

# Analiza Wpływu na Budżet Płatnika

## 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](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[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.....	5
Streszczenie .....	7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA .....	11
1 Cel analizy.....	12
2 Metodyka .....	12
2.1 Porównywane scenariusze .....	13
2.2 Perspektywa analizy.....	14
2.3 Horyzont czasowy .....	15
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Kyprolis oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	15
4 Populacja docelowa.....	18
4.1 Epidemiologia i oszacowanie populacji.....	18
4.2 Populacja docelowa uwzględniona w analizie wydatków budżetowych.....	24
4.3 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów.....	26
4.3.1 Scenariusz istniejący.....	27
4.3.2 Scenariusz nowy .....	29
4.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	30
5 Analiza kosztów .....	31
6 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy) .....	32
7 Założenia wariantów analizy wrażliwości .....	33
8 Wyniki analizy wpływu na budżet.....	35
8.1 Wariant podstawowy.....	35
8.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	35
8.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	37
8.1.3 Dodatkowe korzyści zdrowotne płynące z poszerzenia refundacji leku Kyprolis.....	39
8.2 Wariant minimalny .....	41
8.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	41
8.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	42
8.3 Wariant maksymalny .....	44
8.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	44

8.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	45
8.4	Analiza wrażliwości .....	47
8.4.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	47
8.4.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	48
9	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....	49
10	Aspekty etyczne i społeczne.....	50
11	Dyskusja i ograniczenia .....	51
12	Wnioski końcowe .....	53
13	Załączniki.....	54
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	54
13.2	Proponowany program lekowy .....	55
13.3	Badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych .....	58
13.3.1	Metodyka badania ankietowego.....	58
13.3.2	Wyniki badania ankietowego .....	58
13.3.3	Szablon kwestionariusza .....	69
13.4	Wektory kosztowe.....	75
13.5	Dane refundacyjne NFZ dla innych leków refundowanych w PL B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)” .....	83
	Spis Tabel .....	86
	Spis Wykresów .....	88
	Piśmiennictwo.....	89

## 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> )
AW	Analiza wrażliwości
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTH	Chemioterapia
CZN	Cena zbytu netto
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EKG	Elektrokardiografia
fiol.	Fiolka
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HSCT	Transplantacja komórek krwiotwórczych (z ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> )
MM	Szpiczak plazmocytowy (z ang. <i>Multiple Myeloma</i> )
m-sc	Miesiące
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i>
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i> )
PDD	Najczęściej stosowana dobową dawką leku (z ang. <i>Prescribed Daily Dose</i> )
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
R	Lenalidomid
rrMM	Oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy (z ang. <i>relapsed/refractory Multiple Myeloma</i> )
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
RTG	Zdjęcie rentgenowskie
SCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
TK	Tomografia komputerowa

**VTD** | bortezomib + talidomid + deksametazon

**Kyprolis (karfilzomib)**

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

## Streszczenie

### Cel

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w warunkach polskich.

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 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 wnioskowanym rozszerzeniem w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)”.

### Metodyka

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym, 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.

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- istniejącym, odzwierciedlającym stan aktualny tj. sytuację, w której lek Kyprolis jest refundowany w dotychczasowym, ograniczonym zakresie wskazań; przyjęto, że pacjenci z populacji, o którą wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla KRd, otrzymują obecnie inne schematy leczenia dostępne w programie lekowym (Rd, Kd lub DVd);
- nowym, odzwierciedlającym stan, w którym Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych leku Kyprolis – wówczas karfilzomib będzie refundowany w drugiej i kolejnych liniach leczenia w ramach rozważanego programu lekowego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.

Wynikiem głównym analizy był koszt inkrementalny obliczony jako różnica pomiędzy kosztem wynikającym z realizacji scenariusza nowego oraz kosztem wynikającym z realizacji scenariusza istniejącego.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono

lipiec 2023 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 lipca 2023 r. do 30 czerwca 2025 r (2 lata).

Ze względu na brak współpłacenia ze strony pacjentów, w analizie przyjęto perspektywę ekonomiczną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W ramach oszacowania liczebności populacji docelowej posłużono się informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy, pochodzącymi z badania ankietowego, danych udostępnianych przez NFZ oraz KRN. Oszacowana liczba *de novo* zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w Polsce w 2023 roku wyniesie około [REDACTED] pacjentów. Spośród nich, [REDACTED] chorych otrzyma chemioterapię dedykowaną szpiczakowi, w tym [REDACTED] otrzymujących CTH będzie kwalifikować się do ASCT, natomiast [REDACTED] nie zostanie zakwalifikowanych do tego zabiegu. Wśród pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową łączna liczebność wyniesie [REDACTED] pacjentów w 2023 roku oraz [REDACTED] w 2024 roku. W kalkulacjach pominięto pozostałą część populacji docelowej kwalifikującej się do zastosowania KRd wg rozszerzonych kryteriów, gdyż wydatki w tej grupie chorych nie będą różniące w scenariuszu istniejącym i nowym. Biorąc pod uwagę dużą liczbę możliwych do zastosowania schematów leczenia rrMM zależnie od wcześniejszego leczenia i kwalifikacji do ASCT, modelowanie kosztów dla całej populacji kwalifikującej się do programu lekowego (na leczenie każdym z dostępnych schematów) uznano za niepraktyczne i ograniczone niepewnością, w związku z czym skupiono się wyłącznie na wydatkach w populacji otrzymującej schemat KRd w scenariuszu nowym. W oparciu o informacje pozyskane od ekspertów klinicznych odnośnie odsetków chorych kontynuujących leczenie kolejnych linii rrMM oszacowano, że po rozszerzeniu wskazań dla produktu leczniczego Kyprolis,

liczba nowych pacjentów otrzymujących schemat KRd będzie wynosiła odpowiednio [REDACTED] w pierwszym oraz [REDACTED] w drugim roku horyzontu czasowego analizy. W ankietach eksperci przedstawili swoje oszacowania dla wskazanych lat kalendarzowych – jednak ze względu na nieznaczące przesunięcie czasowe, w analizie przyjęto je jako zgodne z przyjętym horyzontem czasowym. Według oszacowań, przy uwzględnieniu powyższych założeń, łączna liczba pacjentów otrzymujących schemat KRd po rozszerzeniu wskazań będzie wynosiła odpowiednio [REDACTED] (1. rok) i [REDACTED] (2. rok).

Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej jest wspólne z analizą ekonomiczną (*AE Kyprolis 2022*). W przebiegu choroby uwzględniono polską praktykę kliniczną (monitorowanie, diagnostyka, schematy leczenia, koszty z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *Risk-Sharing Scheme*) oraz bez RSS.

Ceny jednostkowe opakowań produktu Kyprolis przyjęte w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ustalono zgodnie z aktualnymi warunkami refundacji karfilzomibu. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, przyjęto obowiązywanie instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na [REDACTED]

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



Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021).

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2019.

## Wyniki

### Wariant podstawowy

#### Z uwzględnieniem RSS

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych dwóch latach refundacji leku Kyprolis (scenariusz nowy):

1. w populacji łącznej (aktualnie refundowane wskazania KRd + nowe rozszerzone wskazania KRd) wynoszą odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED],
2. wyłącznie w nowym (rozszerzonym) wskazaniu refundacyjnym KRd: [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji,
3. natomiast w aktualnym wskazaniu refundacyjnym odpowiednio [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji.

W przypadku rozszerzenia warunków refundacji karfilzomibu w skojarzeniu ze schematem Rd w ramach wnioskowanego programu lekowego, **wydatki płatnika publicznego** w populacji łącznej [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED] w pierwszych dwóch latach jego realizacji.

Kyprolis (karfilzomib)

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

łączna kwota refundacji leku Kyprolis [REDACTED] o [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji.

#### Bez uwzględnienia RSS

Wydatki płatnika publicznego [REDACTED] po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych schematu KRd w kolejnych latach analizy odpowiednio o [REDACTED] oraz [REDACTED] w wariantcie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka.

łączna kwota refundacji leku Kyprolis [REDACTED] o [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji.

### Wariant minimalny

#### Z uwzględnieniem RSS

Wydatki płatnika publicznego [REDACTED] po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych schematu KRd w kolejnych latach analizy odpowiednio o [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku finansowania.

#### Bez uwzględnienia RSS

Wydatki płatnika publicznego [REDACTED] po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych schematu KRd w kolejnych latach analizy odpowiednio o [REDACTED] oraz [REDACTED] w wariantcie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka.

### Wariant maksymalny

#### Z uwzględnieniem RSS

Wydatki płatnika publicznego [REDACTED] po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych schematu KRd w kolejnych latach analizy odpowiednio o [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku finansowania.

#### Bez uwzględnienia RSS

Wydatki płatnika publicznego [REDAKTOWANE] po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych schematu KRd w kolejnych latach analizy odpowiednio o [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] w wariacie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka.

### Wyniki analizy wrażliwości

#### **Z uwzględnieniem RSS**

Analiza wrażliwości (AW) potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji produktu Kyprolis wiązało się z [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] w dwuletnim horyzoncie czasowym.

#### **Bez uwzględnienia RSS**

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji produktu Kyprolis wiązało się z [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] w dwuletnim horyzoncie czasowym.

### Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie poszerzenia warunków finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem spowoduje [REDAKTOWANE] wydatków płatnika o około [REDAKTOWANE] w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2 lata) przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Warto zaznaczyć, że po rozszerzeniu wskazania refundacyjnego leku Kyprolis [REDAKTOWANE] ulegną koszty leczenia kolejnych linii oraz koszty

monitorowania i opieki końca życia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Ma to związek z wysoką skutecznością karfilzomibu, który w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem wpływa pozytywnie na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby u pacjentów otrzymujących tę terapię w porównaniu do chorych leczonych schematem Rd, co zostało wykazane w randomizowanej próbie klinicznej *ASPIRE*.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Kyprolis (karfilzomib)

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

**ANALIZA**

**WPŁYWU**

**NA BUDŻET PŁATNIKA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), 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 plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”. Szczegółowy zapis proponowanego rozszerzonego programu lekowego zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Kyprolis 2022*).

## 2 Metodyka

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, 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. Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla schematu KRd w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;

- Określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. obecny sposób refundacji karfilzomibu w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego, kwalifikujących się do ASCT) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego z rozszerzonymi wskazaniami dla KRd);
- Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (*AE Kyprolis 2022*);
- Prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Kyprolis.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej (np. danych NFZ) lub korzystano z danych dostarczonych przez Wnioskodawcę. Ważnym źródłem dla części oszacowań epidemiologicznych oraz dotyczących struktury rynkowej w Polsce były opinie ekspertów, uzyskane w ramach przeprowadzonego badania ankietowego (zob. Załącznik 13.3).

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2019 zawierającym również model analizy ekonomicznej *AE Kyprolis 2022*, co pozwoliło na bezpośrednie połączenie wyników kosztowych w obu analizach i zapewniło ich pełną spójność.

W modelu wszystkie obliczenia przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w celu zachowania czytelności.

## 2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

**Scenariusz istniejący** obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd) jest refundowany w ograniczonym zakresie wskazań (*MZ 21/06/2022*), u chorych:

- przyjmujących wcześniej 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,
- kwalifikujących się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.

Należy zwrócić uwagę, że schemat KRd jest już objęty refundacją w ramach wnioskowanego programu lekowego, jednak w zakresie ograniczonym w stosunku do wnioskowanego. W scenariuszu istniejącym opisane schematy pozostaną bez zmian w obu latach horyzontu czasowego analizy. W scenariuszu istniejącym przyjęto – zgodnie z odpowiedziami ekspertów w ramach przeprowadzonej ankiety – że pacjenci z populacji, o którą wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla KRd, otrzymują obecnie inne schematy leczenia dostępne w programie lekowym (Rd, Kd lub DVd)

**Scenariusz nowy** odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o rozszerzeniu refundacji schematu KRd do dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym i stanem sprawności wg ECOG 0-2, u których zastosowano co najmniej jeden i nie więcej niż trzy poprzedzające protokoły leczenia. W tym scenariuszu, wnioskowana interwencja częściowo zastąpi technologie opcjonalne w nowych wskazaniach refundacyjnych, aż do osiągnięcia prognozowanych udziałów docelowych.

## 2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych w analizie wpływu na budżet w sytuacji, w której nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta niskie, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (*AOTMiT 2016*). Wobec czego ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne, w analizie przyjęto **perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych** (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (*AOTMiT 2016*).

## 2.3 Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOTMiT 2016*).

W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ objęcia refundacją leku Kyprolis na budżet płatnika w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji karfilzomibu we wnioskowanym wskazaniu. Obejmuje on cały okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla leku Kyprolis w rozważanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono połowę 2023 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 lipca 2023 r. do 30 czerwca 2025 r. Należy w tym miejscu zauważyć, że w kolejnych latach refundacji udział schematów zawierających lenalidomid (w szczególności w 2 linii), będzie się zmniejszał, ze względu na możliwość stosowania od 1 marca 2022 r. lenalidomidu w 1 linii leczenia. U takich pacjentów należy spodziewać się progresji choroby w ciągu kilku lat oraz braku wrażliwości komórek szpiczakowych na lenalidomid, a tym samym będzie to oznaczać konieczność zmiany w kolejnej klinii leczenia na schematy bez tej substancji.

W ramach przeprowadzonego modelowania horyzont czasowy podzielono na 28-dniowe cykle, w których wyznaczano koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach. Długość cyklu pozwala na zachowanie spójności z modelem analizy ekonomicznej (*AE Kyprolis 2022*).

## 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

Kyprolis (karfilzomib)

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

i deksametazonem (schemat KRd) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego (szczegóły zob. *APD Kyprolis 2022*). 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*):

- 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, do dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym i stanem sprawności wg ECOG 0-2, u których zastosowano co najmniej jeden i nie więcej niż trzy poprzedzające protokoły leczenia. 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 1. Aktualne warunki refundacji produktu leczniczego Kyprolis.

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Kyprolis, 1 fiol. á 10 mg	674,33 zł	728,28 zł	764,69 zł	764,69 zł	
Kyprolis, 1 fiol. á 30 mg	2 023,00 zł	2 184,84 zł	2 294,08 zł	2 294,07 zł	bezpłatny
Kyprolis, 1 fiol. á 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.

Kyprolis (karfilzomib)

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



Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe		
Substancja czynna	Karfilzomib	Karfilzomib	Karfilzomib
Dawka	10 mg	30 mg	60 mg
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka	1 fiolka	1 fiolka
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego		
Cena zbytu netto <sup>1)</sup>			
Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>			
Cena hurtowa <sup>3)</sup>			
Grupa limitowa			
PDD <sup>4)</sup>	Cykl 1: 9,0 mg Cykl 2-12: 9,9 mg Cykl 13-18: 6,6 mg łącznie *: 8,7 mg	Cykl 1: 9,0 mg Cykl 2-12: 9,9 mg Cykl 13-18: 6,6 mg łącznie *: 8,7 mg	Cykl 1: 9,0 mg Cykl 2-12: 9,9 mg Cykl 13-18: 6,6 mg łącznie *: 8,7 mg
Liczba PDD w opakowaniu	Cykl 1: 1,11 Cykl 2-12: 1,01 Cykl 13-18: 1,52 łącznie *: 1,14	Cykl 1: 3,32 Cykl 2-12: 3,03 Cykl 13-18: 4,55 łącznie *: 3,42	Cykl 1: 6,64 Cykl 2-12: 6,06 Cykl 13-18: 9,10 łącznie *: 6,86
Cena hurtowa / PDD			
Poziom odpłatności			
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)			
Koszt dziennej terapii <sup>5)</sup>			
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i> )			

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]		
[REDACTED]		

<sup>1)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

<sup>2)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

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

<sup>4)</sup> W oparciu o średnią powierzchnię ciała pacjenta równą 1,71 m<sup>2</sup> oraz schemat dawkowania zgodny z proponowanym programem lekowym.

<sup>5)</sup> Według ceny zbytu netto

\* w przeliczeniu na pełną terapię (18 cykli).

Ze względu na fakt, że Kyprolis objęty jest obecnie oddzielną grupą limitową, a wnioskowana decyzja o objęciu refundacją poszerzy jedynie obecne wskazania refundacyjne, wnioskowane jest finansowanie ocenianej technologii w ramach dotychczasowej grupy „1189.0, Karfilzomib”.

## 4 Populacja docelowa

### 4.1 Epidemiologia i oszacowanie populacji

#### Epidemiologia szpiczaka plazmocytowego

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z opornym bądź nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, spełniający dodatkowo następujące kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego:

- zastosowanie co najmniej jednego i nie więcej niż trzech poprzedzających protokołów leczenia,
- stan sprawności według skali ECOG 0-2.

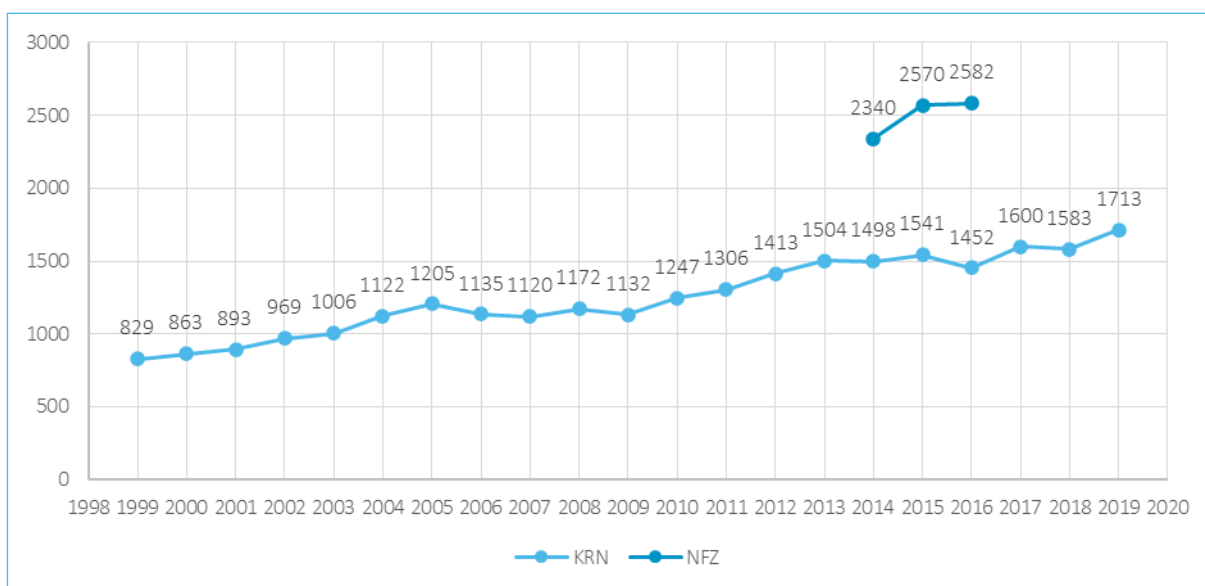
Szczegółowy opis dotyczący charakterystyki oraz kryteriów włączenia i wykluczenia zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Kyprolis 2022*).

