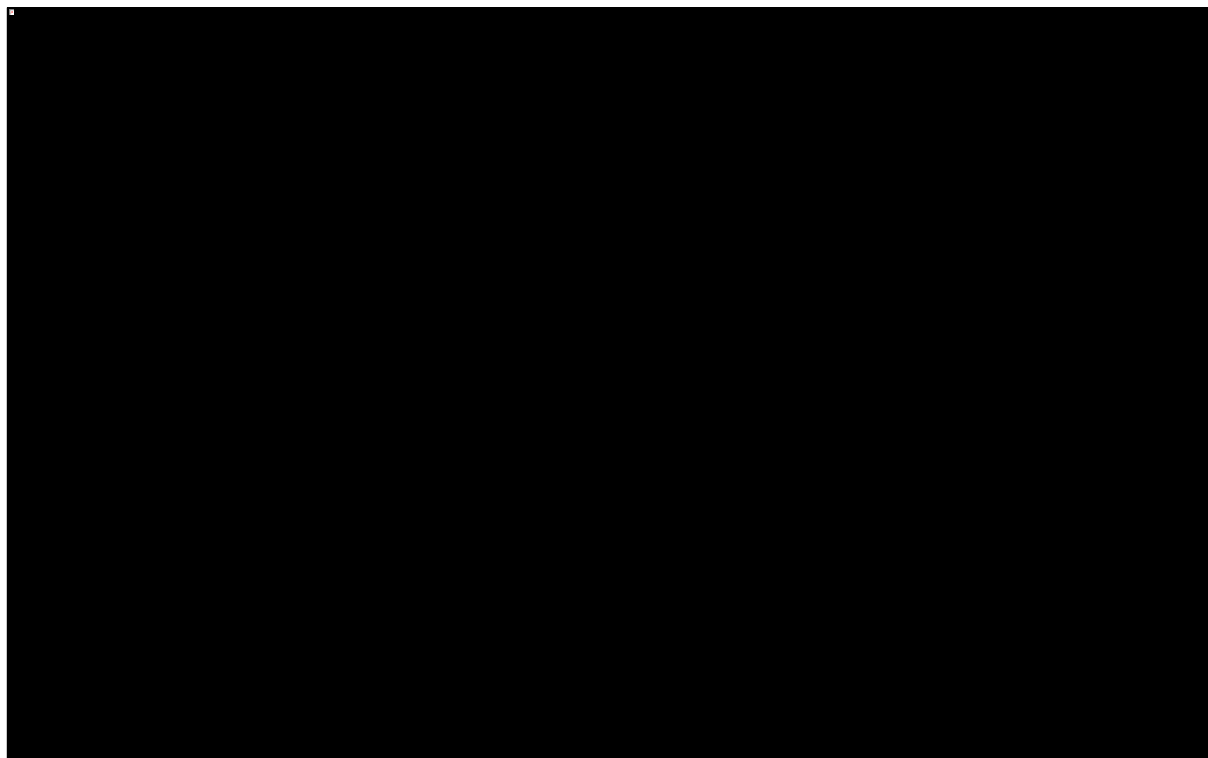
Łączne koszty leczenia szpiczaka plazmocyto-
wego w ramieniu KRd oszacowano na ██████████
bez uwzględnienia RSS). W ramieniu komparatorów koszt ten wynosi 210 tys. zł (Rd) i 681 tys. zł (DVd).

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Poniższy wykres w sposób graficzny prezentuje zestawienie kosztów w poszczególnych kategoriach osiągniętych w ramionach KRd i Rd.

Wykres 11. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (KRd vs Rd).



Kolejna Tabela 59 przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Tabela 59. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

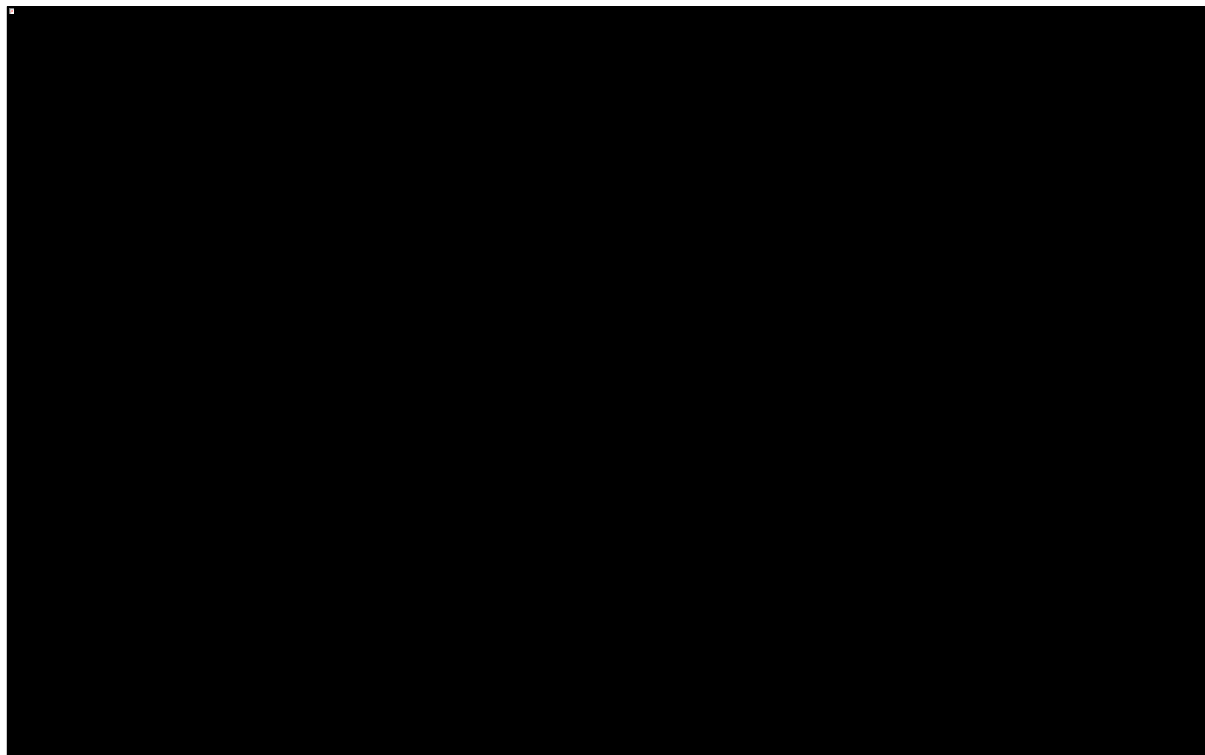
Kategoria	KRd	Rd	DVd	Inkrementalne KRd vs Rd	Inkrementalne KRd vs DVd
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)					
Przed progresją	2,60	1,87	■	0,72	■
Po progresji	2,28	1,83	■	0,46	■
Całkowite QALY	4,88	3,70	■	1,18	■
Uzyskane lata życia (LY)					
Przed progresją	3,21	2,31	■	0,89	■
Po progresji	3,08	2,46	■	0,62	■
Całkowite LY	6,28	4,77	■	1,51	■
Inne wyniki zdrowotne					
Mediana PFS	2,22 lat	1,53 lat	■	8,3 m-sc	■
Mediana OS	4,14 lat	3,22 lat	■	11,0 m-sc	■

Kategoria	KRd	Rd	DVd	Inkrementalne KRd vs Rd	Inkrementalne KRd vs DVd
Obniżenie jakości życia wynikające z wystąpie- nia AEs	-0,00050 QALY	-0,00037 QALY	■	-0,00013 QALY	■

Dołączenie karfilzomibu do schematu Rd prowadzi do przedłużenia mediany czasu przeżycia całkowitego o 11 miesięcy z około 3,2 lat do 4,1 lat. Efekty zdrowotne wyrażone w QALY również wskazują na wyższą efektywność ocenianej interwencji w stosunku do głównego komparatora. Całkowita liczba QALY (uwzględniając dyskontowanie) w ramieniu KRd wynosi 4,88 QALY, z czego aż 2,60 QALY przypada na okres przed progresją choroby. Dla porównania w ramieniu Rd wartości te wynoszą odpowiednio 3,70 QALY i 1,87 QALY. W porównaniu z drugim komparatorem (DVd), schemat KRd wydłuża medianę PFS o 10 miesięcy, przy jednakowym oczekiwanym czasie przeżycia całkowitego w obu ramionach leczenia. W wyniku wydłużenia PFS, zastosowanie KRd zamiast DVd prowadzi do uzyskania dodatkowo ■ QALY w przeliczeniu na jednego leczonego w horyzoncie dożywoćnym.

Wykres 12 prezentuje prognozowaną liczbę lat życia skorygowanych o jakość osiągniętych w ramionach KRd i Rd w podziale na okres przed i po progresji choroby.

Wykres 12. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.



Podsumowują zestawienie osiągniętych efektów zdrowotnych, schemat KRd zastosowany u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym jest interwencją o wyraźnie wyższej skuteczności w porównaniu do obecnie stosowanego schematu Rd oraz umiarkowanie wyższej skuteczności względem schematu DVd.

12.2 Analiza inkrementalna

Analizę inkrementalną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT (*AOTMiT 2016*) formie analizy kosztów-użyteczności (zob. Rozdział 5.2, str. 38).

12.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 60 przedstawia wyniki analizy podstawowej dla porównania KRd vs Rd w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim w wariacie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na obniżeniu ceny hurtowej brutto dla szpitali (mechanizm rabatowy).

Tabela 60. Wyniki analizy podstawowej (KRd vs Rd) – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	KRd	Rd	Inkrementalne
Całkowite koszty	██████████	209 995 zł	██████████
Uzyskane QALY	4,88 QALY	3,70 QALY	1,18 QALY
Lata życia	6,28 LY	4,77 LY	1,51 LY
ICUR [za QALY]		██████████	
ICER [za LYG]		██████████	

Dołączenie karfilzomibu do schematu Rd w ramach leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego wiąże się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego wynoszącymi ██████████ w przeliczeniu na jedną pełną terapię.

Jednocześnie, dzięki wysokiej skuteczności schematu KRd, średnio u jednego pacjenta można oczekiwać dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci **1,18 QALY** (wzrost o 32% względem wartość w ramieniu komparatora) oraz **1,51 LYG** (wzrost o 32%).

Otrzymana w analizie wartość wskaźnika ICUR, czyli koszt uzyskania pojedynczego roku życia skorygowanego o jakość, wyniosła ██████████ i znajduje się nieznacznie powyżej ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce równego 166 758 zł/QALY. Koszt zyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ██████████.

Analizując strukturę dodatkowych wydatków płatnika (Tabela 58, str. 101) należy zauważyć, że generowane są one w trakcie analizowanego etapu leczenia i są głównie związane z kosztami refundacji leku Kyprolis. Na etapie kolejnych linii leczenia po progresji choroby należy oczekiwać umiarkowanych oszczędności w stosunku do ramienia komparatora, co wynika z przesunięcia tego etapu w czasie i w efekcie wyższego zdyskontowania tych kosztów w ramieniu ocenianej interwencji.

Inkrementalne efekty zdrowotne powiązane są natomiast z istotnym wydłużeniem czasów przeżycia do progresji (mediana czasu przeżycia dłuższa o 8,3 miesiące) i czasu przeżycia całkowitego (mediana czasu przeżycia dłuższa o 11,0 miesiący). Większość (61%) efektu inkrementalnego w postaci QALY generowana jest w okresie przed progresją choroby – w tym stanie zdrowotnym efekt inkrementalny wynosi aż 0,72 QALY.

Wyniki analizy podstawowej z RSS dla porównania KRd ze schematem DVd przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61. Wyniki analizy podstawowej (KRd vs DVd) – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	KRd	DVd	Inkrementalne
Całkowite koszty	[REDACTED]	680 537 zł	[REDACTED]
Uzyskane QALY	4,88 QALY	[REDACTED]	[REDACTED]
Lata życia	6,28 LY	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [za QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER [za LYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zastosowanie schematu KRd stanowi [REDACTED] – schematem DVd – tj. prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (0,08 QALY) przy jednoczesnych [REDACTED]

Zbiorczą analizę inkrementalną względem ważonego komparatora ([REDACTED]) przedstawia Tabela 62.

Tabela 62. Wyniki analizy podstawowej (KRd vs Rd/DVd) – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne
Całkowite koszty	[REDACTED]	383 352 zł	[REDACTED]
Uzyskane QALY	4,88 QALY	4,10 QALY	0,78 QALY
Lata życia	6,28 LY	5,33 LY	0,95 LY
ICUR [za QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER [za LYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla strategii KRd względem ważonego komparatora (Rd / DVd) wynosi [REDACTED] i znajduje się [REDACTED] ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce równego 166 758 zł/QALY, co wskazuje na [REDACTED] ocenianej interwencji względem zbiorczego komparatora. Koszt zyskania dodatkowego roku życia oszacowano na [REDACTED]

12.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na jednego pacjenta w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 63. Wyniki analizy podstawowej (KRd vs Rd) – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	KRd	Rd	Inkrementalne
Całkowite koszty	[REDACTED]	209 995 zł	[REDACTED]
Uzyskane QALY	4,88 QALY	3,70 QALY	1,18 QALY
Lata życia	6,28 LY	4,77 LY	1,51 LY
ICUR [za QALY]		[REDACTED]	
ICER [za LYG]		[REDACTED]	

Bez uwzględnienia RSS koszty refundacji leku Kyprolis [REDACTED] w wariacie z RSS). Proponowany instrument dzielenia ryzyka pozwala zatem na [REDACTED] kosztów ponoszonych w tym zakresie przez płatnika o około [REDACTED]. Wzrost ten przekłada się na odpowiednio wyższe koszty inkrementalne względem schematu Rd. Wartość wskaźnika ICUR w wariacie bez uwzględnienia RSS wyniosła [REDACTED] obowiązujący ustawowo próg opłacalności dla technologii lekowych w wysokości 166 758 zł/QALY. Koszt zyskania dodatkowego roku życia oszacowano na [REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej bez RSS dla porównania KRd ze schematem DVd przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Wyniki analizy podstawowej (KRd vs DVd) – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	KRd	DVd	Inkrementalne
Całkowite koszty	[REDACTED]	680 537 zł	[REDACTED]
Uzyskane QALY	4,88 QALY	[REDACTED]	[REDACTED]
Lata życia	6,28 LY	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [za QALY]		[REDACTED]	
ICER [za LYG]		[REDACTED]	

Zastosowanie schematu KRd stanowi [REDAKTOWANE] nad drugim z komparatorów – schematem DVd – tj. prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (0,08 QALY) przy jednoczesnych [REDAKTOWANE]

Zbiorną analizę inkrementalną względem ważonego komparatora ([REDAKTOWANE]) przedstawia Tabela 62.

Tabela 65. Wyniki analizy podstawowej (KRd vs Rd/DVd) – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne
Całkowite koszty	[REDAKTOWANE]	383 352 zł	[REDAKTOWANE]
Uzyskane QALY	4,88 QALY	4,10 QALY	0,78 QALY
Lata życia	6,28 LY	5,33 LY	0,95 LY
ICUR [za QALY]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
ICER [za LYG]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla strategii KRd względem ważonego komparatora (Rd / DVd) wynosi [REDAKTOWANE] i znajduje się [REDAKTOWANE] ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce równego 166 758 zł/QALY, co wskazuje [REDAKTOWANE] ocenianej interwencji względem zbiorczego komparatora. Koszt zyskania dodatkowego roku życia oszacowano na [REDAKTOWANE]

12.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Kyprolis, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (166 758 zł/QALY).

Ceny progowe wyznaczono przy założeniu, że cena za miligram substancji czynnej będzie równa dla wszystkich prezentacji. Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 66.

Tabela 66. Wyniki analizy progowej ceny produktu Kyprolis.

Prezentacja	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa brutto ¹⁾
KRd vs Rd		
Kyprolis, 1 fiol. a 10 mg	████████	████████
Kyprolis, 1 fiol. a 30 mg	████████	████████
Kyprolis, 1 fiol. a 60 mg	████████	████████
KRd vs DVd		
Kyprolis, 1 fiol. a 10 mg	████████	████████
Kyprolis, 1 fiol. a 30 mg	████████	████████
Kyprolis, 1 fiol. a 60 mg	████████	████████
KRd vs Rd/DVd		
Kyprolis, 1 fiol. a 10 mg	████████	████████
Kyprolis, 1 fiol. a 30 mg	████████	████████
Kyprolis, 1 fiol. a 60 mg	████████	████████

¹⁾ Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).

Wyznaczone ceny progowe są o ██████████ (porównanie z Rd), o ██████████ (porównanie z DVd) oraz o ██████████ (porównanie z ważonym komparatorem) od efektywnych cen leku Kyprolis uwzględniających zaproponowany przez Wnioskodawcę RSS.

13 Analiza wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono rozległą analizę wrażliwości, która składała się z:

- **Kierunkowej deterministycznej** analizy wrażliwości,
- **Scenariuszowej deterministycznej** analizy wrażliwości,
- **Probabilistycznej** analizy wrażliwości.

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

13.1 Deterministyczna analiza wrażliwości (KRd vs Rd)

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch wariantach, w zależności od uwzględnienia w analizie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Testowane parametry oraz założenia przedstawiono w Rozdziale 11.2 (str. 97). Numeracja wariantów w obecnym rozdziale pokrywa się z przedstawioną w tabeli z opisem scenariuszy analizy wrażliwości.

13.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach, odrębnie dla wariantów minimalnych oszacowań parametrów oraz wariantów maksymalnych.

