

Analiza Ekonomiczna

Kyprolis (karfilzomib)

w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem

w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 5 kwietnia 2023 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	10
ANALIZA EKONOMICZNA	14
1 Cel analizy.....	15
2 Problem decyzyjny	16
2.1 Populacja	16
2.2 Oceniana interwencja.....	17
2.3 Komparatory.....	18
2.4 Efekty zdrowotne.....	20
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Kyprolis oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	21
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	24
4.1 Metodyka.....	24
4.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	24
4.1.2 Cel	24
4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	25
4.2.1 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	26
4.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA.....	27
5 Metodyka analizy ekonomicznej	28
5.1 Strategia analityczna.....	28
5.2 Technika analityczna.....	29
5.3 Perspektywa analizy.....	30
5.4 Horyzont czasowy	30
5.5 Długość cyklu modelu	30
5.6 Dyskontowanie	31
6 Struktura modelu ekonomicznego	31
7 Parametry kliniczne modelu.....	33
7.1 Charakterystyka populacji docelowej	34
7.2 Analiza przeżycia.....	34
7.2.1 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS).....	36

7.2.2	Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS).....	40
7.3	Czas trwania leczenia.....	43
7.4	Zdarzenia niepożądane.....	47
8	Użyteczności stanów zdrowia.....	49
8.1	Przegląd systematyczny użyteczności.....	49
8.1.1	Cel.....	49
8.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	49
8.2	Ocena jakości życia w badaniu <i>CANDOR</i>	55
8.3	Obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.....	57
9	Analiza kosztów.....	60
9.1	Oszacowanie jednostkowych kosztów substancji czynnych uwzględnionych w analizie.....	61
9.2	Koszty lekowe porównywanych schematów leczenia.....	65
9.3	Koszty podania leczenia.....	69
9.4	Koszty diagnostyki oraz monitorowania.....	72
9.5	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	75
9.6	Koszty kolejnych linii leczenia pacjentów z rrMM.....	78
9.7	Koszty opieki końca życia.....	81
10	Walidacja modelu.....	81
10.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	81
10.2	Walidacja konwergencji.....	82
10.3	Walidacja zewnętrzna.....	82
11	Zestawienie parametrów modelu.....	87
11.1	Analiza podstawowa.....	87
11.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	91
11.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	93
12	Wyniki analizy ekonomicznej.....	95
12.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	95
12.2	Analiza inkrementalna.....	100
12.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	100
12.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	102
12.3	Wyniki analizy progowej.....	104
13	Analiza wrażliwości.....	106
13.1	Deterministyczna analiza wrażliwości (KdD vs Kd).....	106

13.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	107
13.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	111
13.2	Deterministyczna analiza wrażliwości (KdD vs DVd).....	117
13.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	117
13.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	122
13.3	Deterministyczna analiza wrażliwości (KdD vs PVd).....	127
13.3.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	127
13.3.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	132
13.4	Probabilistyczna analiza wrażliwości (KdD vs Kd).....	138
13.4.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	138
13.4.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	139
13.5	Probabilistyczna analiza wrażliwości (KdD vs DVd).....	141
13.5.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	141
13.5.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	143
13.6	Probabilistyczna analiza wrażliwości (KdD vs PVd).....	144
13.6.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	144
13.6.1	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	146
13.7	Zbiorcze porównanie analizy probabilistycznej.....	147
13.7.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	147
13.7.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	149
14	Ograniczenia analizy.....	151
15	Dyskusja.....	153
16	Wnioski końcowe.....	155
17	Załączniki.....	156
17.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	156
17.2	Proponowany program lekowy.....	157
17.3	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu.....	159
17.4	Tablice trwania życia.....	160
17.5	Dane z postępowań przetargowych wykorzystanych w oszacowaniach kosztów.....	165
17.6	Modelowanie metodą meta-regresji.....	170
17.7	Analiza przeżycia na podstawie badania <i>CANDOR</i>	173
17.7.1	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (<i>CANDOR</i>).....	174
17.7.2	Czas przeżycia całkowitego (<i>CANDOR</i>).....	177

17.7.1 Czas trwania leczenia (<i>CANDOR</i>).....	182
Spis Tabel.....	188
Spis Wykresów.....	191
Piśmiennictwo	194

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</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>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSA	Powierzchnia masy ciała (z ang. <i>Body Surface Area</i>)
BSC	Najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CPI	<i>Consumer Price Index</i>
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DRd	Protokół chemioterapii skojarzonej daratumumabem, lenalidomidem i deksametazonem
DVD	Protokół chemioterapii skojarzonej daratumumabem, bortezomibem i deksametazonem
DVTd	Protokół chemioterapii skojarzonej daratumumabem, bortezomibem, talidomidem i deksametazonem
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EloPd	Protokół chemioterapii skojarzonej elotuzumabem, pomalidomidem i deksametazonem
FDA	Agencję Żywności i Leków (z ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
fiol.	Fiolka
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRC	<i>Independent Review Committee</i>
IRd	Protokół chemioterapii skojarzonej icksazomibem, lenalidomidem i deksametazonem

i.v.	Podanie dożylne (z ang. <i>intravenous</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
kaps.	kapsułki
Kd	Protokół chemioterapii skojarzonej karfilzomibem i deksametazonem
Kd56	Protokół chemioterapii skojarzonej karfilzomibem i deksametazonem w dawce 20/56 mg/m ² p.c.
Kd70	Protokół chemioterapii skojarzonej karfilzomibem i deksametazonem w dawce karfilzomibu 20/70 mg/m ² p.c.
KdD	Protokół chemioterapii skojarzonej karfilzomibem, daratumumabem i deksametazonem
KdD56	Protokół chemioterapii skojarzonej karfilzomibem, daratumumabem i deksametazonem w dawce karfilzomibu 20/56 mg/m ² p.c.
KdD70	Protokół chemioterapii skojarzonej karfilzomibem, daratumumabem i deksametazonem w dawce karfilzomibu 20/70 mg/m ² p.c.
KM	Krzywa Kaplana-Meiera
konc.	koncentrat
KRd	Protokół chemioterapii skojarzonej karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem
LYG	Uzyskane lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>)
MAIC	<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>
mies.	Miesiące
MTD	Najwyższa akceptowalna dawka bortezomibu (z ang. <i>maximum tolerated dose</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i>)
ORCA	<i>Onyx Response Computational Assessment</i>
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
p.c.	Powierzchnia ciała
Pd	Protokół chemioterapii skojarzonej pomalidomidem i deksametazonem
PF	Stan bez progresji choroby (z ang. <i>Progression Free</i>)
PFS	Stan przed progresją choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PGSz	Polska grupa szpiczakowa
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, komparatory, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PP	Stan po progresji choroby (z ang. <i>Post Progression</i>)
prosz.	Proszek

PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PVd	Protokół chemioterapii skojarzonej pomalidomidem, bortezomibem i deksametazonem
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
Rd	Protokół chemioterapii skojarzonej lenalidomidem i deksametazonem
RDI	Względna intensywność dawkowania (z ang. <i>Relative Dose Intensity</i>)
RMG	<i>Registry of Monoclonal Gammopathies</i>
rrMM	Oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy (z ang. <i>relapsed or refractory Multiple Myeloma</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
s.c.	Podanie podskórne (z ang. <i>subcutaneous</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
tab.	Tabletki
TTD	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time-to-Treatment Discontinuation</i>)
Vd	Protokół chemioterapii skojarzonej bortezomibem i deksametazonem

Streszczenie

Cel

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

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

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

we wskazaniu leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do wa-

runków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące przebieg chorób nowotworowych (okres wolny od progresji choroby – PFS, okres po wystąpieniu progresji choroby, zgon).

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Kyprolis 2022*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli chorzy z opornym lub nawrotnym szpiczakiem plazmocytowym, po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej jednej i nie więcej niż trzech poprzedzających protokołów leczenia, w dobrym stanie sprawności, rozumianym jako wynik 0-2 wg skali ECOG. Poza głównymi kryteriami, warunkiem koniecznym jest również brak wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzomibem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia.

Rozważana populacja jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym, jak również populacją rejestracyjnego badania klinicznego RCT III fazy *CANDOR*, porównującego karfilzomib w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem oraz karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (schemat KdD) w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego, według schematu opisanego we wnioskowanym programie lekowym.

Jako komparatory dla wnioskowanej interwencji przyjęto schematy Kd (karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem), DVd (daratumumab

w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) oraz PVd (pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem).

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności terapii onkologicznych: czas przeżycia całkowitego, czas do wystąpienia progresji choroby i jakość życia (mierzoną za pomocą użyteczności stanów zdrowia).

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

Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa schematów KdD i Kd, jak również użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy CANDOR skorygowane o dane z rzeczywistej praktyki klinicznej z czeskiego rejestru RMG (*Registry of Monoclonal Gammopathies*). W badaniu dokonano bezpośredniego (w formule *head-to-head*) porównania wnioskowanej interwencji i uwzględnionego w analizie komparatora, co pozwala na wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia. Porównanie KdD ze schematami DVd i PVd oparto na wynikach porównania pośredniego metodą MAIC, opisaną szczegółowo w analizie klinicznej (AKL *Kyprolis 2023*).

Modelowanie czasu przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby oraz czasu leczenia przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych modeli: Weibull'a log-logistyczny, wykładniczy, Gompertz'a, uogólniony Gamma oraz log-normalny do indywidualnych danych z poziomu pacjenta z rejestru RMG dla terapii skojarzonej bortezomibem z deksametazonem, po czym opierając się na wskaźnikach

dopasowania oraz wiarygodności prognoz długoterminowych wybrano najlepiej dopasowane modele. Następnie wykorzystując dane kliniczne z badań ENDEAVOR i CANDOR dostosowano uzyskane modele do danych z głównego badania rejestracyjnego dla ocenianej interwencji.

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 40 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Ze względu na minimalne koszty ponoszone przez pacjenta odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika.

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

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

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizy wrażliwości: deterministyczną

(kierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną.

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

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

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla wnioskowanej technologii w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS wynosi:

- [REDACTED] zł/QALY w porównaniu z Kd,
- [REDACTED] zł/QALY w porównaniu z DVd,
- [REDACTED] zł/QALY w porównaniu z PVd.

Wartość ICUR dla porównania z bezpośrednim komparatorem z badania rejestracyjnego (Kd, [REDACTED] zł/QALY) oraz dla porównania ze schematem PVd ([REDACTED] zł/QALY) [REDACTED] technologii medycznych w Polsce (175 926 zł/QALY). Koszt uzyskania QALY względem schematu DVd ([REDACTED] zł/QALY) [REDACTED], w związku z czym [REDACTED]

Zastosowanie schematu KdD zamiast opcjonalnych interwencji skutkuje uzyskaniem istotnych

korzyści klinicznych w postaci dodatkowych QALY, od **1,15 QALY** względem DVd do **1,29 QALY** względem Kd.

Analiza bez uwzględnienia RSS

W wariantcie bez uwzględnienia RSS, koszty w ramieniu KdD wzrastają do [REDACTED] zł ([REDACTED]). Przekłada się to na odpowiednio wyższe koszty inkrementalne względem wszystkich komparatorów. Wartości wskaźników ICUR w porównaniu ze schematem Kd i PVd [REDACTED] (odpowiednio [REDACTED] zł/QALY i [REDACTED] zł/QALY), natomiast w przypadku porównania ze schematem DVd wartość ICUR [REDACTED] zł/QALY).

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, gdyż obecnie obowiązująca w ramach programu B.54 realna efektywna cena produktu Kyprolis (proponowana również w ramach RSS w niniejszym wskazaniu) jest istotnie niższa od urzędowej ceny uwzględnionej w omawianym wariantcie.

Analiza wrażliwości

Wyniki jednostronnej analizy wrażliwości były czułe na [REDACTED] (zmiana od - [REDACTED]% do [REDACTED]%), natomiast w pozostałych wariantach nie przekraczała [REDACTED] %.

W analizie scenariuszy [REDACTED]

(od % w porównaniu z Kd do % w porównaniu z DVd). Zmianę ok % zaobserwowano również w scenariuszach jako dopasowanie do wszystkich krzywych Kaplana-Meier'a z rejestru RMG.

Wartości ICUR uzyskane w analizie probabilistycznej na podstawie 10 000 powtórzeń modelu nie odbiegały znacząco od wartości wyznaczonych w deterministycznej analizie podstawowej. Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (176 tys. zł), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności schematu KdD względem poszczególnych komparatorów wynosi od % do %. W wieloramiennym porównaniu wszystkich rozpatrywanych interwencji, schemat KdD jest strategią kosztowo efektywną z prawdopodobieństwem %.

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że leczenie skojarzone karfilzomibem, daratumumabem i deksametazonem jest interwencją bardziej skuteczną i od aktualnie stosowanych w programie lekowym w 2.-4. linii leczenia chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS znajduje się lekowych w Polsce (176 tys. zł/QALY) dla porównania ze schematem DVd (zł/QALY) oraz względem schematów Kd i PVd

(odpowiednio . zł/QALY i zł/QALY).

Zastąpienie każdego z opcjonalnych schematów wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci zyskanych QALY (od 1,15 QALY względem DVd do 1,29 QALY względem Kd), płatnika publicznego w wysokości od zł w porównaniu z DVD do zł w porównaniu z Kd (wariant z uwzględnieniem RSS).

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

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania karfilzomibu (produkt leczniczy Kyprolis) w skojarzeniu z daratumumabem oraz deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (rrMM, z ang. *relapsed or refractory Multiple Myeloma*) 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 GTIN: 05909991298463),
- Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka zawierająca 30 mg substancji czynnej (kod GTIN: 05909991298470),
- Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka zawierająca 60 mg substancji czynnej (kod GTIN: 05909991256388),

we wskazaniu zgodnym z wnioskowanymi zmianami zapisu programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”. Szczegółowy zapis proponowanego rozszerzonego programu lekowego zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Kyprolis 2023*).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Kyprolis 2023*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

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

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

2.1 Populacja

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

- zastosowanie co najmniej jednego i nie więcej niż trzech poprzedzających protokołów leczenia,
- stan sprawności według skali ECOG 0-2,
- LVEF \geq 40%.

Poza głównymi kryteriami, warunkiem koniecznym jest również brak wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzomibem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia. Określono również kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie pacjenta do programu ze względu na bezpieczeństwo. Należą do nich m. in. nadwrażliwość na stosowane w programie preparaty leków oraz określone choroby serca. Do programu nie będą też włączane kobiety w ciąży oraz karmiące piersią. Leczenie produktem Kyprolis będzie kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności terapii. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia karfilzomibem w ramach programu lekowego przedstawiono w projekcie programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового”, przedstawionego w analizie problemu decyzyjnego (zob. *APD Kyprolis 2023*).

Populacja rozważana w analizie jest zasadniczo zgodna z populacją włączoną do randomizowanego badania klinicznego III fazy *CANDOR*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym. Główną publikacją dla badania *CANDOR* jest publikacja *Dimopoulos 2020*, której szczegółowy opis został przedstawiony w ramach analizy efektywności klinicznej (*AKL Kyprolis 2023*).

2.2 Oceniana interwencja

Karfilzomib jest inhibitorem proteasomów z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych. Inhibitory proteasomów to leki blokujące działanie proteasomów, kompleksów komórkowych rozkładających białka. Wykazują działanie przeciwnowotworowe poprzez inhibicję proteasomu, zapobiegającą degradacji czynników proapoptotycznych, takich jak na przykład białko p53, umożliwiając tym samym aktywację zaprogramowanej śmierci komórkowej w komórkach nowotworu. Dotychczas trzy substancje czynne z tej grupy leków zostały zarejestrowane we wskazaniach onkologicznych i są regularnie stosowane w praktyce klinicznej: bortezomib, karfilzomib oraz iksazomib (*Ambrosio 2023, Giannopoulos 2023*).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Kyprolis 2023*), lek Kyprolis może być stosowany w leczeniu dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytozy, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden inny schemat leczenia. Według warunków rejestracji na rynku europejskim dopuszczane jest stosowanie karfilzomibu w następujących schematach:

- w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (schemat KdD),
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd),
- w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd).

Przedmiotem analizy jest ocena terapii z udziałem karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (schemat KdD). Przyjęto, że przebieg terapii obejmuje leczenie ciągłe do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności.

Lek Kyprolis w ramach schematu KdD może być podawany w dwóch wariantach dawkowania. Schemat uwzględniony w *ChPL Kyprolis* (KdD56) zakłada podawanie karfilzomibu dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 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 podawany jest w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² p.c. (dawka maksymalna wynosi 44 mg) w 1. i 2. dniu cyklu 1. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m² p.c. (dawka maksymalna 123 mg) w 8. dniu cyklu 1. (*APD Kyprolis 2023, ChPL Kyprolis*).

W badaniach *ARROW* (badanie dla schematu Kd) i *EQUULEUS* (badanie dla schematu KdD) zastosowano schematy leczenia karfilzomibem w dawce 20/70 mg/m² (schemat KdD70), który został dopuszczony przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, z ang. *U.S. Food and Drug Administration*). W schemacie tym Kyprolis podawany jest dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 min raz w tygodniu przez okres

3 tygodni (dzień 1., 8. i 15.), po czym następuje 13-dniowy okres bez leczenia (od 16. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni uważany jest za jeden cykl leczenia. Początkowo karfilzomib podawany jest w dawce indukującej wynoszącej 20 mg/m² p.c. Jeżeli lek jest dobrze tolerowany, dawka zostaje zwiększona do 70 mg/m² w 8. dniu cyklu (*FDA Kyprolis*). W badaniu *ARROW* mediana czasu leczenia schematem Kd70 wynosiła 38 tygodni, natomiast w schemacie Kd27 mediana wynosiła 39,1 tygodni. Profil bezpieczeństwa w przypadku obu schematów był podobny. W badaniu *EQUULEUS* dla schematu KdD70 mediana czasu leczenia wynosiła 66 tygodni, natomiast w badaniu *CANDOR* (schemat KdD56) wynosiła 58 tygodni. Poważne zdarzenia niepożądane w schemacie KdD70 raportowano u 48% pacjentów, a leczenie przerwano u 19% pacjentów. Z kolei w badaniu *CANDOR* dla schematu KdD56 zdarzenia niepożądane odnotowano u 56% pacjentów, a trwałe przerwanie leczenia było konieczne u 21% pacjentów.

W analizie podstawowej przyjęto, że schemat KdD70 będzie stosowany u wszystkich pacjentów. Uzasadnione jest to obecnymi warunkami stosowania schematu Kd w ramach programu lekowego, w którym uwzględniono schemat dawkowania karfilzomibu 20/70 mg/m² p.c. jako jedyny dostępny. Schemat KdD56 uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

2.3 Komparatory

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

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że dobór terapii drugiej (i kolejnych linii) u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym powinien być zindywidualizowany, zależny przede wszystkim od rodzaju wcześniej stosowanego leczenia oraz jego efektywności. Zaleca się przede wszystkim schematy trójlekowe oparte na nowych technologiach lekowych: inhibitorach proteasomów, lekach immunomodulujących czy przeciwciałach monoklonalnych. Mniej zalecane, choć również możliwe do rozważenia są schematy dwulekowe oparte na podobnych technologiach lekowych, a w dalszych liniach także monoterapia daratumumabem. Należy zwrócić uwagę, że wg m. in. Polskich wytycznych PTOK (Polskie Towarzystwo

Onkologii Klinicznej) schematy terapii trój- i dwulekowych **należy zastosować na jak najwcześniejszym etapie**, by w pełni wykorzystać ich potencjał, a inne leki stosować dopiero na dalszych etapach leczenia.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi w 2021 r. przez *International Myeloma Working Group* schemat skojarzony karfilzomib + daratumumab + deksametazon należy stosować u chorych w przypadku pierwszej wznowy/progresji i z występującą opornością na lenalidomid, a także w trzeciej i dalszych liniach leczenia. Podobne rekomendacje wydali eksperci z *European Hematology Association* i *European Society for Medical Oncology* w zaleceniach z 2021 r. Najnowsze wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z października 2022 r. wskazują schemat KdD jako opcję preferowaną u chorych leczonych wcześniej 1-3 liniami terapii z występującą opornością na lenalidomid lub bortezomib. W związku z powyższym, kierując się zapisami wnioskowanego programu lekowego oraz wytycznymi praktyki klinicznej, należy przyjąć, że leczenie ocenianym schematem będzie możliwe począwszy od drugiej linii leczenia, przede wszystkim u pacjentów z występującą opornością na lenalidomid. Obecnie stosowane i refundowane schematy w Polsce również przeważnie dotyczą chorych po leczeniu tą substancją i/lub z wykształconą opornością na to leczenie. Należą do nich: DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon), Rd (lenalidomid + deksametazon), Kd (karfilzomib + deksametazon), KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon), PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon), Pd (pomalidomid + deksametazon), IRd (iksazomib + lenalidomid + deksametazon), DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon) oraz EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon). Ponadto, w związku ze zmianami obowiązującymi w programie lekowym, od 1 stycznia 2023 r. pacjenci wcześniej nieleczeni i kwalifikujący się do autoHSCT mogą otrzymywać leczenie schematem DVTd (daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon).