**Szpiczak plazmocytowy** (szpiczak mnogi; PCM, z ang. *plasma cell myeloma*) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych (*Jamroziak 2020*). Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 szpiczak plazmocytowy opisywany jest kodem C.90 (*ICD-10 2019*), a według klasyfikacji ICD-11 kodem 2A83.1 (*ICD-11 2022*). Szpiczak plazmocytowy stanowi 1-2% zachorowań na nowotwory, a 10-15% – wśród nowotworów hematologicznych. Jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem limfoidalnym po przewlekłej białaczce limfocytowej i chłoniaku z dużych komórek B (*Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020*).

Dostępne polskie źródła dotyczące zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego są niejednorodne. Autorzy polskich wytycznych postępowania w szpiczaku plazmocytoowym zwracają uwagę, że liczba nowych zachorowań prezentowana przez Krajowy Rejestr Nowotworów, wskazująca na zachorowalność niższą od europejskiej, może być niedoszacowana, poza tym analiza Narodowego Funduszu Zdrowia wskazuje na inne liczby (*Giannopoulos 2021*).

Na wykresie poniżej zestawiono liczby nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) podawane przez KRN oraz w raporcie dotyczącym szpiczaka plazmocytoowego w Polsce opracowanym przez NFZ (*KRN 2022, NFZ 2019*).

Wykres 1. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce (*KRN 2022, NFZ 2019*).



Analiza NFZ dotyczyła, w porównaniu z danymi zbieranymi przez KRN, ograniczonego okresu czasu (lata 2014-2016 vs 1999-2019) i porównanie możliwe jest tylko dla lat 2014-2016. W tym okresie dane KRN wskazują na roczną liczbę nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego w zakresie 1 452-1 541, a dane NFZ – 2 340-2 582, co pokazuje możliwą skalę niedoszacowania. Ponadto w danych KRN widoczny jest generalnie wzrost liczby zachorowań w analizowanym przedziale czasowym.

Zgodnie z danymi NFZ pochodzącymi z opracowania dotyczącego szpiczaka plazmocytoowego przygotowanego przez grupę roboczą przy Narodowym Funduszu Zdrowia w latach 2014-2019 blisko 60% było leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi. Prawie 75% pacjentów było leczonych jednym schematem leczenia, a dominującym schematem była terapia VTD (32% pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi – pacjenci kwalifikowani, jak i niekwalifikowani do ASCT łącznie). Przeszczerpienie ASCT sprawozdano u 18% nowo rozpoznanych pacjentów, a wykonywane było średnio po upływie 327 dni od rozpoczęcia leczenia. Spośród pacjentów ze szpiczakiem rozpoznany w 2016 r. w latach 2016–2018 15% było leczonych w ramach dedykowanego szpiczakowi plazmocytoowemu programu lekowego (NFZ 2019).

Przybliżone dane dotyczące liczebności populacji chorych z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w Polsce zidentyfikowane w danych sprawozdawczych NFZ dotyczących liczby chorych leczonych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.54. Łączna liczba chorych leczonych w ramach programu lekowego leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0) wyniosła 3 226 w 2021 r. a w 2020 r. 2 481 pacjentów. Ponieważ do programu lekowego kwalifikowani są również chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym oraz dodatkowo spełniający szczegółowe kryteria kwalifikacji do poszczególnych terapii zawartych w programie lekowym, dane te jedynie w przybliżony sposób określają liczebność populacji z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w Polsce. Dodatkowo korzystanie z danych sprawozdawczych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych aktualnie w programie lekowych B.54 jest utrudnione ze względu na dynamikę zmian w zakresie obowiązywania programu lekowego oraz substancji czynnych, które podlegają refundacji. Przykładowo w samym pierwszym półroczu 2022 roku program lekowy B.54 został rozszerzony o zastosowanie trzech schematów leczenia, obejmujących populacje zarówno dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym jak i chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym. Ponieważ dane NFZ publikowane są z opóźnieniem (np. aktualnie dostępne są Statystyki NFZ za 2020 r.), w przypadku programu leczenia szpiczaka plazmocytoowego próba wykorzystania aktualnych statystyk dotyczących liczby pacjentów leczonych w programie B.54 do oszacowania liczebności populacji docelowej nie jest uzasadniona.

Po przeanalizowaniu zidentyfikowanych danych epidemiologicznych dotyczących populacji chorych na szpiczaka plazmocytoowego w Polsce do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano następujące źródła danych.

- z raportu *NFZ 2019*, który został przygotowany przez powołaną do tego celu grupę roboczą, dotyczącym analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie świadczeń udzielanych pacjentom, u których rozpoznaniem zasadniczym był szpiczak plazmocytoowy zaczerpnięto dane dotyczące:
  - aktualnej liczby chorych na szpiczaka plazmocytoowego,
  - udziału chorych otrzymujących terapię dedykowaną leczeniu szpiczaka plazmocytoowego,
  - udziału chorych zakwalifikowanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych,
- na podstawie danych KRN oszacowano tempo przyrostu populacji docelowej,
- ze względu na brak wiarygodnych opublikowanych danych sprawozdawczych dotyczących udziału chorych z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym na potrzeby analizy przeprowadzone badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych (wyniki badania ankietowego przedstawiono w Załączniku 13.3.2).

Korzystając ze wskazanych powyżej źródeł danych przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji docelowej w następujących krokach:

- 1) ustalenie liczebności nowo zdiagnozowanych chorych na szpiczaka plazmocytoowego,
- 2) oszacowanie liczby chorych otrzymujących chemioterapię dedykowaną 1. linii,
- 3) ustalenie liczebności chorych przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT),
- 4) oszacowanie liczebności populacji docelowej – choroba oporna lub nawrotowa.

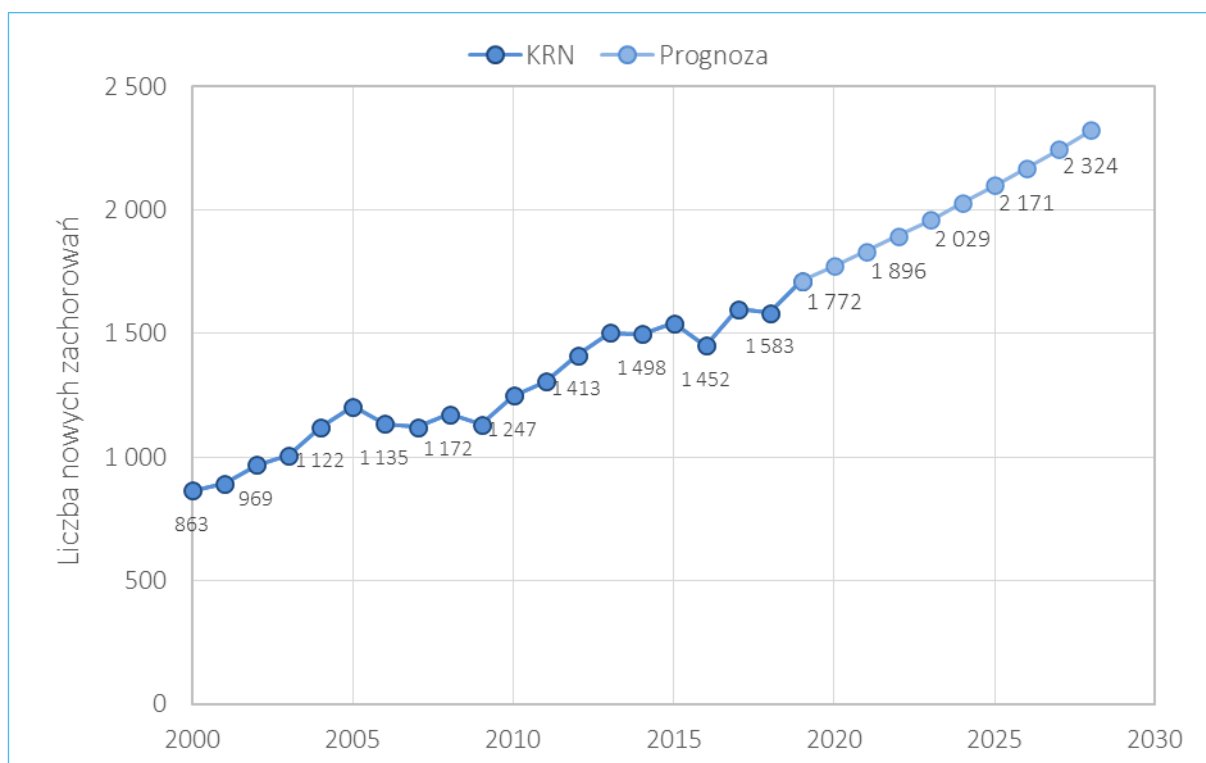
W dalszych podpunktach rozdziału omówiono kolejne etapy oszacowania.

### Liczebność nowo zdiagnozowanych chorych na szpiczaka plazmocytoowego

Na podstawie zawartych w raporcie NFZ (*NFZ 2019*) liczebności nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym w Polsce (2014: 2 340, 2015: 2 570 oraz 2016: 2 582 osoby) oraz średniego tempa przyrostu rozpoznać szpiczaka plazmocytoowego wynikającego z danych Krajowego Rejestru

Nowotworów, oszacowano prawdopodobną liczebność tej populacji w okresie kilku kolejnych lat od zakładanego rozpoczęcia refundacji produktu Kyprolis (1 lipca 2023 r.) we wnioskowanym wskazaniu.

Wykres 2. Prognozy przyrostu populacji z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytozym według KRN.



Liczebności raportowane przez KRN wydają się bardzo niedoszacowane w porównaniu do danych NFZ za okres 2014-2016, wykorzystano je więc jedynie do oszacowania tempa przyrostu tej populacji. Tempo przyrostu populacji w oparciu o dane KRN wynosi **3,45%** rocznie dla okresu 1999-2019.

Jako pierwotną liczbę rozpoznań szpiczaka plazmocytozy w Polsce wykorzystano ostatnią dostępną daną z raportu NFZ za 2016 rok, równą **2 582 pacjentów**. Prognozę na kolejne lata, w tym wchodzące w horyzont czasowy analizy wpływu na budżet przygotowano ekstrapolując tę wartość przy pomocy trendu wykładniczego, wyznaczonego w oparciu o dane KRN (KRN 2022).

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowaną liczbę nowych rozpoznań szpiczaka plazmocytozy w Polsce na lata 2022-2025.

Tabela 3. Prognoza liczby rozpoznań szpiczaka plazmocytozy w Polsce w latach 2022-2025.

Prognoza	2022	2023	2024	2025
Liczba nowych rozpoznań szpiczaka plazmocytozy	3 165	3 274	3 387	3 504

Liczbę nowo zdiagnozowanych chorych na szpiczaka plazmocytoowego w przyjętym horyzoncie czasowym oszacowano odpowiednio na 3 165 w 2022 roku, 3 274 w 2023 roku, 3 387 w 2024 roku oraz 3 504 w 2025 roku.

### Chorzy na szpiczaka plazmocytoowego, otrzymujący chemioterapię dedykowaną 1. linii

Na podstawie wspomnianego raportu NFZ (*NFZ 2019*) obliczono odsetek chorych, którzy w latach 2016-2018 otrzymali terapię dedykowaną leczeniu szpiczaka plazmocytoowego:  $1\,531/2\,582 = 59,3\%$  (*NFZ 2019*). Z powodu ograniczenia dostępnych danych przyjęto, że odsetek ten będzie stały w kolejnych latach.

W kolejnym kroku obliczeniowym wykorzystano oszacowane prognozy liczebności chorych nowo zdiagnozowanych oraz odsetek otrzymujących optymalną chemioterapię z powodu szpiczaka plazmocytoowego. W tabeli poniżej podsumowano oszacowaną liczbę chorych, zakwalifikowanych do leczenia dedykowanego szpiczaka plazmocytoowego.

Tabela 4. Liczby pacjentów kwalifikujących się do optymalnego leczenia.

Prognoza	2022	2023	2024	2025
Pacjenci kwalifikujący się do CTH dedykowanej szpiczakowi	1 877	1 942	2 009	2 078

Liczbę pacjentów, którzy otrzymają chemioterapię dedykowaną szpiczakowi plazmocytoowemu oszacowano na 1 877 w 2022 roku, 1 942 w 2023 roku, 2 009 w 2024 roku oraz 2 078 w 2025 roku.

### Chorzy przygotowujący do przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT)

W następnym kroku oszacowano, ilu pacjentów spośród tych poddanych terapii dedykowanej zostanie zakwalifikowanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych oraz ilu pacjentów nie będzie kwalifikowało się do tego zabiegu, w przyjętym horyzoncie czasowym. Do tego celu wykorzystano oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się terapii dedykowanej szpiczakowi plazmocytoowemu oraz dane udostępnione w raporcie NFZ (*NFZ 2019*), dotyczące liczby pacjentów, którzy zostali poddani ASCT (29,3%) oraz tych, którzy nie przeszli ASCT (70,7%). Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczby pacjentów kwalifikujących się do ASCT oraz niekwalifikowanych do ASCT.

Prognoza	2022	2023	2024	2025
Pacjenci kwalifikujący się do ASCT	550	570	589	609
Pacjenci niekwalifikujący się do ASCT	1 327	1 372	1 420	1 469

Kyprolis (karfilzomib)

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

Liczbę chorych kwalifikujących się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych szacowano odpowiednio na 550 (2022 r.), 570 (2023 r.), 589 (2024 r.) oraz 609 (2025 r.), natomiast pacjentów, którzy nie zostaną zakwalifikowani do tego zabiegu – 1 327 (2022 r.), 1 372 (2023 r.), 1 420 (2024 r.) oraz 1 469 (2025 r.).

### Pacjenci z chorobą oporną lub nawrotową – populacja docelowa

W oparciu o informacje pozyskane od ekspertów klinicznych odnośnie odsetków chorych kontynuujących leczenie kolejnych linii rrMM (wykorzystane wyniki z pierwotnej wersji ankiety, zob. Rozdział 13.3) obliczono, u ilu pacjentów spośród tych, którzy otrzymali leczenie 1. linii szpiczaka plazmocytoowego, zostanie stwierdzona choroba oporna lub nawrotowa. W obliczeniach uwzględniono dane dotyczące chorych kwalifikujących się do ASCT oraz tych, którzy nie zostaną zakwalifikowani do tego zabiegu, a także pacjentów przyjmujących leczenie 2. linii oraz kolejnych ( $\geq 3$ . linii). Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Pacjenci z chorobą oporną lub nawrotową, którzy otrzymują leczenie 2. linii.

Prognoza	2023	2024
Pacjenci kwalifikujący się do ASCT	■	■
Pacjenci niekwalifikujący się do ASCT	■	■
Razem	■	■

Wśród pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową wyróżniono grupy chorych kwalifikujących się do ASCT (liczebność oszacowana na: ■ chorych w 2023 roku oraz ■ chorych w 2024 roku) oraz niekwalifikujących się do tego zabiegu (według oszacowań: ■ pacjentów w 2023 roku oraz ■ w 2024 roku). Łącznie oszacowana liczebność populacji docelowej wynosi ■ pacjentów w 2023 roku oraz ■ pacjentów w 2024 roku.

## 4.2 Populacja docelowa uwzględniona w analizie wydatków budżetowych

W analizie wpływu na budżet uwzględniono wydatki ponoszone przez płatnika publicznego w następującej populacji:

- chorych otrzymujących schemat KRd w ramach obecnych wskazań refundacyjnych,
- dodatkowych chorych, którzy otrzymają KRd po wnioskowanym rozszerzeniu wskazań refundacyjnych.

Kyprolis (karfilzomib)

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



Na podstawie opinii polskich ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym, populację „nowych chorych” będą stanowić przede wszystkim pacjenci po jednej wcześniejszej linii leczenia (tj. chorzy, u których KRd będzie stanowić 2. linię leczenia), niekwalifikujący się do ASCT (pacjenci kwalifikujący się do przeszczepienia są w przeważającym zakresie już objęci refundacją KRd). W kalkulacjach pominięto pozostałą część populacji docelowej kwalifikującej się do zastosowania KRd wg rozszerzonych kryteriów, gdyż wydatki w tej grupie chorych nie będą różniące w scenariuszu istniejącym i nowym. Biorąc pod uwagę dużą liczbę możliwych do zastosowania schematów leczenia rrMM zależnie od wcześniejszego leczenia i kwalifikacji do ASCT, modelowanie kosztów dla całej populacji kwalifikującej się do programu lekowego (na leczenie każdym z dostępnych schematów) uznano za niepraktyczne i ograniczone niepewnością, w związku z czym skupiono się wyłącznie na wydatkach w populacji otrzymującej schemat KRd w scenariuszu nowym.

W oparciu o informacje pozyskane od ekspertów klinicznych odnośnie odsetków chorych kontynuujących leczenie kolejnych linii rrMM (zob. Rozdział 13.3) oszacowano, ilu pacjentów przyjmujących inne schematy terapii otrzyma schemat KRd po rozszerzeniu wskazań dla leku Kyprolis. W ankietach eksperci przedstawili swoje oszacowania dla konkretnych lat kalendarzowych – w analizie przyjęto je jako lata zastosowanego horyzontu czasowego, gdyż niewielkie przesunięcie czasowe nie powinno mieć istotnego wpływu na wyniki końcowe. Wyniki dotyczące oszacowania liczebności populacji chorych przy braku rozszerzenia wskazań dla KRd oraz w przypadku ich rozszerzenia, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Oszacowanie populacji docelowej w przypadku braku rozszerzenia wskazań dla schematu KRd oraz w przypadku ich rozszerzenia – wyniki badania ankietowego.