Tabela 67. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KRd vs Rd) – warianty minimalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	Rd	Inkrementalne	KRd	Rd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	████████	209 995 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██	████████
1	████████	202 911 zł	████████	4,520	3,515	1,005	████████	██	████████
2	████████	279 171 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██	████████
3	████████	209 995 zł	████████	6,401	4,615	1,786	████████	██	████████
4	████████	205 837 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██	████████
5	████████	241 811 zł	████████	5,457	4,265	1,192	████████	██	████████
6	████████	216 806 zł	████████	4,862	3,688	1,173	████████	██	████████
7	████████	217 942 zł	████████	5,037	3,838	1,199	████████	██	████████
8	████████	209 995 zł	████████	4,750	3,604	1,145	████████	██	████████
9	████████	209 995 zł	████████	4,765	3,607	1,159	████████	██	████████
10	████████	127 889 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██	████████
11	████████	215 980 zł	████████	5,237	3,830	1,407	████████	██	████████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 68. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KRd vs Rd) – warianty maksymalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	Rd	Inkrementalne	KRd	Rd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	████████	209 995 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██	████████
1	████████	212 010 zł	████████	5,018	3,758	1,260	████████	██	████████
2	████████	200 743 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██	████████
3	████████	209 995 zł	████████	4,436	3,423	1,014	████████	██	████████
4	████████	214 153 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██	████████
5	████████	219 968 zł	████████	4,936	4,015	0,921	████████	██	████████
6	████████	180 593 zł	████████	4,939	3,745	1,194	████████	██	████████
7	████████	201 992 zł	████████	4,713	3,556	1,157	████████	██	████████
8	████████	209 995 zł	████████	5,009	3,792	1,218	████████	██	████████
9	████████	209 995 zł	████████	4,994	3,789	1,204	████████	██	████████
10	████████	250 632 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██	████████
11	████████	203 818 zł	████████	4,499	3,565	0,933	████████	██	████████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

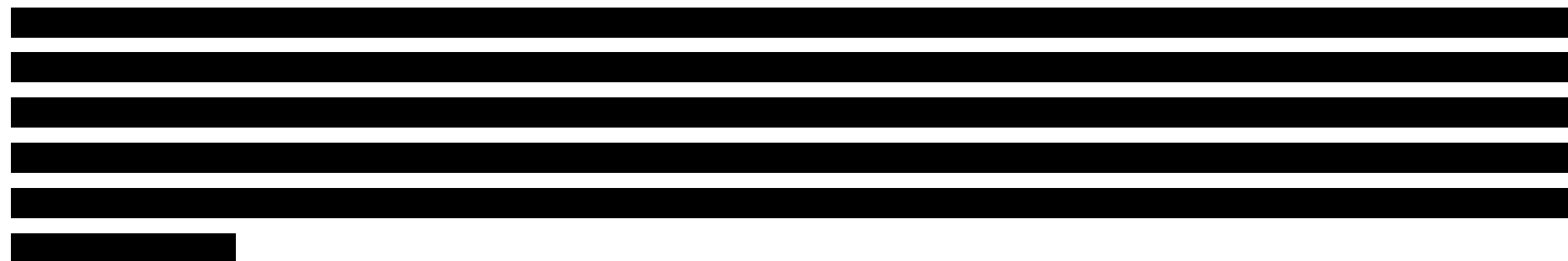
Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 69. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant z uwzględnieniem RSS (KRd vs Rd).

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	Rd	Inkrementalne	KRd	Rd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	████████	209 995 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██	████████
S1	████████	279 171 zł	████████	6,401	4,615	1,786	████████	██	████████
S2	████████	216 638 zł	████████	4,578	3,735	0,843	████████	██	████████
S3	████████	192 919 zł	████████	4,374	3,349	1,025	████████	██	████████
S4	████████	209 995 zł	████████	4,533	3,400	1,133	████████	██	████████
S5	████████	249 563 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██	████████
S7	████████	289 296 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██	████████
S8	████████	209 995 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██	████████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

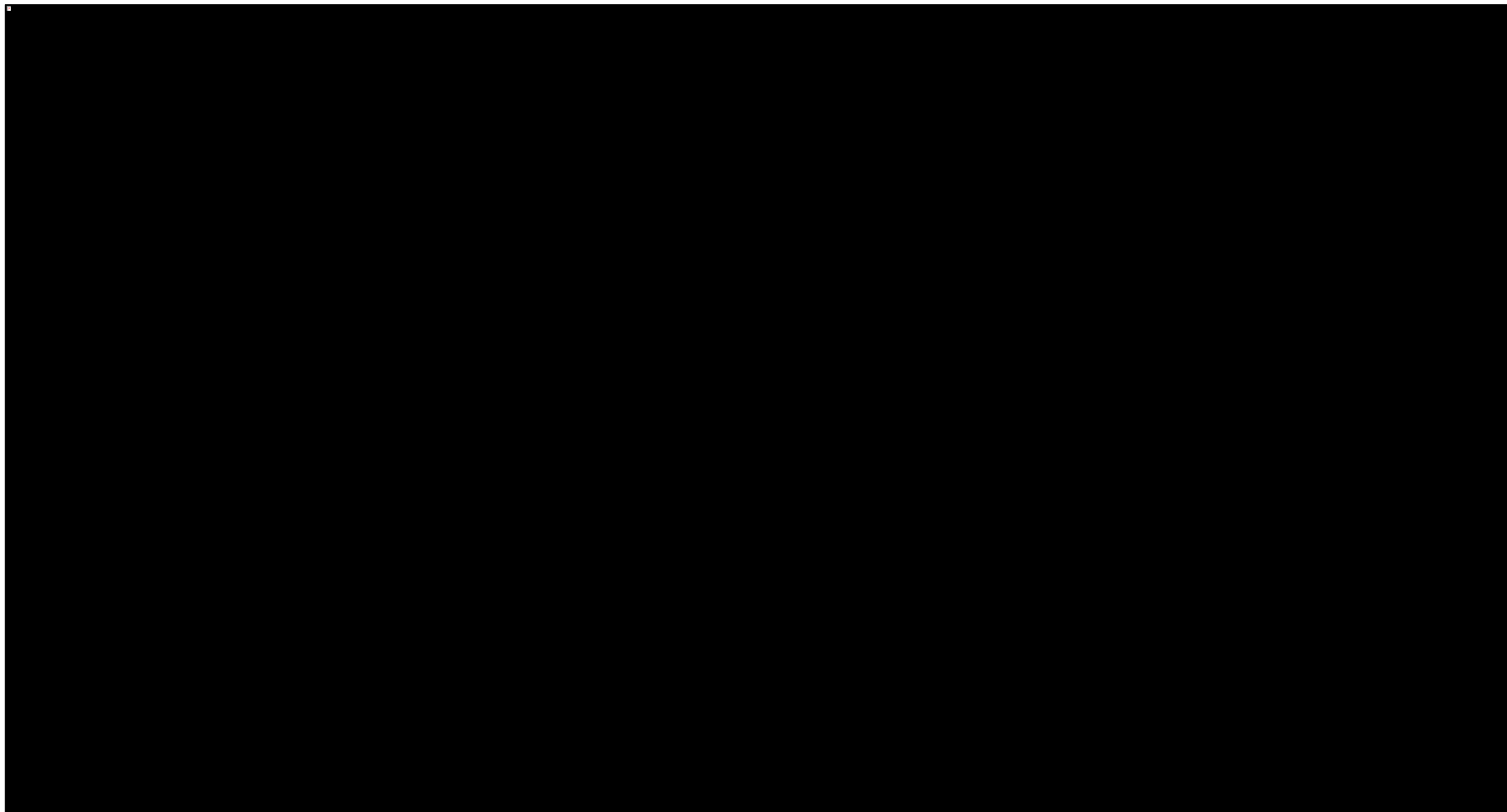


Wykres na następnej stronie w sposób graficzny przedstawia odchylenia wartości wskaźnika ICUR od wartości z analizy podstawowej.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wykres 13. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (KRd vs Rd).



Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

13.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnych dwóch tabelach przedstawiono wyniki kierunkowej analizy wrażliwości w wariantcie analizy nieuwzględniającym zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 70. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KRd vs Rd) – warianty minimalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	Rd	Inkrementalne	KRd	Rd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	████████	209 995 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	█	████████
1	████████	202 911 zł	████████	4,520	3,515	1,005	████████	██████	████████
2	████████	279 171 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██████	████████
3	████████	209 995 zł	████████	6,401	4,615	1,786	████████	██████	████████
4	████████	205 837 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██████	████████
5	████████	241 811 zł	████████	5,457	4,265	1,192	████████	██████	████████
6	████████	216 806 zł	████████	4,862	3,688	1,173	████████	██████	████████
7	████████	217 942 zł	████████	5,037	3,838	1,199	████████	██████	████████
8	████████	209 995 zł	████████	4,750	3,604	1,145	████████	██████	████████
9	████████	209 995 zł	████████	4,765	3,607	1,159	████████	██████	████████
10	████████	127 889 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██████	████████
11	████████	215 980 zł	████████	5,237	3,830	1,407	████████	██████	████████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 71. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KRd vs Rd) – warianty maksymalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	Rd	Inkrementalne	KRd	Rd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	████████	209 995 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	█	████████
1	████████	212 010 zł	████████	5,018	3,758	1,260	████████	████	████████
2	████████	200 743 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	████	████████
3	████████	209 995 zł	████████	4,436	3,423	1,014	████████	████	████████
4	████████	214 153 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	████	████████
5	████████	219 968 zł	████████	4,936	4,015	0,921	████████	████	████████
6	████████	180 593 zł	████████	4,939	3,745	1,194	████████	████	████████
7	████████	201 992 zł	████████	4,713	3,556	1,157	████████	████	████████
8	████████	209 995 zł	████████	5,009	3,792	1,218	████████	████	████████
9	████████	209 995 zł	████████	4,994	3,789	1,204	████████	████	████████
10	████████	250 632 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	████	████████
11	████████	203 818 zł	████████	4,499	3,565	0,933	████████	████	████████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 72. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant bez uwzględnienia RSS (KRd vs Rd).

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	Rd	Inkrementalne	KRd	Rd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	████████	209 995 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	█	████████
S1	████████	279 171 zł	████████	6,401	4,615	1,786	████████	██████	████████
S2	████████	216 638 zł	████████	4,578	3,735	0,843	████████	██████	████████
S3	████████	192 919 zł	████████	4,374	3,349	1,025	████████	██████	████████
S4	████████	209 995 zł	████████	4,533	3,400	1,133	████████	██████	████████
S5	████████	249 563 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██████	████████
S7	████████	289 296 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██████	████████
S8	████████	209 995 zł	████████	4,880	3,698	1,182	████████	██████	████████

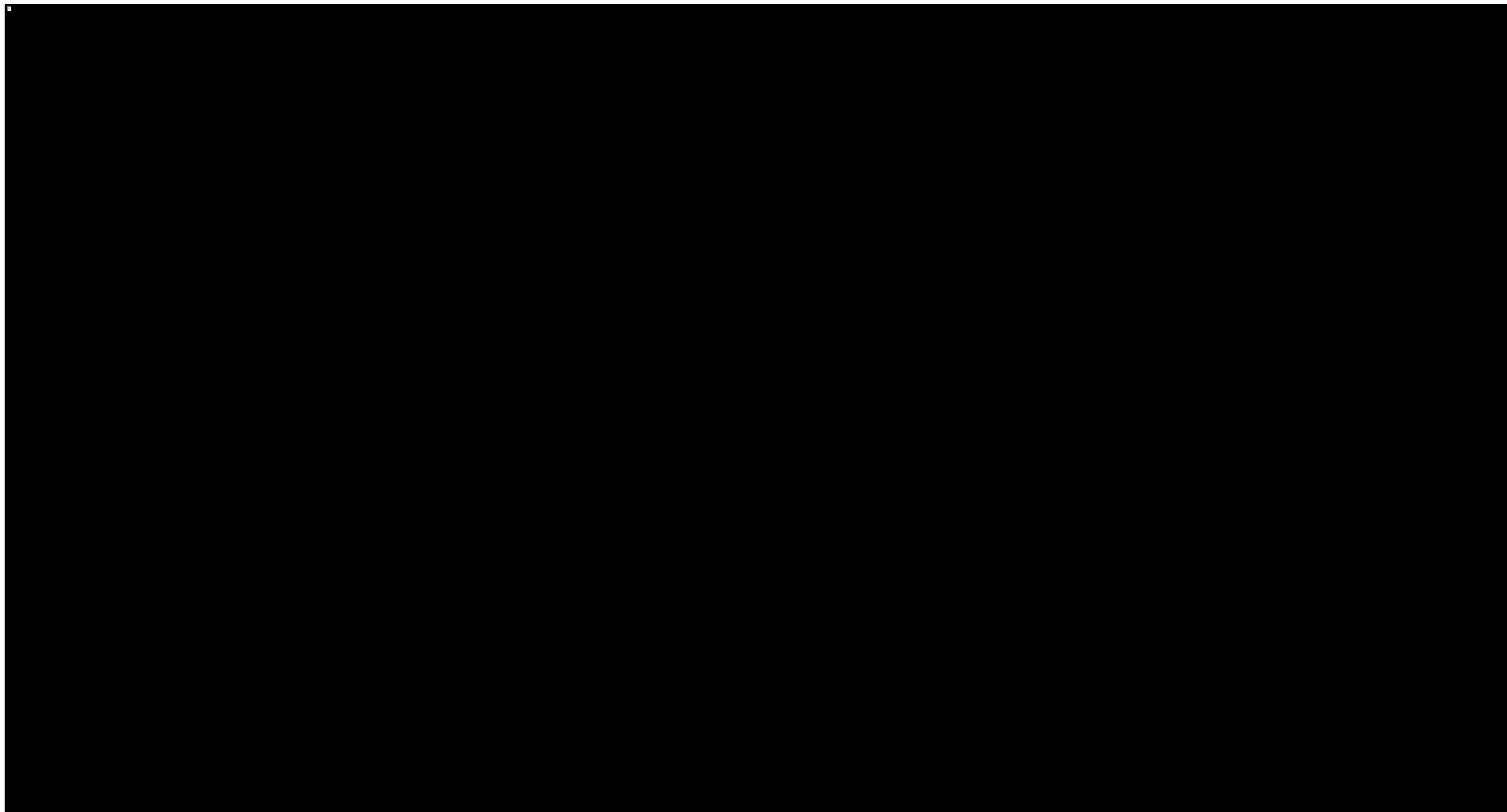
1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

Wykres na następnym stronie w sposób graficzny przedstawia odchylenia wartości wskaźnika ICUR od wartości z analizy podstawowej w wariantach bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Kyprolis.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wykres 14. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (KRd vs Rd).



Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

13.2 Deterministyczna analiza wrażliwości (KRd vs DVd)

13.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach, odrębnie dla wariantów minimalnych oszacowań parametrów oraz wariantów maksymalnych.

Tabela 73. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KRd vs DVd) – warianty minimalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	DVd	Inkrementalne	KRd	DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	680 537 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
1	██████	666 742 zł	██████	4,520	████	████	██████		██████
2	██████	813 504 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
3	██████	680 537 zł	██████	6,401	████	████	██████		██████
4	██████	655 546 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
5	██████	707 949 zł	██████	5,457	████	████	██████		██████
6	██████	685 671 zł	██████	4,862	████	████	██████		██████
7	██████	688 328 zł	██████	5,037	████	████	██████		██████
8	██████	680 537 zł	██████	4,750	████	████	██████		██████
9	██████	680 537 zł	██████	4,765	████	████	██████		██████
10	██████	564 691 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
11	██████	695 354 zł	██████	5,237	████	████	██████		██████
12	██████	703 665 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 74. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KRd vs DVd) – warianty maksymalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	DVd	Inkrementalne	KRd	DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	680 537 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
1	██████	685 131 zł	██████	5,018	████	████	██████		██████
2	██████	662 426 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
3	██████	680 537 zł	██████	4,436	████	████	██████		██████
4	██████	705 529 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
5	██████	673 393 zł	██████	4,936	████	████	██████		██████
6	██████	664 962 zł	██████	4,939	████	████	██████		██████
7	██████	672 422 zł	██████	4,713	████	████	██████		██████
8	██████	680 537 zł	██████	5,009	████	████	██████		██████
9	██████	680 537 zł	██████	4,994	████	████	██████		██████
10	██████	737 875 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
11	██████	664 327 zł	██████	4,499	████	████	██████		██████
12	██████	653 208 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 75. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant z uwzględnieniem RSS (KRd vs DVd).

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	DVd	Inkrementalne	KRd	DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	680 537 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
S1	██████	813 504 zł	██████	6,401	████	████	██████		██████
S2	██████	671 920 zł	██████	4,578	████	████	██████		██████
S3	██████	658 604 zł	██████	4,374	████	████	██████		██████
S4	██████	680 537 zł	██████	4,533	████	████	██████		██████
S5	██████	739 500 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
S6	██████	634 902 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
S7	██████	680 537 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
S8	██████	680 537 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

13.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnych dwóch tabelach przedstawiono wyniki kierunkowej analizy wrażliwości w wariantcie analizy nieuwzględniającym zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 76. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KRd vs DVd) – warianty minimalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	DVd	Inkrementalne	KRd	DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	680 537 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
1	██████	666 742 zł	██████	4,520	████	████	██████		██████
2	██████	813 504 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
3	██████	680 537 zł	██████	6,401	████	████	██████		██████
4	██████	655 546 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
5	██████	707 949 zł	██████	5,457	████	████	██████		██████
6	██████	685 671 zł	██████	4,862	████	████	██████		██████
7	██████	688 328 zł	██████	5,037	████	████	██████		██████
8	██████	680 537 zł	██████	4,750	████	████	██████		██████
9	██████	680 537 zł	██████	4,765	████	████	██████		██████
10	██████	564 691 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
11	██████	695 354 zł	██████	5,237	████	████	██████		██████
12	██████	703 665 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 77. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KRd vs DVd) – warianty maksymalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	DVd	Inkrementalne	KRd	DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	████████	680 537 zł	████████	4,880	████	████	████████		████████
1	████████	685 131 zł	████████	5,018	████	████	████████		████████
2	████████	662 426 zł	████████	4,880	████	████	████████		████████
3	████████	680 537 zł	████████	4,436	████	████	████████		████████
4	████████	705 529 zł	████████	4,880	████	████	████████		████████
5	████████	673 393 zł	████████	4,936	████	████	████████		████████
6	████████	664 962 zł	████████	4,939	████	████	████████		████████
7	████████	672 422 zł	████████	4,713	████	████	████████		████████
8	████████	680 537 zł	████████	5,009	████	████	████████		████████
9	████████	680 537 zł	████████	4,994	████	████	████████		████████
10	████████	737 875 zł	████████	4,880	████	████	████████		████████
11	████████	664 327 zł	████████	4,499	████	████	████████		████████
12	████████	653 208 zł	████████	4,880	████	████	████████		████████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 78. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant bez uwzględnienia RSS (KRd vs DVd).