Na chwilę obecną brak jest badań porównujących bezpośrednio większość wskazanych schematów ze schematem KdD, na co wskazują wyniki wykonanego przeglądu systematycznego (*AKL Kyprolis 2023*). Dane pochodzące z badań pierwotnych porównujących różne schematy leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego pozwalają na utworzenie dwóch odrębnych sieci porównania pośredniego. Jedną z nich jest skupiona wokół skojarzenia lenalidomidu z deksametazonem (Rd), natomiast centrum drugiej sieci stanowi skojarzenie bortezomibu z deksametazonem (Vd). Istotnymi czynnikami wpływającymi na ocenę skuteczności terapii szpiczaka plazmocytowego są różnice w charakterystykach pacjentów i definicjach punktów końcowych, takie jak wiek pacjentów, ich stan sprawności (wyrażony w skali ECOG), choroby współistniejące, liczba wcześniej zastosowanych linii leczenia, stwierdzona oporność inhibitory proteasomu lub leki immunomodulujące, ryzyko cytogenetyczne, zaawansowanie kliniczne choroby, obecność choroby pozaszpikowej oraz ocena przeżycia bez progresji lub czasu

do progresji. Dodatkowo należy uwzględnić różnice w metodyce prób klinicznych, możliwość przejścia pacjentów między ramionami badania (ang. *cross-over*) czy obecność zaślepienia (Cope 2020, Davies 2022).

Mając na uwadze powyżej omówione ograniczenia, w ramach wykonanej analizy klinicznej podjęto próbę porównania ocenianego schematu KdD z wszystkimi najczęściej wymienionymi schematami leczenia, które są dostępne dla pacjentów w Polsce w ramach programu lekowego, a zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej i/lub opiniami ekspertów klinicznych stanowią rzeczywistą praktykę kliniczną w rozważanej populacji. **W efekcie, jako podstawowe komparatory wybrano schematy Kd, PVd i DVd, które uwzględniono również w niniejszej analizie ekonomicznej.** Szczegółowy opis doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego dla wnioskowanego wskazania (APD Kyporlis 2023).

2.4 Efekty zdrowotne

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

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

Modelowanie efektów zdrowotnych oparto o rzeczywiste dane RWE (ang. *real world evidence*) z czeskiego rejestru RMG (*Registry of Monoclonal Gammopathies*). Dane dotyczące efektywności klinicznej zarówno dla wnioskowanej interwencji i głównego komparatora (Kd) pochodziły z porównania *head-to-head* przeprowadzonego w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy dla schematu KdD (CANDOR, publikacja główna: Dimopoulos 2020). Jako że nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio schemat KdD ze schematami DVd i PVd, wykorzystano dostarczone przez Wnioskodawcę zaktualizowane opracowania obejmujące porównania pośrednie metodą MAIC w oparciu o badania RCT dostępne dla tych schematów (publikacja Weisel 2022 oraz doniesienie konferencyjne Chari 2021, a także materiały dostarczonego przez Zleceniodawcę [REDACTED]). Dane dotyczące efektywności klinicznej schematów DVd i PVd pochodziły kolejno z badań CASTOR i OPTIMISMM, w których wymienione schematy porównano ze schematem Vd (terapia skojarzona bortezomibem z deksa-

metazonem). Dla schematu DVD odnaleziono również badanie RCT *LEPUS*, jednakże dotyczyło ono populacji chińskich pacjentów o mniejszej liczebności, dlatego nie zostało ono wykorzystane w porównaniu pośrednim. Dodatkowo wykorzystano dane o efektywności klinicznej z badania *ENDEAVOR* porównującego bezpośrednio schematy Kd i Vd.

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

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

Aktualnie produkt leczniczy Kyprolis (karfilzomib) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” stanowiącego załącznik B.54 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*MZ 20/02/2023*). Wskazanie, w ramach którego jest on refundowany obejmuje zastosowanie leku Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd), a także w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. Rozważany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją leku Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (schemat KdD) w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” we wskazaniu leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.

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 20/02/2023*).

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. a 10 mg	674,33 zł	728,28 zł	764,69 zł	764,69 zł	
Kyprolis, 1 fiol. a 30 mg	2 023,00 zł	2 184,84 zł	2 294,08 zł	2 294,07 zł	bezpłatny
Kyprolis, 1 fiol. a 60 mg	4 046,00 zł	4 369,68 zł	4 588,16 zł	4 588,14 zł	

Kyprolis (karfilzomib)

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

W kolejnej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki refundacji, zgodne z informacjami dostarczo-
nymi przez Wnioskodawcę.

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

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe		
	Karfilzomib	Karfilzomib	Karfilzomib
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 ¹⁾	674,33 zł	2 023,00 zł	4 046,00 zł
Urzędowa cena zbytu ²⁾	728,28 zł	2 184,84 zł	4 369,68 zł
Cena hurtowa ³⁾	764,69 zł	2 294,08 zł	4 588,16 zł
Grupa limitowa	Wspólna grupa limitowa „1187.0, Karfilzomib”		
Schemat KdD56			
PDD ⁴⁾	Cykl 1: 17,6 mg Cykl 2+: 22,4 mg	Cykl 1: 17,6 mg Cykl 2+: 22,4 mg	Cykl 1: 17,6 mg Cykl 2+: 22,4 mg
Liczba PDD w opakowaniu	Cykl 1: 0,57 Cykl 2+: 0,45	Cykl 1: 1,70 Cykl 2+: 1,34	Cykl 1: 3,40 Cykl 2+: 2,67
Cena hurtowa / PDD	Cykl 1: █████ zł Cykl 2+: █████ zł	Cykl 1: █████ zł Cykl 2+: █████ zł	Cykl 1: █████ zł Cykl 2+: █████ zł
Poziom odpłatności	Bezpłatny	Bezpłatny	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii ⁵⁾	Cykl 1: █████ zł Cykl 2+: █████ zł	Cykl 1: █████ zł Cykl 2+: █████ zł	Cykl 1: █████ zł Cykl 2+: █████ zł
Schemat KdD70			
PDD ⁴⁾	Cykl 1: 10,7 mg Cykl 2+: 14,0 mg	Cykl 1: 10,7 mg Cykl 2+: 14,0 mg	Cykl 1: 10,7 mg Cykl 2+: 14,0 mg
Liczba PDD w opakowaniu	Cykl 1: 0,94 Cykl 2+: 0,71	Cykl 1: 2,81 Cykl 2+: 2,14	Cykl 1: 5,61 Cykl 2+: 4,28
Cena hurtowa / PDD	Cykl 1: █████ zł Cykl 2+: █████ zł	Cykl 1: █████ zł Cykl 2+: █████ zł	Cykl 1: █████ zł Cykl 2+: █████ zł
Poziom odpłatności	Bezpłatny	Bezpłatny	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii ⁵⁾	Cykl 1: █████ zł	Cykl 1: █████ zł	Cykl 1: █████ zł

Kyprolis (karfilzomib)

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

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe		
	Cykl 2+: █████ zł	Cykl 2+: █████ zł	Cykl 2+: █████ zł
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	Dotyczy prezentacji Kyprolis, 1 fiol. á 10 mg	Dotyczy prezentacji Kyprolis, 1 fiol. á 30 mg	Dotyczy prezentacji Kyprolis, 1 fiol. á 60 mg
	Amgen Sp. z o.o., zobowiązuje się do zapewnienia, że świadczeniodawca o którym mowa w art. 9 ustawy ██████████	Amgen Sp. z o.o., zobowiązuje się do zapewnienia, że świadczeniodawca o którym mowa w art. 9 ustawy ██████████	Amgen Sp. z o.o., zobowiązuje się do zapewnienia, że świadczeniodawca o którym mowa w art. 9 ustawy ██████████

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

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

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

⁴⁾ W oparciu o średnią powierzchnię ciała pacjenta równą 1,87 m² oraz schemat dawkowania zgodny z proponowanym programem lekowym.

⁵⁾ Według ceny zbytu netto

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 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

4.1 Metodyka

4.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań

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

Kryteria wyłączenia badań

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

4.1.2 Cel

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

4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 21 marca 2023 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Pubmed* oraz *Cochrane Library*.

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

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Kyprolis – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	„multiple myeloma” OR „MM”	80 120
2	Kyprolis OR carfilzomib	1 424
3	#1 AND #2	1 077
4	“economic review” OR “cost effectiveness” OR “cost-effectiveness” OR “pharmacoeconomic” OR “cost minimization” OR “cost-minimization” OR “cost utility” OR “cma” OR “cea” OR “cua” OR “economic” OR “cost” OR “costs” OR “economic evaluation”	1 090 335
5	#3 AND #4	48
Data wyszukiwania: 21.03.2023		

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

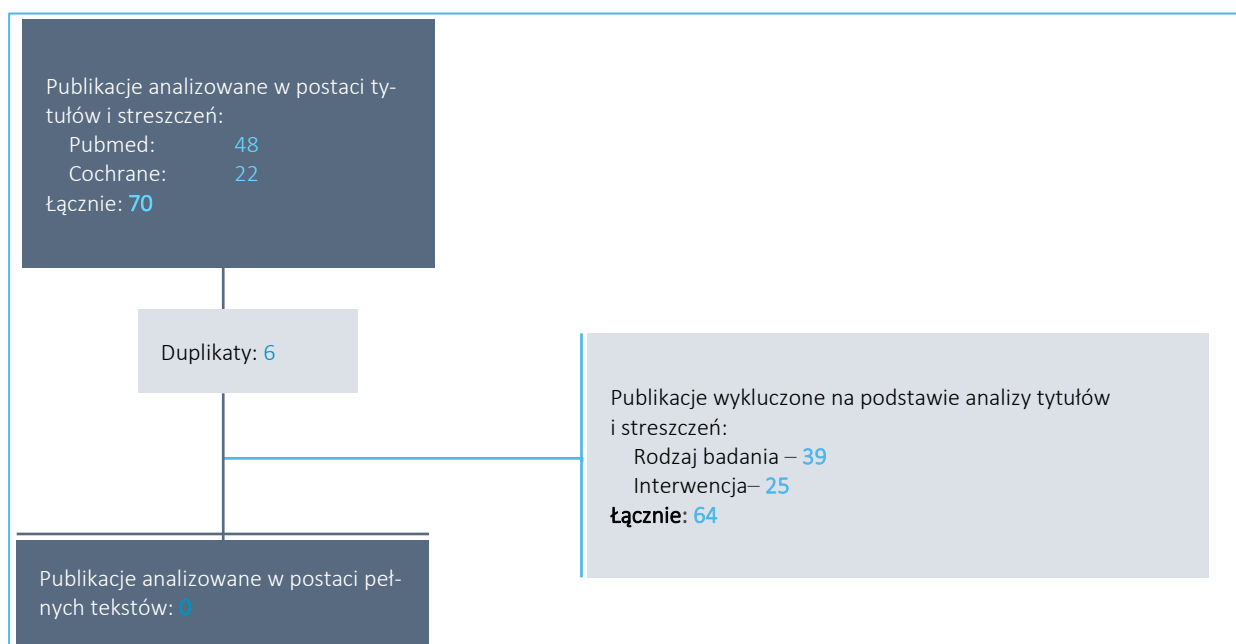
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	‘multiple myeloma’ OR ‘MM’	110 558
2	Kyprolis OR carfilzomib	514
3	#1 AND #2	484
4	‘economic review’ OR ‘cost effectiveness’ OR ‘cost-effectiveness’ OR ‘pharmacoeconomic’ OR ‘cost minimization’ OR ‘cost-minimization’ OR ‘cost utility’ OR ‘cma’ OR ‘cea’ OR ‘cua’ OR ‘economic’ OR ‘cost’ OR ‘costs’ OR ‘economic evaluation’	99 492
5	#3 AND #4	22
Data wyszukiwania: 21.03.2023		

4.2.1 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie **70 publikacji**. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

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

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



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 0 pełnych publikacji, spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu.

4.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

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

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Kyprolis w leczeniu chorych na opornego bądź nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Kyprolis 2023*):

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

W ramach przeglądu zasobów internetowych powyższych agencji nie odnaleziono dokumentów zawierających opis oceny farmakoekonomicznej leku Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (schemat KdD) w rozważanym wskazaniu.

Agencja NCPE zarekomendowała przeprowadzenie pełnej oceny efektywności kosztowej i klinicznej w porównaniu z obecnie stosowanymi terapiami, natomiast *All Wales Medicines Strategy Group* wstrzymała wydanie opinii do czasu przeprowadzenia oceny przez agencję NICE.

5 Metodyka analizy ekonomicznej

5.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Kyprolis 2023*),
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem oraz deksametazonem oraz technologii opcjonalnych (*AKL Kyprolis 2023*).

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

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów oraz innych wartości (m. in. stopy dyskontowania), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analiz HTA w Polsce. Oryginalny model uzupełniono dodatkowo o komparator PVd. Ponadto założenia modelu zweryfikowano w oparciu o wyniki przeglądu użyteczności stanów zdrowia. (zob. Rozdział 8.1, str. 49).

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

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

- wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie

urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 08/01/2021).

5.2 Technika analityczna

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

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

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiąganych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY). Przeprowadzenie CUA jest uzasadnione istotnymi różnicami w skuteczności klinicznej KdD i komparatorów, wykazanymi w badaniu *CANDOR* (vs Kd) i analizach MAIC (vs Dvd i Pvd).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego Kyprolis, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 175 926 zł.

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

5.3 Perspektywa analizy

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

Uznano jednocześnie, że z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjenta w trakcie terapii szpiczaka plazmocytoowego (np. kosztów deksametazonu, zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika), przyjęta perspektywa jest równoważna perspektywie wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. Niemniej jednak w załączonym modelu ekonomicznym w formacie MS Excel istnieje możliwość wyboru perspektywy łącznej (zakładka „Settings”).

5.4 Horyzont czasowy

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 40 lat od rozpoczęcia leczenia. W badaniu *CANDOR* mediana wieku wynosiła 64 lata, przy czym znaczący odsetek pacjentów był w wieku między 40 a 50 lat. Dodatkowo, obecnie również w warunkach polskich istnieje możliwość sekwencyjnego zastosowania wielu skutecznych refundowanych terapii szpiczaka plazmocytoowego, co może istotnie wydłużyć faktyczne przeżycie pacjentów. Dlatego aby uwzględnić istotne różnice między porównywanymi schematami w całej populacji chorych na szpiczaka plazmocytoowego wydaje się zasadne przyjęcie w analizie dłuższego horyzontu czasowego. Wpływ krótszego oraz dłuższego horyzontu czasowego zbadano w przeprowadzonej analizie wrażliwości.

5.5 Długość cyklu modelu

40-letni horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 28 dni. Długość cyklu modelu pokrywa się z długością pojedynczych cykli leczenia schematami KdD i Kd zdefiniowanymi w ramach opisu programu lekowego (Załącznik 17.2, *MZ 20/02/2023*).

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

5.6 Dyskontowanie

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

6 Struktura modelu ekonomicznego

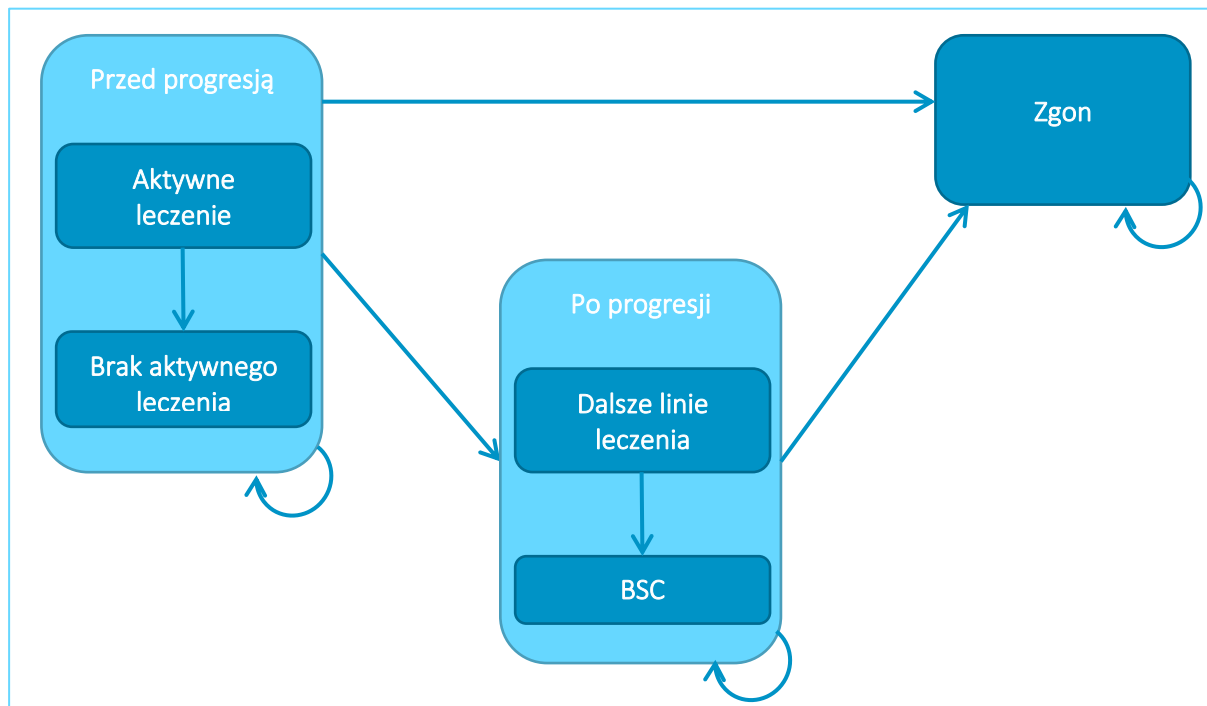
Model farmakoekonomiczny poddany adaptacji na potrzeby wniosku refundacyjnego dla leku Kyprolis został przygotowany w skoroszybie kalkulacyjnym Microsoft Excel 2019 z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic for Application (VBA) przez firmę Amgen. Wersja elektroniczna modelu globalnego została zaadaptowana przez autorów analizy do warunków specyficznych dla polskiego systemu ochrony zdrowia uwzględniała również modyfikacje. Model elektroniczny pozwalający na pełne odtworzenie obliczeń przedstawionych w niniejszym dokumencie został dołączony do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Na potrzeby analizy przyjęto strukturę modelu przeżycia podzielonego (ang. *Partitioned Survival Model*). Podejście to zastosowano ze względu na progresywny i przewlekły charakter rMM. W modelu zastosowano 4-tygodniowe cykle, zgodne z leczeniem schematem KdD raportowanym w badaniu *CANDOR*. W trakcie choroby pacjenci mogą przebywać lub przechodzić do trzech jednoznacznie określonych i wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia:

- Stan bez progresji (PF), w trakcie lub bez aktywnego leczenia,
- Po progresji (PP),
- Zgon.

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego.



Rozkład pacjentów między kolejnymi stanami szacowany jest przy wykorzystaniu parametrycznych funkcji przeżycia dopasowanych do danych o PFS i OS pochodzących z badania:

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

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

- w trakcie leczenia,
- brak aktywnego leczenia (przerwanie leczenia przed progresją choroby).

Podobnie w stanie po progresji choroby wyodrębniono dwa etapy: leczenie kolejnych linii oraz leczenia paliatywne BSC (ang. *Best Supportive Care*). W modelu dla uproszczenia nie rozróżniano etapów kolejnych linii leczenia, grupując stosowane w dalszych liniach substancje w jeden wspólny koszyk, którego koszt, zgodnie z udziałami poszczególnych terapii, naliczono po wystąpieniu progresji choroby (zob. Rozdział 9.6, str. 78).

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

7 Parametry kliniczne modelu

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

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji choroby lub śmierci pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od tego, które nastąpiło jako pierwsze,
- Czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, z ang. *Overall Survival*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu,
- Czas trwania leczenia (TTD, z ang. *Time to Treatment Discontinuation*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące porównawczej efektywności klinicznej schematów KdD ora Kd pochodziły z badania klinicznego z randomizacją III fazy. W celu porównania schematu KdD z innymi schematami leczenia, które mogły by zostać przez niego zastąpione w polskiej praktyce klinicznej (DvD i PvD), wykorzystano częściowo opublikowane wyniki porównania pośredniego metodą MAIC.

Dzięki bezpośredniemu porównaniu w ramach badania *CANDOR* obu uwzględnionych w analizie strategii leczenia, efektywność kliniczną wyznaczono bez konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego, co zwiększa wiarygodność wyników analizy.

W związku z dostępnością danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) w Czechach (rejestr RMG - *Registry of Monoclonal Gammopathies*), które obrazują przebieg leczenia chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w systemie ochrony zdrowia w kraju o charakterystyce zbliżonej do Polski, w podstawowym wariancie analizy ekonomicznej oprócz wspomnianych wyżej wyników porównawczej oceny klinicznej uwzględniono także korekty podstawowych punktów końcowych w postaci krzywych parametrycznych) uwzględnionych w modelu ekonomicznym, tj. PFS, OS oraz czasu leczenia. Tym sposobem, zachowując względną efektywność kliniczną między porównywanymi terapiami, uzyskano bardziej realistyczne wyniki analizy ekonomicznej niż w przypadku oparcia się w całości na wynikach pochodzących z rejestracyjnych badań klinicznych.

Szczegóły dotyczące badania *CANDOR* oraz pełny opis analizy efektywności oraz bezpieczeństwa obu terapii przedstawiono w analizie klinicznej *AKL Kyprolis 2023*. W kolejnych podrozdziałach omówiono wyniki kliniczne będące jednocześnie danymi wejściowymi modelu ekonomicznego.