		1. rok	2. rok
Średnia szacowana liczba chorych na rrMM rozpoczynających leczenie 2. linii		■	■
Brak rozszerzenia wskazań dla KRd	Pacjenci kwalifikujący się do HSCT	■	■
	Pacjenci niekwalifikujący się do HSCT	■	■
Rozszerzenie wskazań dla KRd	<b>Liczba nowych pacjentów, którzy otrzymają schemat KRd (łącznie w aktualnie refundowanych i nowych rozszerzonych wskazaniach) według oszacowań ekspertów</b>	■	■
	<b>Wzrost liczby nowych pacjentów, którzy otrzymają schemat KRd po rozszerzeniu wskazań</b>	■	■

Na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych w przeprowadzonym badaniu ankietowym oszacowano, że po rozszerzeniu wskazań dla produktu leczniczego Kyprolis, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w schemacie KRd w nowych (rozszerzonych) wskazaniach będzie wynosiła odpowiednio ■ w pierwszym oraz ■ w drugim roku horyzontu czasowego analizy. Łączna liczba pacjentów włączanych

na terapię KRd po rozszerzeniu wskazań (tj. zarówno w aktualnie refundowanych, jak i nowo objętych refundacją wskazaniach) będzie wynosiła odpowiednio ■■■ (1. rok) i ■■■ (2. rok).

### 4.3 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono udziały rynkowe w drugiej i kolejnych ( $\geq 3$ ) liniach leczenia szpiczaka plazmocytoowego, przyjęte odpowiednio w scenariuszu istniejącym, zakładającym brak rozszerzenia refundacji leku Kyprolis we wnioskowanym wskazaniu i tym samym przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na kolejne lata horyzontu czasowego analizy oraz w scenariuszu nowym, przedstawiającym sytuację, w której lek Kyprolis w opisanym wskazaniu otrzymuje pozytywną decyzję refundacyjną.

Należy mieć na uwadze, że schemat KRd jest już objęty refundacją w ramach wnioskowanego programu lekowego, jednak w zakresie ograniczonym w stosunku do wnioskowanego. Efektem rozpoczęcia refundacji KRd we wnioskowanym wskazaniu będzie rozszerzenie obecnie przyjętych kryteriów włączenia do terapii.

Aktualnie schemat KRd w ramach programu lekowego stosowany jest wyłącznie u chorych kwalifikujących się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych, w związku z czym zakładane jest stosowanie karfilzomibu maksymalnie przez 8 cykli. We wnioskowanym programie, leczeniem karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem zostaną objęci również chorzy, u których zabieg ASCT nie może zostać przeprowadzony. Zakładany przebieg terapii obejmuje leczenie ciągłe do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, przy czym karfilzomib powinien być podawany nie dłużej niż przez 18 cykli, a następnie kontynuowane leczenie wyłącznie lenalidomidem i deksametazonem.

Zasadność wydłużenia leczenia karfilzomibem do 18 cykli potwierdzają wyniki próby klinicznej *ASPIRE*, według której u pacjentów otrzymujących schemat KRd raportowano dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do pacjentów przyjmujących schemat Rd (mediana PFS: 26,3 miesiąca vs 17,6 miesiąca, odpowiednio dla schematów KRd i Rd; *Stewart 2014*). Dodatkowo u chorych leczonych karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu do schematu Rd wykazano dłuższy czas przeżycia całkowitego oraz wyższe odsetki odpowiedzi na leczenie. Szczegółowy opis wyników badania *ASPIRE* przedstawiono w analizie klinicznej (*AKL Kyprolis 2022*).

Z uwagi na powyższe, struktury rynkowe porównywanych terapii w scenariuszu istniejącym i nowym przedstawiono z wyszczególnieniem danych w grupach obejmujących pacjentów kwalifikujących się obecnie do leczenia schematem KRd oraz chorych nie kwalifikujących się do tej terapii.

### 4.3.1 Scenariusz istniejący

Aktualnie w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)” w rozważanej populacji docelowej w scenariuszu istniejącym w leczeniu dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (druga i kolejne linie leczenia), stosuje się schematy (MZ 21/06/2022):

- Rd (lenalidomid i deksametazon), przy konieczności spełnienia przez pacjenta co najmniej jednego z warunków:
  - wcześniejsze stosowanie co najmniej dwóch poprzedzających protokołów leczenia,
  - stosowanie uprzednio co najmniej jednego protokołu leczenia, po którym wystąpiła polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib,
  - u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszej linii leczenia stosowano bortezomib;
- Pd (pomalidomid i deksametazon), u chorych u których zastosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby;
- PVd (pomalidomid, bortezomib i deksametazon), u chorych u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu;
- DVd (daratumumab, bortezomib i deksametazon), u chorych spełniających kryterium sprawności ECOG 0-2, którzy dodatkowo spełniają co najmniej jeden z warunków:
  - wcześniejsze stosowanie jednej linii leczenia, obejmującej bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku, oraz celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego  $\geq 2$  stopnia,
  - uprzednie zastosowanie 2 lub 3 poprzedzających linii leczenia, obejmujących bortezomib i lenalidomid;

- Kd (karfilzomib i deksametazon), u chorych leczonych wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 protokołami leczenia (terapia indukująca, po której nastąpi przeszczep komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia), którzy posiadają stan sprawności ECOG 0-2 oraz LVEF  $\geq$  40%;
- KRd (karfilzomib, lenalidomid i deksametazon), u chorych spełniających następujące warunki:
  - u których 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;
- IRd (iksazomib, lenalidomid i deksametazon), u chorych z aberracjami cytogenetycznymi z grupy wysokiego ryzyka, którzy jednocześnie spełniają wszystkie poniższe kryteria:
  - spełniają kryteria do leczenia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem,
  - przyjęli co najmniej dwa wcześniejsze protokoły leczenia,
  - nie wykazują oporności na lenalidomid,
  - posiadają stan sprawności ECOG 0-2.

W scenariuszu istniejącym uwzględniono wyłącznie schematy leczenia, których udziały – w opinii ekspertów uczestniczących w ankiecie – ulegną zmianie po rozszerzeniu wskazań dla KRd (tj. schematy Rd, DVd i Kd); zgodnie z danymi przedstawionymi przez ekspertów, rozszerzenie wskazań dla KRd nie wpłynie na udziały pozostałych z wymienionych potencjalnych technologii opcjonalnych (PVd, IRd, Pd, schematy oparte na bendamustynie i inne). W scenariuszu istniejącym, tj. przy braku rozszerzenia wskazań dla schematu KRd, udział rynkowy schematów Rd, DVd i Kd w przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia KRd w ramach aktualnego programu lekowego, wynosi łącznie 100% w obu latach analizy wpływu na budżet (dla KRd jest to 0%).

Udziały poszczególnych schematów terapii w podziale na linie leczenia (druga i kolejne  $\geq$ 3 linie leczenia) oraz z wyszczególnieniem pacjentów kwalifikujących i niekwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych, oszacowano w oparciu o wyniki przeprowadzonego badania ankietowego (zob. Załącznik 13.3.2) – szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Udziały poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym.

Schemat terapii	Chorzy kwalifikujący się do HSCT		Chorzy niekwalifikujący się do HSCT		Średnia
	Leczenie 2. linii	Leczenie ≥3 linii	Leczenie 2. linii	Leczenie ≥3 linii	
Rd	■	■	■	■	■
DVd	■	■	■	■	■
Kd	■	■	■	■	■

Zgodnie z opinią ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowych, schemat KRd w ramach rozszerzonych wskazań refundacyjnych będzie stosowany przede wszystkim w drugiej linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT (u większości pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia, KRd jest już obecnie refundowany, natomiast stosowanie schematu KRd w 3-4 linii leczenia będzie bardzo ograniczone wskutek niedawnego objęcia refundacją schematów zawierających lenalidomid w ramach pierwszej linii leczenia; *MZ 21/06/2022*). W związku z powyższym, w analizie podstawowej założono strukturę rynku jak dla ww. podgrupy (■ dla schematu Rd, ■ dla schematu DVd oraz ■ dla schematu Kd); alternatywne warianty udziałowe testowano w analizie wrażliwości.

### 4.3.2 Scenariusz nowy

Udziały rynkowe wnioskowanej interwencji w pierwszych dwóch latach refundacji, które przejmie ona od stosowanych obecnie schematów (Rd, DVd, Kd) ustalono na podstawie informacji od ekspertów klinicznych, przedstawionych z badania ankietowym (zob. Załącznik 13.3).

W tabeli poniżej zestawiono liczebność pacjentów leczonych poszczególnymi schematami (Rd, DVd, Kd), którzy według oszacowań, przy rozszerzeniu wskazań refundacyjnych karfilzomibu otrzymają terapię KRd.

Tabela 9. Oszacowanie liczby pacjentów w poszczególnych schematach leczenia, którzy otrzymają terapię KRd po rozszerzeniu wskazania.

Schemat leczenia/ Rok przyjętego horyzontu czasowego	1. rok	2. rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Kd	■	■
Rd	■	■
DVd	■	■
KRd	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>		
Kd	■	■

Schemat leczenia/ Rok przyjętego horyzontu czasowego	1. rok	2. rok
Rd	■	■
DVd	■	■
KRd	■	■

Dobór powyższych schematów oparto o wyniki badania ankietowego (Załącznik 13.3) oraz proces doboru komparatorów przeprowadzony w analizie problemu decyzyjnego (zob. *APD Kyprolis 2022*).

Ze względu na duże zapotrzebowanie kliniczne na nowe metody leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz świadomość lekarzy o konieczności szybkiego i precyzyjnego dobierania leczenia (oraz w razie potrzeby równie szybkiej zmiany terapii), następuje duża rotacja w stosowanych schematach leczenia. Fakt ten sprawia, że populacja docelowa otrzymująca leczenie wnioskowanym preparatem, zostanie osiągnięta dosyć szybko.

#### 4.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Lek Kyprolis jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” stanowiącego załącznik B.54 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (*MZ 21/06/2022*; szczegóły zob. *APD Kyprolis 2022*):

- w skojarzeniu z deksametazonem w populacji dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których spełnione są następujące warunki: stosowano 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia (terapia indukująca, po której nastąpi przeszczep komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia); LVEF  $\geq$  40%; stan sprawności ECOG 0-2;
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w populacji dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których spełnione są następujące warunki: stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły (linie) leczenia; 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomidu); 3) 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; 4) pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.

Na podstawie ostatnich danych dotyczących liczby świadczeniobiorców leczonych w ramach programów lekowych, w 2021 roku substancję czynną karfilzomib (kod produktu 5.08.09.0000162) w ramach programu B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego” otrzymało ■■■ świadczeniobiorców, przy czym liczba ta obejmuje wszystkie schematy zawierające karfilzomib (KRd i Kd).

## 5 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej (*AE Kyprolis 2022*). Wyznaczone w niej koszty w przeliczeniu na kolejne 28-dniowe cykle modelu mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej (**model w formie przepływu populacji**).

W przeciwieństwie do analizy ekonomicznej, kosztów nie poddano dyskontowaniu, gdyż zgodnie z zaleceniami AOTMiT analiza wpływu na budżet ma przedstawiać wyłącznie prognozę przepływów pieniężnych w założonym horyzoncie czasowym (*AOTMiT 2016*).

Uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- 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.

Ze względu na równoważność przeprowadzonej analizy kosztów, pełny opis przedstawiono w dokumencie *AE Kyprolis 2022*. Poniżej przedstawiono jedynie główne założenia związane z modelowaniem kosztów schematu Kd, tj. technologii opcjonalnej której nie uwzględniono jako komparator dla ocenianej interwencji w analizie ekonomicznej (*AE Kyprolis 2022*):

- Schemat dawkowania karfilzomibu i deksametazonu przyjęto zgodnie z opisem programu lekowego B.54,

- Krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu Kd wyznaczono w oparciu o modele PFS i OS dla KRd, przy założeniu stałego w czasie hazardu względnego (HR) dla KRd vs Kd; wartość hazardu względnego PFS (HR = 0,426) i zaczerpnięto z badania nierandomizowanego *Kawaji-Kanayama 2022*; hazard względny OS (HR = 0,716) wyznaczono w oparciu o równanie metaregresji wiążące hazardy względne PFS i OS; zastosowane podejście jest bardziej konserwatywne niż przyjęcie hazardu względnego OS bezpośrednio z badania *Kawaji-Kanayama 2022* (HR = 0,23),
- Czas do zakończenia leczenia Kd oszacowano przy założeniu stałego hazardu względnego czasu leczenia względem PFS; hazard ten (1,814) obliczono w oparciu o podstawowe modele przeżycia (PFS i czasu leczenia) dopasowane do danych z badania *ENDEAVOR* i przyjęte w analizie *AE Kyprolis 2019*. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto czas leczenia bezpośrednio z badania *ENDEAVOR*; średnia liczba cykli Kd w wariacie podstawowym jest niższa, co oznacza, że podejście przyjęte w wariacie podstawowym jest bardziej konserwatywne z punktu widzenia inkrementalnych wydatków związanych z refundacją schematu KRd.

Cykliczne koszty poszczególnych strategii leczenia (KRd, Kd, DVd, Rd) przedstawiono w załączniku 13.4.

## 6 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów (danych wejściowych) wykorzystywanego w analizie wpływu na budżet modelu ekonomicznego.

Tabela 10. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariacie podstawowym.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
<b>Parametry dotyczące liczebności populacji i struktury rynkowej</b>		
Liczba dodatkowych pacjentów leczonych schematem KRd w po rozszerzeniu o nowe wskazania refundacyjne – Scenariusz nowy)	Rok I: <span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span> Rok II: <span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span>	W oparciu o badanie ankietowe



Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Liczba pacjentów leczonych schematem KRd w ramach aktualnych wskazań refundacyjnych – Scenariusz istniejący i nowy)	Rok I: [REDACTED] Rok II: [REDACTED]	W oparciu o badanie ankietowe
Udział rynkowy technologii opcjonalnych w nowych wskazaniach refundacyjnych KRd – Scenariusz istniejący	Rd: [REDACTED] Dvd: [REDACTED] Kd: [REDACTED]	W oparciu o badanie ankietowe
Parametry kosztowe		
Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń wykorzystane w oszacowaniu kosztów całkowitych terapii	Zgodne z przeprowadzoną analizą ekonomiczną (zestawienie kosztów w kolejnych miesiącach przedstawiono modelem ekonomicznym)	AE Kyprolis 2022
Inne parametry		
Długość horyzontu czasowego	2 lata (07.2023-06.2025)	Założenie własne (okres obowiązywania pierwszych dwóch decyzji refundacyjnych)
Długość cyklu modelu	28 dni	Założenie własne

## 7 Założenia wariantów analizy wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono założenia wariantów analizy wrażliwości. Wybrane parametry badano w celu potwierdzenia ich przewidywanego istotnego wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet.

Tabela 11. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1	Cena produktu Kyprolis (schemat KRd) niższa o 5%	Bez RSS (CZN): [REDACTED] Z RSS (max CHB): [REDACTED]	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 2	Cena produktu Kyprolis (schemat KRd) wyższa o 5%	Bez RSS (CZN): [REDACTED] Z RSS (max CHB): [REDACTED]	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 3	Bez uwzględnienia kosztów po progresji (w tym kolejnych linii leczenia)	Bez uwzględnienia kosztów po progresji (w tym kolejnych linii leczenia)	Wariant wykonano celem porównania wyłącznie kosztów związanych z ocenianą linią leczenia
AW 4	Cena lenalidomidu na poziomie obecnego limitu	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
AW 5	Podanie karfilzomibu w hospitalizacji	486,72 zł	Alternatywne założenie podania w warunkach hospitalizacji jednodniowej
AW 6	Alternatywna krzywa czasu leczenia Kd	Model Weibulla czasu leczenia w ramieniu Kd na podst. badania EN-DEAVOR	Zgodnie z analizą ekonomiczną dla schematu Kd, ocenianej przez AOTMiT (AE Kyprolis 2019)

Kyprolis (karfilzomib)

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

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariancie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 7	Minimalny koszt kolejnych linii leczenia	■	Uwzględnienie wyłącznie standardowej CTH (szczegóły w AE Kyprolis 2022)
AW 8	Maksymalny koszt kolejnych linii leczenia	■	Uwzględnienie wyłącznie leków z programu lekowego (szczegóły w AE Kyprolis 2022)
AW 9	Udziały w sc. istn. w nowych wskazaniach- średnia	Rd: ■ DVd: ■ Kd: ■	Na podstawie badania ankietowego (zob. Tabela 8)
AW 10	Udziały w sc. istn. w nowych wskazaniach- jak w 3+L bez ASCT	Rd: ■ DVd: ■ Kd: ■	

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.4, str. 47.

## 8 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki w wariantcie podstawowym analizy. Dla czytelności prezentacji, wydzielono podrozdziały, w obrębie których przedstawiono wyniki z uwzględnieniem proponowanego instrumentu ryzyka oraz bez jego uwzględnienia w analizie.

### 8.1 Wariant podstawowy

#### 8.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 12 przedstawia wyniki analizy podstawowej w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w podziale na poszczególne kategorie kosztowe. Szczegółowe wyniki dotyczące kosztów lekowych, kosztów administracji leku i monitorowania pacjenta oraz koszty leczenia AEs dodano w załączniku (zob. Rozdział 13.4, str. 75). Jak wcześniej wyjaśniono (zob. Rozdział 4.3), przedstawione wydatki w obu scenariuszach (istniejącym i nowym) dotyczą wyłącznie wydatków w obrębie populacji kwalifikującej się do KRd, która w scenariuszu nowym otrzymałaby wnioskowaną technologię.