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	DVd	Inkrementalne	KRd	DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	680 537 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
S1	██████	813 504 zł	██████	6,401	████	████	██████		██████
S2	██████	671 920 zł	██████	4,578	████	████	██████		██████
S3	██████	658 604 zł	██████	4,374	████	████	██████		██████
S4	██████	680 537 zł	██████	4,533	████	████	██████		██████
S5	██████	739 500 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
S6	██████	634 902 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
S7	██████	680 537 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████
S8	██████	680 537 zł	██████	4,880	████	████	██████		██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

13.3 Deterministyczna analiza wrażliwości (KRd vs Rd/DVd)

13.3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach, odrębnie dla wariantów minimalnych oszacowań parametrów oraz wariantów maksymalnych.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 79. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KRd vs Rd/DVd) – warianty minimalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	383 352 zł	██████	4,880	4,104	0,776	██████	██	██████
1	██████	373 796 zł	██████	4,520	3,856	0,663	██████	██	██████
2	██████	476 030 zł	██████	4,880	4,104	0,776	██████	██	██████
3	██████	383 352 zł	██████	6,401	5,236	1,165	██████	██	██████
4	██████	371 519 zł	██████	4,880	4,104	0,776	██████	██	██████
5	██████	413 546 zł	██████	5,457	4,675	0,782	██████	██	██████
6	██████	389 546 zł	██████	4,862	4,095	0,766	██████	██	██████
7	██████	391 242 zł	██████	5,037	4,250	0,787	██████	██	██████
8	██████	383 352 zł	██████	4,750	4,014	0,735	██████	██	██████
9	██████	383 352 zł	██████	4,765	3,988	0,778	██████	██	██████
10	██████	288 816 zł	██████	4,880	4,104	0,776	██████	██	██████
11	██████	392 592 zł	██████	5,237	4,319	0,918	██████	██	██████
12	██████	391 873 zł	██████	4,880	4,094	0,785	██████	██	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 80. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KRd vs Rd/DVd) – warianty maksymalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	383 352 zł	██████	4,880	4,104	0,776	██████	██	██████
1	██████	386 318 zł	██████	5,018	4,193	0,825	██████	██	██████
2	██████	370 837 zł	██████	4,880	4,104	0,776	██████	██	██████
3	██████	383 352 zł	██████	4,436	3,769	0,667	██████	██	██████
4	██████	395 186 zł	██████	4,880	4,104	0,776	██████	██	██████
5	██████	387 019 zł	██████	4,936	4,325	0,611	██████	██	██████
6	██████	359 045 zł	██████	4,939	4,142	0,797	██████	██████	██████
7	██████	375 308 zł	██████	4,713	3,952	0,760	██████	██	██████
8	██████	383 352 zł	██████	5,009	4,193	0,816	██████	██	██████
9	██████	383 352 zł	██████	4,994	4,220	0,774	██████	██	██████
10	██████	430 143 zł	██████	4,880	4,104	0,776	██████	██████	██████
11	██████	373 480 zł	██████	4,499	3,880	0,619	██████	██	██████
12	██████	373 284 zł	██████	4,880	4,115	0,764	██████	██	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 81. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant z uwzględnieniem RSS (KRd vs Rd/DVd).

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	████████	383 352 zł	████████	4,880	4,104	0,776	████████	██	████████
S1	████████	476 030 zł	████████	6,401	5,236	1,165	████████	██	████████
S2	████████	384 374 zł	████████	4,578	4,016	0,562	████████	██	████████
S3	████████	364 488 zł	████████	4,374	3,698	0,677	████████	██	████████
S4	████████	383 352 zł	████████	4,533	3,790	0,743	████████	██	████████
S5	████████	430 066 zł	████████	4,880	4,104	0,776	████████	██	████████
S6	████████	366 539 zł	████████	4,880	3,833	1,046	████████	██	████████
S7	████████	433 438 zł	████████	4,880	4,104	0,776	████████	██	████████
S8	████████	383 352 zł	████████	4,880	4,104	0,776	████████	██	████████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

13.3.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnych dwóch tabelach przedstawiono wyniki kierunkowej analizy wrażliwości w wariantcie analizy nieuwzględniającym zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 82. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KRd vs Rd/DVd) – warianty minimalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	383 352 zł	██████	4,880	4,104	0,776	██████	██	██████
1	██████	373 796 zł	██████	4,520	3,856	0,663	██████	██	██████
2	██████	476 030 zł	██████	4,880	4,104	0,776	██████	██	██████
3	██████	383 352 zł	██████	6,401	5,236	1,165	██████	██	██████
4	██████	371 519 zł	██████	4,880	4,104	0,776	██████	██	██████
5	██████	413 546 zł	██████	5,457	4,675	0,782	██████	██	██████
6	██████	389 546 zł	██████	4,862	4,095	0,766	██████	██	██████
7	██████	391 242 zł	██████	5,037	4,250	0,787	██████	██	██████
8	██████	383 352 zł	██████	4,750	4,014	0,735	██████	██	██████
9	██████	383 352 zł	██████	4,765	3,988	0,778	██████	██	██████
10	██████	288 816 zł	██████	4,880	4,104	0,776	██████	██	██████
11	██████	392 592 zł	██████	5,237	4,319	0,918	██████	██	██████
12	██████	391 873 zł	██████	4,880	4,094	0,785	██████	██	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 83. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KRd vs Rd/DVd) – warianty maksymalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	383 352 zł	██████	4,880	4,104	0,776	██████	██	██████
1	██████	386 318 zł	██████	5,018	4,193	0,825	██████	██	██████
2	██████	370 837 zł	██████	4,880	4,104	0,776	██████	██	██████
3	██████	383 352 zł	██████	4,436	3,769	0,667	██████	██	██████
4	██████	395 186 zł	██████	4,880	4,104	0,776	██████	██	██████
5	██████	387 019 zł	██████	4,936	4,325	0,611	██████	██	██████
6	██████	359 045 zł	██████	4,939	4,142	0,797	██████	██	██████
7	██████	375 308 zł	██████	4,713	3,952	0,760	██████	██	██████
8	██████	383 352 zł	██████	5,009	4,193	0,816	██████	██	██████
9	██████	383 352 zł	██████	4,994	4,220	0,774	██████	██	██████
10	██████	430 143 zł	██████	4,880	4,104	0,776	██████	██	██████
11	██████	373 480 zł	██████	4,499	3,880	0,619	██████	██	██████
12	██████	373 284 zł	██████	4,880	4,115	0,764	██████	██	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 84. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant bez uwzględnienia RSS (KRd vs Rd/DVd).

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	████████	383 352 zł	████████	4,880	4,104	0,776	████████	██	████████
S1	████████	476 030 zł	████████	6,401	5,236	1,165	████████	██	████████
S2	████████	384 374 zł	████████	4,578	4,016	0,562	████████	██	████████
S3	████████	364 488 zł	████████	4,374	3,698	0,677	████████	██	████████
S4	████████	383 352 zł	████████	4,533	3,790	0,743	████████	██	████████
S5	████████	430 066 zł	████████	4,880	4,104	0,776	████████	██	████████
S6	████████	366 539 zł	████████	4,880	3,833	1,046	████████	██	████████
S7	████████	433 438 zł	████████	4,880	4,104	0,776	████████	██	████████
S8	████████	383 352 zł	████████	4,880	4,104	0,776	████████	██	████████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

13.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości (KRd vs Rd)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 11.3 (str. 99). Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 1 000 niezależnych symulacji modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

13.4.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 85. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (KRd vs Rd).

Kategoria	KRd	Rd	Inkrementalne	Zmiana
Całkowite koszty	█	210 704 zł	█	█
Uzyskane QALY	4,88 QALY	3,71 QALY	1,17 QALY	-0,99%
ICUR		█		-0,26%

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej, co wskazuje na szybką zbieżność modelu ekonomicznego oraz względną stabilność jego wyników.

Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej wyniosła █, zaś w ramach analizy probabilistycznej otrzymano wartość █ (█). Zarówno w zakresie inkrementalnych kosztów, jak i efektów zdrowotnych odchylenie względem wariantu podstawowego nie przekroczyło █.

█

█

█

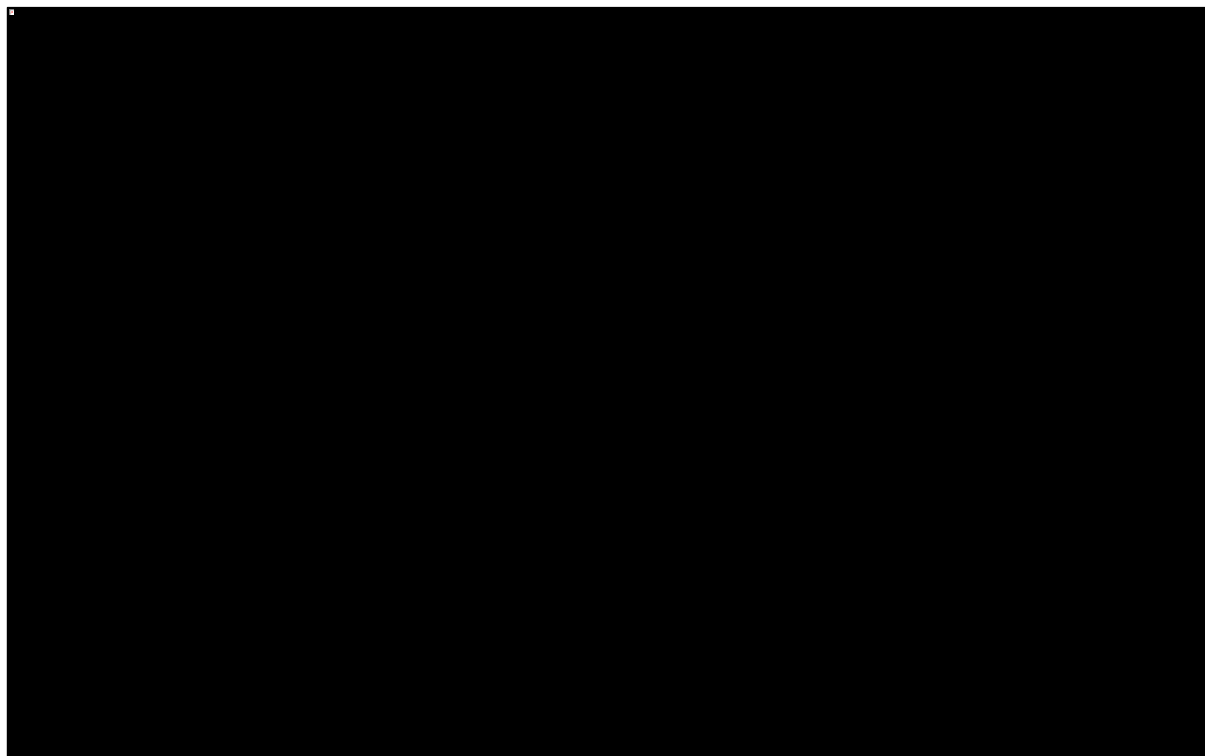
Poniższa tabela zawiera zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 86. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (KRd vs Rd).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	██████████	0,76 QALY
Przedział ufności ($\alpha=0,05$)	████████████████████	(0,66 QALY; 1,72 QALY)
Skośność	0,29	0,19
Kurtoza	0,21	0,39
Korelacja z kosztami		0,76

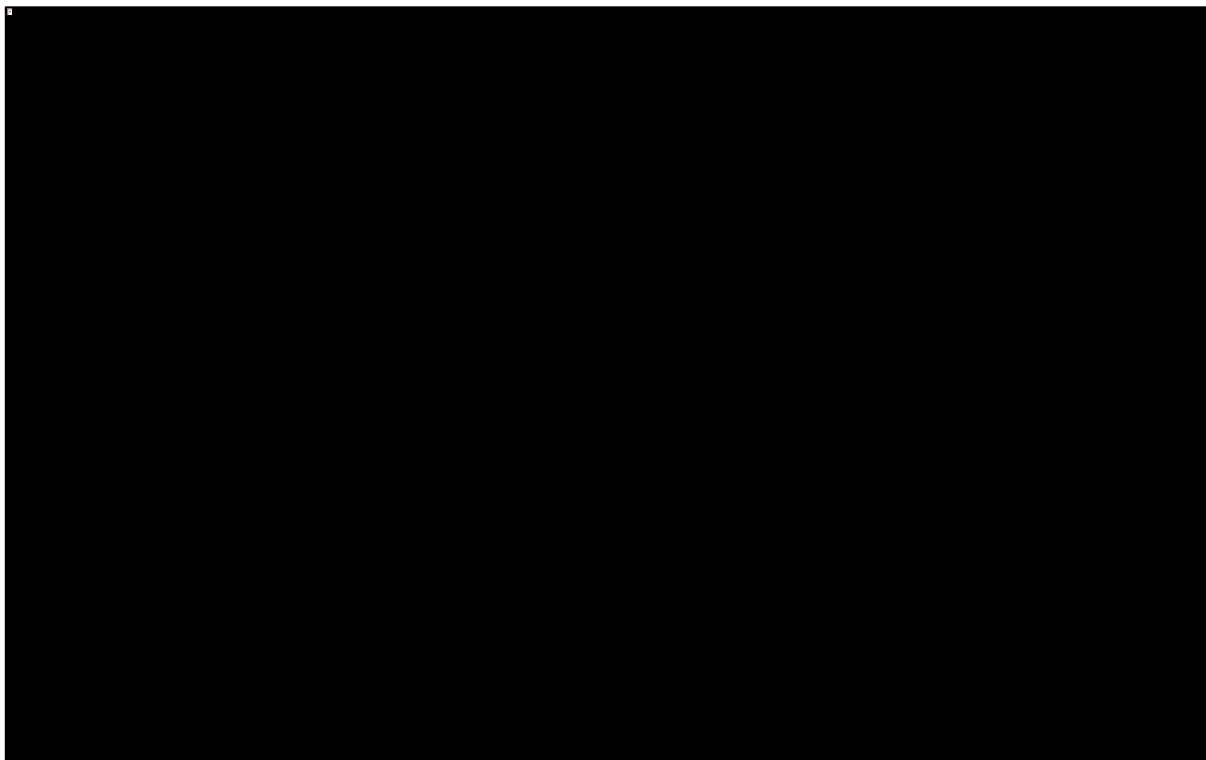
Na kolejnym wykresie przedstawiono rozrzut symulacji probabilistycznych (*scatterplot*) na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, w której oś rzędnych stanowią inkrementalne efekty zdrowotne (wyrażone w QALY), zaś oś odciętych inkrementalne koszty.

Wykres 15. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, wariant z RSS (KRd vs Rd).



Następny wykres przedstawia natomiast prawdopodobieństwo efektywności kosztów schematu KRd w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (KRd vs Rd).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (167 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi [REDACTED]. Począwszy od gotowości do zapłaty równej ok. [REDACTED], schemat KRd jest interwencją o najwyższym prawdopodobieństwie efektywności kosztów.

13.4.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Ponownie, jak miało to miejsce w przypadku deterministycznej analizy wrażliwości, opis wyników w wariacie bez uwzględnienia RSS jest podobny jak w wariacie z uwzględnieniem RSS. W poniższym rozdziale jedynie skrótowo opisano otrzymane wyniki, szczegółowy opis jest analogiczny do przedstawionego w poprzednim podrozdziale.

Tabela 87. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS (KRd vs Rd).

Kategoria	KRd	Rd	Inkrementalne	Zmiana
Całkowite koszty	[REDACTED]	209 307 zł	[REDACTED]	[REDACTED]
Uzyskane QALY	4,87 QALY	3,71 QALY	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR		[REDACTED]		[REDACTED]

Również w wariancie bez RSS otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej wyniosła [REDACTED], natomiast w ramach analizy probabilistycznej otrzymano wartość [REDACTED] ([REDACTED]).

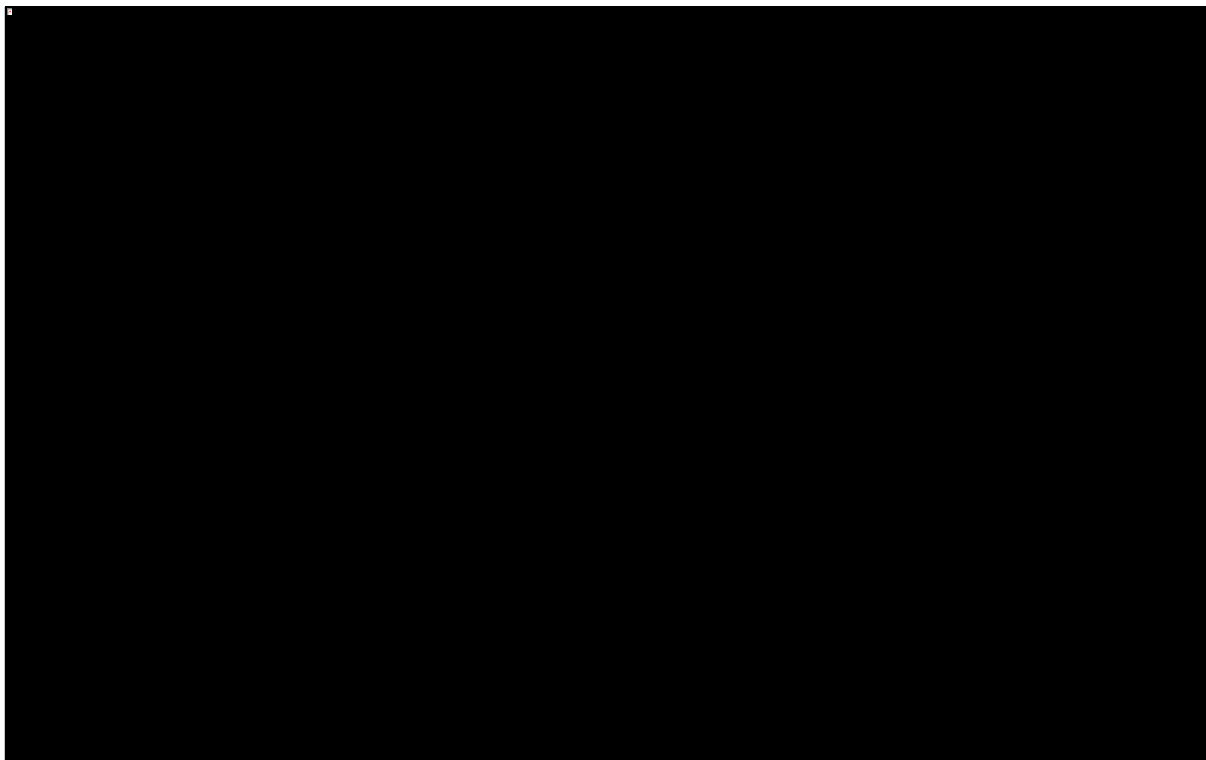
Poniższa tabela zawiera zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 88. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (KRd vs Rd).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	[REDACTED]	0,76 QALY
Przedział ufności ($\alpha=0,05$)	[REDACTED]	(0,62 QALY; 1,68 QALY)
Skośność	0,00	-0,10
Kurtoza	0,38	0,18
Korelacja z kosztami		0,72