7.1 Charakterystyka populacji docelowej

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

Tabela 5. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (badanie *CANDOR*).

Charakterystyka	Wartość
Średni wiek	63,36 (SE: 0,46) lat
Odsetek mężczyzn	57,51% (SE: 2%)
Masa ciała	76,84 (SE: 0,78) kg
Powierzchnia ciała	1,87 (SE: 0,01) m ²

Powyższe parametry wykorzystano m.in. w obliczeniach dot. zużycia leków wchodzących w skład uwzględnionych schematów leczenia.

7.2 Analiza przeżycia

Na potrzeby bieżącej analizy wykorzystano rzeczywiste dane RWE z czeskiego rejestru *Registry of Monoclonal Gammopathies*. Dane te zostały zaadaptowane w analizach ekonomicznych przeprowadzonych dla rozważanego schematu KdD w innych krajach środkowoeuropejskich, m.in. Czech, Słowacji i Słowenii. Rejestr RMG utworzono w 2007 rok na potrzeby gromadzenia danych na temat gammopatii mono-

klonalnych, po czym rozszerzono go o nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocyto-
wym. Źródła dla rejestru stanowiło 19 ośrodków na terenie Czech, które zajmują się leczeniem około
80% przypadków zachorowań w tym kraju. Pochodzące z rejestru RMG i wykorzystane w analizie dane
obejmują leczenie pacjentów schematem Vd (N = 515) w drugiej (2L, n = 410), trzeciej (3L, n = 78) oraz
czwartej (4L, n = 27) linii leczenia. Mediana czasu leczenia wynosiła kolejno 5,7 miesiąca w 2L, 4,5 mie-
siąca w 3L oraz 3,0 miesiąca w 4L (*Amgen 2016*).

Do krzywych Kaplana-Meiera z rejestru RMG dla oceny PFS, OS oraz czasu leczenia dopasowano modele
parametryczne: Weibulla, Gompertz'a, wykładniczy, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma.
Na podstawie kryterium informacyjnego Akaike [AIC], wizualnej inspekcji dopasowania krzywych do da-
nych z rejestru oraz oceny wiarygodności prognoz długoterminowych wybrano najlepiej dopasowane
i jednocześnie wiarygodne modele, które wykorzystano w analizie podstawowej. Następnie wykorzysta-
jąc wyniki (hazardy względne dla PFS, OS oraz TTD) badania *ENDEAVOR* (Kd vs Vd) oraz badania *CANDOR*
odtworzono krzywe parametryczne dla schematów Kd i KdD. W ten sposób uzyskano odpowiednie
krzywe PFS, OS i czasu leczenia oddające spodziewaną rzeczywistą efektywność rozważanych interwen-
cji, w przeciwieństwie do obserwowanej w idealnych warunkach badania klinicznego, tj. zmniejszenie
obserwowanych efektów klinicznych.

W oparciu o możliwości porównania pośredniego przedstawione w analizie klinicznej (*AKL Kyprolis 2023*)
jako komparatory w analizie ekonomicznej uwzględniono również schematy DVd i PVd. Na chwilę
obecną nie istnieją badania RCT dotyczące efektywności klinicznej i bezpieczeństwa, które porównywa-
łyby bezpośrednio (*head-to-head*) powyższe schematy ze schematem KdD.

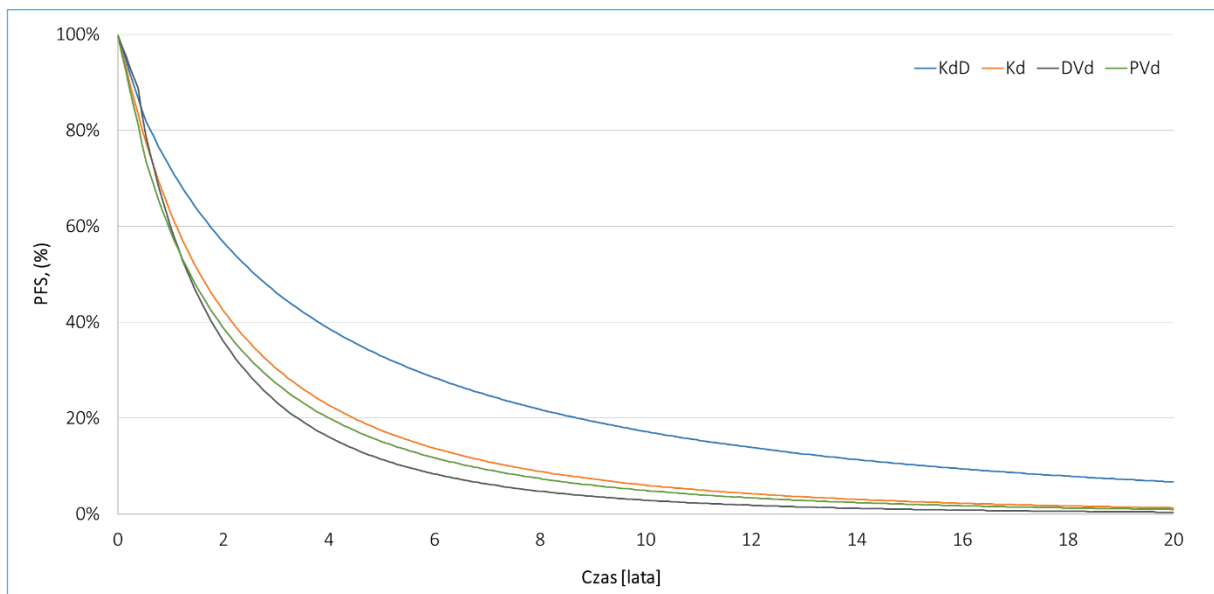
Biorąc pod uwagę brak możliwości wykonania poprawnego porównania pośredniego metodą NMA
(ang.: *Network Meta-Analysis*) jako alternatywną metodę porównania pośredniego wykorzystano me-
todę MAIC (ang.: *Matching-Adjusted Indirect Comparison*). Metoda MAIC szacuje względną efektywność
między badaniami wykorzystując informacje pochodzące ze zgodnych badań oraz w przeciwieństwie do
analizy NMA, uwzględnia różnice między populacjami w badaniach. Do analizy metodą MAIC wykorzy-
stano badania *CANDOR*, *CASTOR* i *OPTIMISMM*. Należy zaznaczyć, że dane dotyczące OS z badania *CAN-
DOR* uwzględnione w porównaniu MAIC nie były dojrzałe (punkt odcięcia danych: czerwiec 2021), dla-
tego uzyskane wyniki obarczone są pewną niepewnością. Dodatkowo przeprowadzona analiza MAIC
porównująca schematy KdD i PVd ograniczona była do populacji pacjentów wcześniej leczonych sche-
matami opartymi na lenalidomidzie, przez co może w pełni nie odzwierciedlać relacji między obydwo-
ma schematami w powyższej analizie (*AKL Kyprolis 2023*).

Modelowanie przeżycia na podstawie danych z badania *CANDOR* wykorzystano w ramach analizy wrażliwości (zob. Załącznik 17.7).

7.2.1 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)

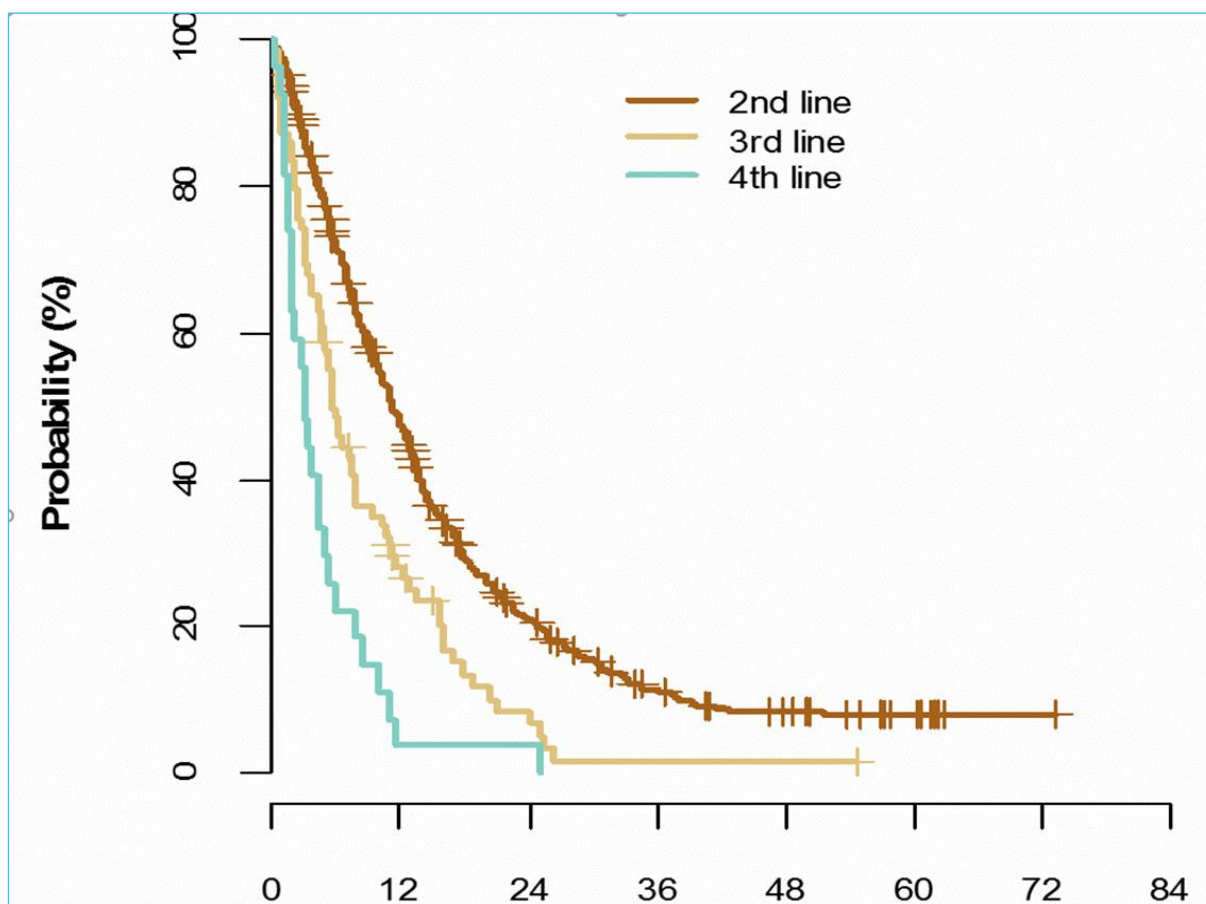
Na kolejnym wykresie przedstawiono zestawienie modelowanych krzywych PFS dla wszystkich porównywanych interwencji, przyjęte w podstawowym wariantcie analizy ekonomicznej.

Wykres 3. Krzywe parametryczne PFS dla schematów KdD, Kd, DVd i PVd (RMG).



Przedstawione powyżej krzywe czasu wolnego od progresji choroby uzyskano wykorzystując m.in. dane z rejestru RMG. W rejestrze odnotowywane są dane dotyczące leczenia pacjentów schematem Vd (N = 515) w drugiej (2L, n = 410), trzeciej (3L, n = 78) oraz czwartej (4L, n = 27) linii leczenia. Mediana PFS wynosiła kolejno 11,3 miesiąca w 2L, 5,7 miesiąca w 3L oraz 3,2 miesiąca w 4L (*Amgen 2016*). Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meier'a dotyczące PFS dla schematu Vd, w rozbiciu na poszczególne linie leczenia.

Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meier'a dla czasu wolnego od progresji choroby dla leczenia schematem Vd z wyszczególnieniem linii leczenia (RMG).



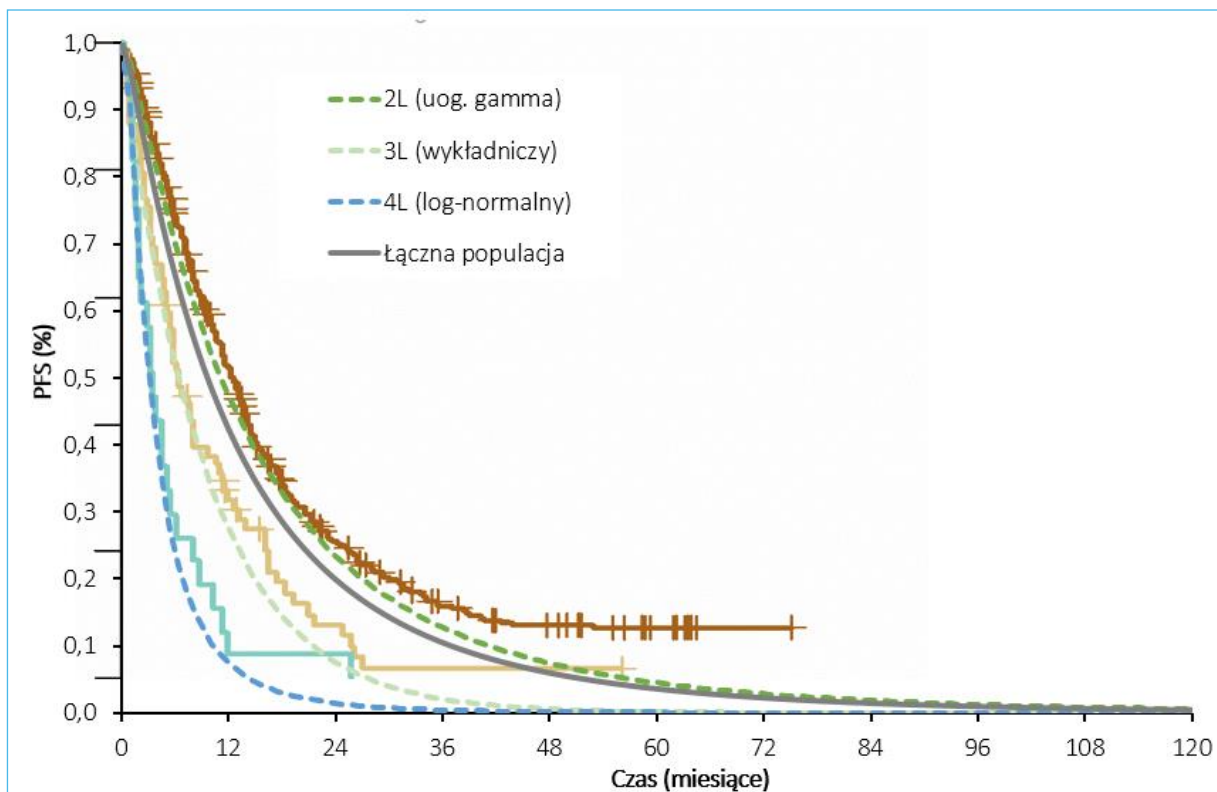
Autorzy modelu centralnego do danych pochodzących z rejestru dopasowali modele parametryczne: Weibull'a, Gompertz'a, wykładniczy, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma. Modele dopasowano odrębnie dla każdej z linii leczenia. Ocenę dopasowania według kryterium AIC przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 6. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do czasu wolnego od progresji choroby w schemacie Vd z rejestru RMG wg kryterium AIC.

Model parametryczny	2. linia	3. linia	4. linia
wykładniczy	1 213	240	79
Weibulla	1 215	242	80
Gompertz	1 207	241	81
log-logistyczny	1 186	243	77
log-normalny	1 208	243	77
uogólniony gamma	1 198	242	NA*

Najlepszym dopasowaniem do danych dla drugiej linii leczenia cechował się model uogólniony gamma, w trzeciej linii model wykładniczy, natomiast w czwartej linii – model log-normalny. Oszacowane modele parametryczne zważono względem liczby pacjentów leczonych na poszczególnych liniach w celu uzyskania krzywej czasu leczenia łącznie dla wszystkich pacjentów leczonych bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem. Dopasowanie modelu przedstawia wykres poniżej.

Wykres 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do PFS z rejestru RMG.



Następnie, na podstawie uzyskanej krzywej PFS dla wyjściowego schematu Vd, estymowano krzywą PFS dla schematu Kd, wykorzystując hazardy względne dla porównania Kd vs Vd, uzyskane w badaniu *ENDEAVOR* (porównanie schematu Kd i Vd wśród pacjentów otrzymujących 1-3 wcześniejsze linie leczenia). Ze względu na zróżnicowany przebieg obserwowanych krzywych PFS w badaniu *ENDEAVOR*, wartość HR(PFS) obliczono oddzielnie dla 2 okresów obserwacji, tj. [] w cyklach 1-2 oraz [] w pozostałych cyklach, uzyskując „składaną” krzywą PFS dla schematu Kd. Następnie w celu dostosowania efektu obserwowanego w badaniu *ENDEAVOR* do badania *CANDOR* wyznaczono HR(PFS) Kd (*CANDOR*) vs Kd (*ENDEAVOR*) = [] (95% CI: []; []), a uzyskany HR odniesiono do wcześniej uzyskanej krzywej PFS dla schematu Kd, dzięki czemu uzyskano finalną krzywą PFS dla schematu Kd, bezpośrednio wykorzystaną w modelu (patrz: Wykres 3).

Korzystając z danych z badania *CANDOR* ponownie oszacowano dwie wartości hazardów względnych dla PFS dla porównania KdD vs Kd – w zależności od okresu obserwacji, których wartości wyniosły [redacted] (95% CI: [redacted]-[redacted]) w cyklach 1-8 oraz [redacted] (95% CI: [redacted]-[redacted]) w pozostałych cyklach obserwacji. Analogicznie, powyższe wartości HR(PFS) wykorzystano do odtworzenia krzywej PFS dla schematu KdD. Dzięki zastosowaniu 2 wartości HR zamiast standardowo jednej dla całego okresu obserwacji, zwiększono dokładność odwzorowania odtwarzanych krzywych PFS dla schematów, najpierw Kd, a następnie KdD.

Do oszacowania PFS dla DVd wykorzystano HR zależny od czasu uzyskany w przeprowadzonym porównaniu MAIC (szczegółowy opis analizy MAIC przedstawiono w *AKL Kyprolis 2023*). Uzyskana metodą MAIC wartość HR(PFS) KdD vs DVd = [redacted] (95% CI: [redacted]; [redacted]) wskazuje na istotną przewagę schematu KdD. Podobnie, jak dla oszacowań dla schematów Kd i KdD, w celu odtworzenia krzywej PFS dla schematu DVd posłużono się bardziej precyzyjnymi hazardami względnymi dla dwóch przedziałów czasowych: do 24 tyg. i powyżej 24 tyg. obserwacji. W poniższej tabeli zestawiono uzyskane przyjęte wartości HR dla porównania KdD vs DVd.

Tabela 7. Wyniki HR uzyskanych w analizie MAIC dla PFS – KdD vs DVd.

Czas	Średnie HR (95% CI)	
	KdD vs DVd (nieskorygowane*)	KdD vs DVd (skorygowane*)
Wszystkie cykle	[redacted]	[redacted]
Tygodnie 1-24	[redacted]	[redacted]
Powyżej 24 tyg.	[redacted]	[redacted]

*względem wyjściowych różnic w wyjściowych populacjach badań dla schematu KdD (*CANDOR*) i DVd (*CASTOR*).

W analizie podstawowej do oszacowania PFS dla schematu DVd wykorzystano skorygowane HR zależne od czasu obserwacji: [redacted] dla pierwszych 6 cykli i [redacted] w kolejnych cyklach (patrz: Wykres 3).

Ocenę PFS dla schematu PVd wykonano analogicznie jak dla schematu DVd w oparciu o dostępną analizę MAIC: KdD vs PVd. W analizie tej oszacowano hazard względny zarówno dla całego okresu obserwacji, jak i w podziale na dwa przedziały czasowe: do i po 24 tygodniach. HR porównujący KdD vs PVd pokazuje wyższą korzyść dla zastosowania KdD (HR = [redacted]; 95% CI: [redacted]; [redacted]). Wszystkie obliczone wartości hazardów względnych, w tym skorygowane i nieskorygowane o różnice wyjściowe w charakterystykach populacji badań uwzględnionych w MAIC (*CANDOR* i *OPTIMISMM*) przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Wyniki HR analizy MAIC dla PFS – KdD vs PVd.