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
<b>Populacja łączna (aktualnie refundowane wskazania KRd + nowe rozszerzone wskazania KRd)</b>			
1. rok	██████████	██████████	██████████
2. rok	██████████	██████████	██████████
<b>W tym:</b>			
<b>nowe (rozszerzone) wskazania refundacyjne KRd</b>			
1. rok	██████████	██████████	██████████
2. rok	██████████	██████████	██████████
<b>aktualne wskazania refundacyjne KRd</b>			
1. rok	██████████	██████████	██
2. rok	██████████	██████████	██

\*wydatki związane z leczeniem pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do KRd, ale są obecnie leczeni innymi schematami

\*\* wydatki związane z leczeniem pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do KRd i będą leczeni schematem KRd

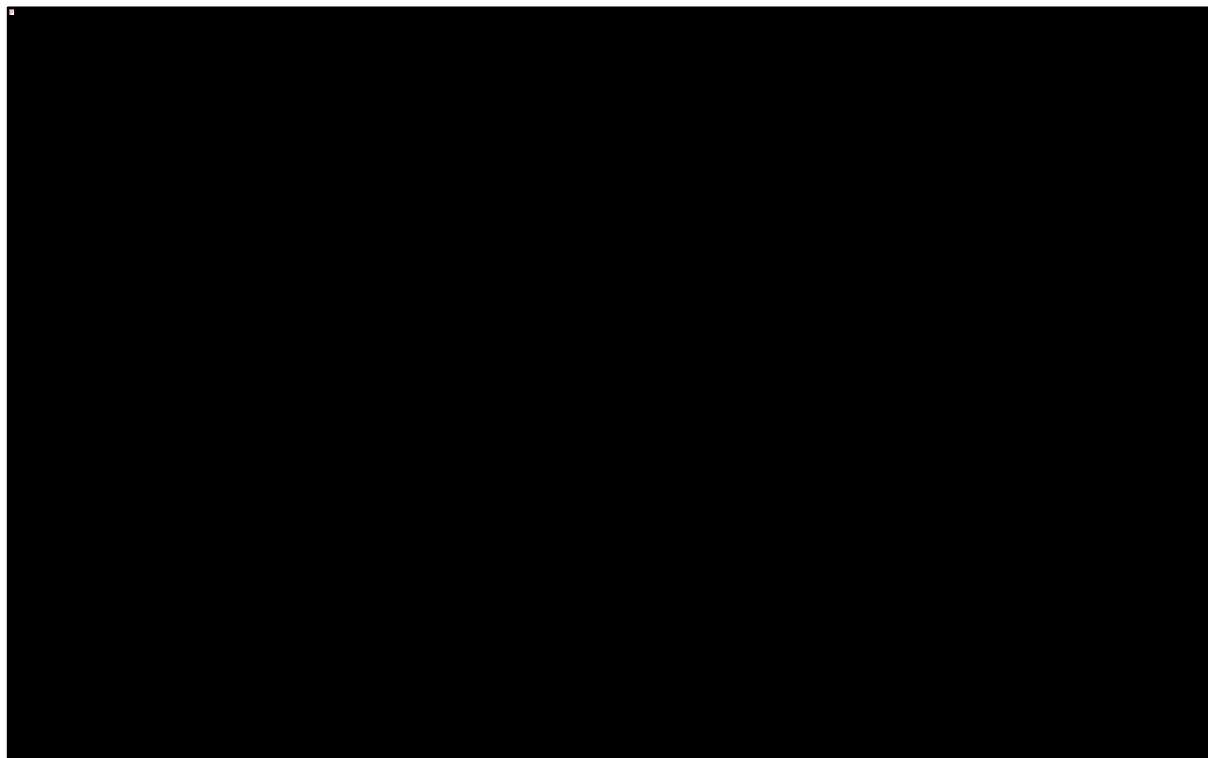
Wydatki płatnika publicznego ██████████ po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych schematu KRd w kolejnych latach analizy odpowiednio o ██████████ w 1. roku oraz ██████████ w 2. roku finansowania.

Wyniki analizy zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS (populacja łączna).



Szczegółowe wydatki ponoszone w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej w obrębie nowych wskaźników refundacyjnych dla KRd, w podziale na analizowane kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 13. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS (nowe, rozszerzone wskazania dla KRd).

Kategoria	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
<b>Rok 1</b>			
Refundacja leku Kyprolis	████████	████████	████████
Koszt innych leków	████████	████████	████████
Koszt administracji leczenia	52 739 zł	96 097 zł	43 358 zł
Koszt leczenia AEs	6 893 zł	7 643 zł	750 zł
Koszty monitorowania	46 964 zł	45 127 zł	-1 837 zł
Koszty kolejnych linii	████████	████████	████████
Koszty monitorowania oraz opieki końca życia	45 914 zł	30 026 zł	-15 888 zł
<b>Łączny koszt</b>	████████	████████	████████

Kyprolis (karfilzomib)

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

Kategoria	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
<b>Rok 2</b>			
Refundacja leku Kyprolis	████████	████████	████████
Koszt innych leków	████████	████████	████████
Koszt administracji leczenia	193 605 zł	387 535 zł	193 929 zł
Koszt leczenia AEs	28 544 zł	33 784 zł	5 240 zł
Koszty monitorowania	217 867 zł	212 361 zł	-5 507 zł
Koszty kolejnych linii	████████	████████	████████
Koszty monitorowania oraz opieki końca życia	375 178 zł	236 433 zł	-138 745 zł
<b>Łączny koszt</b>	████████	████████	████████

\*uwzględniony koszt leku Kyprolis w schemacie Kd – część pacjentów, która kwalifikowałaby się do leczenia wnioskowanym schematem KRd jest obecnie leczona schematem Kd.

Łączna kwota refundacji leku Kyprolis ██████████ o ██████████ w pierwszym roku oraz ██████████ w drugim roku refundacji.

### 8.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy z pominięciem zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Kyprolis.

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
<b>Populacja łączna (aktualnie refundowane wskazania KRd + nowe rozszerzone wskazania KRd)</b>			
1. rok	████████	████████	████████
2. rok	████████	████████	████████
<b>W tym:</b>			
<b>nowe (rozszerzone) wskazania refundacyjne KRd</b>			
1. rok	████████	████████	████████
2. rok	████████	████████	████████
<b>aktualne wskazania refundacyjne KRd</b>			
1. rok	████████	████████	██
2. rok	████████	████████	██

\*wydatki związane z leczeniem pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do KRd, ale są obecnie leczeni innymi schematami;

\*\* wydatki związane z leczeniem pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do KRd i będą leczeni schematem KRd.

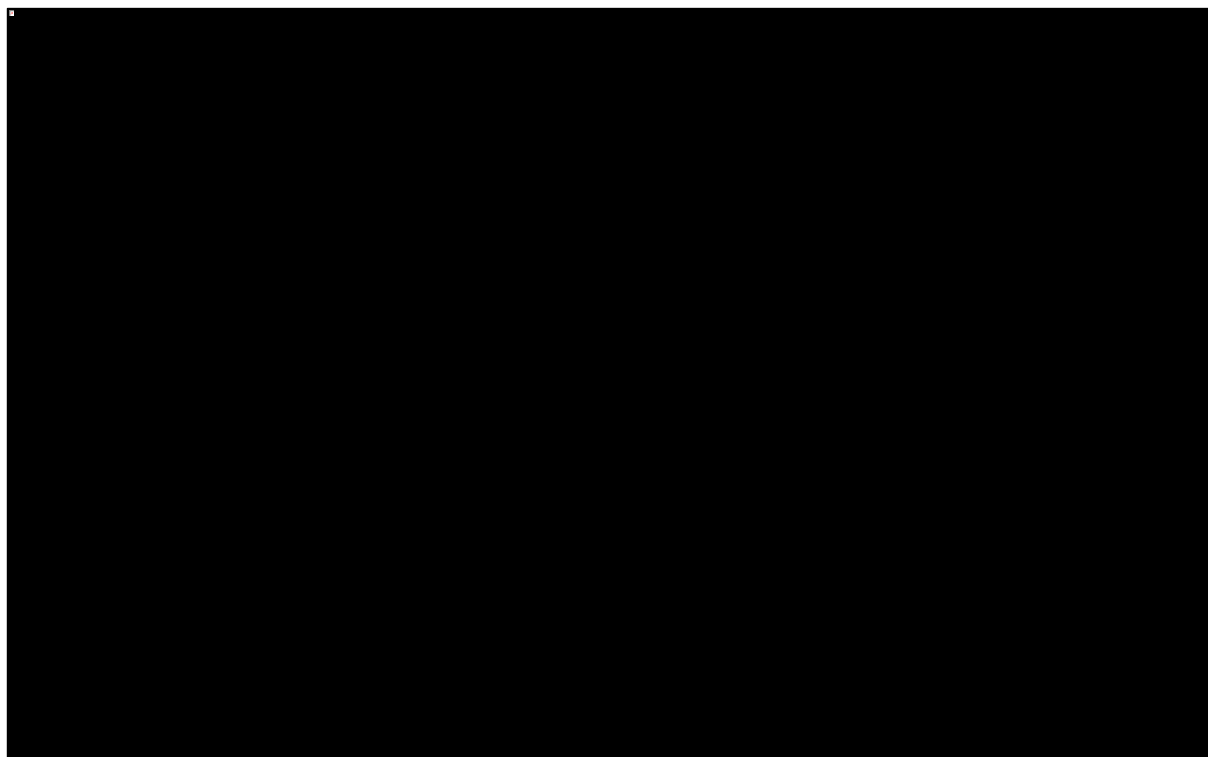
Kyprolis (karfilzomib)

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

Wydatki płatnika publicznego [REDAKTOWANE] po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych schematu KRd w kolejnych latach analizy odpowiednio o [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] w wariantcie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka. Interpretacja zmian w poszczególnych kategoriach kosztowych, a także ogólnej strukturze zmian w wydatkach płatnika pozostaje podobna, co w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

Wyniki zobrazowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS (populacja łączna).



Szczegółowe wydatki ponoszone łącznie w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na analizowane kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 15. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS (nowe, rozszerzone wskazania dla KRd).

Kategoria	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
	<b>Rok 1</b>		
Refundacja leku Kyprolis	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt innych leków	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt administracji leczenia	52 739 zł	96 097 zł	43 358 zł
Koszt leczenia AEs	6 893 zł	7 643 zł	750 zł

Kyprolis (karfilzomib)

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

Kategoria	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Koszty monitorowania	46 964 zł	45 127 zł	-1 837 zł
Koszty kolejnych linii	████████	████████	████████
Koszty monitorowania oraz opieki końca życia	45 914 zł	30 026 zł	-15 888 zł
<b>Łączny koszt</b>	████████	████████	████████
<b>Rok 2</b>			
Refundacja leku Kyprolis	████████	████████	████████
Koszt innych leków	████████	████████	████████
Koszt administracji leczenia	193 605 zł	387 535 zł	193 929 zł
Koszt leczenia AEs	28 544 zł	33 784 zł	5 240 zł
Koszty monitorowania	217 867 zł	212 361 zł	-5 507 zł
Koszty kolejnych linii	████████	████████	████████
Koszty monitorowania oraz opieki końca życia	375 178 zł	236 433 zł	-138 745 zł
<b>Łączny koszt</b>	████████	████████	████████

\*uwzględniony koszt leku Kyprolis w schemacie Kd – część pacjentów, która kwalifikowałaby się do leczenia wnioskowanym schematem KRd jest obecnie leczona schematem Kd.

Łączna kwota refundacji leku Kyprolis ██████████ o ██████████ w pierwszym roku oraz ██████████ w drugim roku refundacji.

### 8.1.3 Dodatkowe korzyści zdrowotne płynące z poszerzenia refundacji leku Kyprolis

Warto zaznaczyć, że po rozszerzeniu wskazania leku Kyprolis ██████████ ulegną koszty leczenia kolejnych linii oraz koszty monitorowania i opieki końca życia. Ma to związek z wysoką skutecznością karfilzomibu, który w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem wpływa pozytywnie na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby u pacjentów otrzymujących tę terapię w porównaniu do chorych leczonych schematem Rd. Działanie to wykazano w randomizowanej próbie klinicznej *ASPIRE*.

W kolejnej tabeli przedstawiono oszacowanie wpływu leczenia preparatem Kyprolis na długość przeżycia całkowitego pacjentów, a długość życia przed progresją i po progresji choroby, w przypadku objęcia finansowaniem wnioskowanego wskazania. Oszacowanie przeprowadzono w przyjętym horyzoncie czasowym (07.2023-06.2025).

Kyprolis (karfilzomib)

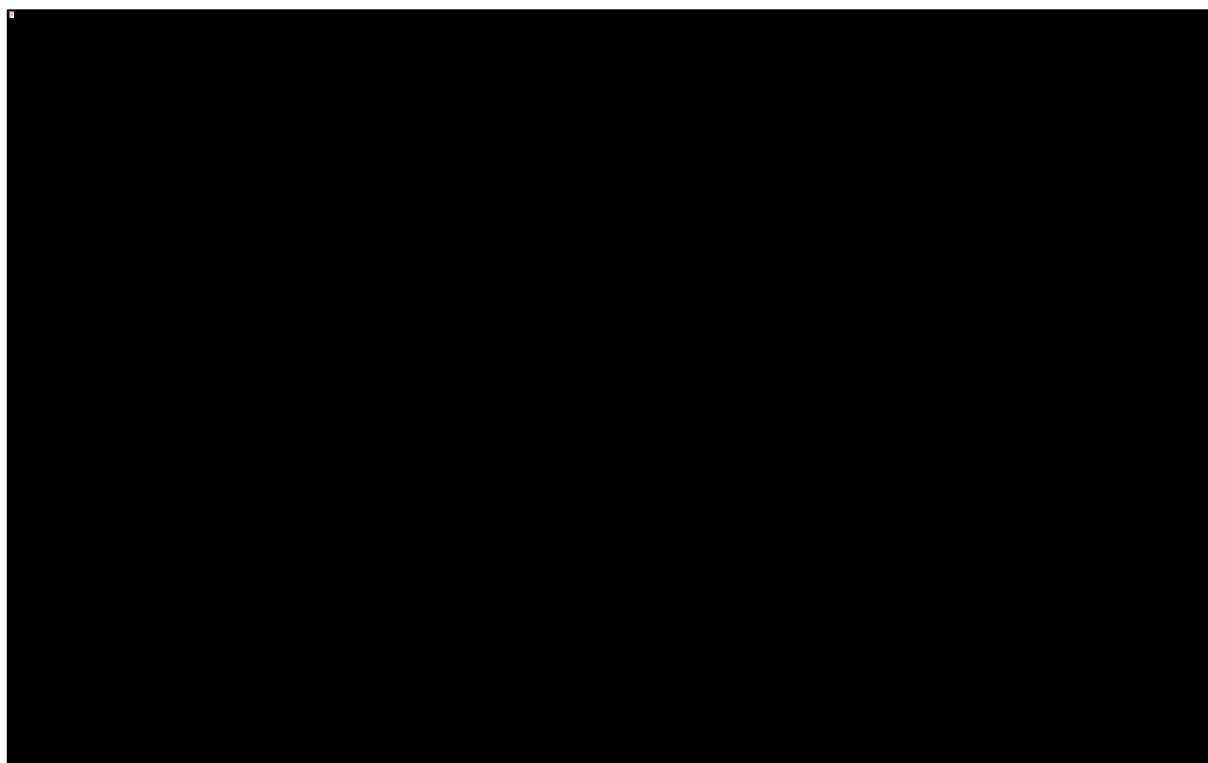
w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 16. Porównanie czasu spędzonego przez kohortę pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych.

Stan zdrowotny	Scenariusz		Różnica
	Istniejący	Nowy	
Przed progresją	██████	██████	██████
Po progresji choroby	██████	██████	██████
Zgon	██████	██████	██████

Wyniki wskazują na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby pacjentów przyjmujących dodatkowo preparat Kyprolis. Wyniki zobrazowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 5. Podział pacjentów według stanu zdrowotnego w przypadku objęcia refundacją schematu KRd we wnioskowanym scenariuszu.



Dzięki zastosowaniu karfilzomibu, zmniejszeniu ulega udział pacjentów w stanie z progresją choroby, a rośnie udział pacjentów bez progresji.



## 8.2 Wariant minimalny

### 8.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 12 przedstawia wyniki analizy w wariacie minimalnym z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant minimalny z uwzględnieniem RSS.

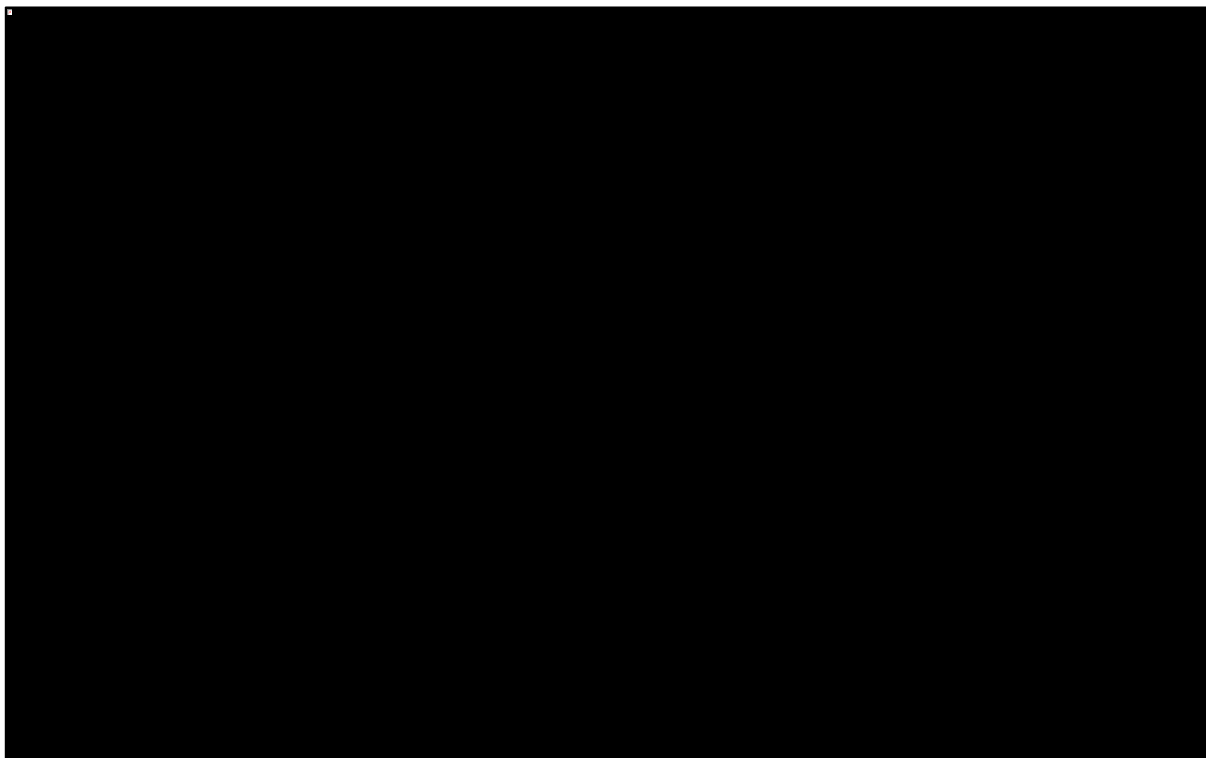
Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
<b>Populacja łączna (aktualnie refundowane wskazania KRd + nowe rozszerzone wskazania KRd)</b>			
1. rok	████████	████████	████████
2. rok	████████	████████	████████
<b>W tym:</b>			
<b>nowe (rozszerzone) wskazania refundacyjne KRd</b>			
1. rok	████████	████████	████████
2. rok	████████	████████	████████
<b>aktualne wskazania refundacyjne KRd</b>			
1. rok	████████	████████	██
2. rok	████████	████████	██

\*wydatki związane z leczeniem pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do KRd, ale są obecnie leczeni innymi schematami;

\*\* wydatki związane z leczeniem pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do KRd i będą leczeni schematem KRd.