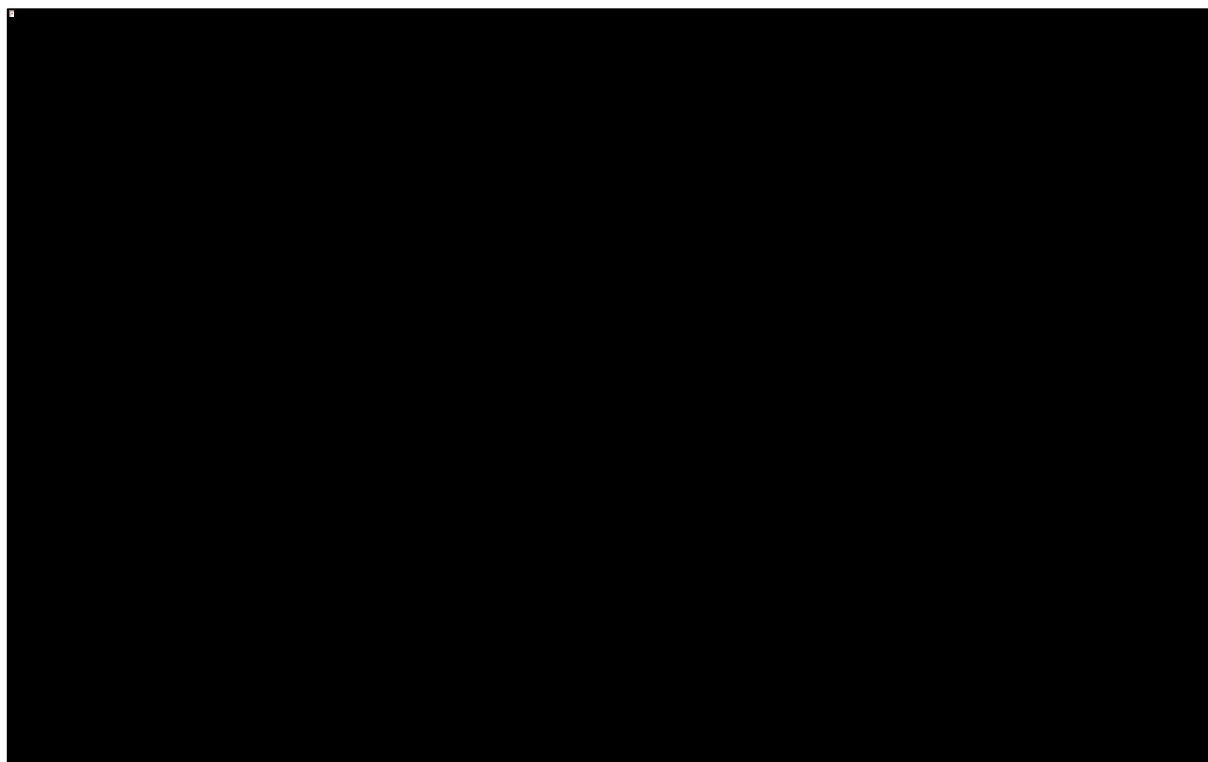
Na kolejnym wykresie przedstawiono rozrzut symulacji probabilistycznych (*scatterplot*) na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, w której oś rzędnych stanowią inkrementalne efekty zdrowotne (wyrażone w QALY), zaś oś odciętych inkrementalne koszty.

Wykres 17. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, wariant bez RSS (KRd vs Rd).



Następny wykres przedstawia natomiast prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności schematu KRd w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 18. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (KRd vs Rd).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (167 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi [redacted]. Począwszy od gotowości do zapłaty równej ok. [redacted] schemat KRd jest interwencją o najwyższym prawdopodobieństwie kosztowej-efektywności.

13.5 Probabilistyczna analiza wrażliwości (KRd vs DVd)

13.5.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania KRd vs DVd w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 89. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (KRd vs DVd).

Kategoria	KRd	DVd	Inkrementalne	Zmiana
Całkowite koszty	[redacted]	677 820 zł	[redacted]	[redacted]
Uzyskane QALY	4,88 QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-

Wyniki analizy PSA są zbliżone do wyników analizy podstawowej - w obu analizach schemat KRd stanowi strategię dominującą, tzn. mniej kosztowną i bardziej skuteczną od komparatora.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

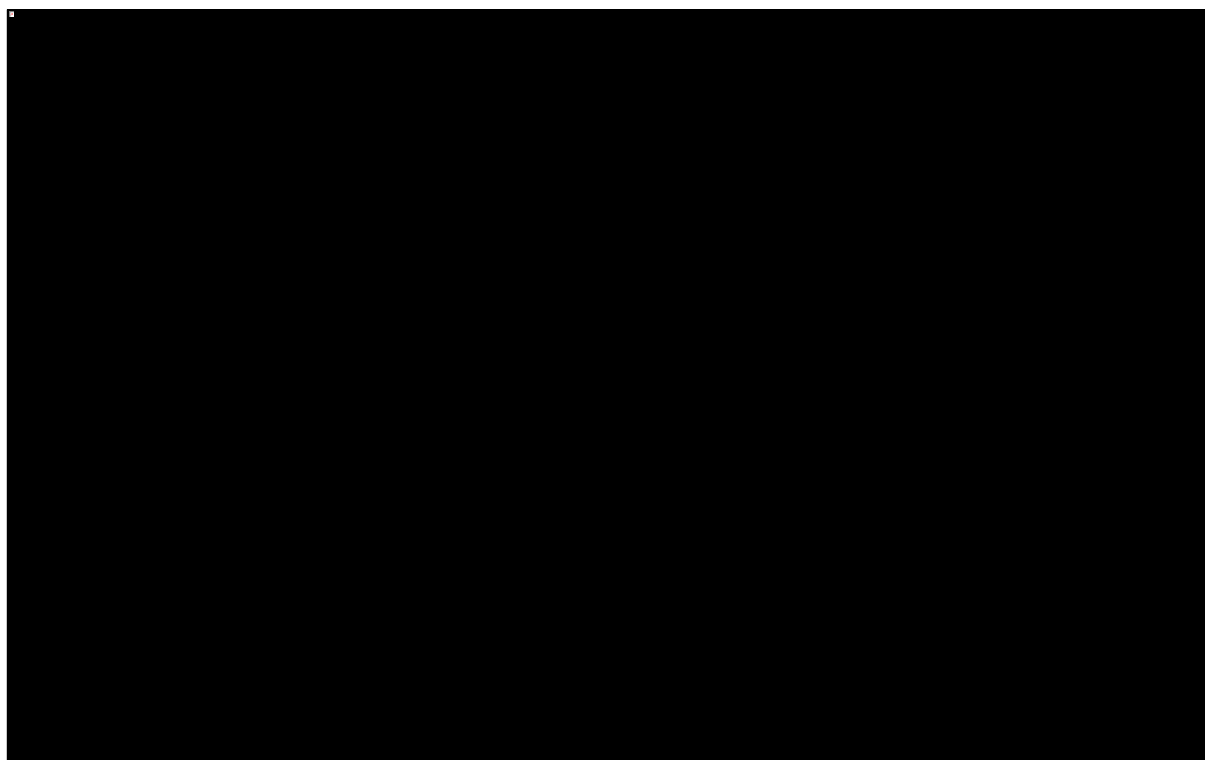
Poniższa tabela zawiera zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 90. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (KRd vs DVd).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	██████████	██████████
Przedział ufności ($\alpha=0,05$)	████████████████████	████████████████████
Skośność	0,02	0,18
Kurtoza	0,24	0,26
Korelacja z kosztami		-0,48

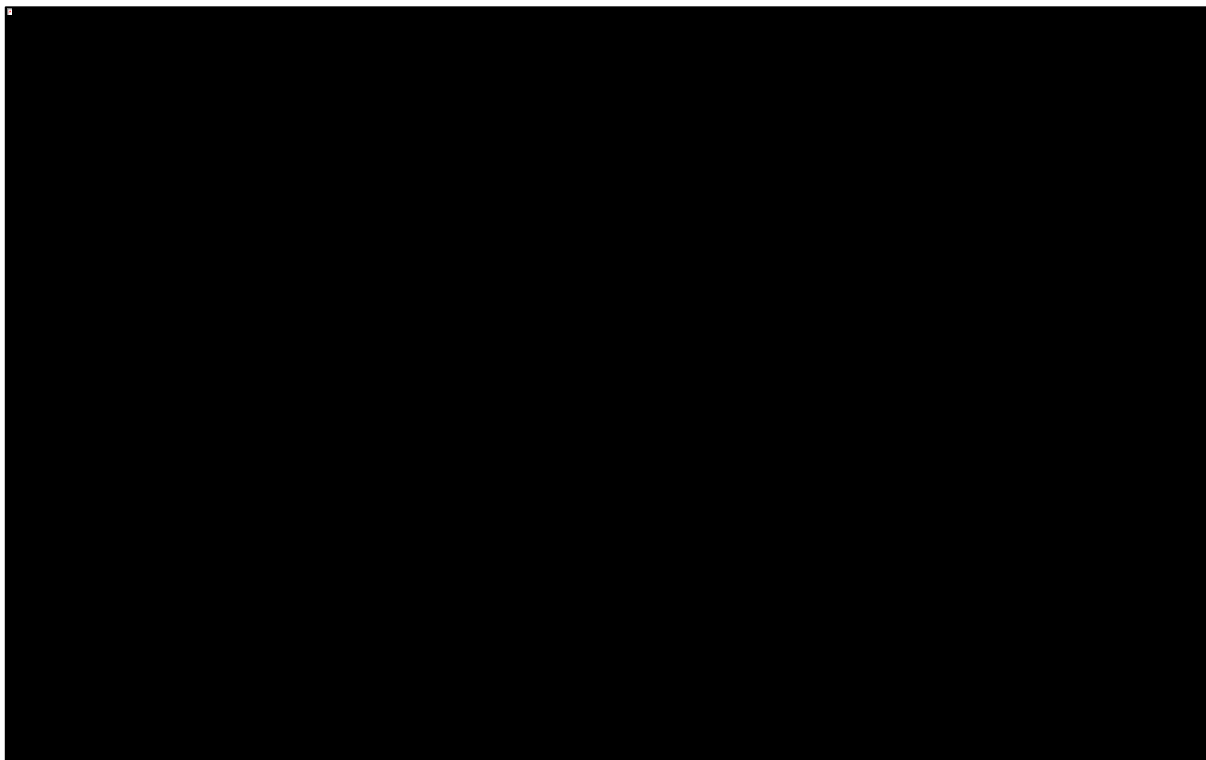
Na kolejnym wykresie przedstawiono rozrzut symulacji probabilistycznych (*scatterplot*) na płaszczyźnie kosztów-użyteczności.

Wykres 19. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, wariant z RSS (KRd vs DVd).



Następny wykres przedstawia natomiast prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności schematu KRd w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 20. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (KRd vs DVd).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (167 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi [REDAKTOWANO]

13.5.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Ponownie, jak miało to miejsce w przypadku deterministycznej analizy wrażliwości, opis wyników w wariantcie bez uwzględnienia RSS jest podobny jak w wariantcie z uwzględnieniem RSS. W poniższym rozdziale jedynie skrótowo opisano otrzymane wyniki, szczegółowy opis jest analogiczny do przedstawionego w poprzednim podrozdziale.

Tabela 91. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS (KRd vs DVd).

Kategoria	KRd	DVd	Inkrementalne	Zmiana
Całkowite koszty	[REDAKTOWANO]	680 800 zł	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Uzyskane QALY	4,88 QALY	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
ICUR	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	-

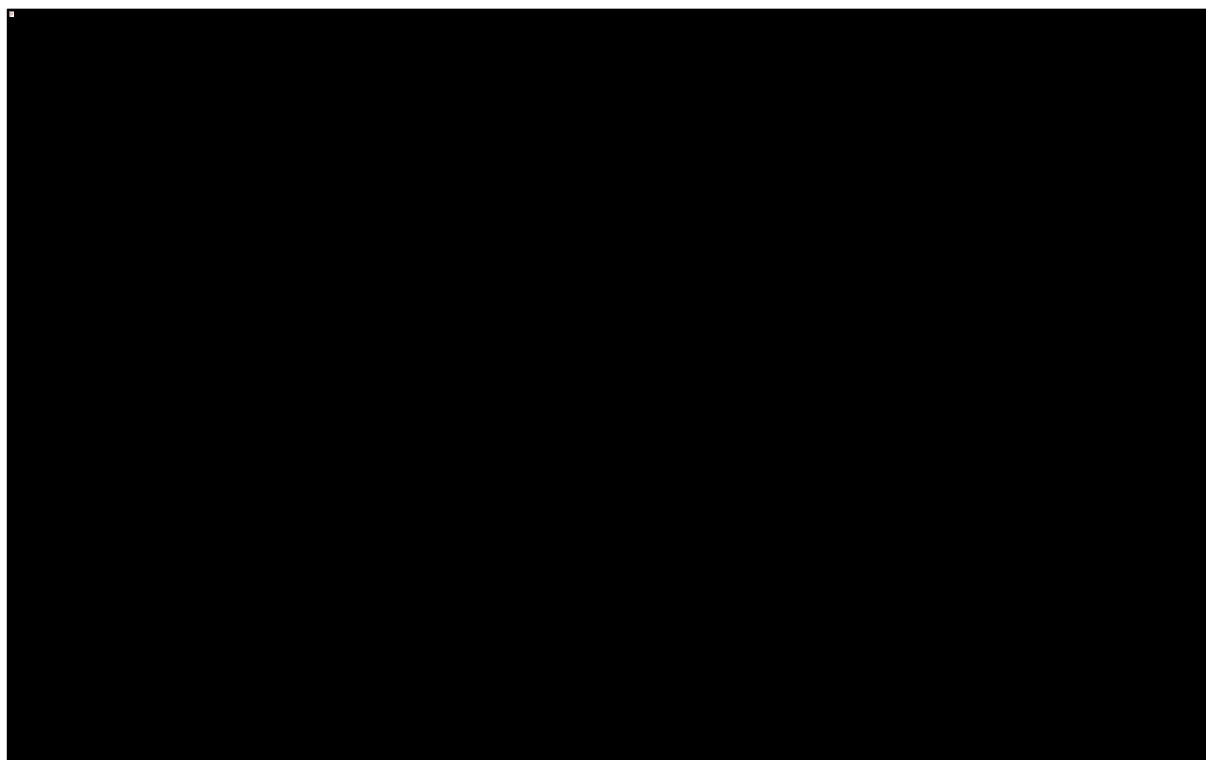
Również w wariantcie bez RSS schemat KRd pozostaje strategią dominującą, tzn. mniej kosztowną i bardziej skuteczną od DVd.

Tabela 92. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (KRd vs DVd).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	██████████	██████████
Przedział ufności ($\alpha=0,05$)	████████████████████	████████████████████
Skośność	-0,18	0,13
Kurtoza	0,02	0,09
Korelacja z kosztami		-0,44

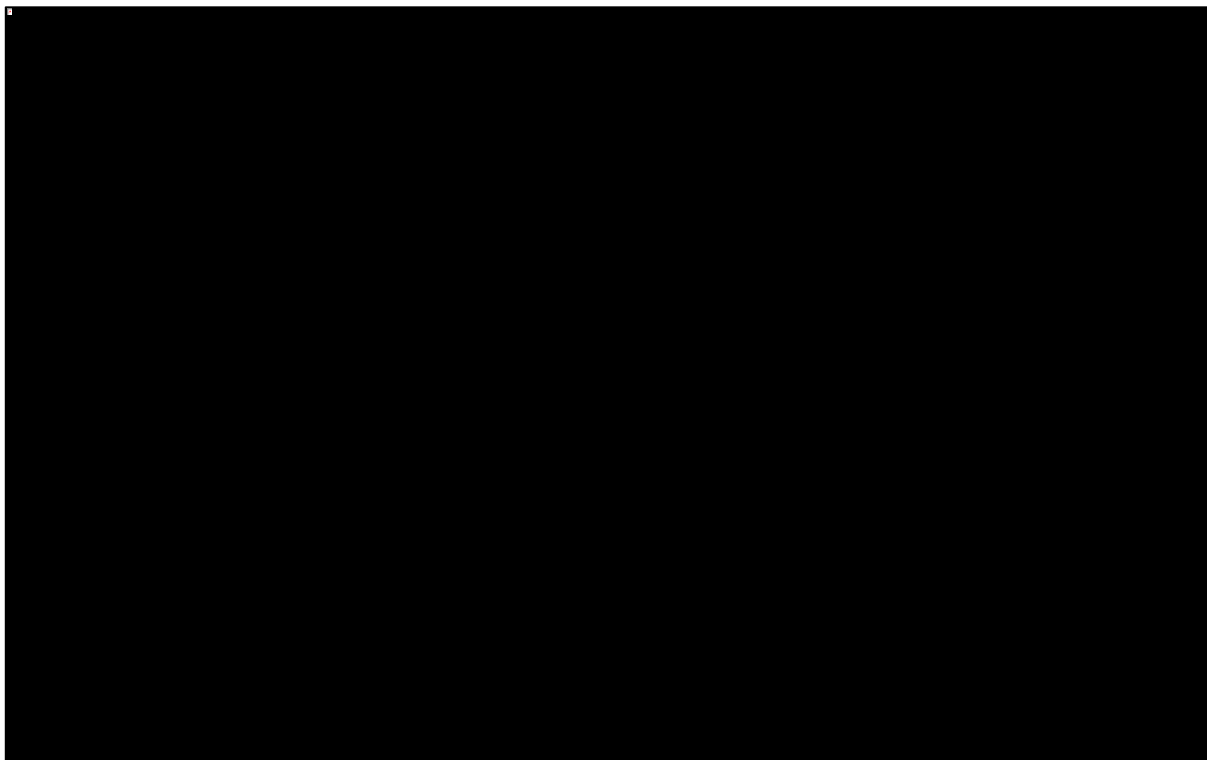
Poniżej przedstawiono wykres rozrzutu wyników inkrementalnych na płaszczyźnie kosztów-użyteczności.

Wykres 21. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, wariant bez RSS (KRd vs DVd).



Krzywą akceptowalności strategii KRd względem DVd zobrazowano na wykresie poniżej.