Czas	Średnie HR (95% CI)	
	KdD vs PVd (nieskorygowane)	KdD vs PVd (skorygowane)
Wszystkie cykle	██████████	██████████
Tydz. 1 – 24	██████████	██████████
Powyżej 24 tyg.	██████████	██████████

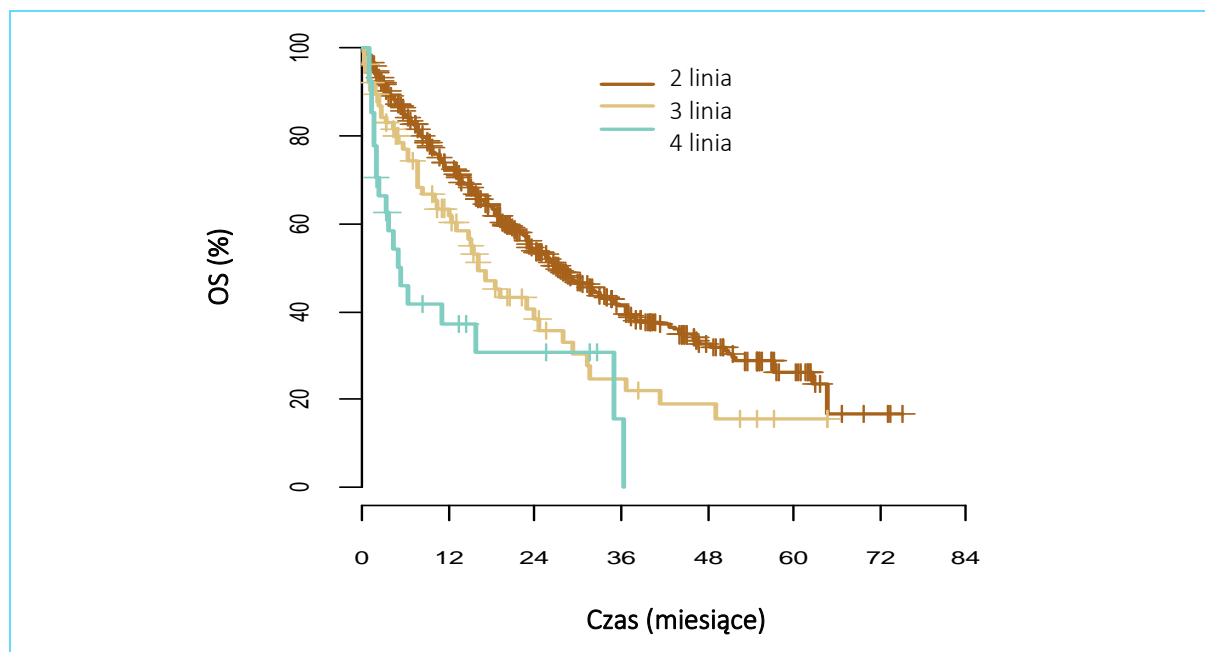
*względem wyjściowych różnic w wyjściowych populacjach badań dla schematu KdD (CANDOR) i PVd (OPTIMISMM).

W analizie podstawowej do odtworzenia krzywej PFS dla schematu PVd wykorzystano HRy zależne od czasu oraz wcześniej uzyskaną krzywą dla schematu KdD (patrz: Wykres 3).

7.2.2 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)

W celu zachowania spójności obliczeń, ocenę przeżycia całkowitego uwzględnionych schematów przeprowadzono podobnie jak w przypadku PFS w oparciu o wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej dla schematu Vd (z czeskiego rejestru RMG). Mediana OS dla Vd po pierwszej linii leczenia pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym wynosiła 27,3 miesiąca, po drugiej linii 16,2 miesiąca oraz 5,2 miesiąca po trzeciej linii. Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meier'a dla OS w schemacie Vd.

Wykres 6. Krzywe Kaplana-Meier'a dla OS w schemacie Vd (rejestr RMG).



Analogicznie do estymacji PFS, do danych z rejestru dopasowano modele parametryczne Weibulla, wykładniczy, Gompertz'a, log-logistyczny, log-normalny oraz uogólniony gamma.

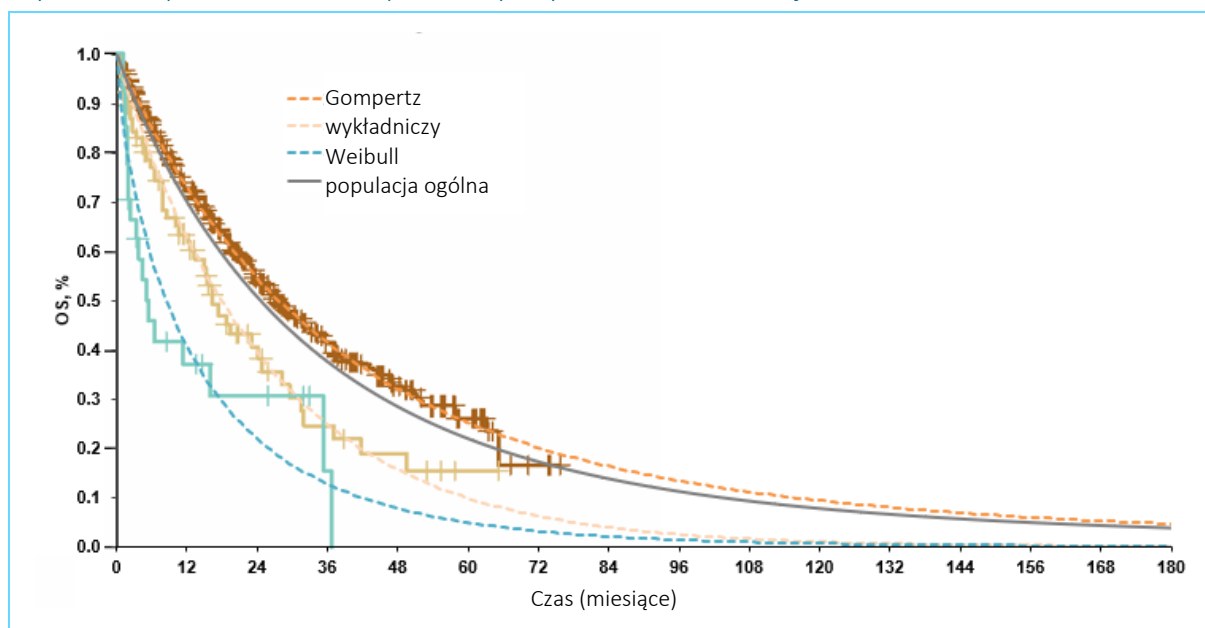
Ocenę dopasowania według kryterium AIC przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 9. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do czasu przeżycia całkowitego w schemacie Vd z rejestru RMG wg kryterium AIC.

Model parametryczny	2. linia	3. linia	4. linia
wykładniczy	1 079,80	218,19	91,22
Weibulla	1 080,84	218,78	90,43
Gompertz	1 080,39	218,32	89,14
log-logistyczny	1 083,47	219,37	87,20
log-normalny	1 094,64	220,14	85,63
uogólniony gamma	1 082,21	220,35	NA*

Jako najlepiej dopasowany w drugiej linii leczenia schematem Vd uznano model Gompertz'a, natomiast w trzeciej i czwartej linii odpowiednio modele wykładniczy i Weibulla. Następnie uzyskane krzywe parametryczne zważono liczbą pacjentów w każdej linii leczenia w celu uzyskania średniej krzywej dla leczenia rrMM. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meier'a przedstawiono poniżej.

Wykres 7. Dopasowanie modeli parametrycznych do OS dla Vd z rejestru RMG.



Na podstawie uzyskanej krzywej przeżycia całkowitego z rejestru RMG dla schematu Vd (łącznie cała populacja r/rMM) odtworzono krzywą OS dla schematu Kd z zastosowaniem HR(OS) Kd vs Vd z badania ENDEAVOR. Ponownie, wykorzystano wartości hazardów dla podzielonego okresu obserwacji zamiast standardowej wartości łącznej: HR(OS) = ■■■■ w pierwszych sześciu cyklach oraz HR(OS) = ■■■■ dla pozostałych cykli w modelu. Uzyskany model OS dla schematu Kd dostosowano następnie do danych

z badania *CANDOR* poprzez zastosowanie HR(OS) Kd (*CANDOR*) vs Kd (*ENDEAVOR*) = [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]; 1 [REDACTED]).

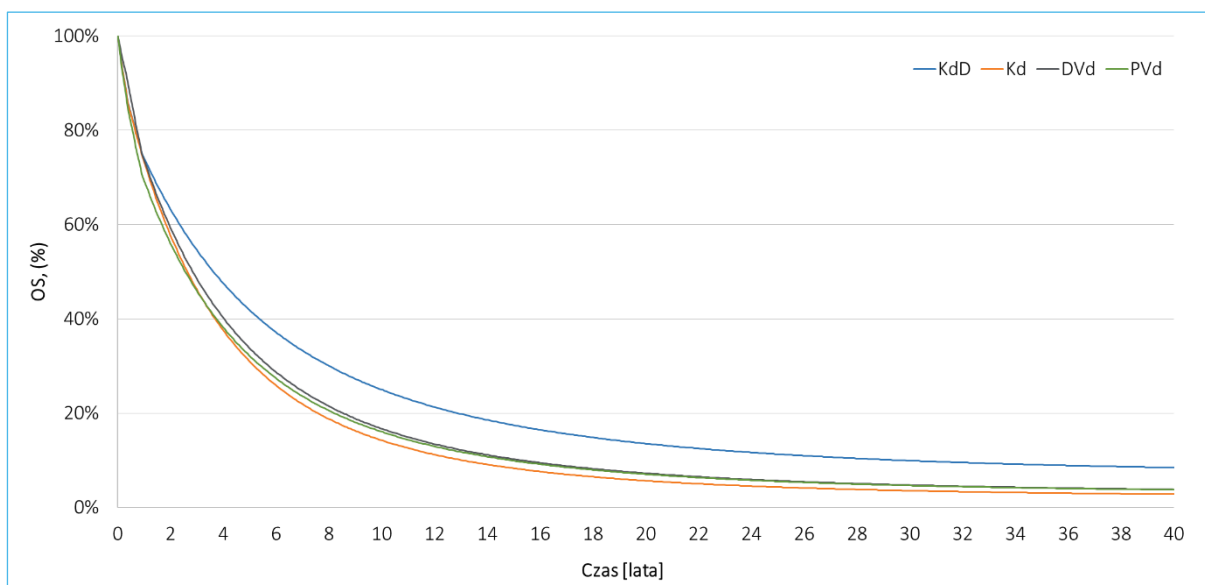
Na podstawie uzyskanej finalnej, skorygowanej o dane z rzeczywistej praktyki klinicznej krzywej OS dla schematu Kd oszacowano następnie czas przeżycia całkowitego dla schematu KdD. W tym celu, w pierwszej kolejności oszacowano HR(PFS) KdD vs Kd na podstawie danych z badania *CANDOR* pochodzących z ostatniej dostępnej analizy pośredniej (ang. *interim analysis*, data odcięcia danych: 14 czerwca 2021 r.). Dla cykli 1-13 zastosowano HR równy [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]; [REDACTED]), natomiast do pozostałych [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]; [REDACTED]).

Do oszacowania OS dla DVd wykorzystano HR zależny od czasu obserwacji uzyskany w przeprowadzonym porównaniu MAIC (szczegółowy opis analizy MAIC przedstawiono w *AKL Kyprolis 2023*). W pierwszych 24 tygodniach modelowania HR(OS) KdD vs DVd wynosił [REDACTED] (95% CI [REDACTED]; [REDACTED]), z kolei w pozostałym okresie modelowania przeżycia całkowitego wartość hazardu względnego wynosiła [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]; [REDACTED]).

Analogicznie przeprowadzono estymację OS dla schematu PVd, tj. do uzyskanej wcześniej krzywej dla schematu KdD przyłożono zależne od okresu obserwacji wartości hazardu względnego pochodzące z analizy MAIC. Dla cykli 1-6 zastosowano HR równy [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]; [REDACTED]), natomiast do pozostałych cykli HR = [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]; [REDACTED]).

Wykres poniżej obrazuje zestawienie czas przeżycia całkowitego uzyskany podczas estymacji dla porównywanych schematów.

Wykres 8. Modelowane krzywe OS dla porównywanych interwencji, skorygowane o dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (RMG).

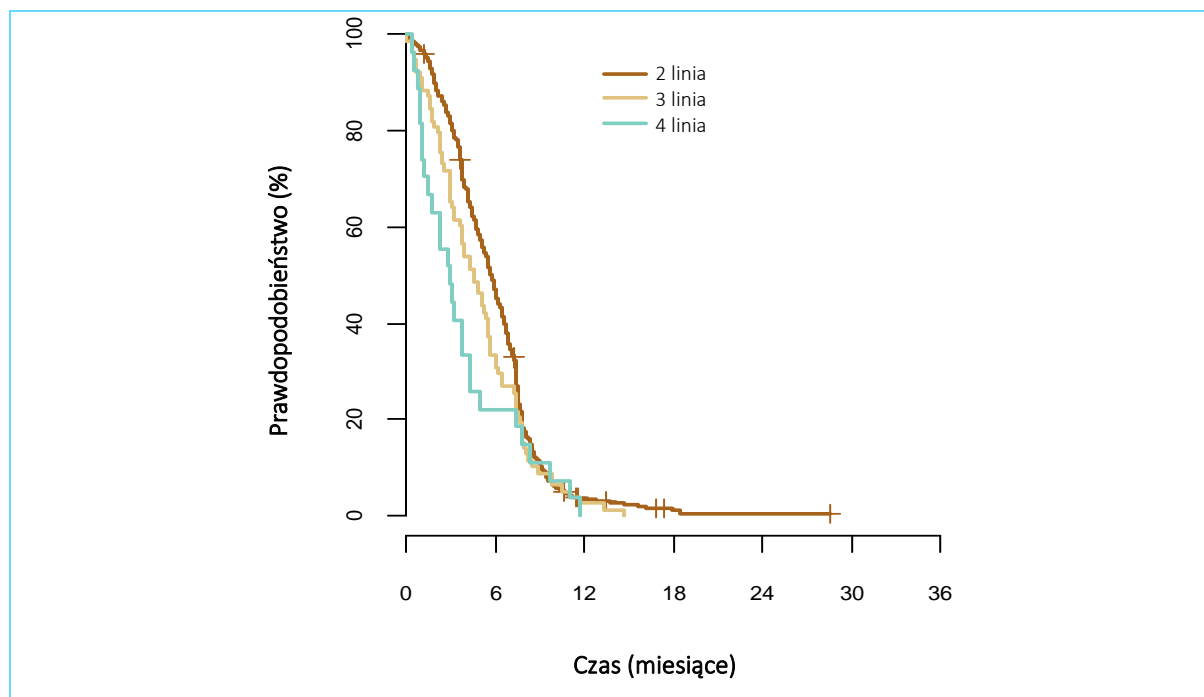


7.3 Czas trwania leczenia

Podobnie jak w przypadku oceny OS i PFS, oszacowanie długości leczenia poszczególnymi schematami również zostało oparte o wyniki obserwowane w czeskim rejestrze RMG. W rejestrze zebrano dane dotyczące leczenia pacjentów schematem Vd (N = 515) w drugiej (2L, n = 410), trzeciej (3L, n = 78) oraz czwartej (4L, n = 27) linii leczenia. Mediana czasu leczenia wynosiła kolejno 5,7 miesiąca w 2L, 4,5 miesiąca w 3L oraz 3,0 miesiąca w 4L (Amgen 2016).

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meier'a dla leczenia schematem Vd w rozbiciu na poszczególne linie.

Wykres 9. Krzywe Kaplana-Meier'a dla czasu leczenia schematem Vd z wyszczególnieniem linii leczenia (RMG).



Do danych pochodzących z rejestru dopasowano modele parametryczne Weibulla, Gompertz'a, wykładniczy, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma. Modele dopasowywano odrębnie dla każdej z linii leczenia.

Ocenę dopasowania według kryterium AIC przedstawiono w tabeli poniżej.

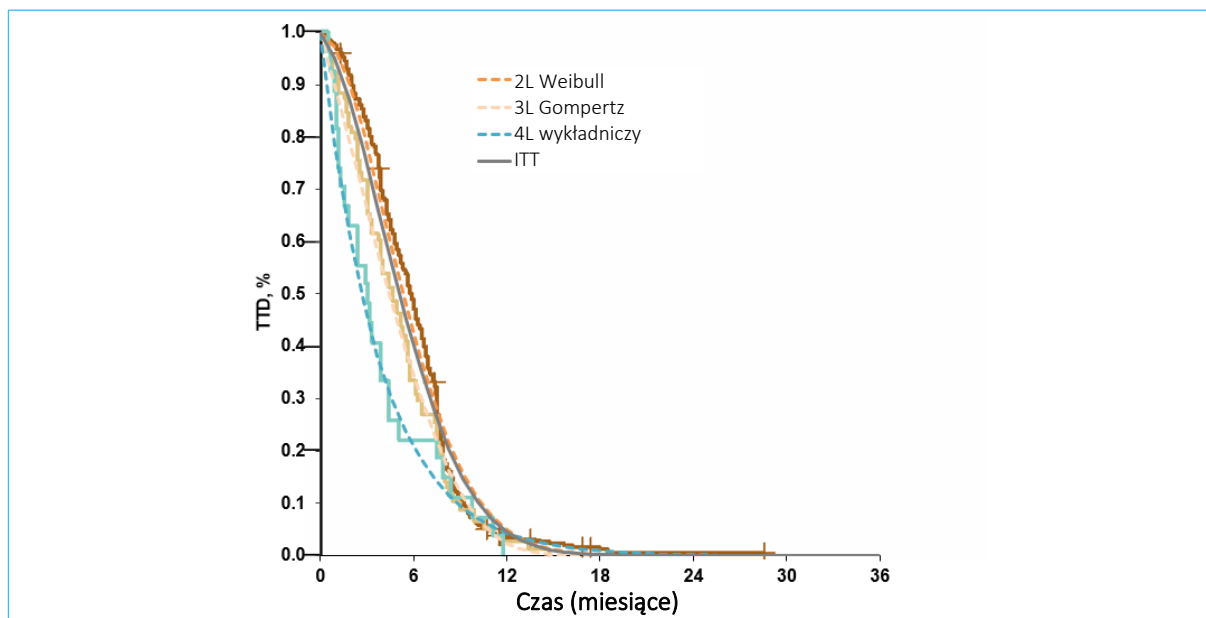
Tabela 10. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do czasu leczenia schematem Vd z rejestru RMG wg kryterium AIC.

Model parametryczny	2. linia	3. linia	4. linia
wykładniczy	989,11	205,55	77,63
Weibulla	812,60	190,30	78,30
Gompertz	895,68	189,13	78,77
log-logistyczny	843,28	207,17	79,56
log-normalny	916,34	219,67	77,80
uogólniony gamma	812,84	190,22	79,46

Najlepszym dopasowaniem do danych dla drugiej linii leczenia cechował się model Weibulla, w trzeciej linii model Gompertz'a, natomiast do danych z czwartej linii leczenia – model wykładniczy. Oszacowane

czasu leczenia zważono względem liczby pacjentów leczonych na poszczególnych liniach w celu uzyskania krzywej czasu leczenia łącznie dla wszystkich pacjentów leczonych bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem. Dopasowanie modeli przedstawia poniższy wykres.

Wykres 10. Dopasowanie modeli parametrycznych do czasów leczenia schematem Vd z rejestru RMG.

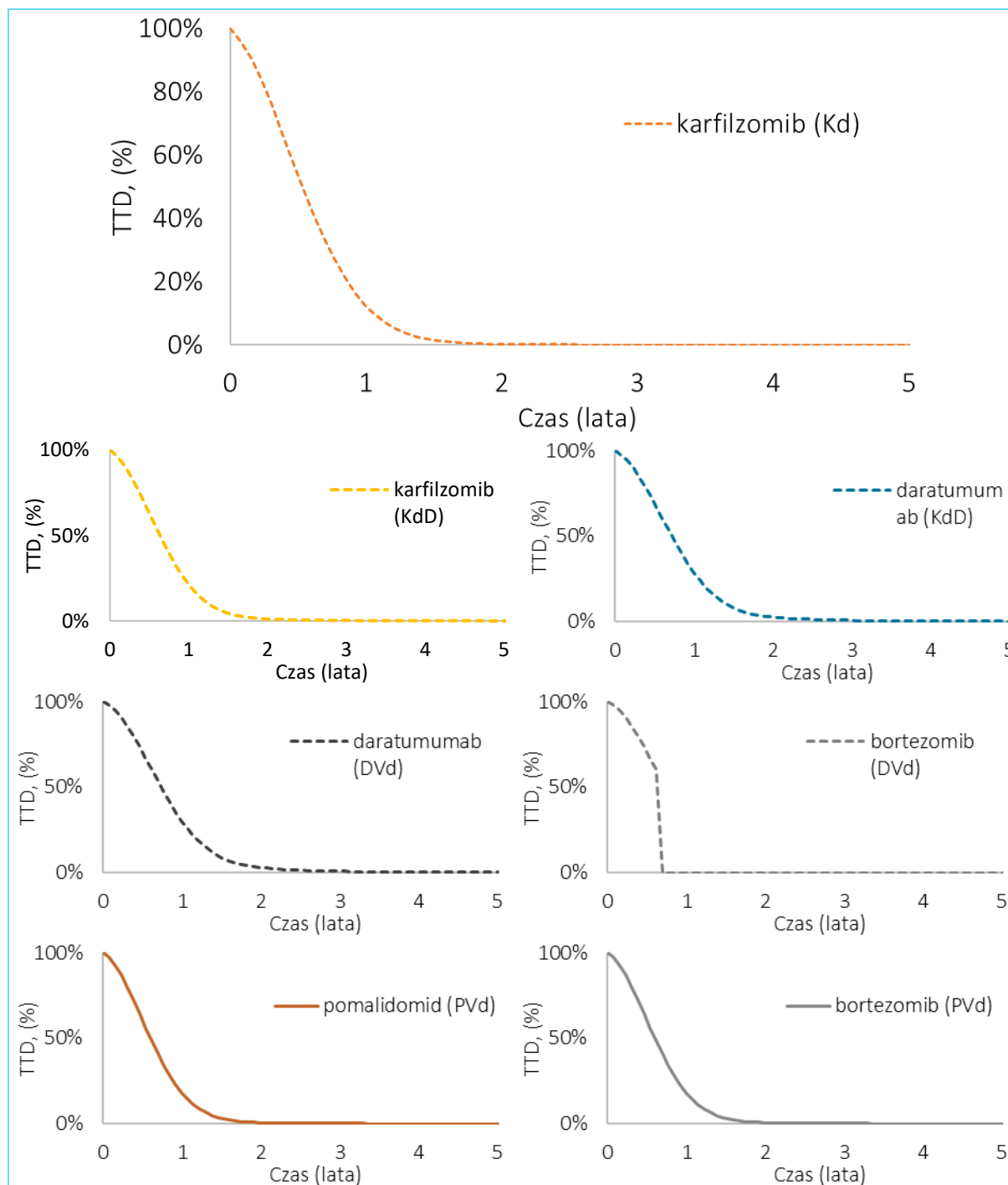


Następnie wykorzystując uzyskaną łączną krzywą dla schematu Vd estymowano krzywą TTD dla schematu Kd. W pierwszej kolejności wykorzystując uzyskaną krzywą czasu leczenia dla schematu Vd oraz HR(TTD) Kd vs Vd oszacowany na podstawie danych z badania *ENDEAVOR* (porównanie schematów Kd i Vd wśród pacjentów otrzymujących 1-3 wcześniejsze linie leczenia), którego wartość wynosiła [REDACTED] w pierwszych dwóch cyklach oraz [REDACTED] w dalszych cyklach, odtworzono krzywą TTD dla schematu Kd. Następnie w celu dostosowania dopasowania do danych z badania *CANDOR* wyznaczono hazard względny między TTD dla schematu Kd z badania *CANDOR* i *ENDEAVOR* (HR = [REDACTED], 95% CI: [REDACTED]; [REDACTED]). Uzyskany HR odniesiono do wcześniej uzyskanej krzywej TTD dla schematu Kd, dzięki czemu uzyskano finalną krzywą TTD dla schematu Kd.