Wydatki płatnika publicznego ██████ po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych schematu KRd w kolejnych latach analizy odpowiednio o ██████ w 1. roku oraz ██████ w 2. roku finansowania.

Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny z uwzględnieniem RSS (populacja łączna).



Łączna kwota refundacji leku Kyprolis [redacted] o [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku refundacji.

### 8.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki wariantu minimalnego z pominięciem zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Kyprolis.

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant minimalny bez uwzględnienia RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
<b>Populacja łączna</b>			
1. rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2. rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>W tym: nowe (rozszerzone) wskazania refundacyjne KRd</b>			
1. rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2. rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kyprolis (karfilzomib)

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

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
<b>Aktualne wskazania refundacyjne KRd</b>			
1. rok	██████████	██████████	██
2. rok	██████████	██████████	██

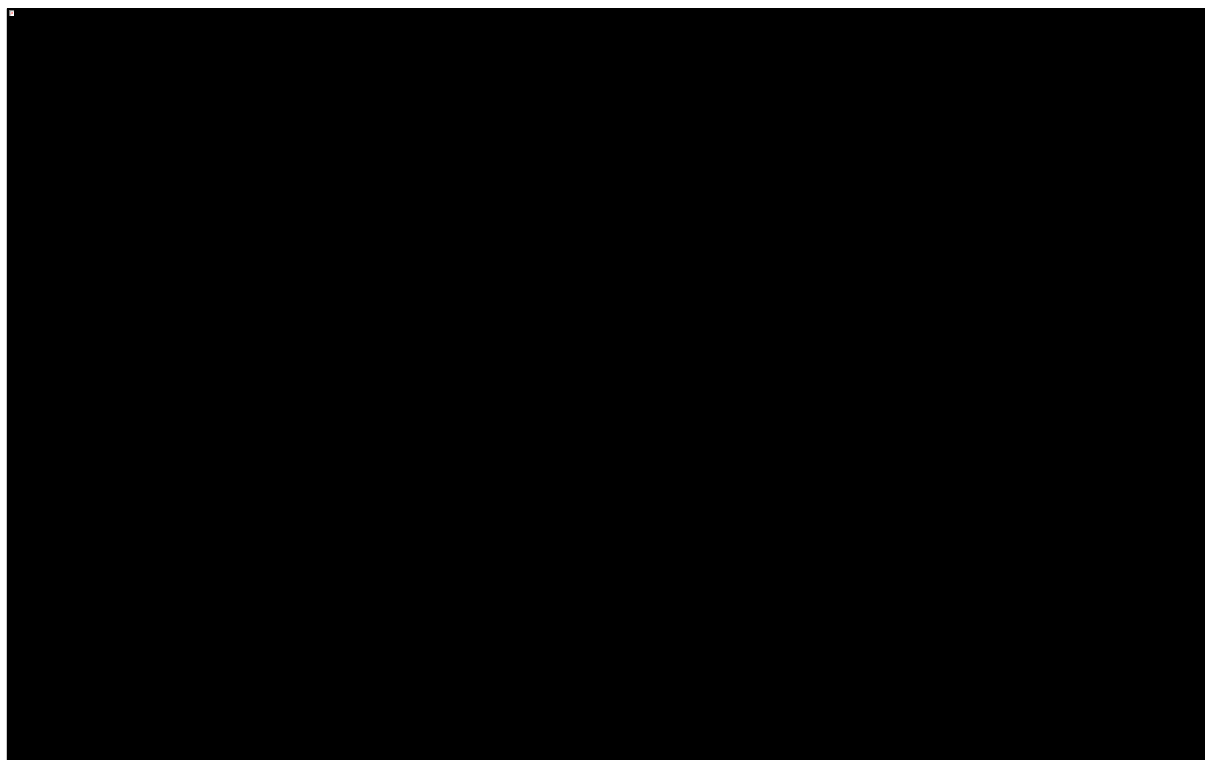
\*wydatki związane z leczeniem pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do KRd, ale są obecnie leczeni innymi schematami

\*\* wydatki związane z leczeniem pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do KRd i będą leczeni schematem KRd

Wydatki płatnika publicznego ██████████ po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych schematu KRd w kolejnych latach analizy odpowiednio o ██████████ oraz ██████████ w wariantcie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka. Interpretacja zmian w poszczególnych kategoriach kosztowych, a także ogólnej strukturze zmian w wydatkach płatnika pozostaje podobna, co w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

Wyniki zobrazowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 7. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny bez uwzględnienia RSS (populacja łączna).



łączna kwota refundacji leku Kyprolis ██████████ o ██████████ w pierwszym roku oraz ██████████ w drugim roku refundacji.

Kyprolis (karfilzomib)

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

## 8.3 Wariant maksymalny

### 8.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 12 przedstawia wyniki analizy minimalnej w wariantcie maksymalnym z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant maksymalny z uwzględnieniem RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
<b>Populacja łączna (aktualnie refundowane wskazania KRd + nowe rozszerzone wskazania KRd)</b>			
1. rok	██████████	██████████	██████████
2. rok	██████████	██████████	██████████
<b>W tym:</b>			
<b>nowe (rozszerzone) wskazania refundacyjne KRd</b>			
1. rok	██████████	██████████	██████████
2. rok	██████████	██████████	██████████
<b>aktualne wskazania refundacyjne KRd</b>			
1. rok	██████████	██████████	██
2. rok	██████████	██████████	██

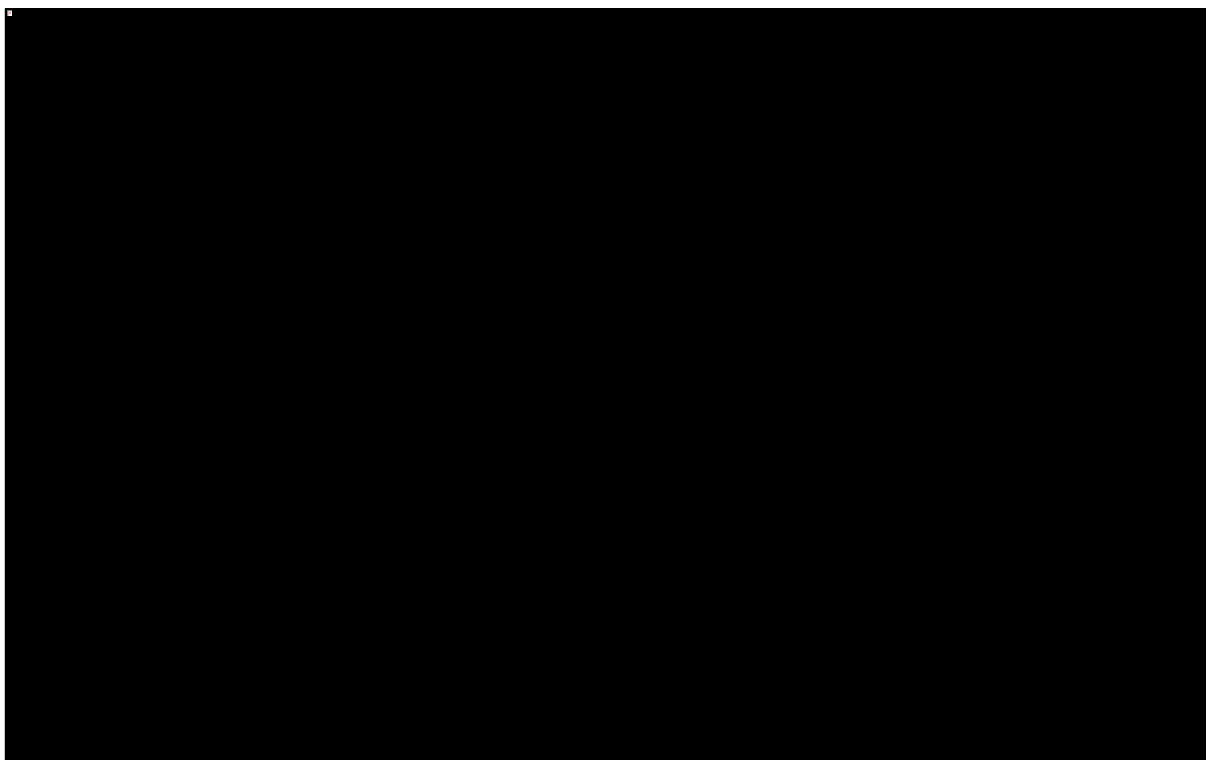
\*wydatki związane z leczeniem pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do KRd, ale są obecnie leczeni innymi schematami;

\*\* wydatki związane z leczeniem pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do KRd i będą leczeni schematem KRd.

Wydatki płatnika publicznego ██████████ po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych schematu KRd w kolejnych latach analizy odpowiednio o ██████████ w 1. roku oraz ██████████ w 2. roku finansowania.

Wyniki analizy zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny z uwzględnieniem RSS (populacja łączna).



łączna kwota refundacji leku Kyprolis [redacted] o [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku refundacji.

### 8.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki wariantu maksymalnego z pominięciem zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Kyprolis.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant maksymalny bez uwzględnienia RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
<b>Populacja łączna</b>			
1. rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2. rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>W tym: nowe (rozszerzone) wskazania refundacyjne KRd</b>			
1. rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2. rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kyprolis (karfilzomib)

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

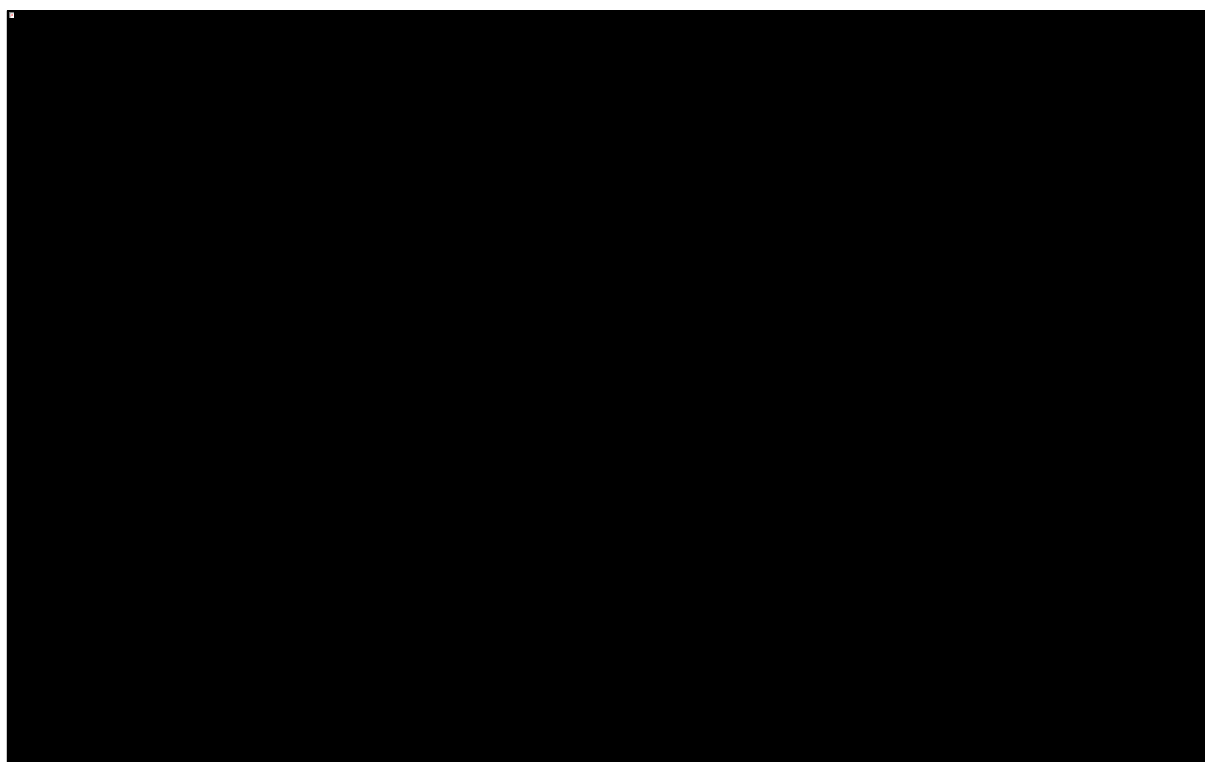
Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
<b>Aktualne wskazania refundacyjne KRd</b>			
1. rok	██████████	██████████	██
2. rok	██████████	██████████	██

\*wydatki związane z leczeniem pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do KRd, ale są obecnie leczeni innymi schematami;  
 \*\* wydatki związane z leczeniem pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do KRd i będą leczeni schematem KRd.

Wydatki płatnika publicznego ██████████ po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych schematu KRd w kolejnych latach analizy odpowiednio o ██████████ oraz ██████████ w wariantcie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka. Interpretacja zmian w poszczególnych kategoriach kosztowych, a także ogólnej strukturze zmian w wydatkach płatnika pozostaje podobna, co w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

Wyniki zobrazowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 9. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny bez uwzględnienia RSS (populacja łączna).



łączna kwota refundacji leku Kyprolis ██████████ o ██████████ w pierwszym roku oraz ██████████ w drugim roku refundacji.

Kyprolis (karfilzomib)

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

## 8.4 Analiza wrażliwości

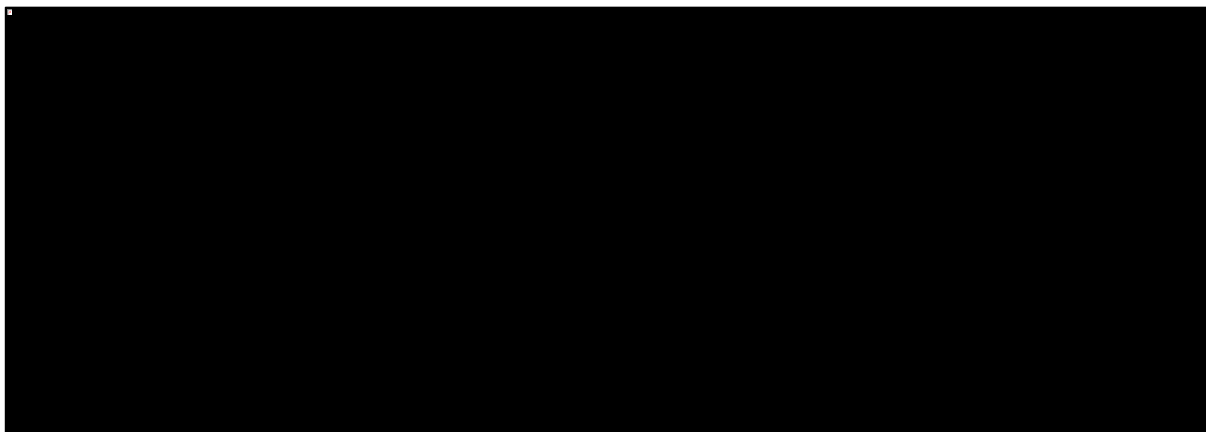
### 8.4.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli i na wykresie (Tabela 21, Wykres 10) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Kyprolis.

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
<b>Wydatki inkrementalne płatnika [zł]</b>		
Podstawowy		
AW 1: cena Kyprolis w schemacie KRd-5%		
AW 2: cena Kyprolis w schemacie KRd +5%		
AW 3: bez kosztów dalszych linii / progresji		
AW 4: Cena lenalidomidu na poziomie obecnego limitu		
AW 5: Podanie karfilzomibu w hospitalizacji		
AW 6: Alternatywna krzywa czasu leczenia Kd		
AW 7: Minimalny koszt kolejnych linii leczenia		
AW 8: Maksymalny koszt kolejnych linii leczenia		
AW 9: Udziały w sc. istn. w nowych wskazaniach- średnia		
AW 10: Udziały w sc. istn. w nowych wskazaniach- jak w 3+L bez ASCT		
<b>Wzrost wydatków płatnika na refundację produktu Kyprolis [zł]</b>		
Podstawowy		
AW 1: cena Kyprolis w schemacie KRd-5%		
AW 2: cena Kyprolis w schemacie KRd +5%		
AW 3: bez kosztów dalszych linii / progresji		
AW 4: Cena lenalidomidu na poziomie obecnego limitu		
AW 5: Podanie karfilzomibu w hospitalizacji		
AW 6: Alternatywna krzywa czasu leczenia Kd		
AW 7: Minimalny koszt kolejnych linii leczenia		
AW 8: Maksymalny koszt kolejnych linii leczenia		
AW 9: Udziały w sc. istn. w nowych wskazaniach- średnia		
AW 10: Udziały w sc. istn. w nowych wskazaniach- jak w 3+L bez ASCT		

Wykres 10. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.



Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych.

#### 8.4.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli i na wykresie (Tabela 22, Wykres 11) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Kyprolis.