Wykres 22. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (KRd vs DVd).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (167 tys. zł) prawdopodobieństwo opłacalności strategii KRd względem DVd wynosi [REDACTED].

14 Ograniczenia analizy

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytoowego w przyjętym dożywotnym horyzoncie czasowym. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji, czego naturalną konsekwencją jest występowanie pewnych ograniczeń, które należy brać pod uwagę podczas interpretacji wyników analizy. Poniżej przedstawiono wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania, które uznano za szczególnie istotne.

Brak uwzględnienia potencjalnych zabiegów przeszczepienia komórek krwiotwórczych

W ramach analizy nie uwzględniono możliwości przeprowadzenia zabiegów przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT) u części pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do jego przeprowadzenia. Jak wynika z zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej, transplantacja autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych jest standardem postępowania u chorych spełniających określone kryteria kwalifikacji, czyli umownie wiek do około 70 lat, dobry stan sprawności, niski indeks współchorobowości oraz brak aktywnych zakażeń (*Zalecenia PGSh 2021*). Jak wynika z raportu Narodowego Funduszu Zdrowia (*NFZ 2019*) zdecydowana większość (74%) pacjentów w Polsce poddawana procedurze ASCT po zakończeniu pierwszego protokołu chemioterapii. Kolejną grupę pacjentów (18%) stanowią pacjenci poddawani zabiegowi po dwóch wcześniejszych protokołach, przy czym podkreślić należy różnicę pomiędzy protokołem a linią leczenia – przykładowo w przypadku pacjenta, który rozpoczął terapię pierwszoliniową protokołem VTd, jednak ze względu na brak tolerancji talidomidu, kontynuował on po paru pierwszych cyklach leczenie protokołem Vd, według statystyk NFZ w przypadku przeprowadzenia ASCT będzie on uwzględniony jako pacjent poddany procedurze transplantacyjnej po dwóch wcześniejszych protokołach, natomiast w praktyce klinicznej należy uznać, że otrzymał on wyłącznie leczenie jednej linii. Przeszczepienia komórek krwiotwórczych na dalszych etapach leczenia (po co najmniej 3 protokołach) należą w Polsce do rzadkości.

Biorąc pod uwagę zarówno zalecenia ekspertów klinicznych, jak i dane dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, należy zatem uznać, że odsetek pacjentów, u których przeprowadzana byłaby procedura ASCT na etapie drugiej linii leczenia jest stosunkowo niski, więc pominięcie w modelu możliwości wykonania przeszczepu nie jest znaczącym ograniczeniem analizy.

Dodatkowo warto przytoczyć, że efektywność kosztową schematu KRd w populacji pacjentów kwalifikujących się do ASCT oceniano w ramach analizy ekonomicznej *AE Kyprolis 2018* przygotowanej przez firmę *MAHTA* na potrzeby wcześniejszego wniosku refundacyjnego dotyczącego schematu KRd. Uwzględnienie procedury ASCT wymaga całkowicie odrębnego procesu modelowania przebiegu leczenia oraz przeżycia pacjenta, między innymi ze względu na istotnie różniący się schemat terapii KRd (leczenie indukcyjne i konsolidacyjne) od przyjętego w niniejszej analizie oraz badaniu *ASPIRE*. Autorzy *AE Kyprolis 2018* jedynie częściowo opierali się na wynikach badania *ASPIRE*, w ramach którego nie raportowano wyników związanych z przeszczepieniami komórek krwiotwórczych. Otrzymana w ramach tej analizy ekonomicznej wartość wskaźnika ICUR z perspektywy płatnika publicznego wyniosła 116 tys. zł/QALY, na co złożyły się inkrementalne koszty względem schematu Rd wynoszące 61,2 tys. zł oraz inkrementalny efekt w postaci 0,53 QALY. Uzyskana wartość wskaźnika ICUR jest [REDAKTOWANE] od uzyskanej w ramach niniejszego opracowania ([REDAKTOWANE]) i to pomimo wyższej proponowanej efektywnej ceny jednostkowej leku Kyprolis: w ramach analizy *AE Kyprolis 2018*, po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka cena opakowania Kyprolis, 1 fiol. a 60 mg wynosiła [REDAKTOWANE], natomiast obecne wnioskowane warunki refundacji zakładają, że wynosić ona będzie maksymalnie [REDAKTOWANE] (zob. Rozdział 3, str. 21).

Można zatem przyjąć, że decyzja o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej wyłącznie dla populacji pacjentów, u których nie będzie przeprowadzana procedura ASCT jest założeniem konserwatywnym, obniżającym prezentowaną w niniejszej analizie efektywność kosztową schematu KRd, za to istotnie zwiększającą wiarygodność niniejszego opracowania, gdyż w ramach analizy opierano się wyłącznie na wynikach badania *ASPIRE*, bez konieczności przyjmowania dodatkowych założeń dotyczących etapów związanych z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.

Niepewność dotycząca struktury kolejnych linii leczenia

Koszty związane z kolejnymi liniami leczenia stanowią jeden z istotnych składników kosztowych, szczególnie w ramieniu komparatora (zob. Wykres 11, str. 102). Ich wpływ na wyniki inkrementalne jest wprawdzie relatywnie niższy ([REDAKTOWANE]), jednak w dalszym ciągu nie jest on pomijalny. Z tego powodu, prawidłowość oszacowania struktury leczenia kolejnych linii, która bezpośrednio przekłada się na oszacowania kosztowe, jest jednym z istotnych elementów analizy.

Niestety, ze względu na niską dostępność potrzebnych do wiarygodnego oszacowania struktury rynkowej danych refundacyjnych, których wyłącznym administratorem jest Narodowy Fundusz Zdrowia, powyższe oszacowania w niniejszym opracowaniu oparto na pewnych arbitralnych założeniach (szczegółowo opisane je w Rozdziale 9.6, str. 84). W oczywisty sposób może to prowadzić do zaburzenia oszacowania wyników kosztowych, dlatego też wpływ kosztów kolejnych linii leczenia na wyniki analizy poddano walidacji w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości – poświęcono im dwa warianty wrażliwości, jeden dotyczących skrajnego oszacowania struktury rynkowej, drugi natomiast dotyczący czasu trwania kolejnych linii leczenia. Na podstawie wyników analizy wrażliwości, należy uznać, że koszty leczenia po progresji mają jedynie ograniczony wpływ na ostateczny wynik – w wariancie minimalnym wartość wskaźnika ICUR ██████████, natomiast w wariancie maksymalnym ██████████ względem wartości w analizie podstawowej.

W pełni wiarygodne zamodelowanie struktury rynkowej leczenia zaawansowanego szpiczaka plazmocytowego wymagałoby udostępnienia przez NFZ odpowiednich danych, przykładowo zbieranych obecnie w ramach systemu monitorowania programów terapeutycznych (SMPT). W ostatnich latach w dyskusjach publicznych często podnoszona jest kwestia otwartości danych dotyczących systemu opieki zdrowotnej w Polsce. Jednym z najnowszych takich przykładów jest dyskusja podczas konferencji „AI w Zdrowiu”, zorganizowanej przez Polską Federację Szpitali, która odbyła się dnia 08.06.2021. Podczas konferencji zarówno przedstawiciele Ministerstwa Zdrowia, jak i wiodący liderzy branży farmaceutycznej w Polsce podkreślali konieczność zwiększenia przejrzystości systemu opieki zdrowotnej. Wyjście przez NFZ naprzeciw powyższym oczekiwaniom doprowadziłoby między innymi do zwiększenia jakości opracowań HTA w Polsce.

Porównanie ze schematem DVd

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię ze schematem DVd, modelowanie efektów zdrowotnych DVd oparto na wynikach porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MAIC, opisanego szczegółowo w analizie klinicznej (*AKL Kyprolis 2022*). Wszelkie ograniczenia związane z zastosowaną metodą porównania pośredniego stanowią zatem ograniczenie porównania KRd vs DVd w analizie ekonomicznej. W szczególności, ze względu na brak zaawansowanych danych OS z badania RCT dla komparatora (badanie CASTOR) nie była możliwa wiarygodna ocena przeżycia całkowitego metodą MAIC, stąd w podstawowej analizie ekonomicznej założono brak różnic w OS między KRd i DVd. Należy jednak podkreślić, że założenie to jest maksymalnie konserwatywne w świetle istotnej

różnicy na korzyść KRd w zakresie PFS oraz wykazanej w ramach metaanalizy zależnością między hazardem względnym OS i PFS (szczegóły w *AKL Kyprolis 2022*).

15 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego z wykorzystaniem schematu skojarzonego karfilzomib, lenalidomid i deksametazon (KRd). Podstawowym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego było randomizowane badanie kliniczne III fazy *ASPIRE* (publikacja *Stewart 2014*). Jako komparatory dla ocenianej interwencji przyjęto obecnie stosowane w rozważanej populacji schematy Rd (lenalidomid i deksametazon) i DVd (daratumumab, bortezomib i deksametazon).

Przeprowadzono analizę przy pomocy preferowanej przez AOTMiT metodyki analizy kosztów-użyteczności (CUA, z ang. *Cost-Utility Analysis*). W ramach analizy konieczne było modelowanie przebiegu terapii poza okres, dla którego dostępne są dane o efektywności klinicznej porównywanych interwencji. Wykorzystano w tym celu szeroko stosowany w ramach ocen HTA, w szczególności w przypadku problemów zdrowotnych z zakresu onkologii, model przeżycia podzielonego.

Parametry dotyczące efektywności klinicznej KRd i Rd wyznaczono na podstawie badania *ASPIRE*, w ramach którego były one porównywane *head-to-head*, dodatkowo wspomagając się w przypadku przeżycia całkowitego danymi z rejestru zachorowań na nowotwory *SEER*. Podejście to stanowi silną stronę analizy, gdyż znacząco podwyższa wiarygodność wyznaczonych efektów zdrowotnych i pozwala na przeprowadzenie porównania bez wykorzystywania metod pośrednich takich jak metaanaliza sieciowa bądź metoda MAIC (z ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison*), które wiążą się z dodatkowymi ograniczeniami. Efekty kliniczne drugiego z komparatorów – schematu DVd – modelowano przy założeniu stałego w czasie hazardu względnego (OS i PFS) pochodzącego z porównania pośredniego KRd vs DVd przeprowadzonego techniką MAIC, co było uzasadnione brakiem badań porównujących *head-to-head* ww. interwencje.

Analizę przeżycia przeprowadzono w standardowy dla modelu przeżycia podzielonego sposób, dopasowując do krzywych Kaplana-Meiera wyznaczonych w badaniu najczęściej wykorzystywane modele parametryczne.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskonta wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentów w oszacowanych kosztach całkowitych. Dobór horyzontu czasowego, jak i przyjętej w analizie perspektywy oparto o wytyczne AOTMiT (*AOTMiT 2016*)

W ramach szerokiej analizy kosztów uwzględniono wszystkie główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych związanych z przebiegiem terapii szpiczaka plazmocytoowego: koszty lekowe porównywanych schematów terapii, koszty administracji leczenia, diagnostyki i monitorowania stanu pacjenta, leczenia zdarzeń niepożądanych specyficznych dla porównywanych interwencji i wreszcie koszty ponoszone po progresji choroby, w ramach kolejnych linii leczenia (w tym koszty ich administracji), a także opieki końca życia. Wycenę kosztów jednostkowych oparto o najnowsze dostępne publikowane dane NFZ, MZ, a także odnalezione postępowania przetargowe dotyczące realizacji dostaw leków do świadczeniodawców w 2022 roku.

Dzięki dostępności dowodów naukowych z badania RCT bezpośrednio III fazy porównującego oceniane interwencje, które pozwoliły na przeprowadzenie pełnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa zarówno wnioskowanego schematu, jak i obecnie stosowanego komparatora, możliwe było wiarygodne wyznaczenie inkrementalnych efektów zdrowotnych, wynikających ze stosowania wnioskowanej interwencji względem głównego komparatora (Rd).

Głównym ograniczeniem przeprowadzonego modelowania było pominięcie możliwości ewentualnego przeprowadzania u niektórych pacjentów zabiegu przeszczepienia komórek krwiotwórczych na etapie drugiej i kolejnych linii leczenia. Jak szczegółowo omówiono w Rozdziale 14 (str. 140), powyższe ograniczenie dotyczy generalnie niewielkiej liczby pacjentów i dodatkowo ma charakter konserwatywny, gdyż uwzględnienie w analizie specyficznej ścieżki leczenia pacjentów kwalifikowanych do ASCT doprowadziłoby z dużym prawdopodobieństwem do podwyższenia efektywności kosztów wnioskowanej technologii lekowej.

Deterministyczna analiza wrażliwości generalnie potwierdziła stabilność uzyskanych wyników. W żadnym z uwzględnionych alternatywnych scenariuszy analizy nie doszło do zmiany wnioskowania – schemat KRd we wszystkich wariantach pozostawał interwencją skuteczniejszą [REDACTED] od Rd, a wartości wskaźnika ICUR [REDACTED] progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce; podobnie, w każdym wariantcie analizy strategia KRd pozostawała [REDACTED]. W porównaniu ze zbiorczym komparatorem (ważonym udziałami schematów Rd i DVd wskazanymi przez ekspertów klinicznych), schemat KRd był [REDACTED] zarówno w analizie podstawowej, jak i każdym wariantcie jednokierunkowej AW i analizy scenariuszy

Model ekonomiczny okazał się być czuły na dobór stóp dyskontowania, co jednak nie stanowi znaczącego ograniczenia, gdyż ich wysokość jest ustandaryzowana przez wytyczne AOTMiT dla wszystkich analiz ekonomicznych stanowiących załączniki do wniosków o refundację w Polsce (AOTMiT 2016).

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono po 1 000 symulacji modelu w dwóch wariantach, w zależności od uwzględnienia zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka. Uzyskane w ramach analizy probabilistycznej wyniki wskazują na stabilność wyników w zakresie zarówno kosztów, jak i wyników zdrowotnych. Analiza statystyk empirycznych rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych, a także wizualna inspekcja wykresu *scatter-plot* (Wykres 15, str. 131) wskazują na brak występowania znaczących anomalii w tych rozkładach, w szczególności dotyczy to braku skośności, czyli równoważnie symetrycznemu rozkładowi wyników wokół średniej. Zaobserwowano stosunkowo niski wskaźnik korelacji inkrementalnych kosztów z osiąganymi wynikami zdrowotnymi, co wynika między innymi z odgórnie narzuconego limitu czasu trwania leczenia karfilzomibem w programie lekowym (maksymalnie 18 cykli).

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono 5 publikacji dotyczących opracowań ekonomicznych dla schematu KRd w rozważanym wskazaniu, a także 5 ocen zagranicznych agencji HTA. Szczegóły dotyczące metodyki odnalezionych opracowań przedstawiono w Rozdziałach 4.2.1 (str. 27) oraz 4.3 (str. 33). W poniższej tabeli zestawiono ze sobą natomiast wyniki niniejszej analizy oraz analiz zidentyfikowanych w ramach przeglądu.

Tabela 93. Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych z wynikami bieżącego opracowania.

Źródło	Całkowite koszty [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			Wartość ICUR [zł/QALY]	
	KRd	Rd	Różnica	KRd	Rd	Różnica		
Analiza podstawowa (wariant bez RSS)	████████	209 995 zł	████████	4,88	3,70	1,18	████████	
<i>Campioni 2020</i>	466 387	210 964	255 419	2,63	1,75	0,88	290 290	
<i>Jakubowiak 2016</i>	1 919 945	1 208 096	711 849	5,88	4,21	1,67	426 650	
<i>Carlson 2018</i>	2 linia leczenia	1 955 765	1 230 099	725 666	3,45	2,59	0,86	843 797
	3 linia leczenia	1 824 802	1 118 028	706 774	2,74	2,04	0,70	1 009 679
	Wynik Wnioskodawcy	-	-	603 286	-	-	0,76	802 413
<i>CADTH 2016</i>	Ocena Komisji (min)	-	-	615 587	-	-	0,57	1 073 974
	Ocena Komisji (max)	-	-	692 160	-	-	0,50	1 379 470
<i>HAS 2016</i>	2 linia leczenia	-	-	524 527	-	-	0,46	1 138 984

Źródło	Całkowite koszty [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			Wartość ICUR [zł/QALY]
	KRd	Rd	Różnica	KRd	Rd	Różnica	
3 linia leczenia	-	-	485 513	-	-	0,42	1 162 495
4 linia leczenia	-	-	432 102	-	-	0,37	1 159 832
<i>NCPE 2016</i>	-	-	427 765	-	-	0,86	499 024
<i>NICE 2020</i> Ocena Wnioskodawcy	504 504	375 097	129 408	3,67	2,88	0,79	164 394
Ocena ERG	519 607	374 807	144 800	3,58	3,20	0,38	380 446
<i>NICE 2021</i>	-	-	239 939	-	-	1,38	174 406
<i>SMC 2020</i>	-	-	417 928	-	-	1,38	303 782

Przy przeliczaniu kosztów na PLN przyjęto średni kurs według NBP: 1 USD = 3,9681 PLN, 1 EUR = 4,6000 PLN, 1 GBP = 5,40070 PLN.

Jak można zaobserwować oszacowany w ramach analizy ekonomicznej inkrementalny efekt zdrowotny wynoszący 1,18 QALY mieści się w zakresie wyników uzyskanych w ramach odnalezionych opracowań (od 0,37 QALY do 1,67 QALY). Wszystkie odnalezione analizy jako główne źródło danych dotyczących efektywności schematów KRd i Rd wykorzystywały badania *ASPIRE* oraz przyjmowały dożywny horyzont czasowy, co zapewnia możliwość zestawienia ze sobą wyników. Spośród opracowań, w których opublikowano wyniki w poszczególnych ramionach (a nie wyłącznie rezultat inkrementalny) najwyższy wynik w zakresie QALY w ramieniu KRd wyniósł 5,88 QALY, zaś najniższy 2,63 QALY. W przypadku ramienia komparatora powyższy zakres wynosił od 1,75 do 4,21 QALY. Należy mieć na uwadze, że oprócz różnic wynikających z modelowania OS, obserwowane różnice oszacowań QALY mogły wynikać z różnych stóp dyskontowania wyników w poszczególnych krajach oraz przyjętych indeksów użyteczności stanów zdrowia.