Korzystając z danych pochodzących z badania *CANDOR* oszacowano hazardy względne dla czasu leczenia (oddzielnie dla głównych leków schematu KdD), których wartości wyniosły [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]; [REDACTED]) w przypadku karfilzomibu oraz [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]; [REDACTED]) dla daratumumabu. Uzyskane HR odniesiono do krzywej TTD dla Kd, dzięki czemu oszacowano krzywą czasu leczenia dla składowych schematu KdD. Jeśli chodzi o deksametazon, założono jego stosowanie zgodnie z najdłuższym czasem stosowania składowych schematu KdD.

W celu estymacji krzywych czasu leczenia dla komparatorów – DVd i PVd – posłużono się wartościami hazardu względnego dla TTD DVd vs Vd i PVd vs Vd przybliżonych z powodu braku danych jako ilorazy median czasu leczenia odpowiednio z badań *CASTOR* i *OPTIMISMM*. W związku z powyższym wyznaczono HR TTD DVd vs Vd równy 0,390, natomiast HR TTD PVd vs Vd = 0,557. Uzyskane krzywe czasu leczenia przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 11. Krzywe czasu leczenia dla porównywanych interwencji (RMG).



Kyprolis (karfilzomib)

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

7.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia III lub wyższym. Wyłączono przy tym zdarzenia, które wystąpiły u mniej niż 3% pacjentów (tzn. dane zdarzenie niepożądane zostały uwzględnione w analizie, jeżeli w ramieniu którejkolwiek z ocenianej interwencji wystąpiło u co najmniej 3% pacjentów). Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stanie PFS dla schematów KdD i Kd wyznaczono na podstawie danych z badania *CANDOR* udostępnionych przez Wnioskodawcę wraz z modelem globalnym (dane niepublikowane, trzecia pośrednia analiza OS), natomiast dla schematów DVd i PVd uwzględniono dane kolejno z badań *CASTOR* i *OPTIMISMM*.

Częstość występowania AEs przeliczono na miesięczne prawdopodobieństwo oraz następnie, korzystając z informacji o średniej długości trwania leczenia, na cykl modelu. Przyjęto, że ryzyko wystąpienia zdarzenia jest stałe i rozłożone równomiernie w każdym okresie czasu. Podejście to narzuca przyjęcie jednorazowego wystąpienia danego zdarzenia u pacjentów, co może prowadzić do niedoszacowania obciążenia kosztami płatnika, jednakże jest to typowa praktyka stosowana w modelach ekonomicznych.

Wystąpienie zdarzenia niepożądanego może skutkować przerwaniem leczenia. Dlatego wykorzystując dostępne dane z badania *CANDOR* w modelu uwzględniono wszystkie przypadki przerwania leczenia. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania w stopniu nasilenia ≥ 3				Częstość wystąpienia w przeliczeniu na miesiąc			
	KdD	Kd	DVd	PVd	KdD	Kd	DVd	PVd
Choroby układu krwiotwórczego								
Trombocytopenia	21,10%	11,10%	46,10%	27,30%	1,10%	0,80%	4,50%	3,60%
Nadciśnienie	18,20%	14,40%	6,60%	2,90%	0,90%	1,10%	0,50%	0,30%
Anemia	7,50%	5,90%	15,60%	14,00%	0,40%	0,40%	1,30%	1,70%
Limfopenia	6,80%	5,90%	9,90%	4,30%	0,30%	0,40%	0,80%	0,50%
Zawał serca	1,30%	3,30%	0,00%	1,10%	0,10%	0,20%	0,00%	0,10%
Neutropenia	6,50%	2,00%	13,60%	41,70%	0,30%	0,10%	1,10%	6,00%
Gorączka neutropeniczna	0,30%	0,00%	0,00%	3,20%	0,00%	3,20%	0,00%	0,40%
Migotanie przedsionków	1,60%	0,00%	0,00%	3,20%	0,00%	3,20%	0,00%	0,40%

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania w stopniu nasilenia ≥ 3				Częstość wystąpienia w przeliczeniu na miesiąc			
	KdD	Kd	DVd	PVd	KdD	Kd	DVd	PVd
Choroby układu oddechowego								
Duszność	3,20%	2,60%	0,00%	2,90%	0,20%	0,20%	0,00%	0,30%
Choroby ogólne								
Bezsenność	5,20%	2,00%	0,00%	1,80%	0,30%	0,10%	0,00%	0,20%
Zmęczenie	6,50%	4,60%	4,90%	8,30%	0,30%	0,30%	0,40%	1,00%
Biegunka	2,30%	0,70%	3,70%	7,20%	0,10%	0,00%	0,30%	0,80%
Omdlenie	0,30%	0,00%	0,00%	5,00%	0,00%	5,00%	0,00%	0,60%
Infekcje wirusowe lub bakteryjne								
Zapalenie płuc	7,50%	3,30%	10,30%	11,50%	0,40%	0,20%	0,80%	1,40%
Choroby układu nerwowego								
Obwodowa neuropatia czuciowa	1,00%	0,70%	4,50%	8,30%	0,00%	0,00%	0,30%	1,00%
Choroby układu moczowego								
Ostre uszkodzenie nerek	0,30%	1,30%	0,00%	3,20%	0,00%	3,20%	0,00%	0,40%
Choroby metaboliczne								
Hipokaliemia	0,00%	0,00%	0,00%	6,10%	0,00%	6,10%	0,00%	0,70%

Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przypisano koszty jego wystąpienia, związane z dodatkowym leczeniem i opieką nad pacjentem, co przedstawiono w Rozdziale 9.5. Wystąpienie zdarzenia niepożądanego wiąże się także z naliczeniem pacjentowi obniżenia wartości użyteczności zdrowia.

8 Użyteczności stanów zdrowia

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

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

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

8.1 Przegląd systematyczny użyteczności

8.1.1 Cel

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

8.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

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

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

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu **20 marca 2023 r.** w bazie informacji medycznych *MEDLINE* (poprzez Pubmed) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Zastosowano ograniczenia dotyczące daty publikacji (ograniczając publikacje do opublikowanych w ostatnich 5 latach) oraz rodzaju badania (poszukiwano wyłącznie przeglądów systematycznych). Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 12. Kryteria włączenia i wyłączenia przeglądu użyteczności dotyczącego użyteczności stanów zdrowia w rrMM.

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

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

Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (*Medline* przez *Pu-bMed*).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	“multiple myeloma”	59 699
2	“utility”	253 450
3	#1 AND #2	643
4	zawężenie wyników wyszukiwania do przeglądów systematycznych	11
5	zawężenie wyników wyszukiwania do ostatnich 5 lat	7
Data wyszukiwania: 20.03.2023		

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

Spośród odnalezionych publikacji zidentyfikowano dwie jako przeglądy systematyczne dotyczące użyteczności stanów zdrowia: *Golicki 2020* i *Hatswell 2018*. Pozostałe odrzucono ze względu na rodzaj badania inny niż w założonych kryteriach wyszukiwania oraz punkty końcowe. Do analizy postanowiono włączyć publikację *Golicki 2020*, ponieważ zamieszczony w niej przegląd systematyczny został wykonany później.

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

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

Tabela 14. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym odnalezione w przeglądzie systematycznym *Golicki 2020*.

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

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Średnia wartość użyteczności
Proskorovsky 2014	Badanie przekrojowe (<i>cross-sectional study</i>), mapowanie oceny HRQoL w oparciu o kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-MY20 na wyniki oceny użyteczności EQ-5D	Chorzy na MM (N = 154), z podziałem na intensywność objawów: <ul style="list-style-type: none"> ■ bezobjawowi (n = 17) ■ objawy łagodne (n = 48) ■ objawy umiarkowane (n = 50) ■ objawy poważne (n = 39) 	<p>Populacja ogólna: 0,7 (SD: 0,3)</p> <p>Wyniki w grupach względem intensywności objawów MM:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ bezobjawowi: 0,923 ■ objawy łagodne: 0,806 ■ objawy umiarkowane: 0,675 ■ objawy poważne: 0,501
Ramsenthaler 2016	Badanie przekrojowe (<i>cross-sectional study</i>), oceniające częstość występowania i nasilenie typowych objawów oraz jakość życia pacjentów chorych na MM, w zależności od zaawansowania choroby	Chorzy na MM; przedstawiono wyniki w populacji ogólnej (N = 550) oraz z wyróżnieniem stopnia zaawansowania choroby. <ul style="list-style-type: none"> ■ choroba oporna/nawrotowa (okres po progresji, leczenie 2.linii; n = 184) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ choroba oporna/nawrotowa (okres po progresji): 0,59 (SD: 0,29)
Uyl-de Groot 2005	Prospektywne, długoterminowe badanie kwestionariuszowe, oceniające jakość życia pacjentów poddanych powtórzeniu przeszczepienia komórek macierzystych	Pacjenci chorzy na MM, u których zaplanowano tandemowy PSCT	Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (zob. Tabela 16)
Weisel 2015	Ocena jakości życia chorych z rrMM, włączonych do badania RCT MM-003	Chorzy na rrMM, otrzymujący wcześniej co najmniej dwie linie leczenia bortezomibem i lenalidomidem, u których zastosowano terapię ³ (N = 433): <ul style="list-style-type: none"> ■ pomalidomidem w skojarzeniu z niską dawką deksametazonu (POM+LoD; n = 289) ■ wysoką dawką deksametazonu (HiD; n = 144) 	<p>POM+LoD: ocena wyjściowa: 0,63 najlepszy wynik uzyskany w okresie przed progresją: 0,742 ocena po progresji: 0,5</p> <p>HiD: ocena wyjściowa: 0,568 najlepszy wynik uzyskany w okresie przed progresją: 0,61 ocena po progresji choroby: 0,5</p>

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

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

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

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

ASCT – autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. *autologous hematopoietic stem 53el transplantation*);

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

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

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

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

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

PSCT – przeszczep komórek macierzystych z krwi obwodowej (z ang. *peripheral stem 53el transplantation*); w przypadku tandemowego przeszczepienia komórek rozumiane jako drugi przeprowadzony przeszczep;

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

Tabela 15. Wyniki odnalezione w publikacji *Malhotra 2016*.

	Populacja ogólna, N = 183	BKP, n = 84	TLSO, n = 94
ocena wyjściowa	0,435 (SD: 0,201)	0,442 (SD: 0,220)	0,463 (SD: 0,230)
ocena po leczeniu (ogółem)	0,548 (SD: 0,219; Δ: 0,107)	0,593 (SD: 0,192; Δ: 0,144)	0,480 (SD: 0,240)

Kyprolis (karfilzomib)

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

	Populacja ogólna, N = 183	BKP, n = 84	TLSO, n = 94
ocena w ciągu 195 dni	-	n = 37 Δ: 0,171	n = 48 Δ: 0,118
ocena po 195 dniach	-	n = 47 Δ: 0,122	n = 46 Δ: -0,016

Tabela 16. Wyniki odnalezione w publikacji *Uyl-de Groot 2005*.

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

PSCT – przeszczep komórek macierzystych z krwi obwodowej (z ang. *peripheral stem 54el transplantation*); w przypadku tandemowego przeszczepienia komórek rozumiane jako drugi przeprowadzony przeszczep;

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

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

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

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

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

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

8.2 Ocena jakości życia w badaniu *CANDOR*

W przeciwieństwie do wcześniejszych badań dla leku Kyprolis we wskazaniu leczenia rrMM, w badaniu *CANDOR* przeprowadzono badanie użyteczności stanów zdrowia w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L. Uzyskane dane wykorzystano bezpośrednio w analizie ekonomicznej.

Wraz z globalnym modelem ekonomicznym autorom analizy przekazano również wartości użyteczności wyznaczone na podstawie oceny jakości życia w badaniu *CANDOR*. Do ocenienia różnic wartości użyteczności i ich zmian w czasie wykorzystano modele mieszanych efektów z powtarzanymi pomiarami z losowymi punktami przecięcia. Odejście od wyjściowej wartości użyteczności miało na celu regulację braku równowagi wyjściowej użyteczności. Stałe efekty zdrowotne obejmowały leczenie, charakterystykę wyjściową i progresję zależną od czasu. Losowe efekty obejmowały odcięcia z poziomu podmiotu w celu uwzględnienia powtarzanych pomiarów. Modele mieszanych efektów z powtarzanymi pomiarami dają odpowiednie ramy do oszacowania obserwowanej w czasie korelacji i między podmiotami.

Model regresji utworzono dwuetapowo. W pierwszej kolejności każdy potencjalny predyktor oceniono w modelu jednowymiarowym, aby stwierdzić, czy jest on powiązany z wynikiem ($p < 0,2$). W drugim kroku predyktory uznane za istotne połączono w model wielowymiarowy, który poddano stopniowej selekcji wstecznej opartej na powiązonym kryterium AIC w celu usunięcia zmiennych, które stały się nieistotne. W rezultacie uzyskano model użyteczności, który uznano za najbardziej powściągliwy i najlepiej dopasowany. W analizie oceniono wszystkie dostępne charakterystyki wyjściowe pacjentów, w tym początkową wartość użyteczności, czynniki stratyfikacji z badania CANDOR, zmienne stosowane do określenia wcześniej określonych podgrup, zmienne stosowane we wcześniejszych modelach ekonomicznych wykorzystujących wartości użyteczności, dodatkowe zmienne, osłabienie, historię chorób serca, cykl pomiaru użyteczności) i progresję.

Współczynniki regresji modelu użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Model regresji liniowej wartości użyteczności opracowany na podstawie wyników oceny jakości życia w badaniu CANDOR.

Zmienna objaśniająca	Wartość użyteczności	p-wartość
Punkt przecięcia	████	████
Użyteczność wyjściowa	████	████
Cykl ≥ 3	████	████
Wiek ≥ 75 lat	████	████
Stan według ECOG: 1	████	████
Stan według ECOG: 2	████	████
Najlepsza odpowiedź na wcześniejsze leczenie – odpowiedź minimalna	████	████
Najlepsza odpowiedź na wcześniejsze leczenie – odpowiedź częściowa	████	████
Czas od ostatniego nawrotu	████	████
Wcześniejsze leczenie talidomidem	████	████
Wcześniejsze leczenie 1. Schematem leczenia	████	████
Wcześniejsze leczenia 2. Schematami leczenia	████	████
Progresja choroby	████	████

Otrzymywane leczenie nie miało statystycznego znaczenia na zmianę użyteczności w czasie. Natomiast progresja choroby wpływała na zmianę użyteczności wyjściowej ($p < 0,001$).

Uzyskane wyniki wykorzystano do obliczenia średniej zmiany użyteczności względem wartości wyjściowej podczas leczenia. Dla każdego pacjenta obliczano zmianę użyteczności wykorzystując odpowiednie

dla nich cechy charakterystyczne oraz współczynniki z powyższej tabeli. Specyficzne zmiany użyteczności dla pacjentów zostały uśrednione w każdym z ramion badania celem uzyskania średniej zmiany użyteczności względem użyteczności bazowej dla ramion KdD i Kd ([redacted]; SD: [redacted]). Wartości te odniesiono do użyteczności podstawowej wynoszącej [redacted], po czym oszacowano użyteczności w stanie przed progresją choroby w obu ramionach. Założono, że w stanie przed progresją przy braku aktywnego leczenia wartość użyteczności będzie identyczna jak w stanie przed progresją z aktywnym leczeniem. Użyteczność w stanie PD obliczono odejmując wartość [redacted] od wartości użyteczności w stanie PF pochodzącej z badania *van Agthoven 2004* (użyteczność w przed progresją 0,81; w stanie po progresji 0,64). Dodatkowo przyjęto, że wartości użyteczności będą miały te same wartości u pacjentów leczonych schematami DVd i PVd.

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

Tabela 18. Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie oceny jakości życia w badaniu *CANDOR*.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności
Użyteczność podstawowa	[redacted]
Użyteczność w stanie PF (cykl 2)	[redacted]
Użyteczność w stanie PF (cykl 3+)	[redacted]
Użyteczność po progresji choroby	[redacted]

Powyższe wartości wykorzystano w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej.

8.3 Obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych (AEs, z ang. *Adverse Events*). Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 w badaniu *CANDOR* przedstawiono w Rozdziale 7.2 (str. 34). Dla wszystkich zdarzeń oszacowano obniżenie użyteczności stanu zdrowia, jakie przeciętnie generuje jego wystąpienie, wykorzystując w tym celu średnią wartość zmiany użyteczności w trakcie jego trwania oraz oszacowany czas, w którym pacjent odczuwa skutki danego zdarzenia.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości obniżenia użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla terapii schematem KdD i Kd. Uwzględniono jedynie zdarzenia, które wystąpiły przynajmniej u 3% pacjentów.

Tabela 19. Wartości obniżenia użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Czas trwania	Obniżenie użyteczności w przeliczeniu na pojedyncze wystąpienie zdarzenia niepożądanego
Trombocytopenia	■	■	■
Nadciśnienie	■	■	■
Anemia	■	■	■
Limfopenia	■	■	■
Zmęczenie	■	■	■
Zapalenie płuc	■	■	■
Neutropenia	■	■	■
Hiperglikemia	■	■	■
Bezsenna	■	■	■
Duszność	■	■	■
Leukopenia	■	■	■
Zawał serca	■	■	■
Neuropatia nerwów obwodowych	■	■	■
Biegunka	■	■	■
Hipokaliemia	■	■	■
Migotanie przedsionków	■	■	■
Ostre uszkodzenie nerek	■	■	■
Omdlenie	■	■	■
Gorączka neutropeniczna	■	■	■

Łączne cykliczne obniżenie użyteczności naliczane w trakcie pozostawiania pacjenta na leczeniu obliczono jako iloraz częstości występowania zdarzeń (zob. Tabela 11, str. 47) oraz oszacowanych powyżej wartości obniżenia w przeliczeniu na pojedyncze wystąpienie zdarzenia. Ostateczne wartości dla poszczególnych ramion przedstawia kolejna tabela.

Tabela 20. Cykliczne obniżenie użyteczności wynikające z występowania zdarzeń niepożądanych.

Ramię leczenia	Cykliczne obniżenie użyteczności związane z Aes
KdD	■
Kd	■

Kyprolis (karfilzomib)

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

Ramię leczenia	Cykliczne obniżenie użyteczności związane z Aes
DVd	■
PVd	■

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

9 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

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

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Uwzględnione w analizie ceny jednostkowe leków obecnie refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych danych NFZ, MZ i danych przetargowych:

- Obwieszczenie Ministra zdrowia na 1 marca 2022 r. (*MZ 20/02/2023*),
- Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. (*DGL 01/03/2023*),
- Uchwała rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. (*UR NFZ 19/2022*),
- Raport o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2022 r. (*DGL 02/09/2022*).

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT obwieszczenia w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 65/2022*) oraz raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (*AOTMiT 07/2022*) w analizie uwzględniono cztery warianty rozliczania punktów dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2023 r., co przedstawiono w poniższej tabeli, przy czym w wariantcie podstawowym przyjęto Wariant II zaproponowany przez AOTMiT.

Tabela 21. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2023 r.

Kategoria świadczeń	Średnia cena pkt w 2022r. (bez współczynnika korygującego)	Średnia cena pkt w 2022r. (ze współczynnikiem korygującym)	Wariant I AOTMiT poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej po proponowanym wzroście	Wariant II AOTMiT poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej po proponowanym wzroście
SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagn.)	1,03 zł	1,13 zł	1,31 zł	1,35 zł
SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP	1,12 zł	1,25 zł	1,48 zł	1,59 zł
SZP – katalog produktów odrębnych	1,12 zł	1,25 zł	1,48 zł	1,59 zł
SZP – katalog produktów do sumowania	1,12 zł	1,25 zł	1,48 zł	1,59 zł
SZP – katalog radioterapii	1,03 zł	1,11 zł	1,26 zł	1,29 zł
AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)	1,18 zł	1,25 zł	1,45 zł	1,54 zł
AOS – ASDK – diagnostyka obrazowa (badania medycyny nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,03 zł	1,12 zł	1,27 zł	1,34 zł

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

9.1 Oszacowanie jednostkowych kosztów substancji czynnych uwzględnionych w analizie

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

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 22. Koszty jednostkowe opakowań leku Kyprolis.