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
<b>Wydatki inkrementalne płatnika [zł]</b>		
Podstawowy		
AW 1: cena Kyprolis w schemacie KRd-5%		
AW 2: cena Kyprolis w schemacie KRd +5%		
AW 3: bez kosztów dalszych linii / progresji		
AW 4: Cena lenalidomidu na poziomie obecnego limitu		
AW 5: Podanie karfilzomibu w hospitalizacji		
AW 6: Alternatywna krzywa czasu leczenia Kd		
AW 7: Minimalny koszt kolejnych linii leczenia		
AW 8: Maksymalny koszt kolejnych linii leczenia		
AW 9: Udziały w sc. istn. w nowych wskazaniach- średnia		
AW 10: Udziały w sc. istn. w nowych wskazaniach- jak w 3+L bez ASCT		
<b>Wydatki płatnika na refundację produktu Kyprolis [zł]</b>		
Podstawowy		
AW 1: cena Kyprolis w schemacie KRd-5%		

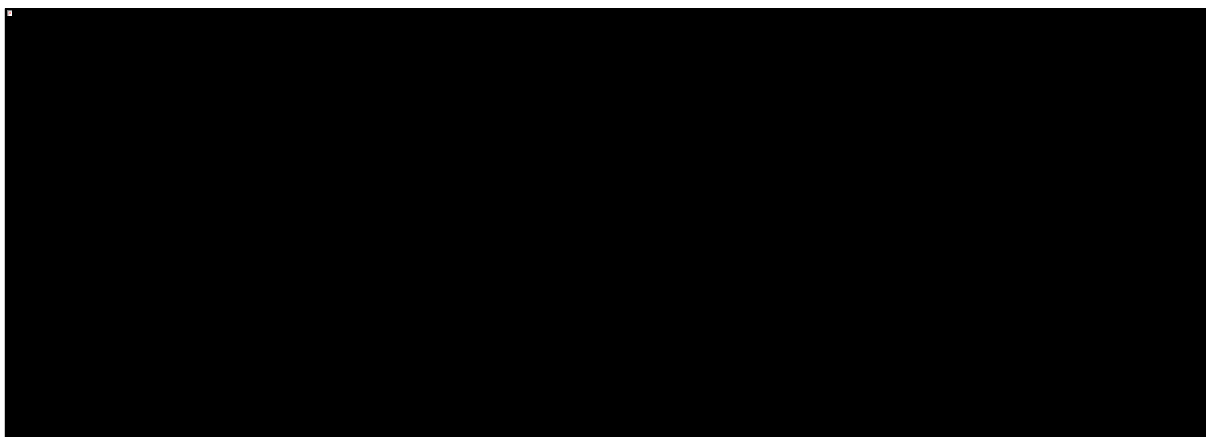
Kyprolis (karfilzomib)

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



Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
AW 2: cena Kyprolis w schemacie KRd +5%	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 3: bez kosztów dalszych linii / progresji	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 4: Cena lenalidomidu na poziomie obecnego limitu	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 5: Podanie karfilzomibu w hospitalizacji	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 6: Alternatywna krzywa czasu leczenia Kd	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 7: Minimalny koszt kolejnych linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 8: Maksymalny koszt kolejnych linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 9: Udziały w sc. istn. w nowych wskazaniach- średnia	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 10: Udziały w sc. istn. w nowych wskazaniach- jak w 3+L bez ASCT	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 11. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.



Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 9 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania karfilzomibu (Kyprolis) w ramach proponowanego programu lekowego leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi np. z wydłużeniem liczby cykli leczenia karfilzomibem oraz długością stosowania całej terapii (leczenie do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, w drugiej lub kolejnych liniach leczenia). Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady zdefiniowane w opisie programu (Załącznik 13.2).

Kyprolis (karfilzomib)

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

Karfilzomib jest już obecnie refundowany w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego na etapie choroby zaawansowanej (MZ 21/06/2022), dzięki czemu część lekarzy oraz personelu medycznego ma już doświadczenie z jego stosowaniem, co powinno ułatwić wdrożenie terapii schematem KRd po ewentualnym rozszerzeniu wskazań refundacji.

Wnioskowana interwencja polega na rozszerzeniu wskazań stosowania karfilzomibu w skojarzeniu ze schematem Rd. Dołączenie karfilzomibu do schematu chemioterapii Rd nie wpłynęło znacząco na toksyczność terapii (Stewart 2014), przez co również nie należy spodziewać się wzrostu liczby hospitalizacji czy też wizyt ambulatoryjnych związanych z występującymi w trakcie terapii zdarzeniami niepożądanymi. Z drugiej strony przedłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego doprowadzi do zmniejszenia obciążenia systemu ochrony zdrowia w zakresie choroby zaawansowanej, a także opieki końca życia.

Analizując wpływ refundacji schematu KRd na system ochrony zdrowia w Polsce można zatem z pewną ostrożnością stwierdzić, że będzie on pozytywny, gdyż dołączenie karfilzomibu do już obecnie stosowanego schematu Rd nie będzie wiązać się ze znaczącym wzrostem zasobów przypadających na pojedynczą pacjento-terapię, a dzięki przedłużeniu czasu do progresji i śmierci pacjenta obniży ona ilość świadczeń stosowanych w ramach opieki paliatywnej.

## 10 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie produktu leczniczego Kyprolis ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

Decyzja dotycząca finansowania leku Kyprolis ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 23).

Tabela 23. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Kyprolis.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Znacząca korzyść dla wąskiej populacji chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto- towego
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

## 11 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego efektu jaki miałyby refundacja leku Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach wnioskowanego programu lekowego. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący czas trwania wnioskowanej decyzji refundacyjnej. Prognozę wydatków płatnika na terapię szpiczaka plazmocyto-  
towego przeprowadzono w dwóch odrębnych scenariuszach, jednym stanowiącym przedłużenie obecnego stanu refundacyjnego oraz drugim zakładającym refundację karfilzomibu we wnioskowanym, rozszerzonym wskazaniu.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów na szpiczaka plazmocytoowego (ICD: C90) w 2019 roku w Polsce chorowało 1 713 pacjentów (*KRN 2022*). Liczba ta jest jednak z dużym prawdopodobieństwem znacznie niedoszacowana, na co wskazują m.in. dane Narodowego Funduszu Zdrowia, zgodnie z którymi w 2016 rok odnotowano 2 582 nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego (*NFZ 2019*). Na podstawie danych KRN można również wyznaczyć tempo wzrostu zachorowań, które wynosi w przybliżeniu 3,46% rocznie. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii ekspertów otrzymanych od Wnioskodawcy, które pochodzą z przeprowadzonego badania ankietowego. Podstawą dla oszacowań ekspertów był raport NFZ dotyczący analizy danych dotyczących świadczeń udzielanych pacjentom, u których rozpoznaniem zasadniczym był szpiczak plazmocytowy (*NFZ 2019*). Na jego podstawie eksperci oszacowali, że w pierwszym roku analizy (2023 r.) populacja docelowa będzie liczyć około [REDACTED] pacjentów. Ze względu na niedawne wprowadzenie lenalidomidu do pierwszej linii leczenia w ramach programu B.54, w opinii polskich ekspertów zastosowanie schematu KRd w dalszych liniach leczenia będzie umiarkowane – zgodnie z przedstawionymi prognozami wzrost liczby nowych pacjentów włączanych na terapię KRd po rozszerzeniu wskazań wyniesie [REDACTED] pacjentów w pierwszym roku i [REDACTED] pacjentów w drugim roku rozważanego horyzontu czasowego. W konsekwencji, prognozowany wpływ na budżet wynikający z rozszerzenia wskazań refundacyjnych KRd jest niewielki ([REDACTED] w horyzoncie pierwszej dwuletniej decyzji refundacyjnej). Wyniki wariantów skrajnych i analizy wrażliwości potwierdziły stabilność otrzymanych wyników – objęcie refundacją KRd w poszerzonych wskazaniach [REDACTED].

Oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilości zużywanych w trakcie leczenia zasobów (leków, świadczeń opieki zdrowotnej) oparto na wartościach wyznaczonych w ramach przeprowadzonej równolegle analizy ekonomicznej (*AE Kyprolis 2021*), co zapewnia spójność pomiędzy przeprowadzonymi w analizie wpływem na budżet oraz ekonomicznymi obliczeniami. W ramach analizy kosztów uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztowe, w tym także koszty ponoszone przez płatnika po progresji choroby – koszty kolejnych linii leczenia oraz opieki końca życia. Kompleksowe podejście do oszacowania wydatków płatnika pozwoliło na pełną analizę konsekwencji refundacji leku Kyprolis we wnioskowanym wskazaniu dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet należy przede wszystkim zwrócić uwagę na ograniczenia modelu ekonomicznego zidentyfikowane w ramach ekonomicznej *AE Kyprolis 2022*, gdyż odnoszą się one również do modelu wpływu na budżet, co wynika ze struktury wykorzystanego modelu, w ramach której bezpośrednio korzystano z oszacowań kosztów w kolejnych cyklach leczenia wspólnych z modelem ekonomicznym. Pewnym ograniczeniem jest również niewielka liczba ankietowanych ekspertów,

jednak warto zaznaczyć, że prognozy obu ekspertów dotyczące przyszłych udziałów rynkowych karfilzomibu po rozszerzeniu wskazań były wysoce spójne.

## 12 Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie poszerzenia warunków finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika o około [REDACTED] w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2 lata) przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Warto zaznaczyć, że po rozszerzeniu wskazania refundacyjnego leku Kyprolis [REDACTED] ulegną koszty leczenia kolejnych linii oraz koszty monitorowania i opieki końca życia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Ma to związek z wysoką skutecznością karfilzomibu, który w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem wpływa pozytywnie na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby u pacjentów otrzymujących tę terapię w porównaniu do chorych leczonych schematem Rd, co zostało wykazane w randomizowanej próbie klinicznej *ASPIRE*.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

## 13 Załączniki

### 13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

## 13.2 Proponowany program lekowy

Tabela 24. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem”

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</b></p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach 1), 2), 3):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i powyżej,</li> <li>zastosowanie co najmniej jeden i nie więcej niż trzy poprzedzające protokoły leczenia,</li> <li>stan sprawności wg ECOG 0-2,</li> </ol> <p><b>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</b></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><b>1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math> ; liczba płytek krwi <math>&lt; 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</b></p> <p>Karfilzomib w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji stosowany jest w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.</p> <p><b>Karfilzomib:</b> 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/ m<sup>2</sup> pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/ m<sup>2</sup> 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><b>UWAGA:</b></p> <p>Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m<sup>2</sup> powinni otrzymać dawkę karfilzomibu obliczoną dla pc. wynoszącą 2,2 m<sup>2</sup> 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</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>stężenie wapnia w surowicy;</li> <li>AspAT, ALAT;</li> <li>stężenie bilirubiny;</li> <li>stężenie kreatyniny;</li> <li>klirens kreatyniny;</li> <li>stężenie białka M;</li> <li>niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza)</li> <li>stężenie potasu w surowicy krwi, EKG i ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca – przy kwalifikacji do leczenia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem.</li> </ol> <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 zająć w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml. (przy leczeniu lenalidomidem lub pomalidomidem)</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>Przed każdym cyklem leczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>morfologia krwi ze wzorem odsetkowym</li> </ol>

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>zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revlimid);</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) ciąża i okres karmienia piersią;</li> <li>3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn);</li> <li>4) nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>5) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>6) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA</li> <li>7) zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy.</li> <li>8) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym</li> </ol>	<p>bolusie ani mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/ m2 pc. jest podawana przez 10 minut. Dawkowanie karfilzomibu kontnuuuje 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><b>Lenalidomid w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem</b></p> <p>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><b>UWAGA:</b></p> <p>Dawkowanie lenalidomidu kontnuuuje 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><b>Deksametazon w skojarzeniu z lenalidomidem i karfilzomibem:</b></p> <p>Zalecana dawka: 40 mg doustnie lub dożylnie raz na dobę w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu trwającego 28 dni.</p> <p>Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2) w przypadku leczenia lenalidomidem lub pomalidomidem- test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego</li> <li>3) w przypadku leczenia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem: raz w miesiącu należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi oraz EKG.</li> </ol> <p><b>Ocena skuteczności:</b></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"> <li>1) stężenie wapnia w surowicy;</li> <li>2) AspAT, AIAT;</li> <li>3) stężenie bilirubiny;</li> <li>4) stężenie kreatyniny;</li> <li>5) klirens kreatyniny;</li> <li>6) stężenie białka M;</li> <li>7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza)</li> </ol>
<p><b>4.4. Kryteria zakończenia udziału w programie:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;</li> <li>2) nietolerowane objawy toksyczności</li> </ol>		<p><b>3. Monitorowanie programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>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;</li> </ol>



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		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.

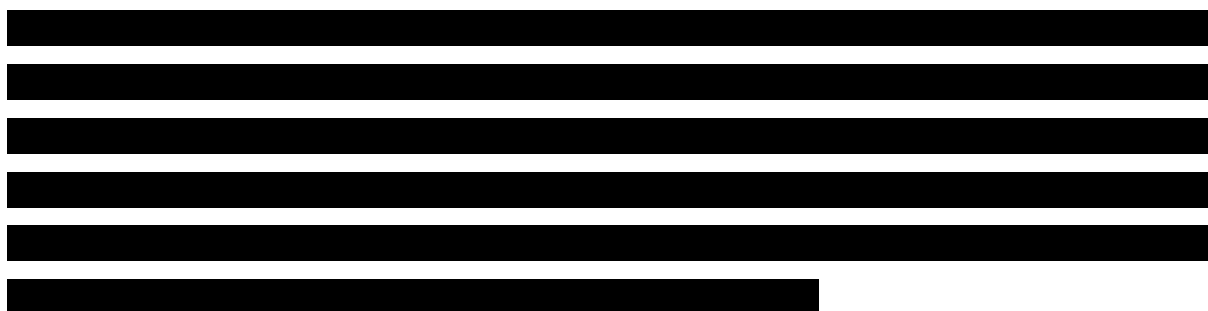
Kyprolis (karfilzomib)

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

## 13.3 Badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych

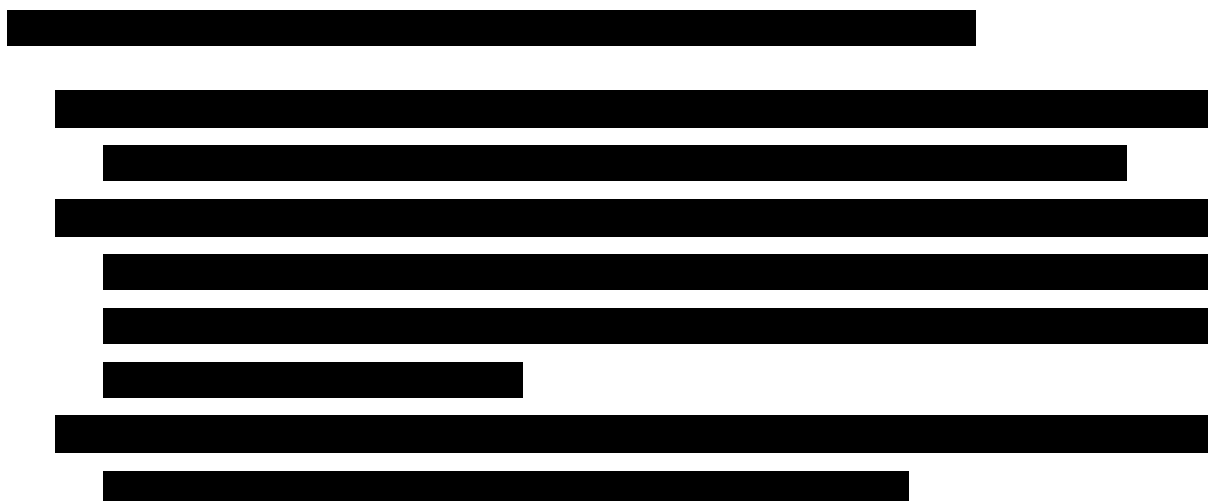
### 13.3.1 Metodyka badania ankietowego

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 przesłano przygotowany do wypełnienia kwestionariusz w formie dokumentu elektronicznego z prośbą o jego wypełnienie. Kwestionariusz został wypełniony przez ekspertów i odesłany. Jednakże ze względu na wprowadzoną od 1 marca 2022 r. zmianę sytuacji refundacyjnej lenalidomidu (rozszerzenie wskazań stosowania o 1. linię leczenia MM oraz objęcie refundacją generycznych odpowiedników oryginalnego lenalidomidu; szczególnie zob. *APD Kyprolis 2022*), 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.



Szablony kwestionariuszy wypełnianych przez ekspertów przedstawiono w Załączniku 13.3.3 (str. 69).

### 13.3.2 Wyniki badania ankietowego



---



W poniższej tabeli podsumowano odpowiedzi udzielone przez ekspertów:

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 25. Odpowiedzi udzielone przez ekspertów na pytania zadane w ramach ponowionego badania ankietowego.