Naiwne zestawienie ze sobą kosztów wyznaczonych w poszczególnych analizach pozwala zaobserwować, że

w których inkrementalny koszt pomiędzy ramionami KRd a Rd oszacowano na od 129 tys. zł do 726 tys. zł (po przeliczeniu według średnich kursów NBP). Oczywiście takie zestawienie jest mocno ograniczone, ze względu na znaczące różnice pomiędzy systemami ochrony zdrowia w poszczególnych krajach, m.in. w zakresie refundowanych technologii lekowych, wyceny świadczeń czy nawet praktyki klinicznej (np. częstości przeprowadzania procedury ASCT) jak również z niedawnego wprowadzenia odpowiedników generycznych lenalidomidu, co znacząco wpłynęło na strukturę kosztów w rozważanej populacji.

16 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowany schemat leczenia skojarzonego karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem (KRd) jest interwencją skuteczniejszą, [REDACTED] od obecnie stosowanego i refundowanego w rozważanym wskazaniu schematu leczenia lenalidomidem i deksametazonem (Rd). Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR), będący głównym wynikiem analizy w formie CUA, wyniósł [REDACTED] w wariancie uwzględniającym proponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka. Zastosowanie schematu KRd jest [REDACTED] względem drugiego komparatora – schematu DVd (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem), tj. stanowi opcję [REDACTED] bardziej skuteczną od komparatora. W porównaniu ze zbiorczym komparatorem (RD i DVd, ważone obecnymi udziałami poszczególnych schematów w rozważanej populacji), schemat KRd jest strategią [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego (ICUR w wysokości [REDACTED] w wariancie z RSS, tj. [REDACTED] ustawowego progu opłacalności kosztowej dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 167 tys. zł/QALY).

Dołączenie karfilzomibu do schematu Rd wiąże się z wysokim inkrementalnym efektem zdrowotnym w postaci **1,18 QALY** względem Rd (oraz [REDACTED] względem DVd i 0,78 QALY względem ważonego komparatora) w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim.

Również w zakresie samego czasu przeżycia należy oczekiwać znaczących korzyści z zastosowania karfilzomibu: mediana czasu przeżycia całkowitego w ramieniu KRd wyniosła ponad 4,1 roku, podczas gdy w ramieniu Rd wyniosła ona 3,2 roku. Refundacja schematu KRd w ramach leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy jest zatem również zgodna z priorytetami zdrowotnymi określonymi przez Ministra Zdrowia – w ich ramach jednym z głównych celów polityki zdrowotnej jest zmniejszenie przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych (MZ 27/02/2018).

17 Załączniki

17.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 94. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

17.2 Proponowany program lekowy

Tabela 95. Wnioskowane zapisy programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego z wykorzystaniem skojarzonego leczenia karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem.</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotnym szpiczakiem plazmocytoowym spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach 1), 2), 3):</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej, zastosowanie co najmniej jeden i nie więcej niż trzy poprzedzające protokoły leczenia, stan sprawności wg ECOG 0-2, <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności.</p> <p>Leczenie karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem powinno trwać nie dłużej niż przez 18 cykli, następnie kontynuowane jest leczenie lenalidomidem i deksametazonem.</p> <p>1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</p> <ol style="list-style-type: none"> bezwzględna liczba neutrofilii < 0,5 x 10⁹/l; liczba płytek krwi < 30 x 10⁹/l (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi < 75 x 10⁹/l decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego 	<p>1. Dawkowanie karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</p> <p>Karfilzomib w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji stosowany jest w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.</p> <p>Karfilzomib: Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Karfilzomib jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/ m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/ m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia dawki produktu Kyprolis przewidziane w dniu 8. i 9. należy pominąć</p> <p>UWAGA:</p> <p>Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m² powinni otrzymywać dawkę karfilzomibu obliczoną dla pc. wynoszącą 2,2 m² a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem karfilzomibu w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, które należy kontynuować w następnych cyklach stosownie do potrzeb (zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie należy podawać karfilzomibu w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem; stężenie wapnia w surowicy; AspAT, AlAT; stężenie bilirubiny; stężenie kreatyniny; klirens kreatyniny; stężenie białka M; niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza) stężenie potasu w surowicy krwi, EKG i ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca – przy kwalifikacji do leczenia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem. <p>Badania winny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zajść w ciążę należy wykonać test ciążyowy o czułości min. 25mIU/ml. (przy leczeniu lenalidomidem lub pomalidomidem)</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Przed każdym cyklem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi ze wzorem odsetkowym

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>przez komórki plazmatyczne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revlimid);</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) ciąża i okres karmienia piersią; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 5) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 6) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA; 7) zawał mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy; 8) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym. 	<p>dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/ m² pc. jest podawana przez 10 minut. Dawkowanie karfilzomibu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Lenalidomid w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem Zalecana dawka: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w momencie rozpoczęcia leczenia, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawki początkowej lenalidomidu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego zawierającego lenalidomid.</p> <p>UWAGA: Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Deksametazon w skojarzeniu z lenalidomidem i karfilzomibem: Zalecana dawka: 40 mg doustnie lub dożylnie raz na dobę w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu trwającego 28 dni. Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2. w przypadku leczenia lenalidomidem lub pomalidomidem- test ciążowy o czułości min. 25 mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego 3. w przypadku leczenia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem: raz w miesiącu należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi oraz EKG. <p>Ocena skuteczności:</p> <p>W przypadku leczenia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem:</p> <p>Po 4. cyklu leczenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AlAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza)
<p>4.4. Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) nietolerowane objawy toksyczności. 		<p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

17.3 Ekstrapolacja przeżycia całkowitego z wykorzystaniem rejestru *MyelomaToul*

MyelomaToul jest prospektywnym, obserwacyjnym rejestrem pacjentów ze szpiczakiem plazmocyto-
wym leczonych w 100 biorących udział w badaniu wyspecjalizowanych ośrodkach klinicznych we Francji.
Do rejestru włączani są wszyscy pacjenci z potwierdzoną diagnozą szpiczaka plazmocyto-
wego, u których pobrano materiał ze szpiku kostnego. Włączeni pacjenci są obserwowani aż do zgonu albo utraty kon-
taktu z ośrodkiem prowadzącym z innych przyczyn. W rejestrze uwzględniono retrospektywnie pacjen-
tów leczonych w okresie pomiędzy 1999 oraz 2016 rokiem, natomiast począwszy od 2016 roku pacjenci
są do niego włączani prospektywnie. Autorzy modelu globalnego uzyskali dostęp do niepublikowanych
danych z rejestru potrzebnych do analizy statystycznej.

Rejestr *MyelomaToul* zawiera dane dotyczące bardzo licznej grupy pacjentów (>12 000), o długim okre-
sie obserwacji. Jest on zatem użytecznym źródłem dotyczącym przeżycia pacjentów, pozwalającym do-
datkowo na oszacowanie przeżycia w wyszczególnionych podgrupach pacjentów leczonych z wykorzy-
staniem lenalidomidu w drugiej, trzeciej bądź czwartej linii leczenia zaawansowanego szpiczaka plazmo-
cytowego.

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie liczby pacjentów leczonych na poszczególnych etapach
w badaniu *ASPIRE* oraz rejestrze *MyelomaToul*, z zaznaczonym dodatkowo maksymalnym okresem ob-
serwacji pacjentów.

Tabela 96. Liczba pacjentów oraz maksymalny czas obserwacji w podziale na poszczególne etapy lecze-
nia.

Linia leczenia	Badanie <i>ASPIRE</i>		Rejestr <i>MyelomaToul</i>	
	Liczba (odsetek) pacjentów	Maksymalny czas obserwacji	Liczba (odsetek) pacjentów	Maksymalny czas obserwacji
II linia	██████	██████	██████	██████
III linia	██████	██████	██████	██████
IV linia	██████	██████	██████	██████
łącznie	██████	██████	██████	██████

Dane z rejestru *MyelomaToul* zestawiono z wynikami przeprowadzonego modelowania w ramieniu
komparatora, przedstawionymi w kolejnej tabeli.

Tabela 97. Dane dotyczące OS w ramieniu Rd wyznaczone na podstawie dopasowanych modeli parametrycznych.

Rozkład	Mediana OS	5-letni OS	10-letni OS	20-letni OS ¹⁾
Badanie <i>ASPIRE</i>	██████	██		
Wykładniczy	██████	██	██	██
Weibulla	██████	██	██	██
Gompertza	██████	██	██	██
Log-normalny	██████	██	██	██
Log-logistyczny	██████	██	██	██
Uogólniony Gamma	██████	██	██	██
Rejestr <i>MyelomaToul</i>	██████	██	██	██
Rejestr <i>MyelomaToul</i> po procesie dopasowania ²⁾	██████	██	██	██

1) W przypadku danych z rejestru maksymalny czas obserwacji wyniósł 216 miesięcy (18,2 lat).

2) Dane z rejestru skorygowano względem badania *ASPIRE*, ze względu na zaobserwowane różnice w ryzykach zgonu (zob. opis w dalszej części podrozdziału).

Jak można zauważyć po korekcie danych z rejestru (przeprowadzonej przy pomocy modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, zob. opis w dalszej części rozdziału) jedynie modele log-normalny oraz log-logistyczny, charakteryzujące się długimi „ogonami” wynikającymi z malejącego z czasem ryzyka zgonu poprawnie odzwierciedlają długoterminowe dane z rejestru. Krzywe te jednak ze względu na modelowany przy ich pomocy przebieg ryzyka zgonu mogą z czasem zaniżać prawdopodobieństwo zgonu, co biorąc pod uwagę przyjęty 30-letni horyzont czasowy może prowadzić do niewiarygodnego oszacowania efektu zdrowotnego.

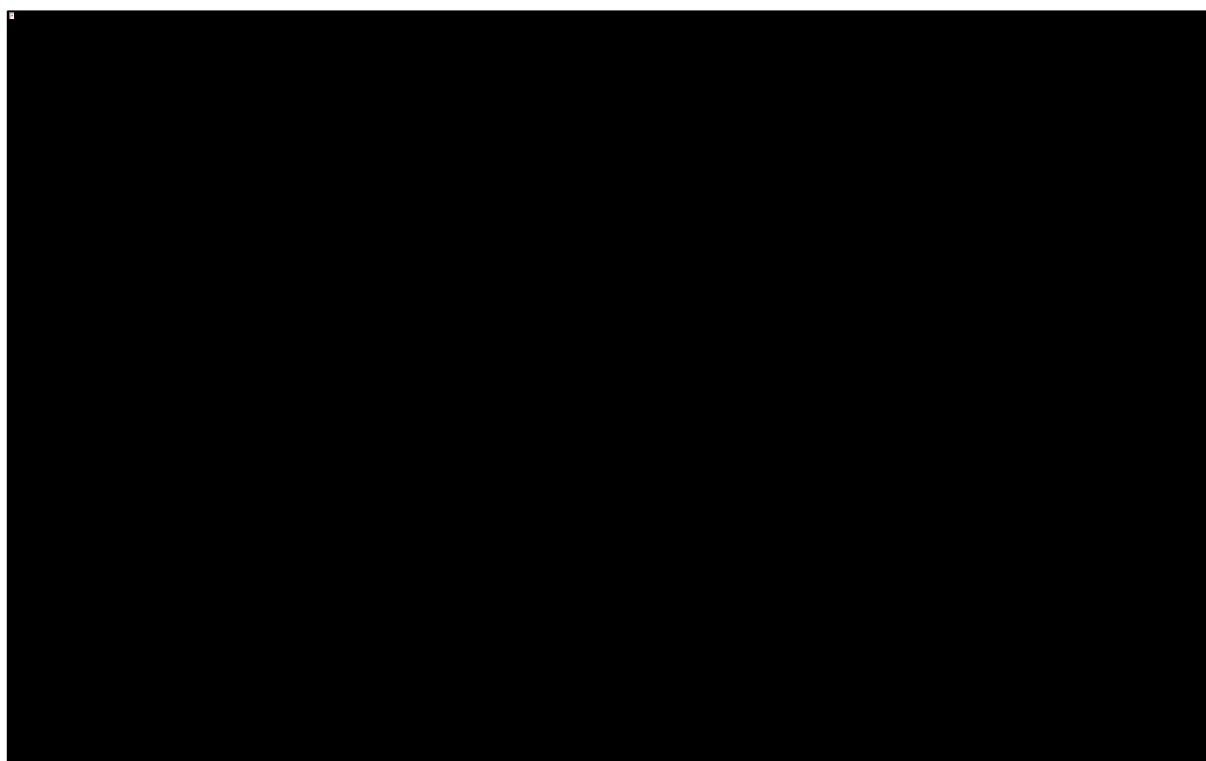
Z tego powodu w analizie zdecydowano się na alternatywne podejście polegające na interpolacji danych krzywych Kaplana-Meiera przy pomocy modelu parametrycznego, a w okresie po zakończeniu badania wykorzystaniu danych z rejestru *MyelomaToul*, w następujący sposób:

- Na podstawie danych z rejestru dotyczących pacjentów leczonych schematem Rd przy pomocy algorytmu opisanego w publikacji *Guyot 2012* odtworzono dane z poziomu pacjenta oddzielnie dla pacjentów leczonych w drugiej, trzeciej i czwartej linii leczenia. Odtworzonymu w ten sposób łącznemu zbiorowi danych z poziomu pacjenta (n = █████, zob Tabela 96 powyżej) przypisano nowe wagi, tak aby odsetek pacjentów leczonych w poszczególnych liniach pokrywał się z odsetkiem w badaniu *ASPIRE*.
- Do odtworzonych danych dopasowano następnie trzy łączone modele wykładnicze o różnych punktach odcięcia: w 48, 60 oraz 72 miesiącu. Za najlepiej dopasowanych do danych uznano (na

podstawie wartości kryterium AIC) model, o punkcie odcięcia w 60 miesiącu, tzn. w którym dopasowano dwa modele wykładnicze: w okresie pierwszych 5 lat oraz oddzielny w okresie począwszy od 5 roku. Model ten wykorzystywano jako podstawę modelowania na dalszym etapie.

Na poniższym wykresie przedstawiono dopasowaną krzywą oraz dane pierwotne z rejestru w postaci krzywej Kaplana-Meiera (po zrównoważeniu pacjentów na poszczególnych etapach leczenia względem badania *ASPIRE*).

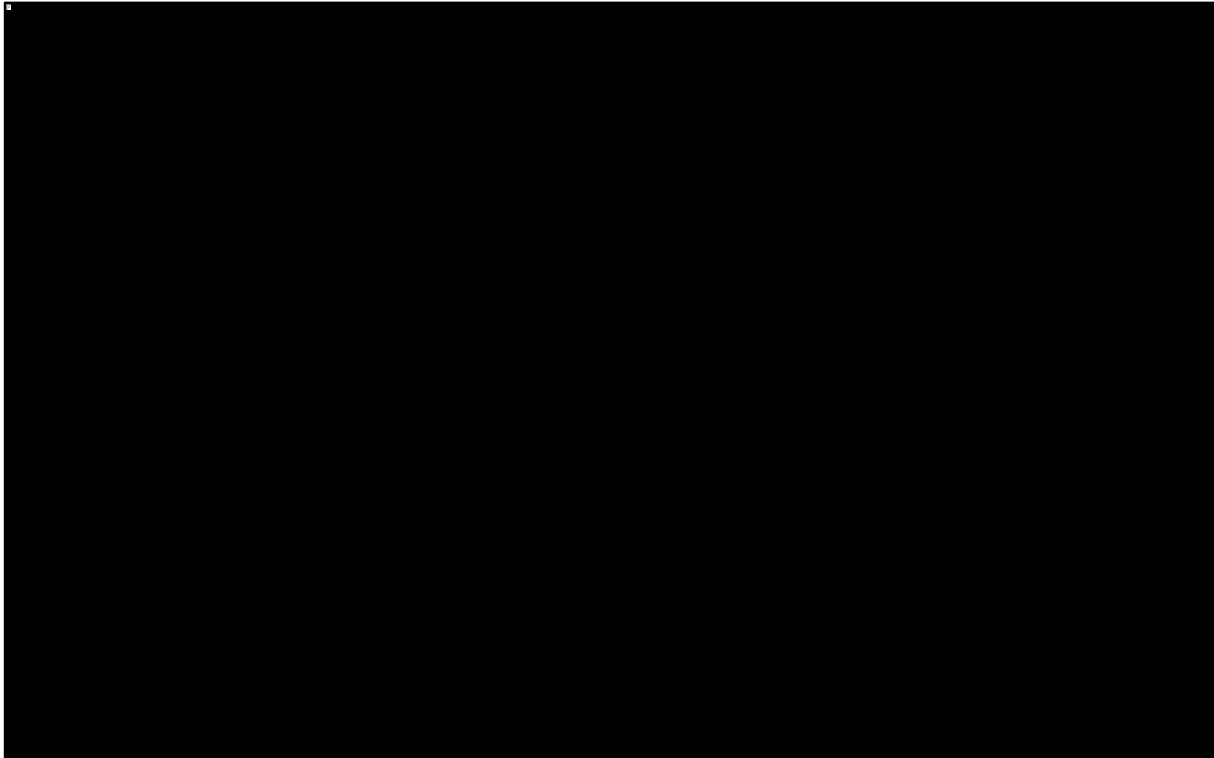
Wykres 23. Krzywa przeżycia całkowitego dopasowana do danych z rejestru *MyelomaToul*.



Kolejnym i ostatnim krokiem przeprowadzonego modelowania była korekta ryzyka zgonu pomiędzy rejestrem *MyelomaToul* a badaniem *ASPIRE*, wynikająca z pozostałych różnic w charakterystyk pacjentów (poza różnicami w odsetkach pacjentów na poszczególnych etapach leczenia), zarówno tych zaobserwowanych (zob. Załącznik 17.3, str. 153), jak i ewentualnych różnic w nieuwzględnionych w obu źródłach charakterystykach o potencjalnym wpływie na czas przeżycia. W tym celu wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Coxa dopasowany do danych z ramienia kontrolnego badania oraz wyznaczonych wcześniej danych z rejestru. Jak można zaobserwować na kolejnym wykresie, w okresie pierwszych około 18 miesięcy obserwacji krzywe Kaplana-Meiera z obu źródeł są bardzo zbliżone, natomiast po tym okresie krzywa z badania *ASPIRE* zdecydowanie szybciej zbiega w kierunku zera, co sugeruje różnice w

profilach pacjentów włączonych do obu źródeł, wykraczające poza skorygowane już odsetki pacjentów w poszczególnych liniach leczenia i potwierdza konieczność przeprowadzenia dodatkowej kalibracji.