Opakowanie	Cena zbytu netto	Hurtowa cena zbytu brutto	Limit finansowania	Limit finansowania za miligram		
Kyprolis, 1 fiol. a 10 mg	674,33 zł	764,69 zł	764,69 zł	76,47 zł		
Kyprolis, 1 fiol. a 30 mg	2 022,99 zł	2 294,07 zł	2 294,07 zł	76,47 zł		
Kyprolis, 1 fiol. a 60 mg	4 045,98 zł	4 588,14 zł	4 588,14 zł	76,47 zł		

Na potrzeby analizy konieczne było wyznaczenie kosztów jednostkowych substancji czynnych wchodzących w skład komparatorów Kd, DVd i PVd, tj. deksametazonu, daratumumabu, bortezomibu i pomalidomidu, a także leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia: lenalidomidu, iksazomibu i doksorubicyny.

Do oszacowania cen jednostkowych substancji czynnych doksorubicyny i bortezomibu wykorzystano raport DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w okresie od stycznia 2018 roku do grudnia 2022 roku (DGL 01/03/2023). Na potrzeby analizy dla doksorubicyny wyznaczono średni koszt za miligram w bieżącym roku kalendarzowym (od stycznia do grudnia 2022 roku), natomiast dla bortezomibu z okresu kwiecień-grudzień 2022 r. W poniższej tabeli zestawiono uzyskane ceny leków.

Tabela 23. Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych w okresie 01-12.2022 (DGL 01/03/2023).

Substancja czynna	Średni koszt rozliczenia za miligram
Bortezomib	31,7352 zł
Doksorubicyna	0,6339 zł

Cenę efektywną (jednostkową) pomalidomidu i iksazomibu wyznaczono na podstawie danych NFZ dotyczących kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych mg pomalidomidu i iksazomibu w pierwszej połowie 2022 roku (DGL 02/09/2022, UR NFZ 19/2022). Jako że obydwa leki refundowane są w ramach

programu „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego”, zamieszczone dane dotyczą jednocześnie rozważanej populacji. Tabela 24 przedstawia oszacowanie efektywnych cen pomalidomidu i iksazomibu.

Tabela 24. Oszacowanie średniej ceny efektywnej za 1 mg pomalidomidu i iksazomibu (DGL 02/09/2022, UR NFZ 19/2022).

	Substancja czynna		Źródło
	Pomalidomid	Iksazomib	
Kwota refundacji	13 936 999,34 zł	1 130,174,10 zł	Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-czerwiec 2022 r. (DGL 02/09/2022)
Liczba zrefundowanych mg	64 126 mg	1 251 mg	Leczenie szpitalne - programy lekowe – jednostki rozliczeniowe. Załącznik do Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. (UR NFZ 19/2022)
Średnia cena efektywna / mg	217,34 zł	903,42 zł	Iloraz powyższych wartości

Koszt jednostkowy daratumumabu obliczono na podstawie danych zaczerpniętych z postępowań przetargowych z 2023 r. dostępnych w serwisie Platforma Zakupowa *Open Nexus (platformazakupowa.pl)*. Daratumumab może być podawany we wlewie dożylnym lub wstrzykiwany podskórnie, co wiąże się z użyciem innej dawki leku. Dodatkowo, w związku z pojawieniem się leków generycznych zawierających lenalidomid, koszt jednostkowy tej substancji czynnej również wyznaczono na podstawie danych przetargowych. W poniższej tabeli zebrano obliczone ceny efektywne daratumumabu i lenalidomidu.

Tabela 25. Cena efektywna daratumumabu (*platformazakupowa.pl*).

Substancja czynna	Cena efektywna za mg
Daratumumab i.v.	12,3675 zł
Daratumumab s.c.	8,3056 zł
Lenalidomid	0,2957 zł

Jednostkowy koszt refundacji deksametazonu, z racji jego obecności na liście leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, wyznaczono na podstawie średniej wartości deksametazonu z listy opublikowanej w Obwieszeniu Ministra zdrowia na 1 marca 2023 r. (MZ 20/02/2023).

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 26. Średnia cena efektywna deksametazonu (MZ 20/02/2023).

Substancja czynna	Cena efektywna za mg
Deksametazon	0,6865 zł

Tabela 27 przedstawia zestawienie oszacowanych kosztów za miligram poszczególnych substancji czynnych wraz z odniesieniem do źródła tego oszacowania.

Tabela 27. Zestawienie oszacowanych kosztów za miligram substancji czynnej.

Substancja czynna/prezentacja	Cena za jednostkę	Źródło
Karfilzomib	76,47 zł/mg ([REDACTED])	Dane od Wnioskodawcy, z [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Deksametazon	0,69 zł/mg	MZ 20/02/2023
Daratumumab i.v.	12,37 zł/mg	Dane z odnalezionych przetargów z 2023 roku (platformazakupowa.pl)
Daratumumab s.c.	8,31 zł/mg	Dane z odnalezionych przetargów z 2023 roku (platformazakupowa.pl)
Lenalidomid	0,30 zł/mg	Dane z odnalezionych przetargów z 2023 roku (platformazakupowa.pl)
Bortezomib	30,68 zł/mg	Raport DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w okresie od stycznia 2018 roku do grudnia 2022 roku (DGL 01/03/2023)
Pomalidomid	217,34 zł/mg	Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-czerwiec 2022 r. (DGL 02/09/2022) i Załącznik do Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. (UR NFZ 19/2022)

Kyprolis (karfilzomib)

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

Substancja czynna/prezentacja	Cena za jednostkę	Źródło
Iksazomib	903,42 zł/mg	Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-czerwiec 2022 r. (DGL 02/09/2022) i Załącznik do Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. (UR NFZ 19/2022)
Doksorubicyna	0,625 zł/mg	Raport DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w okresie od stycznia 2018 roku do grudnia 2022 roku (DGL 01/03/2023)

9.2 Koszty lekowe porównywanych schematów leczenia

W ramach niniejszej analizy oceniano leczenie karfilzomibem w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (schemat KdD) w porównaniu ze schematami Kd (karfilzomib + deksametazon), DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) i PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon).

Uwzględniony w ramach proponowanego programu lekowego schemat leczenia KdD70, przyjęty w analizie jako główny schemat dawkowania, zakłada podawanie karfilzomibu w postaci infuzji trwającej 30 minut w pierwszym dniu tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 8., 15.), po czym następuje 13-dniowy okres bez leczenia (od 16. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. W schemacie KdD70 karfilzomib jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² p.c. w 1. dniu cyklu 1. Jeżeli lek jest dobrze tolerowany, należy zwiększyć dawkę do 70 mg/m² p.c. w 8. dniu cyklu 1. Leczenie może być kontynuowane do momentu progresji choroby. W ramach analizy wrażliwości testowano schemat dawkowania KdD56.

Schematy KdD i Kd stosowane są w cyklach 28-dniowych. Zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego B.54 (załącznik B.54 do MZ 20/02/2023) karfilzomib w schemacie Kd również podawany jest w pierwszym cyklu w dawce 20 mg/m²p.c. (dawka maksymalna 44 mg), po czym w kolejnych cyklach następuje zwiększenie dawki do 70 mg/m² p.c., a częstotliwość jego dawkowania jest analogiczna do schematu KdD. Również deksametazon podawany jest w identycznych dawkach w obu schematach: 40 mg w formie doustnej w dniach 1., 8., 15. oraz 22. każdego cyklu leczenia.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Daratumumab podawany jest podskórnie w dawce 1 800 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu 1. oraz w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu 2., później co 2 tygodnie przez 4 cykle (cykle od 3. do 6.), a następnie co 4 tygodnie przez pozostałe cykle lub do czasu wystąpienia progresji choroby.

W schemacie DVd długość cykli od 1. do 8. wynosi 3 tygodnie, a od 9. cyklu wynosi 4 tygodnie. Dawkowanie daratumumabu drogą infuzji dożylną realizowane jest dawką 16 mg/kg mc. raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co cztery tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Daratumumab drogą iniekcji podskórnej podawany jest w dawce 1 800 mg na podanie raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylną w dawce 1,3 mg/m² p.c. dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni 1., 4., 8. i 11.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 21 dni (3-tygodnie) przez 8 cykli. Z kolei deksametazon podawany jest drogą doustną w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli bortezomibu (80 mg/tyg. przez dwa z trzech tygodni cyklu bortezomibu).

W ostatnim z uwzględnionych schematów PVd, dla którego jeden cykl leczenia obejmuje 21 dni, stosowany jest pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Pomalidomid podawany jest drogą doustną w dawce 4 mg na dobę w dniach 1-14. Bortezomib podawany jest dożylnie lub podskórnie w dawce 1,3 mg/m² p.c. raz na dobę w 1., 4., 8. i 11. dniu w cyklach 1-8, w 1. i 8. dniu w 9. i kolejnych cyklach. Jeden cykl obejmuje 21 dni. Natomiast deksametazon stosowany jest w dawce 20 mg w cyklach 1-8 doustnie raz na dobę w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. Od 9. cyklu lek podawany jest w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 8. i 9.

W analizie uwzględniono również względną intensywność dawkowania (RDI, z ang. *Relative Dose Intensity*) wyznaczoną w badaniu *CANDOR* dla schematów Kd i KdD. Dla schematów DVd i PVd zaczerpnięto dane o RDI odpowiednio z badania *CASTOR* i *OPTIMISMM*. Uwzględnienie RDI polegało na prostej korekcie dawek leków o współczynniki wyznaczone w badaniach. Dawkowanie schematów KdD, Kd, DVd i PVd przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli niżej.

Tabela 28. Schematy dawkowania KdD, Kd, DVd, PVd w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego.

Substancja czynna	Cykle leczenia	Sposób administracji	Dawkowanie	RDI ²	Dawka na podanie po uwzględnieniu RDI ¹⁾	Dni podania w cyklu
Schemat KdD70						
Karfilzomib	1	i.v.	20 mg/m ²	84,26%	31,51 mg	1

Kyprolis (karfilzomib)

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

Substancja czynna	Cykle leczenia	Sposób administracji	Dawkowanie	RDI ²	Dawka na podanie po uwzględnieniu RDI ¹⁾	Dni podania w cyklu
	1+	i.v.	70 mg/m ²		110,30 mg	8, 15 (cykl 1) 1, 8, 15 (cykle 2+)
Daratumumab	1	s.c.	1 800 mg (s.c.)	92,58%	1 666,42 mg (s.c.)	1 (s.c.)
	1	s.c.	1 800 mg (s.c.)		1 666,42 mg (s.c.)	8, 15, 22
	2+	s.c.	1 800 mg (s.c.)		1 666,42 mg (s.c.)	1, 8, 15, 22 (cykl 2) 1, 15 (cykle 3- 6) 1 (cykle 7+)
Deksametazon	1+	p.o.	40 mg	78,34%	31,34 mg	1, 8, 15, 22
Schemat KdD56						
Karfilzomib	1	i.v.	20 mg/m ²	84,26%	31,51 mg	1, 2
	1+	i.v.	56 mg/m ²		88,24 mg	8, 9, 15, 16 (cykl 1) 1, 2, 8, 9, 15, 16 (cykle 2+)
Daratumumab	1	i.v. lub s.c.	8 mg/kg (i.v.) 1 800 mg (s.c.)	92,58%	569,10 mg (i.v.) 1 666,42 mg (s.c.)	1, 2 (i.v.) 1 (s.c.)
	1	i.v. lub s.c.	16 mg/kg (i.v.) 1 800 mg (s.c.)		1 138,20 mg (i.v.) 1 666,42 mg (s.c.)	8, 15, 22
	2+	i.v. lub s.c.	16 mg/kg (i.v.) 1 800 mg (s.c.)		1 138,20 mg (i.v.) 1 666,42 mg (s.c.)	1, 8, 15, 22 (cykl 2) 1, 15 (cykle 3- 6) 1 (cykle 7+)
Deksametazon	1+	p.o.	40 mg	78,34%	31,34 mg	1, 8, 15, 22
Schemat Kd70						
Karfilzomib	1	i.v.	20 mg/m ²	85,51%	31,98 mg	1
	1+	i.v.	70 mg/m ²		111,93 mg	8, 15 (cykl 1) 1, 8, 15 (cykle 2+)
Deksametazon	1+	p.o.	40 mg	82,46%	32,98 mg	1, 8, 15, 22
Schemat DVd						
Daratumumab	1+	i.v. lub s.c.	16 mg/kg (i.v.) 1 800 mg (s.c.)	99,20%	1 219,60 mg (i.v.) 1 785,60 mg (s.c.)	1, 8, 15 (cykle 1-3, 21-dniowe) 1 (cykle 4-8, 21-dniowe) 1 (cykle 9+, 28-dniowe)
Bortezomib	1-8	s.c.	1,3 mg/m ²	86,50%	2,10 mg	1, 4, 8, 11 (cykle 21-dniowe)
Deksametazon	1-8	p.o.	20 mg	98,20%	19,64 mg	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (cykle 21-dniowe)

Kyprolis (karfilzomib)

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

Substancja czynna	Cykle leczenia	Sposób administracji	Dawkowanie	RDI ²	Dawka na podanie po uwzględnieniu RDI ¹⁾	Dni podania w cyklu
Schemat PVd						
Pomalidomid	1+	p.o.	4 mg	85,00%	3,40 mg	1-14 (cykle 21 dniowe)
Bortezomib	1+	s.c.	1,3 mg/m ²	80,00%	1,94 mg	1, 4, 8, 11 (21-dniowe cykle 1-8) 1, 8 (21-dniowe cykle 9+)
Deksametazon	1+	p.o.	20 mg	80,00%	16,00 mg	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (21-dniowe cykle 1-8) 1, 2, 8, 9 (21-dniowe cykle 9+)

¹⁾ W analizie przyjęto średnią masę ciała równą 76,84 kg oraz średnią powierzchnię ciała równą 1,87 m² (zob. Rozdział 7.1, str. 34)

²⁾ RDI z badania CANDOR, CASTOR i OPTIMISMM

Na podstawie raportów refundacyjnych za okres styczeń-październik 2022 r. oraz styczeń-listopad 2022 r. (DGL 02/01/2023, DGL 02/02/2023) stwierdzono, że udział formy podskórnej daratumumabu w schemacie DVd wynosi ponad 95%. W związku z powyższym w analizie przyjęto upraszczająco, że w schemacie DVd 100% pacjentów otrzymuje daratumumab we wstrzyknięciu podskórnym, co potwierdza odpowiedź eksperta zawarta w AWA Darzalex 2021. Należy zaznaczyć, że założenie to nie wpływa istotnie na koszt daratumumabu, gdyż ceny efektywne obu postaci w przeliczeniu na jedno podanie są bardzo zbliżone (15 205 zł *i.v.* vs 14 950 zł *s.c.*).

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

Tabela 29. Koszty terapii KdD/Kd/DVd/PVd w przeliczeniu na cykl 28-dniowy.

Cykl leczenia	Koszt/cykl leczenia				
	Karfilzomib	Daratumumab	Deksametazon	Bortezomib	Pomalidomid
Schemat KdD70					
1	██████ zł	55 362,23 zł		-	-
2			86,05 zł	-	-
3-6	██████ zł	27 681,12 zł		-	-
7+		13 840,56 zł		-	-

Kyprolis (karfilzomib)

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

Cykl leczenia	Koszt/cykl leczenia				
	Karfilzomib	Daratumumab	Deksametazon	Bortezomib	Pomalidomid
1	██████ zł	55 362,23 zł		-	-
2	██████ zł		86,05 zł	-	-
3-6	██████ zł	27 681,12 zł		-	-
7+	██████ zł	13 840,56 zł		-	-
Schemat Kd70					
1	██████ zł	-	90,57 zł	-	-
2+	██████ zł	-		-	-
Schemat DVd					
1-2	-	59 321,59zł	143,82 zł	344,09 zł	-
3	-	29 660,79 zł	143,82 zł	344,09 zł	-
4-6	-	19 773,86 zł	143,82 zł	344,09 zł	-
7+	-	14 830,40 zł	0,00 zł	0,00 zł	-
Schemat PVd					
1-6	-	-	117,16 zł	318,24 zł	13 793,70 zł
7+	-	-	58,58 zł	159,12 zł	

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

9.3 Koszty podania leczenia

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

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

- Dla leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii: „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” o wycenie jednostkowej 526,50 zł (*DGL 44/2022*),
- Dla leków refundowanych w programach lekowych: „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym” o wycenie jednostkowej 146,02 zł lub „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” o wycenie 657,07 zł (*DGL 31/2023*).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Kyprolis, pojedyncza infuzja, w trakcie której jest on podawany, powinna trwać około 30 minut (*ChPL Kyprolis*). Z tego powodu zdecydowano się przyjąć założenie, że podanie karfilzomibu nie będzie wymagało hospitalizacji pacjenta, przez co do jego rozliczenia wystarczy przyjąć koszt wizyty ambulatoryjnej. W przypadku daratumumabu założono podanie w warunkach hospitalizacji jednodniowej dla postaci dożylniej i podskórnej. Przyjęto, że leki podawane tego samego dnia rozliczane są w ramach jednego świadczenia. Dla leków podawanych doustnie założono, że ich podanie nie wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika.

Koszty podania leków podsumowuje Tabela 30.

Tabela 30. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z podaniem leków w postaci dożylniej oraz podskórnej w ramach leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72		657,07 zł
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,35 zł	146,02 zł
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00		526,50 zł

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 31. Odsetek dawek opuszczonych przez pacjentów w ramach badania CANDOR.

Substancja czynna	Odsetek opuszczonych dawek
KdD	
Karfilzomib	6,97%
Daratumumab	4,54%
Deksametazon	0,00%
Kd	
Karfilzomib	7,13%
Deksametazon	0,00%

Uwzględniając powyższe dane, oszacowano koszty administracji leków podawanych w schematach KdD, Kd, DVd i PVd – wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 32. Koszt administracji leków w przyjętych schematach leczenia (KdD, Kd).

	Karfilzomib	Daratumumab (i.v.)	Daratumumab (s.c.)	Deksametazon
Schemat KdD70				
Liczba dni podania leku w jednym cyklu leczenia (28 dni)	3	Cykl 1: 5 Cykle 2: 4 Cykle 3-6: 2 Cykle 7+: 1	Cykle 1-2: 4 Cykle 3-6: 2 Cykle 7+: 1	4
Koszt administracji w jednym cyklu leczenia				
cykle 1-2	407,54 zł	627,24 zł	627,24 zł	0,00 zł
cykle 3-6	407,54 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
cykle 7+	407,54 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Schemat Kd70				
Liczba dni podania leku w jednym cyklu leczenia (28 dni)	3	0	0	4
Koszt administracji w jednym cyklu leczenia	406,82 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł

Tabela 33. Koszt administracji leków w schematach leczenia DVd i PVd.

	Daratumumab (i.v.)	Daratumumab (s.c.)	Pomalidomid	Bortezomib	Deksametazon
Schemat DVd					
Liczba dni podania leku w jednym cyklu leczenia (21 dni w pierwszych 24 tyg., 28 dni od 25 tyg.)	Cykle 1-3: 3 Cykle 4-8: 1 Cykle 9+: 1	Cykle 1-3: 3 Cykle 4-8: 1 Cykle 9+: 1	0	Cykle 1-8: 4 Cykle 9+: 0	Cykle 1-8: 8 Cykle 9+: 0
Koszt administracji w jednym cyklu leczenia					
Cykle 1-3	1 971,22 zł	1 971,22 zł	0,00 zł	1 314,14 zł	0,00 zł
Cykle 4-8	657,07 zł	657,07 zł	0,00 zł	1 971,22 zł	0,00 zł
Cykle 9+	657,07 zł	657,07 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł

Kyprolis (karfilzomib)

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

		Daratumumab (i.v.)	Daratumumab (s.c.)	Pomalidomid	Bortezomib	Deksametazon
Schemat PVD						
Liczba dni podania leku w jednym cyklu leczenia (21 dni)		0	0	14	Cykle 1-8: 4 Cykle 9+: 2	Cykle 1-8: 8 Cykle 9+: 4
Koszt administracji w jednym cyklu leczenia	Cykle 1-8:	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	2 628,29 zł	0,00 zł
	Cykle 9+:	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	1 314,14 zł	0,00 zł

Koszty administracji leczenia uwzględniono również w oszacowaniach dotyczących kosztów kolejnych linii leczenia pacjentów chorych na rMM, następujących po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami (zob. Rozdział 9.6, str. 78).

9.4 Koszty diagnostyki oraz monitorowania

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

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

Dla terapii w ramach programu lekowego (w tym wnioskowanej interwencji), założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem przebiegu choroby będzie zawarta w ryczałcie diagnostycznym (świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego – 1 rok terapii” oraz „Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego – 2 i kolejny rok terapii”, DGL 31/2023).

Tabela 34. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia karfilzomibem w ramach programu lekowego.