Nr	Treść pytania	Odpowiedź Eksperta 1	Odpowiedź Eksperta 2
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kyprolis (karfilzomib)

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

Nr	Treść pytania	Odpowiedź Eksperta 1	Odpowiedź Eksperta 2
<p data-bbox="248 778 875 959">[Redacted]</p>		<p data-bbox="1003 576 1406 608">[Redacted]</p> <p data-bbox="1048 624 1361 655">[Redacted]</p> <p data-bbox="1048 671 1361 703">[Redacted]</p> <p data-bbox="1048 719 1361 751">[Redacted]</p> <p data-bbox="1048 767 1361 799">[Redacted]</p> <p data-bbox="1003 815 1406 847">[Redacted]</p> <p data-bbox="1003 895 1406 927">[Redacted]</p> <p data-bbox="1048 943 1361 975">[Redacted]</p> <p data-bbox="1048 991 1361 1023">[Redacted]</p> <p data-bbox="1048 1038 1361 1070">[Redacted]</p> <p data-bbox="1048 1086 1361 1118">[Redacted]</p> <p data-bbox="1048 1134 1361 1166">[Redacted]</p> <p data-bbox="1003 1182 1406 1214">[Redacted]</p> <p data-bbox="1003 1262 1406 1294">[Redacted]</p> <p data-bbox="1048 1310 1361 1342">[Redacted]</p>	<p data-bbox="1556 576 1960 608">[Redacted]</p> <p data-bbox="1601 624 1915 655">[Redacted]</p> <p data-bbox="1601 671 1915 703">[Redacted]</p> <p data-bbox="1601 719 1915 751">[Redacted]</p> <p data-bbox="1601 767 1915 799">[Redacted]</p> <p data-bbox="1556 815 1960 847">[Redacted]</p> <p data-bbox="1556 895 1960 927">[Redacted]</p> <p data-bbox="1601 943 1915 975">[Redacted]</p> <p data-bbox="1601 991 1915 1023">[Redacted]</p> <p data-bbox="1601 1038 1915 1070">[Redacted]</p> <p data-bbox="1601 1086 1915 1118">[Redacted]</p> <p data-bbox="1601 1134 1915 1166">[Redacted]</p> <p data-bbox="1556 1182 1960 1214">[Redacted]</p> <p data-bbox="1556 1262 1960 1294">[Redacted]</p> <p data-bbox="1601 1310 1915 1342">[Redacted]</p>

Kyprolis (karfilzomib)

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



Nr	Treść pytania	Odpowiedź Eksperta 1	Odpowiedź Eksperta 2
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
IV	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
V	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
VI	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kyprolis (karfilzomib)

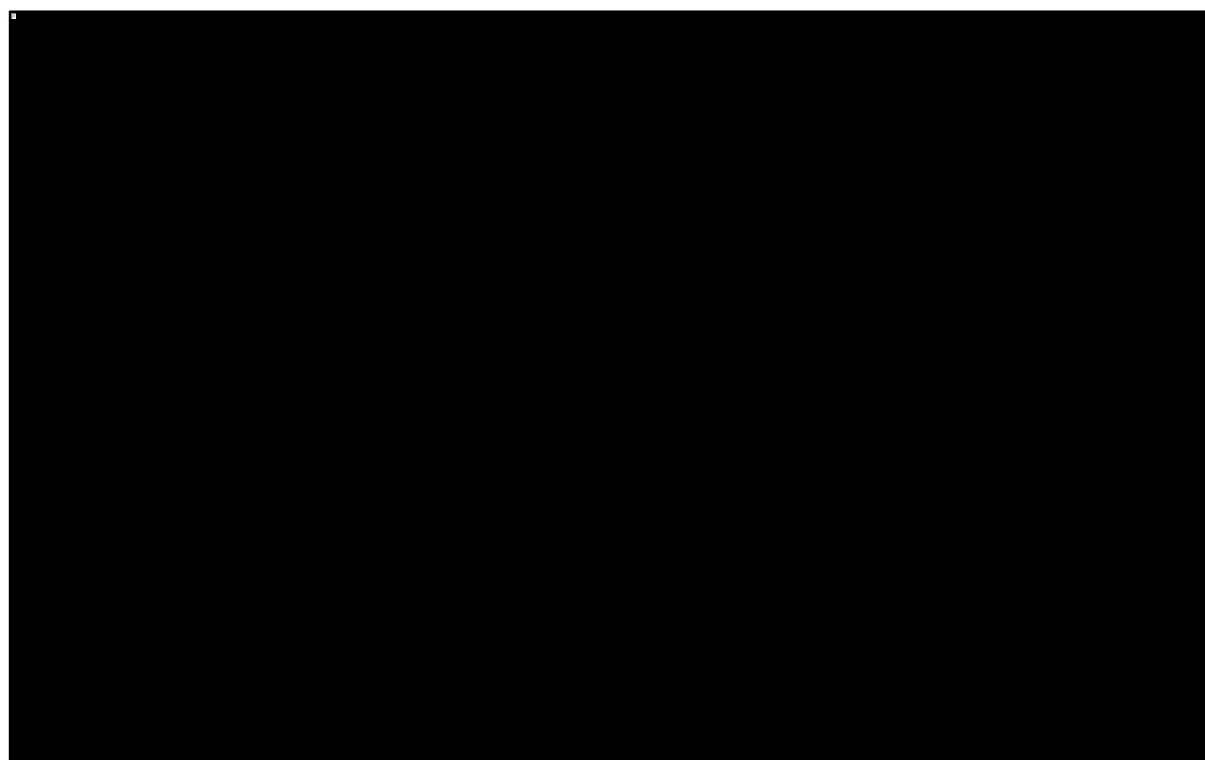
w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Poniższe wykresy obrazują wyniki dotyczące udziałów rynkowych uwzględnionych protokołów leczenia w rozważanych scenariuszach i wariantach. Dane podsumowano w postaci średniej z wyników uzyskanych z odpowiedzi ekspertów klinicznych: Wykres 12

Wykres 13 Wykres 14

Wykres 15 i Wykres 16

Wykres 12





Wykres 13.



Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 14.



Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 15.

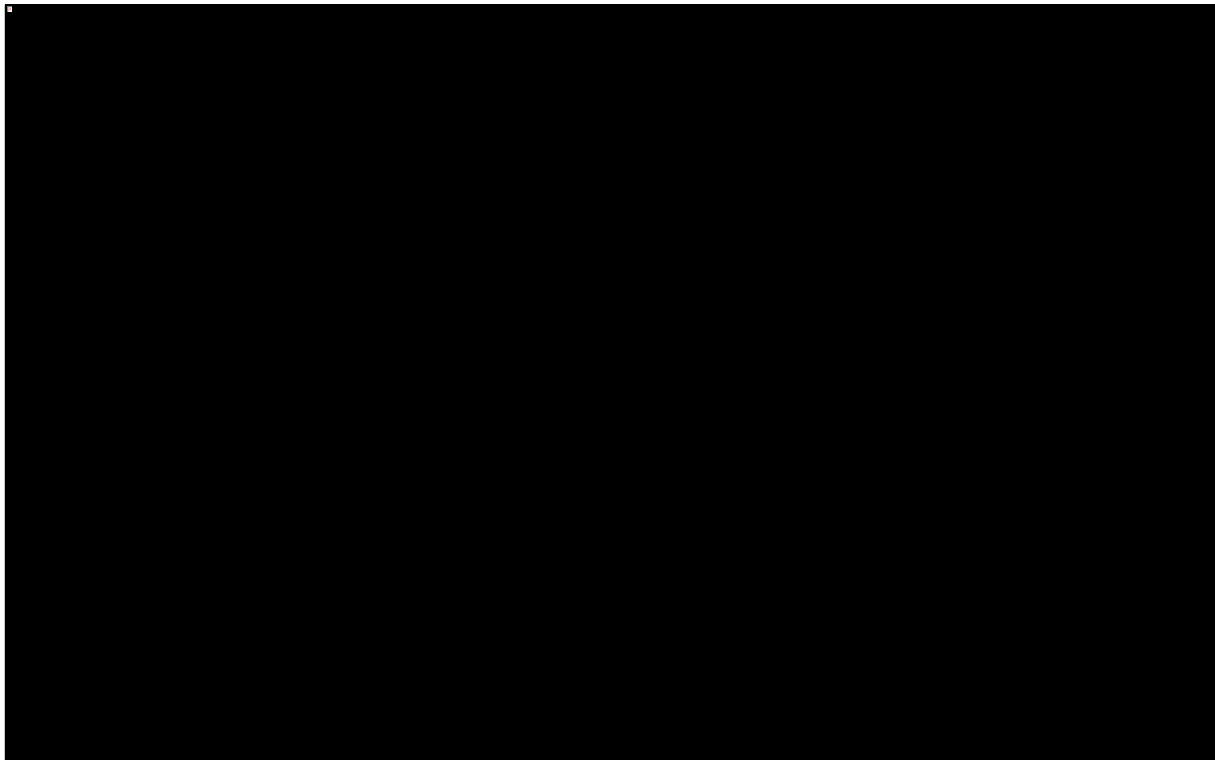


Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 16.

[Redacted text]



[Redacted text]

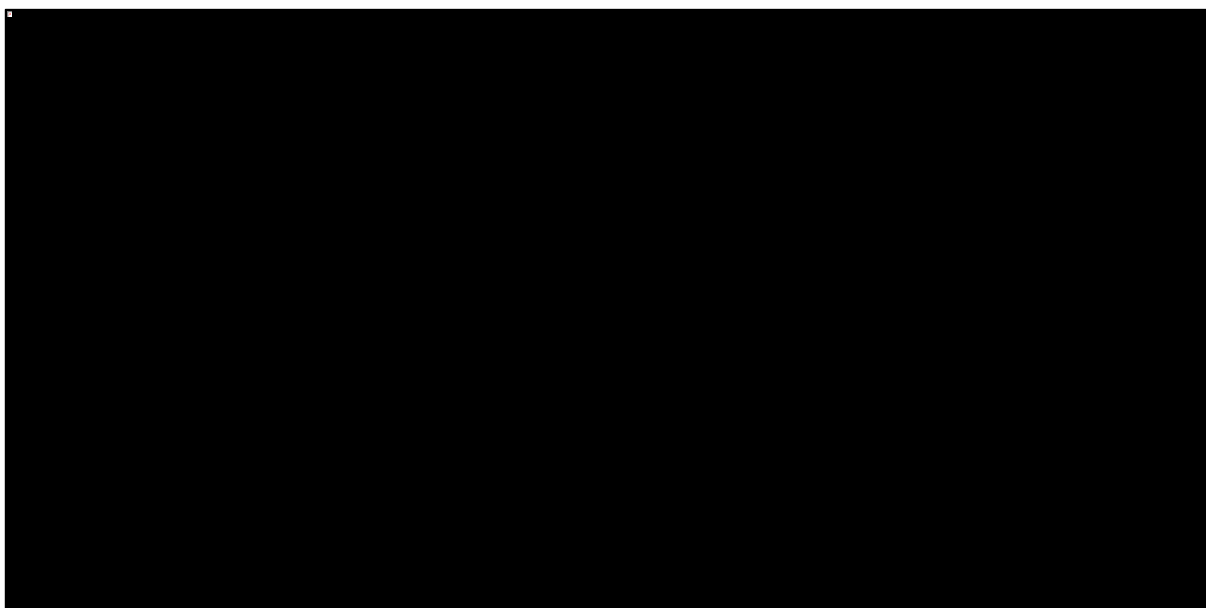
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Kyprolis (karfilzomib)

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

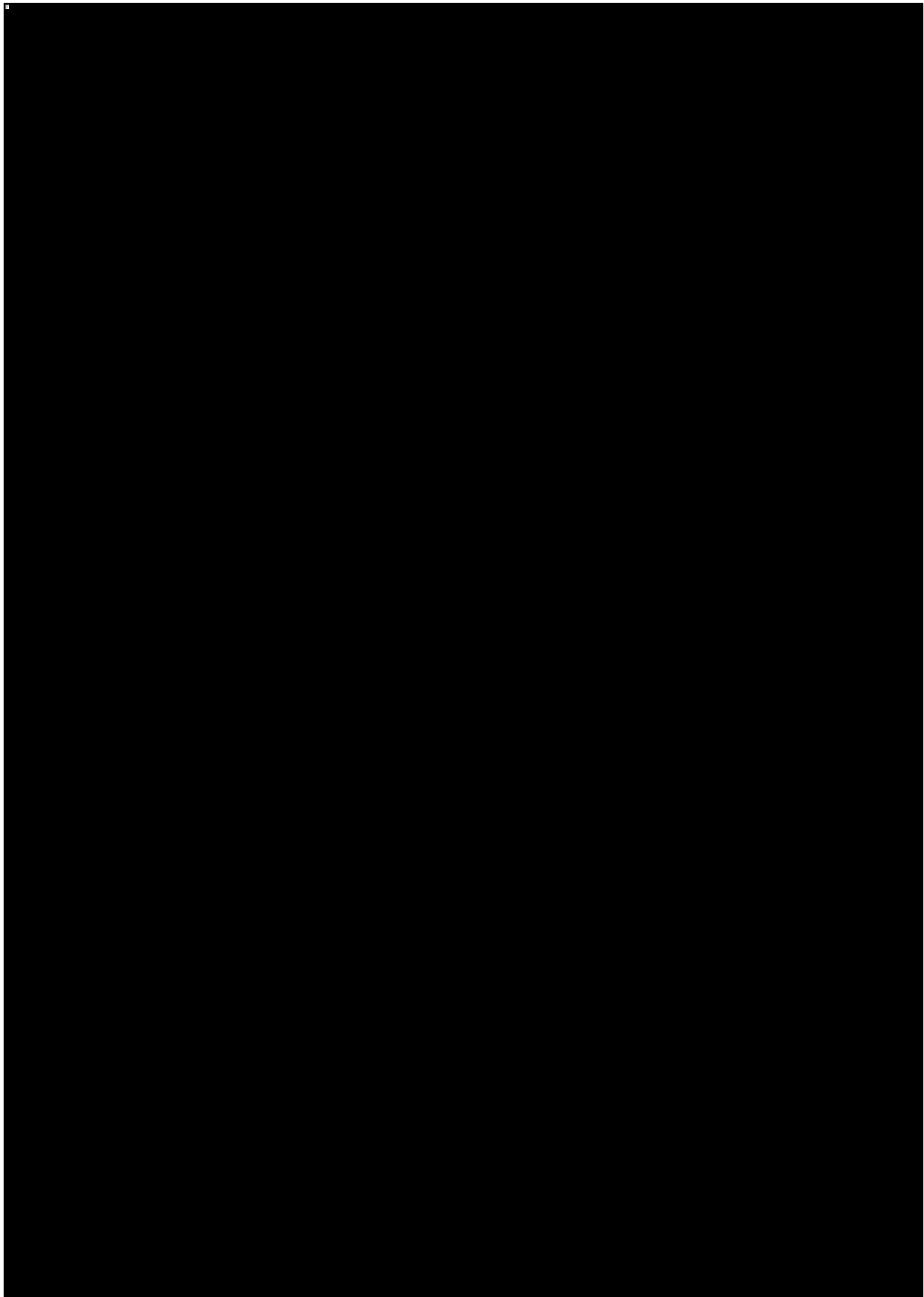


Wykres 17.

Przejsie do kolejnych linii leczenia	Odpowiedzi ekspertów			Średnia
Pacjenci kwalifikujący się do HSCT				
Pacjenci niekwalifikujący się do HSCT				

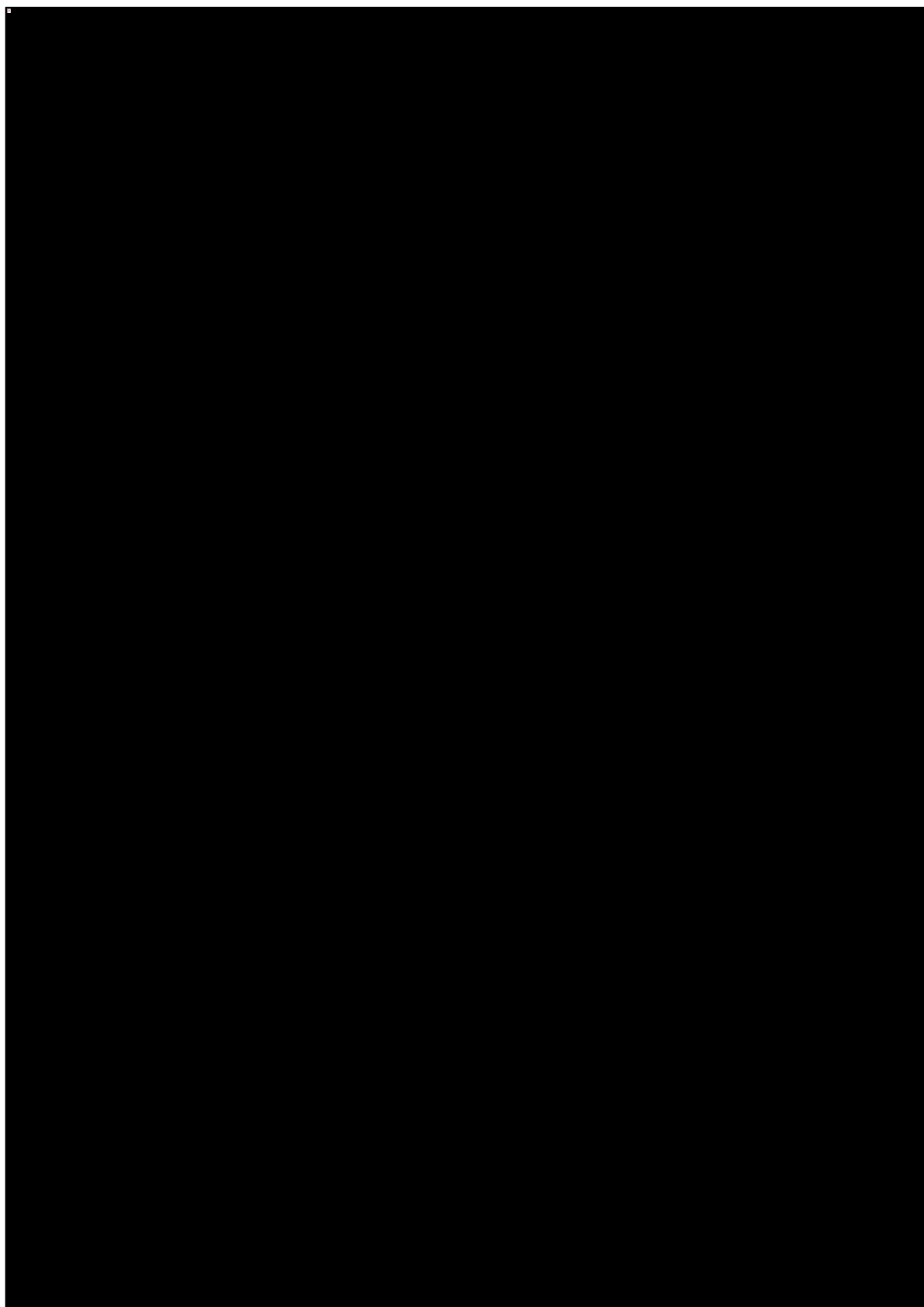
### 13.3.3 Szablon kwestionariusza

Na kolejnych stronach załączono szablony kwestionariuszy wypełnianych przez ekspertów klinicznych.