Wykres 24. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera z rejestru *MyelomaToul* oraz wyznaczonych w badaniu *ASPIRE*.



Bazując na zaobserwowanym przebiegu krzywych zdecydowano się dopasować dwa modele Coxa, pierwszy w którym wyznaczono dwie wartości hazardu względnego (HR, z ang. *Hazard Ratio*) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED].

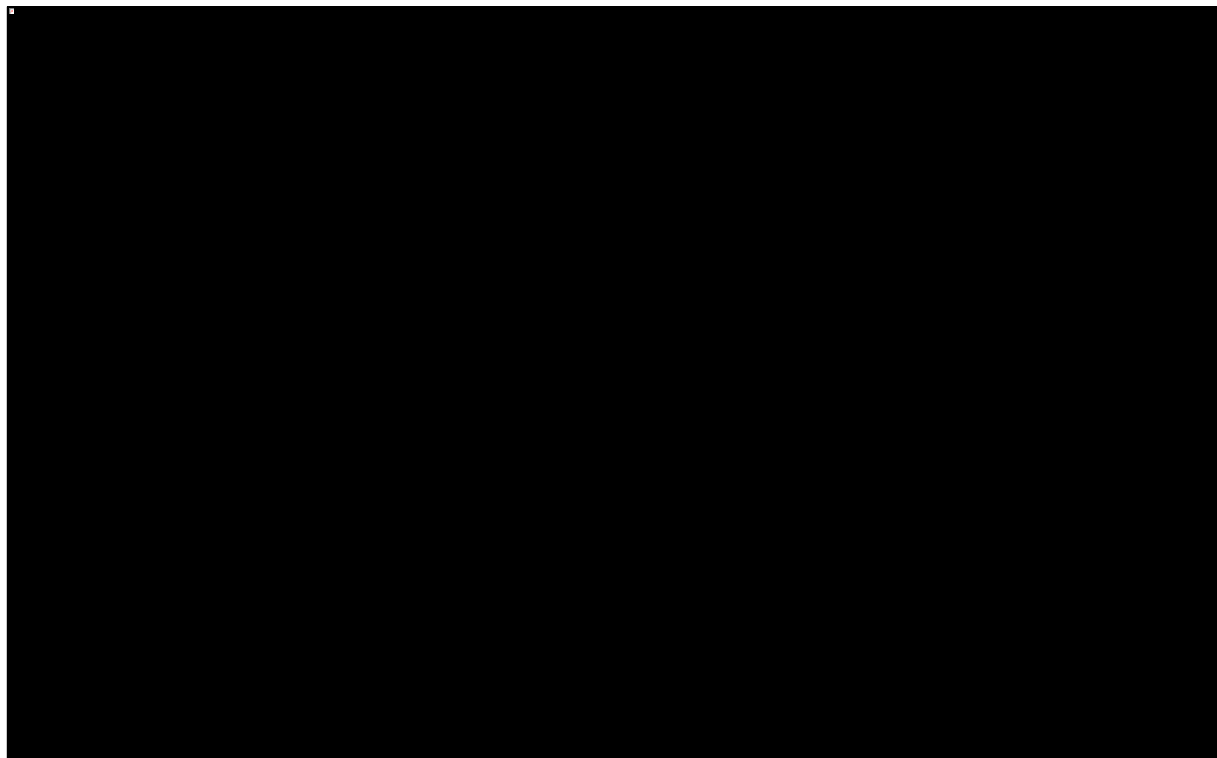
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]).

Wykres 25. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera z rejestru *MyelomaToul* (po uwzględnieniu korekty) oraz wyznaczonych w badaniu *ASPIRE*.



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

W poniższej tabeli zestawiono ze sobą wybrane charakterystyki pacjentów włączonych do badania *ASPIRE* (z ramienia kontrolnego, Rd) oraz uwzględnionych w rejestrze *MyelomaToul*, wykorzystywanym w ramach procesu modelowania przeżycia całkowitego w scenariuszu AW.

Porównanie charakterystyk pacjentów włączonych do badania *ASPIRE* oraz uwzględnionych w rejestrze

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozewego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Charakterystyka	<i>MyleomaToul</i> (n = █████)	Odsetek [%]	ASPIRE Rd (n = 396)	Odsetek [%]
Wiek w momencie diagnozy				
<45	███	███	6	1,5%
45-54	███	███	45	11,4%
55-64	███	███	137	34,6%
65-74	███	███	155	39,1%
75+	███	███	53	13,4%
Brak danych	███	███	-	-
Płeć				
Mężczyzna	███	███	232	58,6%
Kobieta	███	███	164	41,4%
Brak danych	███	███	-	-
Wynik według skali ISS (International Staging System)				
1	███	███	74	18,9%
2	███	███	94	23,7%
3	███	███	161	40,7%
Brak danych	███	███	67	16,9%
beta2-microglobulina (mg/L)				
<2,5	███	███	71	17,9%
>=2,5	███	███	319	80,6%
Brak danych	███	███	6	1,5%
Przeprowadzenie przeszczepu ASCT				
Tak	███	███	229	57,8%
Nie / Brak danych	███	███	167	42,2%
Ryzyko cytogeniczne				
Wysokie	███	███	52	13,1%
Standardowe	███	███	170	42,9%
Brak danych	███	███	174	43,9%
Przerzuty do kości				
Nie	███	███	90	22,7%
Tak	███	███	304	76,8%
Brak danych	███	███	2	0,5%
Hemoglobina (g/L)				
<100	███	███	110	27,8%
>=100	███	███	286	72,2%
Brak danych	███	███	-	-

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

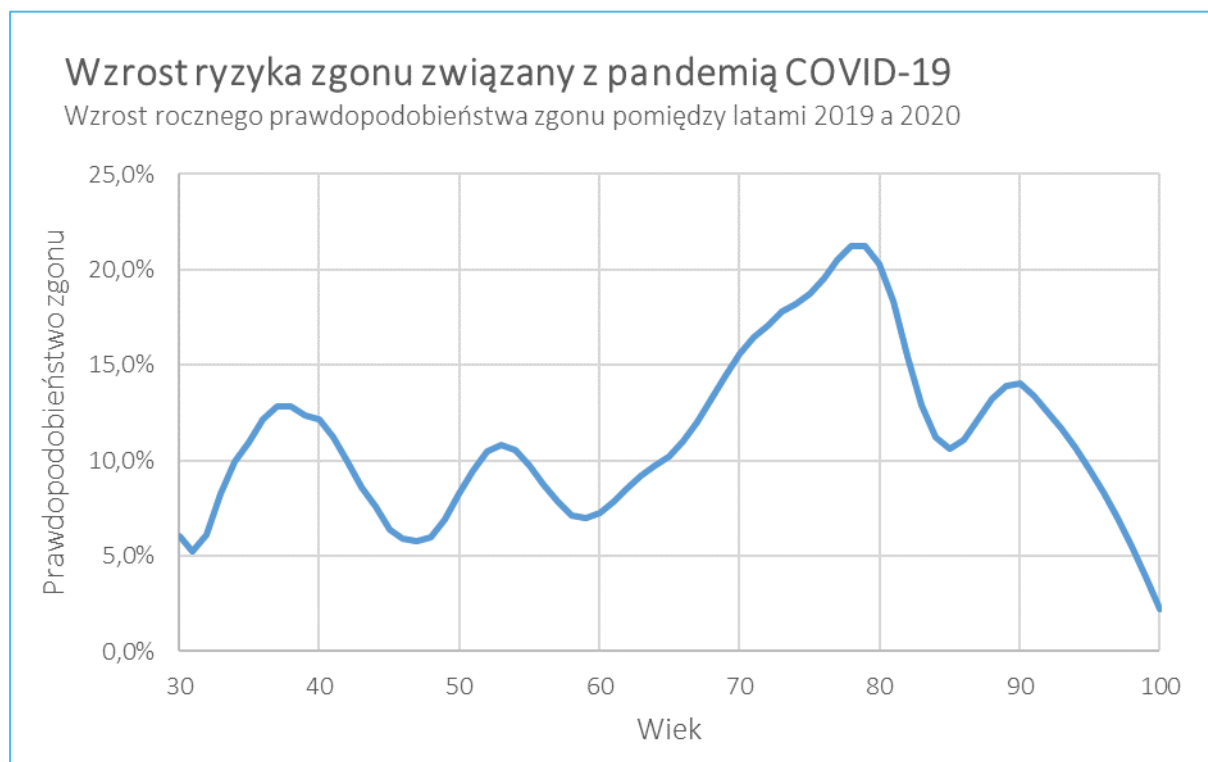
Charakterystyka	<i>MyleomaToul</i> (n = █████)	Odsetek [%]	ASPIRE Rd (n = 396)	Odsetek [%]
Odsetek komórek plazmatycznych				
<60%	████	████	307	77,5%
>=60%	████	████	67	16,9%
Brak danych	████	████	22	5,6%

17.4 Tablice trwania życia

W ramach analizy korzystano z danych dotyczących ryzyka zgonu w danym wieku, stratyfikowanych ze względu na płeć, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny w ramach tablic statystycznych. Na potrzeby modelu ekonomicznego zdecydowano się korzystać z danych za 2019 rok (*GUS 2020*).

Na dzień sporządzania analizy dostępne były już dane dotyczące prognoz trwania życia na rok 2020 (*GUS 2021*), jednakże ze względu na pandemię koronawirusa COVID-19 w tym roku zaobserwowano znaczny wzrost śmiertelności, który przełożył się również na istotne skrócenie prognozowanego czasu dalszego przeżycia oraz wzrost prawdopodobieństw zgonu szczególnie wśród osób w wieku 70-82 lat, u których prawdopodobieństwo zgonu wzrosło o ponad 15% względem poprzedniego roku (zob. Wykres 26, poniżej). Wykorzystywanie danych z roku 2020 wiązałoby się zatem z przyjęciem założenia, że efekt pandemii nie jest jednorazowy i zwiększona śmiertelność spowodowana zachorowaniami na koronawirusa będzie utrzymywać się również w przyszłych latach. Założenie takie uznano za nierealistyczne i w analizie podstawowej zdecydowano się korzystać z danych dotyczących śmiertelności za 2019 rok.

Wykres 26. Wpływ pandemii COVID-19 na ryzyko zgonu w Polsce.



Dane za 2019 rok, wykorzystane w ramach analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 98. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć).

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,0006	0,0002	61	0,0175	0,0074
19	0,0007	0,0002	62	0,0191	0,0081
20	0,0008	0,0002	63	0,0208	0,0088
21	0,0008	0,0002	64	0,0226	0,0096
22	0,0009	0,0002	65	0,0244	0,0104
23	0,0009	0,0002	66	0,0263	0,0114
24	0,0010	0,0002	67	0,0280	0,0124
25	0,0010	0,0003	68	0,0298	0,0135
26	0,0010	0,0003	69	0,0316	0,0147
27	0,0011	0,0003	70	0,0334	0,0160
28	0,0012	0,0003	71	0,0355	0,0175
29	0,0012	0,0003	72	0,0378	0,0192
30	0,0013	0,0003	73	0,0403	0,0211
31	0,0014	0,0004	74	0,0431	0,0231

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
32	0,0015	0,0004	75	0,0463	0,0254
33	0,0016	0,0004	76	0,0498	0,0278
34	0,0017	0,0005	77	0,0537	0,0304
35	0,0018	0,0005	78	0,0581	0,0334
36	0,0019	0,0006	79	0,0633	0,0371
37	0,0020	0,0006	80	0,0695	0,0419
38	0,0021	0,0007	81	0,0767	0,0479
39	0,0023	0,0007	82	0,0854	0,0556
40	0,0025	0,0008	83	0,0951	0,0646
41	0,0027	0,0009	84	0,1052	0,0744
42	0,0029	0,0010	85	0,1153	0,0845
43	0,0032	0,0011	86	0,1252	0,0947
44	0,0035	0,0013	87	0,1350	0,1050
45	0,0039	0,0014	88	0,1452	0,1156
46	0,0043	0,0016	89	0,1562	0,1271
47	0,0048	0,0018	90	0,1684	0,1396
48	0,0053	0,0020	91	0,1822	0,1539
49	0,0058	0,0022	92	0,1968	0,1691
50	0,0064	0,0024	93	0,2123	0,1853
51	0,0070	0,0026	94	0,2286	0,2025
52	0,0077	0,0029	95	0,2458	0,2207
53	0,0084	0,0032	96	0,2638	0,2398
54	0,0092	0,0035	97	0,2827	0,2599
55	0,0101	0,0039	98	0,3023	0,2809
56	0,0112	0,0043	99	0,3227	0,3028
57	0,0123	0,0049	100	0,3438	0,3255
58	0,0135	0,0054			
59	0,0148	0,0061			
60	0,0161	0,0067			

17.5 Dane z postępowań przetargowych wykorzystanych w oszacowaniach kosztów

W tabelach zamieszczonych poniżej podsumowano szczegóły dotyczące postępowań przetargowych dla preparatów uwzględnionych w oszacowaniach kosztów. Każdą z substancji czynnych przedstawiono w oddzielnej tabeli.

Tabela 99. Zestawienie danych przetargowych dotyczących dostaw leków zawierających pomalidomid.

Postępowanie	Data składania ofert	Podmiot oferujący	Liczba jednostek	Jednostka	Wartość brutto	Cena brutto / jednostkę
DFP.271.53.2022.AB DFP.271.53.2022.AB- Dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach programów lekowych oraz chemioterapii do Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	01.06.2022	Komtur	5 320	kaps a 1/2/3/4 mg	9 392 140,80 zł	1 765,44 zł
ZPZ-09/03/22 Dostawa produktów leczniczych II. Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych I Administracji Z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii W Olsztynie	20.05.2022	Komtur	420	kaps a 2/4 mg	741 484,80 zł	1 765,44 zł
D25M/251/N/1-1rj/22 Sukcesywne dostawy produktów leczniczych- substancji stosowanych w terapii onkologicznej. Szpitala Pomorskie Sp. z o.o..	20.03.2022	Komtur	1 470	kaps a 2/3/4 mg	2 595 196,80 zł	1 765,44 zł
DZP.271.7.2022 Dostawa leków cytostatycznych, w tym leków cytostatycznych niezbędnych do realizacji świadczeń z zakresu chemioterapii i programów lekowych dla potrzeb Beskidzkiego Centrum Onkologii – Szpitala Miejskiego im. Jana Pawła II w Bielsku – Białej	25.03.2022	Komtur	168	opak 2/3/4 mg	296 593,92 zł	1 765,44 zł

Tabela 100. Zestawienie danych przetargowych dotyczących dostaw leków zawierających talidomid.

Postępowanie	Data składania ofert	Podmiot oferujący	Liczba jednostek	Jednostka	Wartość brutto	Cena brutto / jednostkę
ZPZ-09/03/22 Dostawa produktów leczniczych II. Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych I Administracji Z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii W Olsztynie	20.05.2022	Bialmed	150	opak 30 tab. a 100 mg	10 530 zł	70,20 zł
D10.251.7.G.2022 D10.251.7.G.2022 DOSTAWA CYTOSTATYKÓW, PRODUKTÓW LECZNICZYCH Z PROGRAMÓW LEKOWYCH, PRODUKTÓW LECZNI-	05.05.2022	Salus	200	opak 30 tab. a 100 mg	10 496 zł	52,48 zł

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Postępowanie	Data składania ofert	Podmiot oferujący	Liczba jednostek	Jednostka	Wartość brutto	Cena brutto / jednostkę
CZYCH ORAZ PRODUKTÓW I WYROBÓW DO ŻYWIENIA POZAJELITOWEGO. COPERNICUS Podmiot Lecznicy Sp. z o.o.						

Tabela 101. Zestawienie danych przetargowych dotyczących dostaw leków zawierających daratumumab i.v.

Postępowanie	Data składania ofert	Podmiot oferujący	Liczba jednostek	Jednostka	Wartość brutto	Cena brutto / jednostkę
ZPZ-04/02/22 Dostawa produktów leczniczych. Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji Z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii W Olsztynie	05.05.2022	Janssen-Cilag	90 000	mg	1 113 076,08 zł	12,37 zł
DZP.271.7.2022 Dostawa leków cytostatycznych, w tym leków cytostatycznych niezbędnych do realizacji świadczeń z zakresu chemioterapii i programów lekowych dla potrzeb Beskidzkiego Centrum Onkologii – Szpitala Miejskiego im. Jana Pawła II w Bielsku – Białej	25.03.2022	Janssen-Cilag	11 000	Mg	136 042,64 zł	12,37 zł
D25M/251/N/1-1rj/22 Sukcesywne dostawy produktów leczniczych- substancji stosowanych w terapii onkologicznej. Szpital Pomorskie Sp. z o.o.	02.03.2022	Janssen-Cilag	56 500	mg	698 764,43 zł	12,75 zł

Tabela 102. Zestawienie danych przetargowych dotyczących dostaw leków zawierających daratumumab s.c.

Postępowanie	Data składania ofert	Podmiot oferujący	Liczba jednostek	Jednostka	Wartość brutto	Cena brutto / jednostkę
DFP.271.31.2022.AB DFP.271.31.2022.AB- Dostawa produktów leczniczych do Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	22.03.2022	Janssen-Cilag	22	opak. a 1800 mg	328 900 zł	14 950,00 zł
COZL/DZP/MBK/3411/PN-35/22 Dostawa leków różnych na potrzeby pacjentów COZL. Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli	09.05.2022	Janssen-Cilag	100	opak. a 1800 mg	14 950 00 zł	14 950,00 zł
D10.251.7.G.2022 D10.251.7.G.2022 DOSTAWA CYTOSTATYKÓW, PRODUKTÓW LECZNICZYCH Z PROGRAMÓW LEKOWYCH, PRODUKTÓW LECZNICZYCH ORAZ PRODUKTÓW I WYROBÓW DO ŻYWIENIA POZAJELITOWEGO. COPERNICUS Podmiot Lecznicy Sp. z o.o.	05.05.2022	Janssen-Cilag	30	opak. a 1800 mg	448 500 zł	14 950,00 zł

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Postępowanie	Data składania ofert	Podmiot oferujący	Liczba jednostek	Jednostka	Wartość brutto	Cena brutto / jednostkę
DFP.271.37.2022.LS Dostawa produktów leczniczych do Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (DFP.271.37.2022.LS)	19.04.2022	Janssen-Cilag	900	opak. a 1800 mg	13 455 000 zł	14 950,00 zł

Z powyższych danych korzystano w ramach oszacowania kosztów jednostkowych leków wykorzystywanych w terapii zaawansowanego szpiczaka plazmocytoowego (zob. Rozdział 9.1, str. 69).