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia	Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na cykl modelu
Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego – 1 rok terapii	2 590,00	1,35 zł	3 496,50 zł	268,04 zł

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia	Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na cykl modelu
Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego – 2 i kolejny rok terapii	768,00		1 036,80	79,48 zł

Koszty diagnostyki oraz monitorowania stanu pacjenta w trakcie okresu obserwacji oraz po progresji choroby (w kolejnych liniach leczenia oraz w trakcie leczenia paliatywnego) oszacowano w oparciu o analizę kosztów przeprowadzoną w trakcie poprzedniej oceny HTA karfilzomibu stosowanego w ramach schematu KRd (*AE Kyprolis 2022*).

Tabela 35. Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej u pacjentów z rrMM.

Zasób opieki zdrowotnej	Wykorzystanie zasobów w przeliczeniu na jeden rok			Odpowiadające świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia
	Okres obserwacji po zakończeniu leczenia	Kolejne linie leczenia	W trakcie terapii paliatywnej				
Wizyta u onkologa/hematologa	11,82	6,00	18,25	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (5.08.05.0000173)	181,00	1,35 zł	244,35 zł
Wizyta u radiologa	0,79	0,50	0,25	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (5.08.05.0000008)	270,40	1,35 zł	365,04 zł
Hospitalizacja onkologiczna – Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni (S02)	0,54	0,25	0,25	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni (5.51.01.0016002)	28 600,87	1,59 zł	45 475,38 zł
Hospitalizacja onkologiczna – Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia (S03)	2,54	0,50	4,75	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia (5.51.01.0016003)	5 857,62	1,59 zł	9 313,62 zł

Zasób opieki zdrowotnej	Wykorzystanie zasobów w przeliczeniu na jeden rok			Odpowiadające świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia
	Okres obserwacji po zakończeniu leczenia	Kolejne linie leczenia	W trakcie terapii paliatywnej				
Hospitalizacja onkologiczna – Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni (S04)	1,29	0,75	0,25	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni (5.51.01.0016004)	1 781,38	1,59 zł	2 832,39 zł
Świadczenia paliatywne-Dom pomocy społecznej	0,25	0,25	0,25	Świadczenia w hospicjum domowym (5.15.00.0000149)	56,19	1,59	89,34 zł
Świadczenia paliatywne-Oddział szpitalny	0,29	0,50	0,75	Hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej (5.52.01.0001384)	541,00	1,59	860,19 zł
Świadczenia paliatywne-Hospicjum domowe	0,75	0,75	1,25	Świadczenia w hospicjum domowym (5.15.00.0000149)	56,19	1,59	89,34 zł
Świadczenia paliatywne-Hospicjum stacjonarne	0,25	0,25	0,50	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (5.15.00.0000146)	342,76	1,59	544,99 zł

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

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

Tabela 36. Cykliczne koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem pacjentów z rrMM.

Stan pacjenta	Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na cykl modelu
W trakcie leczenia KdD/Kd/DVd/PVd w ramach programu lekowego	346,69 zł
Obserwacja pacjenta po zakończeniu leczenia i przed progresją choroby	1 568,02 zł
W trakcie kolejnych linii leczenia po progresji	4 256,06 zł
W trakcie leczenia paliatywnego	4 746,69 zł

Kyprolis (karfilzomib)

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

9.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

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

Szczegóły przypisania grup JGP przedstawia kolejna tabela.

Tabela 37. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl).

Zdarzenie niepożądane	Kod ICD-10	Odpowiadająca grupa JGP	Odsetek hospitalizacji związanych z kodem ICD-10	Średnia wartość jednostek hospitalizacji	Wartość punktu rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
Anemia	D64	S06 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	48,2%	1 908,92		3 035,18 zł
Gorączka neutropeniczna	D70	S07 – Zaburzenia Krzepliwości, Inne Choroby Krwi I Śledziony < 2 Dni	2,2%	592,37		941,87 zł
Hipokaliemia	E87.5	K26- Zaburzenia wodno-elektrolityczne	2,98%	1 960,24	1,59 zł	3 116,78 zł
Limfopenia	D72	S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	0%	592,37		941,87 zł
Migotanie przedsionków	I48	E62- Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	71,92%	1 223,80		1 945,84

Zdarzenie niepożądane	Kod ICD-10	Odpowiadająca grupa JGP	Odsetek hospitalizacji związanych z kodem ICD-10	Średnia wartość jednostek hospitalizacji	Wartość punktu rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
Nadciśnienie	I11	E88- Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	20,29%	1 523,80		2 422,84 zł
Neutropenia	D70	S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	2,2%	592,37		941,87 zł
Obwodowa neuropatia czuciowa	G62	A30- Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni	71,8%	7 997,94		12 716,72
Omdlenie	R55	E71- Omdlenie i zapaść	98,38%	1 562,24		2 483,96 zł
Ostre uszkodzenie nerek	N10	L07- Zakażenie nerek lub dróg moczowych	11,32%	1 662,61		2 643,55 zł
Trombocytopenia	D69	S06 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	7,1%	1 908,92		3 035,18 zł
Zapalenie płuc	J10-J18	D48 – Zapalenie płuc bez PW	94,1%	2 364,41		3 759,41
Zawał serca	I21	E12G- OZW- Leczenie inwazyjne/ E17G- OZW- leczenie zachowawcze	100%/53,86%	14 566,90		23 161,37 zł

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

Wspomnianym wyżej zdarzeniom niepożądanym niewymagającym hospitalizacji (zmęczenie, duszność, bezsenność i wymioty) przypisano koszty świadczenia specjalistycznego z zakresu leczenia ambulatoryjnego.

Tabela 38. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (DSOZ 12/2023).

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Kod produktu	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia
W11- Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	44,00 zł	1,54 zł	67,76 zł

Koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględniających prawdopodobieństwo ich wystąpienia w przeliczeniu na jeden cykl modelu podsumowano w tabeli poniżej. Częstość zdarzeń niepożądanych w ramieniu DVd zaczerpnięto z badania *CASTOR* (główna publikacja *Mateos 2020*), natomiast w ramieniu PVd wykorzystano dane z badania *OPTIMISMM* (główna publikacja *Richardson 2019*). W poniższej tabeli przedstawiono koszty związane z wybranymi zdarzeniami niepożadanymi oraz koszt łączny, dla wszystkich zdarzeń uwzględnionych w modelu.

Tabela 39. Koszt leczenia AEs uwzględnionych w analizie w przeliczeniu na 28-dniowy cykl leczenia porównywanymi interwencjami.

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia AEs w przeliczeniu na jeden cykl terapii			
	KdD	Kd	DVd	PVd
Anemia	11,08 zł	12,78 zł	38,27 zł	51,69 zł
Gorączka neutropeniczna	0,14 zł	0,00 zł	0,00 zł	3,52 zł
Hipokaliemia	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	22,27 zł
Limfopenia	3,13 zł	3,97 zł	7,28 zł	4,71 zł
Migotanie przedsionków	1,50 zł	0,00 zł	0,00 zł	7,26 zł
Nadciśnienie	22,80 zł	26,04 zł	12,28 zł	8,03 zł
Neutropenia	2,97 zł	1,30 zł	10,20 zł	56,06 zł
Obwodowa neuropatia czuciowa	5,86 zł	5,80 zł	43,89 zł	124,18 zł
Omdlenie	0,38 zł	0,00 zł	0,00 zł	14,54 zł
Ostre uszkodzenie nerek	0,90 zł	5,36 zł	0,00 zł	21,84 zł
Trombocytopenia	33,71 zł	24,78 zł	136,77 zł	108,17 zł
Zapalenie płuc	13,72 zł	8,68 zł	30,34 zł	51,88 zł
Zawał serca	14,26 zł	53,50 zł	0,00 zł	28,54 zł
łącznie	113,99 zł	141,12 zł	257,10 zł	521,84 zł

Łączny, średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu wynosił, w zależności od zastosowanego schematu, 114-522 zł/cykl.

9.6 Koszty kolejnych linii leczenia pacjentów z rrMM

W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono kolejne linie leczenia pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy, następujące po zakończeniu terapii KdD, Kd, DVd i PVd. W badaniu *CANDOR* raportowano dane dotyczące kolejnych linii leczenia u pacjentów leczonych pierwotnie schematami Kd i KdD. Jako że zarówno w schemacie KdD i DVd stosowany jest daratumumab założono, że po DVd pacjenci będą otrzymywali takie samo leczenie. Dla uproszczenia analogiczne założenie przyjęto dla schematu PVd.

Z powodu warstwowej struktury modelu nie estymowano bezpośrednio wpływu kolejnych linii leczenia na OS. Jest to ogólna cecha dzielonych modeli przetrwania. W obliczeniach uwzględniono jedynie koszty leków, ich podania, koszty zdarzeń niepożądanych i obniżenie użyteczności.

Z badania klinicznego *CANDOR* zaczerpnięto również odsetki pacjentów, którzy faktycznie rozpoczynają leczenie kolejnym protokołem po progresji choroby (dane niejawne, dostarczone przez Wnioskodawcę). Z racji braku analogicznych danych dla schematów DVd i PVd przyjęto, że odsetek pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia będzie jednakowy dla wszystkich schematów. W związku z tym przyjęto go na poziomie odsetka pacjentów otrzymującego kolejne linie leczenia w schemacie KdD, który wynosił 68,9%.

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

Oszacowując koszt kolejnych linii leczenia uwzględniono schematy leczenia raportowane w badaniu *CANDOR* uwzględniając jedynie te, które refundowane są w chwili obecnej w Polsce. W poniższej tabeli zestawiono schematy stosowania oraz cykliczny koszt terapii z wykorzystaniem poszczególnych substancji czynnych.

Tabela 40. Schematy dawkowania w kolejnych liniach leczenia rrMM.

Schemat terapii	Substancja czynna	Sposób administracji	Długość cyklu leczenia	Maksymalna liczba cykli	Średnia dawka na podanie	Podaj na cykl
KRd	Karfilzomib	i.v.	28 dni	16	26,83 mg	5,7
	Lenalidomid	p.o.			25,00 mg	21

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schemat terapii	Substancja czynna	Sposób administracji	Długość cyklu leczenia	Maksymalna liczba cykli	Średnia dawka na podanie	Podaj na cykl
Pd	Deksametazon	p.o.	28 dni	16	40,00 mg	4
	Pomalidomid	p.o.			4,00 mg	21
	Deksametazon	p.o.			27,20 mg	4
Kd	Karfilzomib	i.v.	28 dni	16	55,25 mg	6
	Deksametazon	p.o.			40,00 mg	4
DVd	Daratumumab	i.v/s.c.	3,8 tyg.	16	16,00 mg	1,6
	Bortezomib	s.c.	21 dni		0,54 mg	4
	Deksametazon	p.o.	21 dni		20,00 mg	8
D	Daratumumab	i.v/s.c.	28 dni	16	16,00 mg	4
IRd	Iksazomib	p.o.	28 dni	16	4,00 mg	3
	Lenalidomid	p.o.			25,00 mg	21
	Deksametazon	p.o.			40,00 mg	4
Vd	Bortezomib	s.c.	21 dni	16	1,30 mg	4
	Deksametazon	p.o.			40,00 mg	4
Rd	Lenalidomid	p.o.	28 dni	16	25,00 mg	21
	Deksametazon	p.o.			40,00 mg	4
DRd	Daratumumab	i.v/s.c.	28 dni	16	16,00 mg	
	Lenalidomid	p.o.			25,00 mg	
	Deksametazon	p.o.			40,00 mg	
Vd+dox	Bortezomib	s.c.	21 dni	16	1,30 mg	4
	Deksametazon	p.o.			40,00 mg	4
	Doksorubicyna	i.v.			30,00 mg	1

Na podstawie powyższych schematów dawkowania oraz wyznaczonych wcześniej cen jednostkowych (zob. Rozdział 9.1, str. 61) oszacowano koszty dla uwzględnionych w ramach analizy kosztów protokołów leczenia po progresji. Koszty schematów, których cykl leczenia jest różny od 4 tygodni przeliczono na cykle 4-tygodniowe.

Tabela 41. Koszt terapii kolejnej linii leczenia po progresji w przeliczeniu na 4-tyg. cykle.

Schemat terapii	Koszt lekowy na cykl	Koszt podania leczenia na cykl	Łączny całkowity koszt
KRd	██████████	██████████	██████████
Pd	18 331,07 zł	0,00 zł	18 331,07 zł
Kd	██████████	██████████	██████████
DVd	25 180,25 zł	4 579,09 zł	29 759,34 zł
D	60 569,83 zł	2 617,46 zł	63 187,29 zł

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schemat terapii	Koszt lekowy na cykl	Koszt podania leczenia na cykl	Łączny całkowity koszt
IRd	11 106,09 zł	0,00 zł	11 106,09 zł
Vd	544,25 zł	2 808,00 zł	3 352,25 zł
Rd	265,09 zł	0,00 zł	265,09 zł
DRd	19 548,18 zł	833,30 zł	20 381,48 zł
Vd+dox	591,36 zł	3 510,00 zł	4 101,36 zł

Jak można zaobserwować uwzględnione w analizie schematy kolejnych linii znacząco różnią się między sobą w zakresie całkowitych kosztów – generalnie schematy zawierające nowoczesne leki refundowane w ramach programu lekowego są istotnie droższe od pozostałych opcji leczenia. W kolejnej tabeli przedstawiono częstości stosowania schematów w dalszych liniach leczenia wyznaczone na podstawie danych z badania *CANDOR*.

Tabela 42. Częstości stosowania schematów leczenia w dalszej terapii rrMM.

Schemat terapii	KdD	Kd	DVd	PVd
KRd	1,30%	1,33%	1,30%	1,30%
Pd	17,32%	14,67%	17,32%	17,32%
Kd	1,73%	1,33%	1,73%	1,73%
DVd	0,87%	4,67%	0,87%	0,87%
D	1,73%	12,00%	1,73%	1,73%
IRd	7,36%	2,00%	7,36%	7,36%
Vd	8,66%	11,33%	8,66%	8,66%
Rd	23,38%	20,00%	23,38%	23,38%
DRd	3,03%	8,67%	3,03%	3,03%
Vd+dox	34,63%	24,00%	34,63%	34,63%

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

Tabela 43. Koszty leczenia kolejnych linii po progresji choroby.

Stosowana interwencja	Cykliczny koszt lekowy	Cykliczny koszt administracji	Łącznie całkowity koszt
KdD	6 732,10 zł	1 594,86 zł	8 326,96 zł
Kd	13 797,39 zł	1 783,38 zł	15 580,77 zł
DVd	6 570,98 zł	1 568,79 zł	8 139,78 zł
PVd	6 732,10 zł	1 594,86 zł	8 326,96 zł

9.7 Koszty opieki końca życia

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

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

Ponieważ w *AE Kisqali 2018* koszty oszacowano na stan odpowiadający 2018 roku, na potrzeby niniejszego opracowania skorygowano je o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI, z ang. *Consumer Price Index*) w kategorii Zdrowie za okres od 2018 roku do 2021 roku (ostatni dostępny okres w ramach bazy danych Bank Danych Lokalnych udostępnianej przez Główny Urząd Statystyczny¹). Łączny wzrost cen świadczeń opieki zdrowotnej w analizowanym okresie oszacowano na 14,0%.

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

10 Walidacja modelu

10.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

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

Szczegółowe wyniki walidacji wewnętrznej przedstawiono w Rozdziale 17.3.

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

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

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 13 (str. 106).

10.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem we wskazaniu leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (Rozdział 4, str. 24). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 15, str. 153).

10.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono dodatkowy szybki przegląd literatury w bazie *PubMed*, którego celem było odnalezienie badań obserwacyjnych, opracowań rejestrów medycznych lub innych doniesień zawierających dane z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS), u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.

Dla schematu KdD odnaleziono badanie *NCT01998971* (publikacja *Chari 2019*). Jest to otwarte (*open-label*), nierandomizowane, wielośrodkowe badanie w fazie 1b dotyczące leczenia daratumumabem w skojarzeniu z różnymi schematami leczenia szpiczaka. Opublikowane wyniki w publikacji *Chari 2019* skupiają się na populacji dorosłych pacjentów z rMM, którzy otrzymali 1-3 wcześniejsze linie leczenia, włączając leczenie bortezomibem i lekami immunomodulującymi, u których wystąpiła częściowa odpowiedź po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia, oraz ich stan wg skali ECOG był mniejszy bądź równy 2. Włączano również pacjentów wykazujących oporność na lenalidomid.

W trakcie wyszukiwania odnaleziono prospektywne, randomizowane, otwarte (*open-label*) badanie trzeciej fazy *IKEMA* (główna publikacja *Moreau 2021*), w którym porównywano leczenie izatuksymabem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem oraz karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd). Do badania włączano dorosłych pacjentów z rMM, leczonych przynajmniej jednym, lecz nie więcej niż trzema schematami leczenia. Terapia karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem była stosowana wg schematu Kd56 (patrz Rozdział 9.2).

Dla leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat PVd) odnaleziono prospektywne, nierandomizowane, wielośrodkowe, otwarte (*open-label*) badanie 1. i 2. fazy *NCT01212952* (publikacja *Paludo 2017*). W pierwszej fazie określano najwyższą akceptowalną dawkę bortezomibu (MTD, z ang. *maximum tolerated dose*) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem. W drugiej fazie wyznaczone MTD zastosowano do oceny odpowiedzi na leczenie, obejmującej całkowite przeżycie (OS) oraz czas przeżycia bez progresji choroby (PFS).

Dla schematu DVd odnaleziono rzeczywiste dane dotyczące leczenia daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem 171 pacjentów z grupy MM Gimema Lazio (*Fazio 2021*).

Szczegóły publikacji włączonych do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Badania odnalezione w wyniku wyszukiwania do walidacji zewnętrznej.

Publikacja	Rodzaj badania	Opis badania	Odsetek pacjentów stosujących wcześniejsze terapie	PFS		OS	
				Mediana (mies.)	Odsetek przeżycia	Mediana (mies.)	Odsetek przeżycia
<i>Chari 2019</i>	Otwarte, nierandomizowane, wielośrodkowe, wieloramienne badanie fazy 1b dla leczenia daratumumabem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii KdD70 u pacjentów z rrMM, leczonych wcześniej 1-3 schematami leczenia (N = 85), mediana czasu obserwacji = 16,6 mies.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Wszyscy pacjenci</u> ▪ leczenie bortezomibem: 100% ▪ leczenie lekami immunomodulującymi: 100% ▪ leczenie lenalidomidem: 95% ▪ <u>Oporni na lenalidomid (n = 51)</u> ▪ leczenie bortezomibem: 100% ▪ leczenie lekami immunomodulującymi: 100% ▪ leczenie lenalidomidem: 100% 	<p><u>Wszyscy pacjenci</u>: nie osiągnięta</p> <p><u>Oporni na lenalidomid</u>: 25,7 (95% CI: 12,0-NE)</p>	<p>12-mies.</p> <p><u>Wszyscy pacjenci</u>: 74%</p> <p><u>Oporni na lenalidomid</u>: 65%</p>	<p><u>Wszyscy pacjenci</u>: nie osiągnięta</p> <p><u>Oporni na lenalidomid</u>: nie osiągnięta</p>	<p>12-mies.</p> <p><u>Wszyscy pacjenci</u>: 82%</p> <p><u>Oporni na lenalidomid</u>: 75%</p>
<i>Moreau 2021</i>	Prospektywne, randomizowane, otwarte badanie 3. fazy oceniające porównujące leczenie izatuksymabem+Kd vs Kd	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności izatuksymabem + Kd vs Kd u dorosłych pacjentów z rrMM, otrzymujących wcześniej 1-3 linie leczenia (ramię Kd: n = 123)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ramię Kd ▪ 1 terapia: 45% ▪ 2 terapie: 29% ▪ 3 terapie: 24% 	19,15 (95% CI: 15,77-NE)	2-letnie : 45,7%	NE	NE
<i>Paludo 2017</i>	Prospektywne, nierandomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie 1/2 fazy dla pomalidomidu w skoja-	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii PVd wcześniej leczonych pacjentów z rrMM (N = 50)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 terapia: 28% ▪ 2 terapie: 28% ▪ 3 terapie: 24% ▪ 4 terapie: 18% ▪ 5 terapii: 2% ▪ leczeni lenalidomidem: 100% 	13,7 (95% CI: 9,6 – 17,7)	<p>Mediana czasu obserwacji 42 mies.:</p> <p>20 %</p>	NE	<p>Mediana czasu obserwacji 42 mies.:</p> <p>66 %</p>

Kyprolis (karfilzomib)

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

Publikacja	Rodzaj badania	Opis badania	Odsetek pacjentów stosujących wcześniejsze terapie	PFS		OS	
				Mediana (mies.)	Odsetek przeżycia	Mediana (mies.)	Odsetek przeżycia
		rzeniu z bortezomibem i deksametazonem					
<i>Fazio 2021</i>	Dane z rzeczywistej praktyki leczenia rrMM daratumumabem + deksametazon + lenalidomid/bortezomib	Przedstawienie danych dotyczące pacjentów z rrMM ciężko leczonych schematami DRd i DVd (N = 163)	Pacjenci leczeni DVd (n = 38) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 linia: 94% ▪ 2 linia: 5,6% 	NE	12 mies.: 55% (38%; 80%) 24 mies. 47% (29%; 76%)	NE	12 mies. 79% (63%; 93%) 24 mies. 73% (56%; 95%)

Kyprolis (karfilzomib)

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

W *Chari 2019* mediana PFS i OS nie została osiągnięta. W populacji pacjentów opornych na lenalidomid osiągnięto medianę PFS wynoszącą 25,7 miesięcy. W badaniu *CANDOR* mediana PFS wynosiła 28,4 miesiące. Należy zwrócić uwagę, że populacja w odnalezionym badaniu liczyła 85 pacjentów oraz uzyskany wynik odnosi się do węższej populacji niż wnioskowana. Różnica w 12-miesięcznym przeżyciu między odnalezionym badaniem a badaniem *CANDOR* była niewielka (odpowiednio 74% i 73,6%).