Kyprolis (karfilzomib)

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



Kyprolis (karfilzomib)

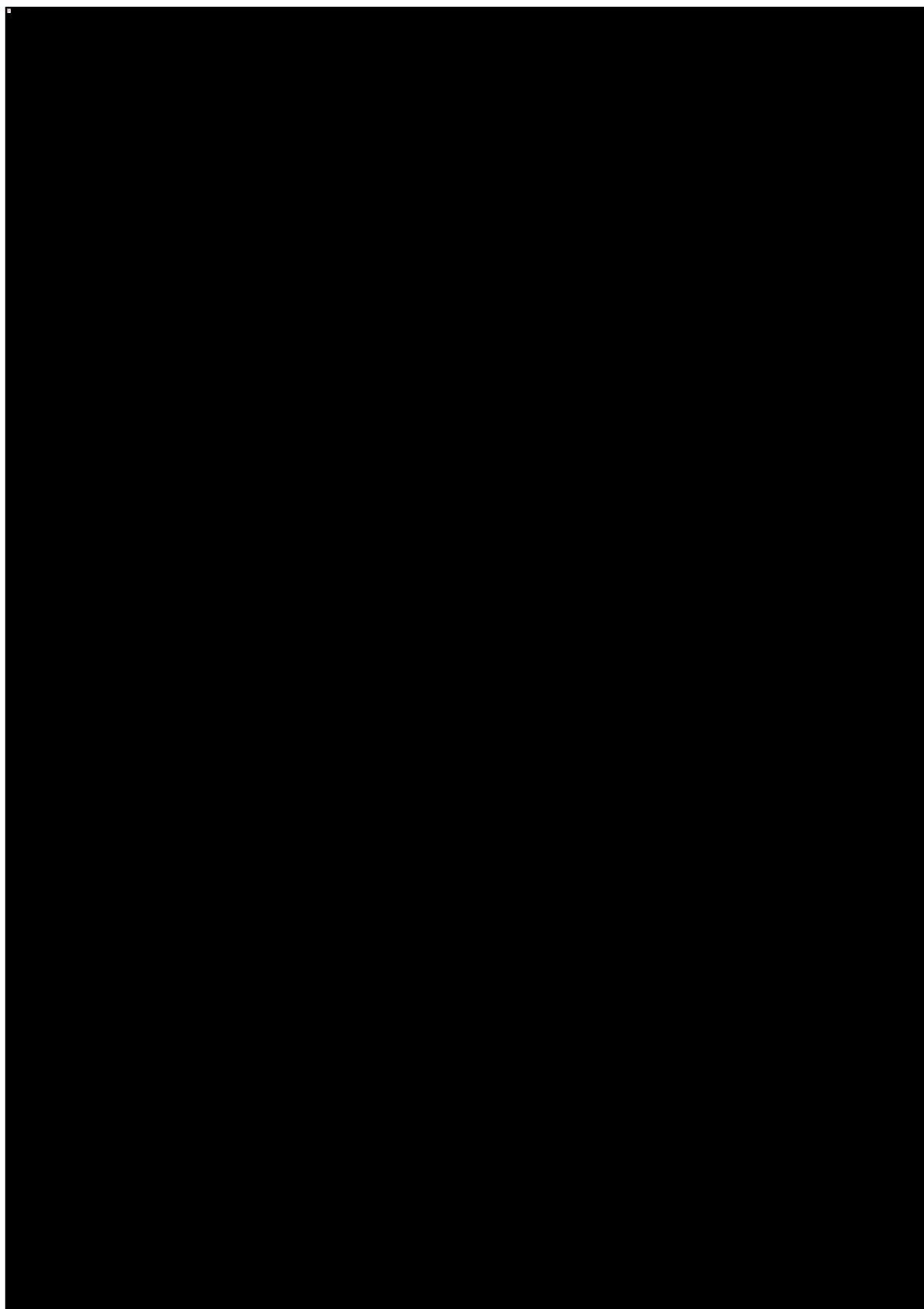
w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,  
w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem



Kyprolis (karfilzomib)

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





Kyprolis (karfilzomib)

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

## Podstawowe dane eksperta uzupełniającego ankietę

Imię i nazwisko	
Tytuł naukowy	
Specjalizacja	
Nazwa i adres reprezentowanego Ośrodka	
Liczba chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym leczonych w Ośrodku w ostatnim roku	
Liczba chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym leczonych przez Eksperta wypełniającego ankietę w ostatnim roku	
Podpis	

## 13.4 Wektory kosztowe

Tabela 26. Wektory kosztowe wykorzystywane w analizie – dane dla schematu Rd.

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją					Stan po progresji			
	koszt lenalidomidu (R)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji R	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Kyprolis (karfilzomib)

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

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją						Stan po progresji			
	koszt lenalidomidu (R)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji R	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia	
18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
24	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
25	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
26	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

Tabela 27. Wektory kosztowe wykorzystywane w analizie – dane dla schematu DVd.

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją						Stan po progresji				
	koszt daratumumabu (D)	koszt bortezomibu (V)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji D	koszt administracji V	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia
1	54 589 zł	412 zł	119 zł	1 162 zł	282 zł	0 zł	48 zł	263 zł	0 zł	0 zł	36 zł
2	52 053 zł	393 zł	114 zł	1 108 zł	269 zł	0 zł	46 zł	272 zł	0 zł	0 zł	85 zł
3	24 817 zł	374 zł	108 zł	528 zł	352 zł	0 zł	44 zł	272 zł	0 zł	0 zł	104 zł
4	15 776 zł	357 zł	103 zł	336 zł	366 zł	0 zł	42 zł	270 zł	139 zł	8 zł	135 zł
5	15 043 zł	340 zł	99 zł	320 zł	349 zł	0 zł	40 zł	266 zł	482 zł	29 zł	194 zł

Kyprolis (karfilzomib)

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

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją							Stan po progresji				
	koszt daratumumabu (D)	koszt bortezomibu (V)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji D	koszt administracji V	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia	
6	14 344 zł	325 zł	94 zł	305 zł	333 zł	0 zł	38 zł	261 zł	901 zł	55 zł	263 zł	
7	10 258 zł	0 zł	0 zł	218 zł	0 zł	0 zł	36 zł	256 zł	1 334 zł	81 zł	333 zł	
8	9 781 zł	0 zł	0 zł	208 zł	0 zł	0 zł	35 zł	250 zł	1 761 zł	107 zł	401 zł	
9	9 327 zł	0 zł	0 zł	199 zł	0 zł	0 zł	33 zł	245 zł	2 173 zł	132 zł	466 zł	
10	8 893 zł	0 zł	0 zł	189 zł	0 zł	0 zł	32 zł	239 zł	2 566 zł	156 zł	528 zł	
11	8 480 zł	0 zł	0 zł	181 zł	0 zł	0 zł	30 zł	233 zł	2 938 zł	179 zł	587 zł	
12	8 086 zł	0 zł	0 zł	172 zł	0 zł	0 zł	29 zł	228 zł	3 289 zł	200 zł	642 zł	
13	7 710 zł	0 zł	0 zł	164 zł	0 zł	0 zł	27 zł	222 zł	3 617 zł	220 zł	693 zł	
14	7 352 zł	0 zł	0 zł	157 zł	0 zł	0 zł	26 zł	217 zł	3 923 zł	238 zł	740 zł	
15	7 010 zł	0 zł	0 zł	149 zł	0 zł	0 zł	25 zł	211 zł	4 208 zł	256 zł	784 zł	
16	6 684 zł	0 zł	0 zł	142 zł	0 zł	0 zł	24 zł	206 zł	4 423 zł	269 zł	826 zł	
17	6 374 zł	0 zł	0 zł	136 zł	0 zł	0 zł	23 zł	201 zł	4 373 zł	266 zł	869 zł	
18	6 078 zł	0 zł	0 zł	129 zł	0 zł	0 zł	22 zł	196 zł	4 239 zł	258 zł	910 zł	
19	5 795 zł	0 zł	0 zł	123 zł	0 zł	0 zł	21 zł	192 zł	4 075 zł	248 zł	948 zł	
20	5 526 zł	0 zł	0 zł	118 zł	0 zł	0 zł	20 zł	187 zł	3 900 zł	237 zł	984 zł	
21	5 269 zł	0 zł	0 zł	112 zł	0 zł	0 zł	19 zł	183 zł	3 722 zł	226 zł	1 016 zł	
22	5 024 zł	0 zł	0 zł	107 zł	0 zł	0 zł	18 zł	178 zł	3 545 zł	215 zł	1 046 zł	
23	4 791 zł	0 zł	0 zł	102 zł	0 zł	0 zł	17 zł	174 zł	3 374 zł	205 zł	1 074 zł	
24	4 568 zł	0 zł	0 zł	97 zł	0 zł	0 zł	16 zł	170 zł	3 207 zł	195 zł	1 099 zł	

Kyprolis (karfilzomib)

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

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją							Stan po progresji				
	koszt daratumumabu (D)	koszt bortezomibu (V)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji D	koszt administracji V	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia	
25	4 356 zł	0 zł	0 zł	93 zł	0 zł	0 zł	15 zł	166 zł	3 048 zł	185 zł	1 121 zł	
26	4 153 zł	0 zł	0 zł	88 zł	0 zł	0 zł	15 zł	162 zł	2 896 zł	176 zł	1 141 zł	

Tabela 28. Wektory kosztowe wykorzystywane w analizie – dane dla schematu Kd.

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją						Stan po progresji				
	koszt karfilzomibu (K)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji K	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia		
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■		

Kyprolis (karfilzomib)

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

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją						Stan po progresji			
	koszt karfilzomibu (K)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji K	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia	
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
16	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
17	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
24	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
25	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
26	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 29. Wektory kosztowe wykorzystywane w analizie – dane dla schematu KRd, z uwzględnieniem RSS.

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją							Stan po progresji				
	koszt karfilzomibu (K)	koszt lenalidomidu (R)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji K	koszt administracji R	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia	
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
16	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
17	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

Kyprolis (karfilzomib)

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



Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją							Stan po progresji				
	koszt karfilzomibu (K)	koszt lenalidomidu (R)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji K	koszt administracji R	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia	
20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
24	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
25	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
26	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

Tabela 30. Wektory kosztowe wykorzystywane w analizie – dane dla schematu KRd, bez uwzględnienia RSS.

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją							Stan po progresji				
	koszt karfilzomibu (K)	koszt lenalidomidu (R)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji K	koszt administracji R	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia	
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

Kyprolis (karfilzomib)

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

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją							Stan po progresji				
	koszt karfilzomibu (K)	koszt lenalidomidu (R)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji K	koszt administracji R	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia	
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
16	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
17	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
24	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
25	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
26	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

Kyprolis (karfilzomib)

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

### 13.5 Dane refundacyjne NFZ dla innych leków refundowanych w PL B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”

Tabela 31. Dane refundacyjne NFZ dla daratumumabu – refundacja w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”

Miesiąc refundacji	Okres czasowy	Pacjenci w trakcie leczenia	Nowi pacjenci
1	07.2019	4	4
2	08.2019	22	18
3	09.2019	34	13
4	10.2019	49	26
5	11.2019	60	16
6	12.2019	75	21
7	01.2020	93	27
8	02.2020	92	18
9	03.2020	110	27
10	04.2020	115	17
11	05.2020	129	22
12	06.2020	132	23
13	07.2020	131	12
14	08.2020	128	13
15	09.2020	134	19
16	10.2020	128	18
17	11.2020	122	15
18	12.2020	121	18
Średnia liczba nowych pacjentów bez uwzględnienia danych z 1. miesiąca			19

Tabela 32. Dane refundacyjne NFZ dla pomalidomidu – refundacja w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”

Miesiąc refundacji	Okres czasowy	Pacjenci w trakcie leczenia	Nowi pacjenci
1	11.2018	29	29
2	12.2018	58	38
3	01.2019	89	41
4	02.2019	81	20
5	03.2019	116	46
6	04.2019	131	27

Miesiąc refundacji	Okres czasowy	Pacjenci w trakcie leczenia	Nowi pacjenci
7	05.2019	139	28
8	06.2019	159	35
9	07.2019	177	36
10	08.2019	182	32
11	09.2019	182	27
12	10.2019	184	31
13	11.2019	185	18
14	12.2019	167	18
15	01.2020	187	23
16	02.2020	183	20
17	03.2020	178	23
18	04.2020	168	20
19	05.2020	151	23
20	06.2020	163	23
21	07.2020	164	21
22	08.2020	136	15
23	09.2020	176	28
24	10.2020	164	24
25	11.2020	152	19
26	12.2020	144	12
Średnia liczba nowych pacjentów bez uwzględnienia danych z 1. miesiąca			26

Tabela 33. Dane refundacyjne NFZ dla karfilzomibu – refundacja w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90.0)”

Miesiąc refundacji	Okres czasowy	Pacjenci w trakcie leczenia	Nowi pacjenci
1	07.2019	4	4
2	08.2019	9	6
3	09.2019	20	12
4	10.2019	36	17
5	11.2019	40	10
6	12.2019	51	10
7	01.2020	50	11
8	02.2020	49	8
9	03.2020	49	7
10	04.2020	46	6

Kyprolis (karfilzomib)

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

Miesiąc refundacji	Okres czasowy	Pacjenci w trakcie leczenia	Nowi pacjenci
11	05.2020	43	9
12	06.2020	42	10
13	07.2020	44	9
14	08.2020	55	17
15	09.2020	56	9
16	10.2020	58	13
17	11.2020	49	9
18	12.2020	51	8
Średnia liczba nowych pacjentów bez uwzględnienia danych z 1. miesiąca			10

## Spis Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji produktu leczniczego Kyprolis. ....	16
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib).....	17
Tabela 3. Prognoza liczby rozpoznań szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w latach 2022-2025. ....	22
Tabela 4. Liczby pacjentów kwalifikujących się do optymalnego leczenia. ....	23
Tabela 5. Liczby pacjentów kwalifikujących się do ASCT oraz niezakwalifikowanych do ASCT. ....	23
Tabela 6. Pacjenci z chorobą oporną lub nawrotową, którzy otrzymują leczenie 2. linii. ....	24
Tabela 7. Oszacowanie populacji docelowej w przypadku braku rozszerzenia wskazań dla schematu KRd oraz w przypadku ich rozszerzenia – wyniki badania ankietowego. ....	25
Tabela 8. Udziały poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym. ....	29
Tabela 9. Oszacowanie liczby pacjentów w poszczególnych schematach leczenia, którzy otrzymają terapię KRd po rozszerzeniu wskazania. ....	29
Tabela 10. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariantie podstawowym. ....	32
Tabela 11. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości. ....	33
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS. ....	35
Tabela 13. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS (nowe, rozszerzone wskazania dla KRd). ....	36
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS. ....	37
Tabela 15. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS (nowe, rozszerzone wskazania dla KRd). ....	38
Tabela 16. Porównanie czasu spędzonego przez kohortę pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych. ....	40
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant minimalny z uwzględnieniem RSS. ....	41
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant minimalny bez uwzględnienia RSS. ....	42
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant maksymalny z uwzględnieniem RSS. ....	44
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant maksymalny bez uwzględnienia RSS. ....	45
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS. ....	47
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS. ....	48
Tabela 23. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Kyprolis. ....	51

Tabela 24. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0) karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem” .....	55
Tabela 25. Odpowiedzi udzielone przez ekspertów na pytania zadane w ramach ponowionego badania ankietowego. ....	60
Tabela 26. Wektory kosztowe wykorzystywane w analizie – dane dla schematu Rd. ....	75
Tabela 27. Wektory kosztowe wykorzystywane w analizie – dane dla schematu DVd. ....	76
Tabela 28. Wektory kosztowe wykorzystywane w analizie – dane dla schematu Kd. ....	78
Tabela 29. Wektory kosztowe wykorzystywane w analizie – dane dla schematu KRd, z uwzględnieniem RSS. ....	80
Tabela 30. Wektory kosztowe wykorzystywane w analizie – dane dla schematu KRd, bez uwzględnienia RSS. ....	81
Tabela 31. Dane refundacyjne NFZ dla daratumumabu – refundacja w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)” .....	83
Tabela 32. Dane refundacyjne NFZ dla pomalidomidu – refundacja w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)” .....	83
Tabela 33. Dane refundacyjne NFZ dla karfilzomibu – refundacja w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)” .....	84

## Spis Wykresów

Wykres 1. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce (KRN 2022, NFZ 2019). ....	19
Wykres 2. Prognozy przyrostu populacji z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym według KRN. ....	22
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS (populacja łączna). ...	36
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS (populacja łączna)...	38
Wykres 5. Podział pacjentów według stanu zdrowotnego w przypadku objęcia refundacją schematu KRd we wnioskowanym scenariuszu.....	40
Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny z uwzględnieniem RSS (populacja łączna). ....	42
Wykres 7. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny bez uwzględnienia RSS (populacja łączna). ....	43
Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny z uwzględnieniem RSS (populacja łączna). ...	45
Wykres 9. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny bez uwzględnienia RSS (populacja łączna). ..	46
Wykres 10. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.....	48
Wykres 11. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.....	49
Wykres 12. [REDACTED] .....	64
Wykres 13. [REDACTED] .....	65
Wykres 14. [REDACTED] .....	66
Wykres 15. [REDACTED] .....	67
Wykres 16. [REDACTED] .....	68
Wykres 17. [REDACTED] .....	69



## Piśmiennictwo

- AE Kyprolis 2019** Produkt leczniczy Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana, Kraków, luty 2019, aktualizacja: wrzesień 2019.
- AE Kyprolis 2022** Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Analiza Ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków 2022.
- AKL Kyprolis 2022** Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Analiza Kliniczna. Aestimo s.c. Kraków 2022.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- APD Kyprolis 2022** Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Analiza Problemu Decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków 2022.
- Giannopoulos 2021** Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Bogdan Małkowski, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2021.
- Jamroziak 2020** Jamroziak K. 2.9. Szpiczak plazmocytowy. W: Krzakowski M, Warzocha K. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Gdańsk, Via Medica. Wersja online, aktualizacja w dniu 2.05.2020, dostępna pod adresem: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2022 r.
- Kawaji-Kanayama 2022** Kawaji-Kanayama Y, Kobayashi T, Muramatsu A, et al. Prognostic impact of resistance to bortezomib and/or lenalidomide in carfilzomib-based therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: The Kyoto Clinical Hematology Study Group, multicenter, pilot, prospective, observational study in Asian patients. *Cancer Reports*. 2022;5(2). doi:10.1002/cnr2.1476
- KRN 2022** Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępny on-line: <http://onkologia.org.pl/raporty/>  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2022 r.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- 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.

- NFZ 2019** Dytfeld D, Gałązka-Sobotka M, Giannopoulos K, Gryglewicz J, Jamroziak K, Koń B, Lech-Marańda, Więckowska B. Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Warszawa, grudzień 2019. Dostęp online:  
<https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/szpiczak-plazmocytowy>  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2022 r.
- Stewart 2014** Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiňol 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.