Spis Tabel

Tabela 1. Zestawienie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54 w 2021 roku (<i>UR NFZ 3/2022</i>).	19
Tabela 2. Aktualne warunki refundacji produktu leczniczego Kyprolis.	22
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib).	22
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Kyprolis – <i>Pubmed</i> .	26
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Kyprolis – <i>Cochrane Library</i> .	26
Tabela 6. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.	28
Tabela 7. Wyniki odnalezione w publikacji <i>Carlson 2018</i> .	29
Tabela 8. Wyniki odnalezione w publikacji <i>Hollmann 2019</i> .	30
Tabela 9. Wyniki odnalezione w publikacji <i>Roy 2015</i> .	31
Tabela 10. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.	34
Tabela 11. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.	44
Tabela 12. Wskaźniki jakości dopasowania krzywych do danych dotyczących PFS.	48
Tabela 13. Parametry podstawowego modelu parametrycznego PFS (uogólniony gamma).	48
Tabela 14. Wskaźniki jakości dopasowania krzywych do danych dotyczących OS.	51
Tabela 15. Parametry podstawowych modeli parametrycznych OS (Weibulla).	53
Tabela 16. Parametry podstawowego modelu parametrycznego TTD (wykładniczy).	55
Tabela 17. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.	56
Tabela 18. Kryteria włączenia i wyłączenia przeglądu użyteczności dotyczącego użyteczności stanów zdrowia w rrMM.	59
Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (<i>Medline przez PubMed</i>).	60
Tabela 20. Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w przeglądzie systematycznym <i>Golicki 2020</i> .	61
Tabela 21. Wyniki odnalezione w publikacji <i>Malhotra 2016</i> .	62
Tabela 22. Wyniki odnalezione w publikacji <i>Uyl-de Groot 2005</i> .	63
Tabela 23. Model regresji liniowej wartości użyteczności opracowany na podstawie wyników oceny jakości życia w badaniu ASPIRE.	65
Tabela 24. Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie oceny jakości życia w badaniu ASPIRE.	66
Tabela 25. Użyteczności stanów zdrowia w modelu – analiza podstawowa.	67
Tabela 26. Wartości obniżenia użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.	67
Tabela 27. Cykliczne obniżenie użyteczności wynikające z występowania zdarzeń niepożądanych.	68
Tabela 28. Koszty jednostkowe opakowań leku Kyprolis.	69
Tabela 29. Prognozowany średni koszt lenalidomidu w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.	70
Tabela 30. Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych w okresie 01-03.2022.	71
Tabela 31. Średni koszt refundacji GKS w okresie 01-03.2022.	71
Tabela 32. Porównanie oficjalnych cen urzędowych z średnimi cenami jednostkowymi za miligram na podstawie odnalezionych postępowań przetargowych.	72

Tabela 33. Zestawienie oszacowanych kosztów za miligram substancji czynnej.....	73
Tabela 34. Rozkład dawek lenalidomidu zrealizowanych w badaniu <i>ASPIRE</i>	75
Tabela 35. Schematy dawkowania KRd i Rd w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego.....	76
Tabela 36. Koszty terapii KRd/Rd/DVd w przeliczeniu na cykl 28-dniowy.....	77
Tabela 37. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z podaniem leków w postaci dożylniej w ramach leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.	78
Tabela 38. Odsetek dawek opuszczonych przez pacjentów w ramach badania <i>ASPIRE</i>	79
Tabela 39. Koszt administracji leków w przyjętych schematach leczenia (KRd, Rd).....	79
Tabela 40. Koszt administracji leków w schemacie DVd *.	79
Tabela 41. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia karfilzomibem w ramach programu lekowego.	80
Tabela 42. Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej u pacjentów z rrMM.....	81
Tabela 43. Cykliczne koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem pacjentów z rrMM.	82
Tabela 44. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>).....	82
Tabela 45. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (<i>DSOZ 61/2022</i>).	83
Tabela 46. Koszt leczenia AEs uwzględnionych w analizie w przeliczeniu na 28-dniowy cykl leczenia porównywanymi interwencjami.	84
Tabela 47. Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia po progresji choroby w badaniu <i>ASPIRE</i>	85
Tabela 48. Schematy dawkowania w kolejnych liniach leczenia rrMM.....	85
Tabela 49. Koszt 12-miesięcznej terapii kolejnej linii leczenia po progresji.....	86
Tabela 50. Liczba pacjentów leczonych na etapie trzeciej linii opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego w Polsce (2020 rok).....	88
Tabela 51. Liczba pacjentów leczonych lekami refundowanymi w ramach programu B.54 (2020 r.).....	88
Tabela 52. Udziały rynkowe interwencji stosowanych na dalszych etapach leczenia.	89
Tabela 53. Koszty leczenia kolejnych linii po progresji choroby.	89
Tabela 54. Badania odnalezione w wyniku wyszukiwania do walidacji zewnętrznej.....	92
Tabela 55. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	94
Tabela 56. Scenariusze uwzględnione w deterministycznej analizie wrażliwości.....	97
Tabela 57. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.	99
Tabela 58. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.	101
Tabela 59. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.	102
Tabela 60. Wyniki analizy podstawowej (KRd vs Rd) – wariant z uwzględnieniem RSS.....	104
Tabela 61. Wyniki analizy podstawowej (KRd vs DVd) – wariant z uwzględnieniem RSS.....	105
Tabela 62. Wyniki analizy podstawowej (KRd vs Rd/DVd) – wariant z uwzględnieniem RSS.	105
Tabela 63. Wyniki analizy podstawowej (KRd vs Rd) – wariant bez uwzględnienia RSS.....	106

Tabela 64. Wyniki analizy podstawowej (KRd vs DVd) – wariant bez uwzględnienia RSS.	106
Tabela 65. Wyniki analizy podstawowej (KRd vs Rd/DVd) – wariant bez uwzględnienia RSS.	107
Tabela 66. Wyniki analizy progowej ceny produktu Kyprolis.	108
Tabela 67. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KRd vs Rd) – warianty minimalne.	110
Tabela 68. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KRd vs Rd) – warianty maksymalne.	111
Tabela 69. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant z uwzględnieniem RSS (KRd vs Rd).	112
Tabela 70. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KRd vs Rd) – warianty minimalne.	114
Tabela 71. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KRd vs Rd) – warianty maksymalne.	115
Tabela 72. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant bez uwzględnienia RSS (KRd vs Rd).	116
Tabela 73. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KRd vs DVd) – warianty minimalne.	118
Tabela 74. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KRd vs DVd) – warianty maksymalne.	119
Tabela 75. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant z uwzględnieniem RSS (KRd vs DVd).	120
Tabela 76. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KRd vs DVd) – warianty minimalne.	121
Tabela 77. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KRd vs DVd) – warianty maksymalne.	122
Tabela 78. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant bez uwzględnienia RSS (KRd vs DVd).	123
Tabela 79. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KRd vs Rd/DVd) – warianty minimalne.	124
Tabela 80. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KRd vs Rd/DVd) – warianty maksymalne.	125
Tabela 81. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant z uwzględnieniem RSS (KRd vs Rd/DVd).	126
Tabela 82. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KRd vs Rd/DVd) – warianty minimalne.	127
Tabela 83. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KRd vs Rd/DVd) – warianty maksymalne.	128
Tabela 84. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant bez uwzględnienia RSS (KRd vs Rd/DVd).	129
Tabela 85. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (KRd vs Rd).	130
Tabela 86. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (KRd vs Rd).	131
Tabela 87. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS (KRd vs Rd).	132
Tabela 88. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (KRd vs Rd).	133
Tabela 89. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (KRd vs DVd).	135
Tabela 90. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (KRd vs DVd).	136
Tabela 91. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS (KRd vs DVd).	137
Tabela 92. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (KRd vs DVd).	138
Tabela 93. Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych z wynikami bieżącego opracowania.	146
Tabela 94. Autorzy analizy ekonomicznej.	149
Tabela 95. Wnioskowane zapisy programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”	150
Tabela 96. Liczba pacjentów oraz maksymalny czas obserwacji w podziale na poszczególne etapy leczenia.	153

Tabela 97. Dane dotyczące OS w ramieniu Rd wyznaczone na podstawie dopasowanych modeli parametrycznych.	154
Tabela 98. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć).	160
Tabela 99. Zestawienie danych przetargowych dotyczących dostaw leków zawierających pomalidomid.	162
Tabela 100. Zestawienie danych przetargowych dotyczących dostaw leków zawierających talidomid.	162
Tabela 101. Zestawienie danych przetargowych dotyczących dostaw leków zawierających daratumumab i.v... ..	163
Tabela 102. Zestawienie danych przetargowych dotyczących dostaw leków zawierających daratumumab s.c. .	163

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Kyprolis.	27
Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego.	42
Wykres 3. Krzywe przeżycia wolnego od progresji wyznaczone w badaniu <i>ASPIRE</i>	46
Wykres 4. Porównanie zgodności przeżycia wolnego od progresji według oceny badacza oraz niezależnej komisji.	47
Wykres 5. Krzywe przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z ramienia KRd.	49
Wykres 6. Krzywe przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z ramienia Rd.	49
Wykres 7. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w badaniu <i>ASPIRE</i>	51
Wykres 8. Czas przeżycia całkowitego – modele wykorzystane w ramach analizy podstawowej.	52
Wykres 9. Krzywe czasu trwania leczenia dopasowane do danych z badania <i>ASPIRE</i>	55
Wykres 10. Zestawienie całkowitych kosztów leczenia po progresji w zależności od wykorzystywanego protokołu leczenia.	87
Wykres 11. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (KRd vs Rd).	102
Wykres 12. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.	103
Wykres 13. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (KRd vs Rd).	113
Wykres 14. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (KRd vs Rd).	117
Wykres 15. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, wariant z RSS (KRd vs Rd).	131
Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (KRd vs Rd).	132
Wykres 17. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, wariant bez RSS (KRd vs Rd).	134
Wykres 18. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (KRd vs Rd).	135
Wykres 19. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, wariant z RSS (KRd vs DVd).	136
Wykres 20. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (KRd vs DVd).	137
Wykres 21. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, wariant bez RSS (KRd vs DVd).	138

Wykres 22. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (KRd vs DVd).	139
Wykres 23. Krzywa przeżycia całkowitego dopasowana do danych z rejestru <i>MyelomaToul</i>	155
Wykres 24. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera z rejestru <i>MyelomaToul</i> oraz wyznaczonych w badaniu <i>ASPIRE</i>	156
Wykres 25. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera z rejestru <i>MyelomaToul</i> (po uwzględnieniu korekty) oraz wyznaczonych w badaniu <i>ASPIRE</i>	157
Wykres 26. Wpływ pandemii COVID-19 na ryzyko zgonu w Polsce.....	160

Piśmiennictwo

- AE Kisqali 2018** Rybocyklib (Kisqali®) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. Analiza ekonomiczna HTA Consulting 2018.
- AE Kyprolis 2018** Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia. Analiza ekonomiczna MAHTA 2018.
- AKL Kyprolis 2022** Analiza kliniczna: Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem. Aestimo s.c., Kraków 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Kyprolis 2022** Analiza problemu decyzyjnego: Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem. Aestimo s.c., Kraków 2022.
- AWA Farydak 2016** Wniosek o objęcie refundacją leku Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego "Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego (ICD-10 C90.0)". Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Nr: OT.4351.24.2016.
- BIA Kyprolis 2021** [REDACTED] Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem. Analiza wpływu na budżet. Aestimo s.c., Kraków 2021.
- Byun 2020** Byun JM, Yoon SS, Koh Y, Min CK, Lee JH, Jo J, Park H, Lee J, Kang KW, Lee Y; and the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP). Incorporating hematopoietic stem-cell transplantation after second-line carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone (KRd). *Ther Adv Hematol.* 2020 May 12;11:2040620720921046. doi: 10.1177/2040620720921046. PMID: 32523660; PMCID: PMC7236395.
- CADTH 2016** pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Economic Guidance Report. Carfilzomib (Kyprolis) for Multiple Myeloma. June 21, 2016. Dostęp online: <https://www.cadth.ca/kyprolis-lenalidomide-multiple-myeloma-details>, data dostępu: 18.10.2021 r.
- Campioni 2020** Campioni M, Agirrezabal I, Hajek R, et al. Methodology and results of real-world cost-effectiveness of carfilzomib in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma using registry data. *Eur J Health Econ.* 2020;21(2):219-233.
- Carlson 2018** Carlson JJ, Guzauskas GF, Chapman RH, et al. Cost-effectiveness of Drugs to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the United States. *JMCP.* 2018;24(1):29-38.
- ChPL Kyprolis 2022** Charakterystyka produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib). Dostęp on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1060.htm>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2022 r.
- DGL 01/06/2022** Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-marzec 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8214.html>
- DGL 26/05/2022** Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami z dnia 26.05.2022 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2022 r., opublikowany w związku z § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 16/2022/DGL w sprawie określenia warunków

- zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, oraz § 29 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie.
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8208.html>
- DGL 91/2022** Zarządzenie Nr 91/2022/DGL z dnia 22-07-2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- DGL 72/2022** Zarządzenie Nr 72/2022/DGL z dnia 01-06-2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie.
- DSOZ 61/2022** Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ z dnia 06-05-2022 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- DSOZ 74/2018** Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.07.2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
- DSOZ 41/2022** Zarządzenie Nr 41/2022/DSOZ z dnia 31-03-2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- AOTMiT 30/06/2017** Obwieszczenie Prezesa AOTMiT z dnia 30.06.2017 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego – leczenie hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/taryfikacja-swadczen/5031-obwieszczenie-leczenie-hemofilii> , data dostępu: 04.11.2021 r.
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2019 roku. Data publikacji 29.07.2020 r. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html> , data dostępu: 04.11.2021.
- GUS 2021** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2020 roku. Data publikacji 26.07.2021 r. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html> , data dostępu: 04.11.2021.
- Guyot 2012** Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*. 2012;12(1):9.
- HAS 2016** Haute Autorite de Sante. Avis d'efficience. Kyprolis (carfilzomib) Amgen. Date de validation par la CEESP : 10 mai 2016. Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2635789/fr/kyprolis-carfilzomib-antineoplasique , data dostępu: 18.10.2021 r.
- Hollmann 2019** Hollmann S, Moldaver D, Goyert N, Grima D, Maiese EM. A U.S. Cost Analysis of Triplet Regimens for Patients with Previously Treated Multiple Myeloma. *JMCP*. 2019;25(4):449-459.
- Jakubowiak 2016** Jakubowiak AJ, Campioni M, Benedict Á, et al. Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective. *Journal of Medical Economics*. 2016;19(11):1061-1074.
- Manasanch 2017** Manasanch, E., Orlowski, R. Proteasome inhibitors in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 14, 417–433 (2017).
- Mateos 2020** Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, Corradini P, Min CK, Medvedova E, Weisel K, Chiu C, Schecter JM, Amin H, Qin X, Ukropec J, Kobos R, Spencer A. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Aug;20(8):509-518. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.623. Epub 2019 Oct 9. PMID: 32482541.

- Moreau 20188** Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, Dimopoulos MA, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Stewart AK. 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.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.
- MZ 21/06/2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 r.
- MZ 27/02/2018** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych.
- NCPE 2016** National Centre for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of carfilzomib (Kyprolis) (in combination with lenalidomide and dexamethasone) for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. 19.10.2016. Dostęp online: <http://www.ncpe.ie/drugs/carfilzomib-kyprolis/> , data dostępu: 18.10.2021 r.
- NFZ 14/06/2021** Komunikat Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia dla świadczeniodawców z dnia 14 czerwca 2021 r. W związku art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2020 r.
- NFZ 2019** Dytfeld D, Gałązka-Sobotka M, Giannopoulos K, Gryglewicz J, Jamroziak K, Koń B, Lech-Marańda E, Więckowska B. Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Warszawa, grudzień 2019. ISBN: 978-83-944034-6-1.
- NICE 2021** Single Technology Appraisal: Carfilzomib with dexamethasone and lenalidomide for treating multiple myeloma after at least 1 previous therapy [ID1493]. Committee Papers. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta695/history> , data dostępu: 18.10.2021 r.
- NICE TA427** National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA573]. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta573> , data dostępu: 04.10.2021.
- NICE TA573** National Institute for Health and Care Excellence. Pomalidomide for multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib. Technology appraisal guidance [TA427]. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta427> , data dostępu: 04.10.2021.
- NICE TA657** National Institute for Health and Care Excellence. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA657]. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA657> , data dostępu: 28.09.2021.

- Orphanet 2020** Orphanet Repost Series. Rare Diseases collection. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. January 2020. Dostęp online: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf , data dostępu: 22.09.2021 r.
- Proskorovsky 2014** Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD, Jordan K, Kyriakou C, Ishak J, Davies FE. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. Health Qual Life Outcomes. 2014 Mar 11;12:35.
- Roy 2015** Roy A, Kish JK, Bloudek L, et al. Estimating the Costs of Therapy in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Model Framework. Am Health Drug Benefits. 2015;8(4):204-215.
- SMC 2019** Healthcare Improvement Scotland. SMC Advice on new medicines. New Product Assessment Form - Carfilzomib (Kyprolis), February 2019.
- SMC 2020** Healthcare Improvement Scotland. SMC Advice on new medicines. Carfilzomib 10mg, 30mg and 60mg powder for solution for infusion (Kyprolis). Published 12 October 2020. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/carfilzomib-kyprolis-resub-smc2290/> Data dostępu: 18.10.2021 r.
- Stewart 2014** Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger WI, Mateos MV, Ben-Yehuda D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda ME, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo A; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015 Jan 8;372(2):142-52.
- Stewart 2016** Stewart AK, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel DS, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Buchanan J, Cocks K, Yang X, Xing B, Zojwalla N, Tonda M, Moreau P, Palumbo A. Health-Related Quality-of-Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2016 Nov 10;34(32):3921-3930.
- Stewart 2017** Stewart AK, Siegel D, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak AJ, San Miguel JF, Obreja M, Blaedel J, Dimopoulos MA. Overall Survival (OS) of Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Treated with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd): Final Analysis from the Randomized Phase 3 Aspire Trial. Blood (2017) 130 (Supplement 1): 743.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Zalecenie PGSz 2021** Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021. Dostęp online: <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf> , data dostępu: 22.09.2021.