W publikacji *Moreau 2021* nie osiągnięto mediany OS, natomiast uzyskano wyniki dla PFS. Mediana PFS w badaniu wynosiła 19,15 miesięcy. Wynik ten jest wyższy od zastosowanego w niniejszej analizie (w badaniu *CANDOR* uzyskano wartość 15,2 miesięcy).

W publikacji *Paludo 2017* mediana PFS wynosiła 13,7 miesięcy, natomiast w publikacji *Richardson 2019* (badanie *OPTIMISMM*) mediana PFS dla schematu PVd wynosiła 11,2 miesięcy. Odnalezione dane pochodzą z badania we wczesnej fazie (faza 1/2) oraz wszyscy pacjenci wykazywali oporność na leczenie lenalidomidem.

Reasumując przeprowadzoną walidację zewnętrzną należy uznać, że wykorzystany w analizie model ekonomiczny został poprawnie zwalidowany z danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej. Prognozy czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia bez progresji, stanowiącej kluczowy element analizy, mający istotny wpływ na oszacowania kosztowe oraz dotyczące efektów zdrowotnych są zatem, w świetle odnalezionych dowodów naukowych wiarygodne, pozytywnie należy również ocenić wybór metody ekstrapolacji wyników z badania *CANDOR* (zob. Rozdział 7.2, str. 34).

11 Zestawienie parametrów modelu

11.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 45.

Tabela 45. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywni (40 lat)	założenie własne
Długość cyklu modelu	28 dni	założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMiT 2016
Charakterystyka populacji docelowej		
Średni wiek	63,4 lat	badanie CANDOR
Odsetek mężczyzn	57,5%	badanie CANDOR
Średnia masa ciała	76,8 kg	badanie CANDOR
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	1,87 m ²	badanie CANDOR
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa OS dla schematu KdD	HR zależny od czasu, zastosowany do krzywej OS Kd HR KdD vs Kd: <ul style="list-style-type: none"> • HR cykle 1-13: [REDACTED] • HR cykle 14+: [REDACTED] 	analiza indywidualnych danych pacjenta z badania CANDOR
Krzywa OS dla schematu Vd	2. linia leczenia: model Gompertz'a 3. linia leczenia: model wykładniczy 4. linia leczenia: model Weibulla Łączna populacja: powyższe krzywe ważone liczbą pacjentów w rejestrze RMG	Amgen 2016
Krzywa OS dla schematu Kd	HR zależny od czasu, zastosowany do krzywej OS Vd HR Kd vs Vd: <ul style="list-style-type: none"> • HR cykle 1-6: [REDACTED] • HR cykle 7+: [REDACTED] HR Kd (CAN.) vs Kd (END.) = [REDACTED]	badania ENDEAVOR i CANDOR

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Krzywa OS dla schematu DVd	HR zależny od czasu, zastosowany do krzywej OS KdD HR KdD vs DVd: <ul style="list-style-type: none"> Cykle 1- 6: [REDACTED] Cykle 6+: [REDACTED] 	Porównanie pośrednie metodą MAIC
Krzywa OS dla schematu PVd	HR zależny od czasu, zastosowany do krzywej OS KdD HR KdD vs PVd: <ul style="list-style-type: none"> Cykle 1- 6: [REDACTED] Cykle 6+: [REDACTED] 	Porównanie pośrednie metodą MAIC
Krzywa PFS dla schematu KdD	HR zależny od czasu, zastosowany do krzywej PFS Kd HR KdD vs Kd: <ul style="list-style-type: none"> HR cykle 1-8: [REDACTED] HR cykle 9+: [REDACTED] 	Badanie <i>CANDOR</i>
Krzywa PFS dla schematu Vd	2. linia leczenia: model uog. Gamma 3. linia leczenia: model wykładniczy 4. linia leczenia: model log-normalny Łączna populacja: powyższe krzywe ważone liczbą pacjentów w rejestrze RMG	<i>Amgen 2016</i>
Krzywa PFS dla schematu Kd	HR zależny od czasu, zastosowany do krzywej PFS Vd HR Kd vs Vd: <ul style="list-style-type: none"> HR cykle 1-2: [REDACTED] HR cykle 2+: [REDACTED] HR Kd (<i>CAN.</i>) vs Kd (<i>END.</i>) = [REDACTED]	Badania <i>CANDOR</i> i <i>ENDEAVOR</i>
Krzywa PFS dla schematu DVd	HR zależny od czasu KdD vs DVd: <ul style="list-style-type: none"> Cykle 1- 6: [REDACTED] Cykle 6+: [REDACTED] 	Porównanie pośrednie metodą MAIC
Krzywa PFS dla schematu PVd	HR zależny od czasu KdD vs PVd: <ul style="list-style-type: none"> Cykle 1- 6: [REDACTED] Cykle 6+: [REDACTED] 	Porównanie pośrednie metodą MAIC
Krzywe TTD dla poszczególnych składników wchodzących w skład schematu KdD	HR zależny od czasu, zastosowany do krzywej TTD Kd HR KdD vs Kd: <ul style="list-style-type: none"> HR dla K: [REDACTED] HR dla D: [REDACTED] 	Badanie <i>CANDOR</i>
Krzywa TTD dla schematu Vd	2. linia leczenia: model Weibulla 3. linia leczenia: model Gompertz'a 4. linia leczenia: model wykładniczy Łączna populacja: powyższe krzywe ważone liczbą pacjentów w rejestrze RMG	<i>Amgen 2016</i>

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Krzywe TTD dla poszczególnych leków wchodzących w skład schematu Kd	HR zależny od czasu, zastosowany do krzywej TTD Vd HR Kd vs Vd: <ul style="list-style-type: none"> HR cykle 1-2: [REDACTED] HR cykle 2+: [REDACTED] HR Kd (CAN.) vs Kd (END.) [REDACTED]	Badania <i>CANDOR</i> i <i>ENDEAVOR</i>
Krzywe TTD dla schematu DVd łącznie	HR DVd vs Vd: 0,390	Obliczenie czasu leczenia na podstawie krzywej TTD dla Vd, wartość HR obliczona na podstawie median TTD dla schematów DVd i Vd w badaniu <i>CASTOR</i>
Krzywe TTD dla schematu PVd łącznie	HR PVd vs Vd: 0,557	Obliczenie czasu leczenia na podstawie krzywej TTD dla Vd, wartość HR obliczona na podstawie median TTD dla schematów PVd i Vd w badaniu <i>OPTIMISMM</i>
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w III lub IV stopniu nasilenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 19)	Badanie <i>CANDOR</i> (dane poufne od Wnioskodawcy)
Śmiertelność w populacji ogólnej	Parametr w formie tabelarycznej (załącznik 17.3)	<i>GUS 2020</i>
Kryterium przerwania leczenia przy braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie (CR, PR)	brak	Zgodnie z proponowanymi zmianami w programie lekowym B.54
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie Okres wolny od progresji choroby (PFS) – 1 cykl	[REDACTED]	Badanie <i>CANDOR</i>
Użyteczność w stanie Okres wolny od progresji choroby (PFS) – 2 cykl	[REDACTED]	Badanie <i>CANDOR</i>
Użyteczność w stanie Okres wolny od progresji choroby (PFS) – cykle 3+	[REDACTED]	Badanie <i>CANDOR</i>
Użyteczność w stanie Okres po wystąpieniu progresji choroby	[REDACTED]	Badanie <i>CANDOR</i>
Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 19, strona 58)	Założenia oparte o analizy <i>Bennison 2016, Kumar 2020, NICE 2018</i>
Parametry kosztowe		
Cena zbytu netto opakowania Kyprolis, 1 fiol. a 10 mg	764,69 zł	Dane od Wnioskodawcy
Cena zbytu netto opakowania Kyprolis, 1 fiol. a 30 mg	2 294,08 zł	Dane od Wnioskodawcy
Cena zbytu netto opakowania Kyprolis, 1 fiol. a 60 mg	4 588,16 zł	Dane od Wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych wykorzystywane w analizie	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 27, str. 64)	Opracowanie danych dotyczących refundacji oraz postępowań przetargowych (DGL 01/03/2023, DGL 02/09/2022, MZ 20/02/2023, platformazakupowa.pl)
Schematy dawkowania (KdD, Kd, DVd i PVd)	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 28, str. 66)	Załącznik B.54 do programu lekowego, badania CANDOR i ARROW
Schematy dawkowania w kolejnych liniach leczenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 40, str. 78)	Zapisy programu lekowego B.54, Zalecenia PGSz 2021
Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem/wydaniem leków podawanych doustnie/podskórnie (w ramach programu lekowego)	146,02 zł	DGL 31/2023
Koszt hospitalizacji związanej z administracją leków podawanych dożylnie (w ramach programu lekowego)	657,07 zł	DGL 31/2023
Odsetek dawek opuszczonych przez pacjentów (RDI)	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 31, str. 71)	Badanie CANDOR (dane poufne od Wnioskodawcy)
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym B.54	Rok 1.: 3 496,50 zł Lata 2+: 1 036,80 zł	DGL 31/2023
Cykliczny koszt diagnostyki i monitorowania w okresie po zakończeniu leczenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 36, str. 74)	Obliczenia własne na podstawie AE Kyprolis 2018 oraz wyceny jednostkowej świadczeń opieki zdrowotnej
Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 37, str. 75 oraz Tabela 38, str. 77)	Średni koszt hospitalizacji w wybranych grupach JGP (statystyki.nfz.gov.pl) oraz wycena wizyty ambulatoryjnej (DSOZ 61/2022) oraz AE Jardiance 2022
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (ramię KdD)	113,99 zł/cykl 28-dniowy	Obliczenia własne
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (ramię Kd)	141,12 zł/cykl 28-dniowy	Obliczenia własne
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (ramię DVd)	257,10 zł/cykl 28-dniowy	Obliczenia własne
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (ramię PVd)	521,84 zł/cykl 28-dniowy	Obliczenia własne
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia	KdD: 68,9% Kd: 68,9% DVd: 68,9% PVd: 68,9%	Badanie CANDOR (dane poufne od Wnioskodawcy), dla schematów Kd, DVd i PVd przyjęto odsetek pacjentów równy schematowi KdD

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Okres przerwy pomiędzy progresją a rozpoczęciem kolejnej linii leczenia	16 miesięcy	Badania ENDEAVOR i ARROW
Czas trwania kolejnej linii leczenia	16 miesięcy	Badania ENDEAVOR i ARROW
Całkowity koszt leczenia kolejnych linii z wykorzystaniem schematów uwzględnionych w analizie	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 41, str. 79)	Obliczenia własne
Udziały rynkowych interwencji stosowanych na kolejnych liniach leczenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 42, str. 80)	Badanie CANDOR
Cykliczny koszt kolejnych linii leczenia po progresji	KdD: 6 732,10 zł Kd: 13 797,39 zł DVd: 6 732,10 zł PVd: 6 732,10 zł	Obliczenia własne
Koszt opieki końca życia	14 401,97 zł	AE Kisqali 2018 z aktualizacją o wskaźnik CPI w latach 2018-2021

11.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia testowane w analizie wrażliwości scenariusze. Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy. W jednokierunkowej analizie wrażliwości sprawdzono 41 parametrów. Poniżej przedstawiono wybrane z nich.

Tabela 46. Scenariusze uwzględnione w deterministycznej analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
Analiza kierunkowa					
1	Horyzont czasowy	40 lat	30 lat	45 lat	Założenie własne
2	Stopy dyskontowe kosztów	5%	0%	6%	Założenie własne
3	Stopy dyskontowe wyników	3,5%	0%	5%	Założenie własne
4	Średnia powierzchnia ciała pacjentów	1,87 m ²	1,85	1,89	Na podstawie rozkładu normalnego
5	Średnia waga pacjentów	76,8 kg	75,3 kg	78,4 kg	Na podstawie rozkładu normalnego
6	RDI dla karfilzomibu w schemacie KdD	84,3%	81,7%	86,7%	Na podstawie rozkładu beta
7	RDI dla daratumumabu w schemacie KdD	92,6%	91,5%	93,5%	Na podstawie rozkładu beta

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
8	Czas leczenia w dalszych liniach w ramieniu KdD	16 cykli	11 cykli	22 cykle	Na podstawie rozkładu gamma
9	Wartość użyteczności bazowej	0,794	0,755	0,834	+/- 5% wartości wyjściowej
10	Obniżenie użyteczności po progresji choroby	0,17	0,14	0,21	Na podstawie rozkładu beta
11	Koszt opieki w stanie po progresji choroby, BSC	4 747 zł/cykl	3 862 zł/cykl	5 721 zł/cykl	Na podstawie rozkładu gamma
12	Koszt opieki w stanie przed progresją choroby, bez aktywnego leczenia	1 568 zł/cykl	1 276 zł/cykl	1 890 zł/cykl	Na podstawie rozkładu gamma
Analiza scenariuszowa					
S1	Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%		Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	AOTMIT 2016
S2	Oszacowanie PFS, OS i TTD na podstawie danych z badania CANDOR	Na podstawie danych z rejestru RMG	Na podstawie danych z badania CANDOR		Wykorzystanie danych z rejestracyjnego badania dla wnioskowanej interwencji
S3	Nieuwzględnienie RDI	Zob. Tabela 28		100%	Założenie własne
S4	Podanie karfilzomibu w ramach hospitalizacji	146,02 zł		657,07 zł	Alternatywny sposób rozliczania podania karfilozmibu w ramach schematów Kd i KdD
S5	Zestaw użyteczności	Z badania CANDOR		van Agthoven 2004	Alternatywny zestaw użyteczności dla szpiczaka mnogiego
S6	Estymacja PFS, OS i TTD dla Vd za pomocą modelu Weibulla	Najlepiej dopasowane modele parametryczne na podstawie kryterium AIC		Model Weibulla	Sprawdzenie alternatywnego dopasowania krzywych parametrycznych do danych rejestru RMG
S7	Śmiertelność populacji ogólnej na podstawie danych GUS za 2021 rok	Dane z 2019 roku		Dane z 2021 roku	Najnowsze dane Głównego Urzędu Statystycznego
S8	Zastosowanie jednokowych wartości HR w PFS i OS we wszystkich cyklach	HR zależne od cyklu w modelu		Stała wartość HR	Założenie własne

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
S9	Podanie karfilzomibu wyłącznie w schemacie KdD56	Wyłącznie KdD70		Wyłącznie KdD56	Zgodnie z obecnym schematem dawkowania w <i>ChPL Kyprolis</i>

11.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

Tabela 47. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Charakterystyki populacji docelowej	Normalny, Beta	Dotyczy charakterystyk mających wpływ na dawkowanie leków (powierzchnia ciała, waga) oraz odsetka pacjentów płci męskiej
Relatywna intensywność dawkowania	Beta	W oparciu o dane z badań <i>CANDOR</i> , <i>ED-NEAVOR</i> i <i>OPTIMISMM</i>
Koszty administracji leczenia	Gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% zmienności, natomiast odsetek pominiętych dawek modelowano w oparciu o rozkład beta
Koszty monitorowania leczenia oraz opieki końca życia	Gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% zmienności
Koszty zdarzeń niepożądanych	Gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% zmienności
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Beta	W oparciu o dane z badań <i>CANDOR</i> , <i>ED-NEAVOR</i> i <i>OPTIMISMM</i>
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia	Beta	W oparciu o dane z badania <i>CANDOR</i>
Czas trwania kolejnej linii leczenia	Gamma	Rozkład gamma o 10% zmienności
Udziały poszczególnych interwencji stosowanych w kolejnych liniach leczenia	Beta	Rozkład Beta sumujący się do 100%
Wartości użyteczności stanów zdrowia	Beta	W oparciu o dane z badania <i>CANDOR</i>
Obniżenie użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi	Beta	Rozkłady beta o 10% zmienności

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Parametry modeli wykorzystanych do ekstrapolacji danych z badania <i>CANDOR</i> w ramach analizy przeżycia	Inne rozkłady	W oparciu o przeprowadzoną analizę statystyczną manipulowano wartościami parametrów rozkładu (np. parametrem odpowiadającym za kształt lub skalę danego modelu)

12 Wyniki analizy ekonomicznej

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

Wyniki przedstawione w analizie prezentowane są w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywočním (30 lat), z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5,0% dla ponoszonych kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

12.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższych tabelach zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych na leczenie szpiczaka plazmocytoowego, w podziale na główne kategorie w zestawieniu ocenianej interwencji z komparatorami Kd, DVd i PVd.

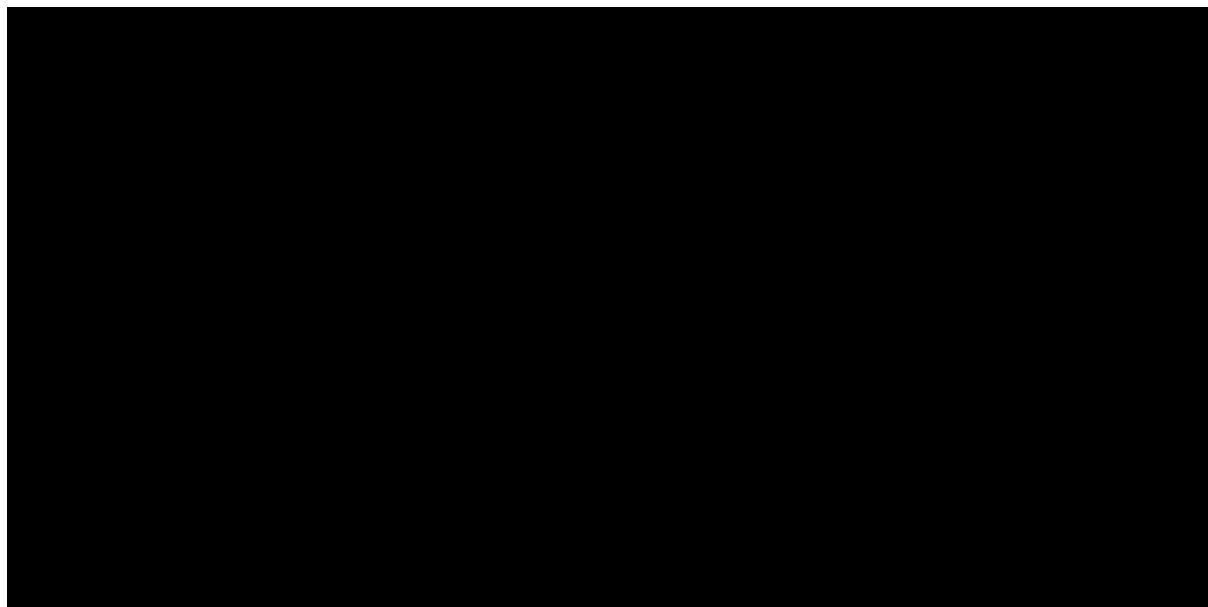
Tabela 48. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.

Kategoria	KdD	Kd	DVd	PVd	Inkrementalne KdD vs Kd	Inkrementalne KdD vs DVd	Inkrementalne KdD vs PVd
Koszt w stanie przed progresją							
Koszty refundacji Kyprolis (z RSS)	████████	████████	0 zł	0 zł	████████	████████	████████
Koszty refundacji Kyprolis (bez RSS)	████████	████████	0 zł	0 zł	████████	████████	████████
Koszty innych leków	267 507 zł	646 zł	762 zł	785 zł	266 861 zł	266 745 zł	266 722 zł
Koszty administracji leczenia	3 892 zł	3 026 zł	5 299 zł	23 491 zł	866 zł	-1 407 zł	-19 599 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 127 zł	3 082 zł	5 414 zł	11 722 zł	46 zł	-2 286 zł	-8 594 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	43 948 zł	20 618 zł	12 404 zł	15 061 zł	23 330 zł	31 544 zł	28 887 zł
Łącznie (z RSS)	████████	████████	292 534 zł	168 500 zł	████████	████████	████████
Łącznie (bez RSS)	████████	████████	292 534 zł	168 500 zł	████████	████████	████████
Koszty w stanie po progresji choroby							
Koszty leczenia kolejnych linii	26 365 zł	72 843 zł	40 103 zł	36 485 zł	-46 478 zł	-13 738 zł	-10 120 zł
Koszty administracji leczenia	67 716 zł	84 620 zł	132 937 zł	105 915 zł	-16 904 zł	-65 221 zł	-38 199 zł
Koszty opieki końca życia i monitorowania w trakcie terapii BSC	15 148 zł	15 587 zł	15 792 zł	15 626 zł	-439 zł	-644 zł	-478 zł
Łącznie	109 229 zł	173 051 zł	188 832 zł	158 026 zł	-63 821 zł	-79 603 zł	-48 797 zł

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 12. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (KdD vs. Kd, DVd, PVd).



W następnym tabeli przedstawiono efekty zdrowotne osiągnięte w modelu.

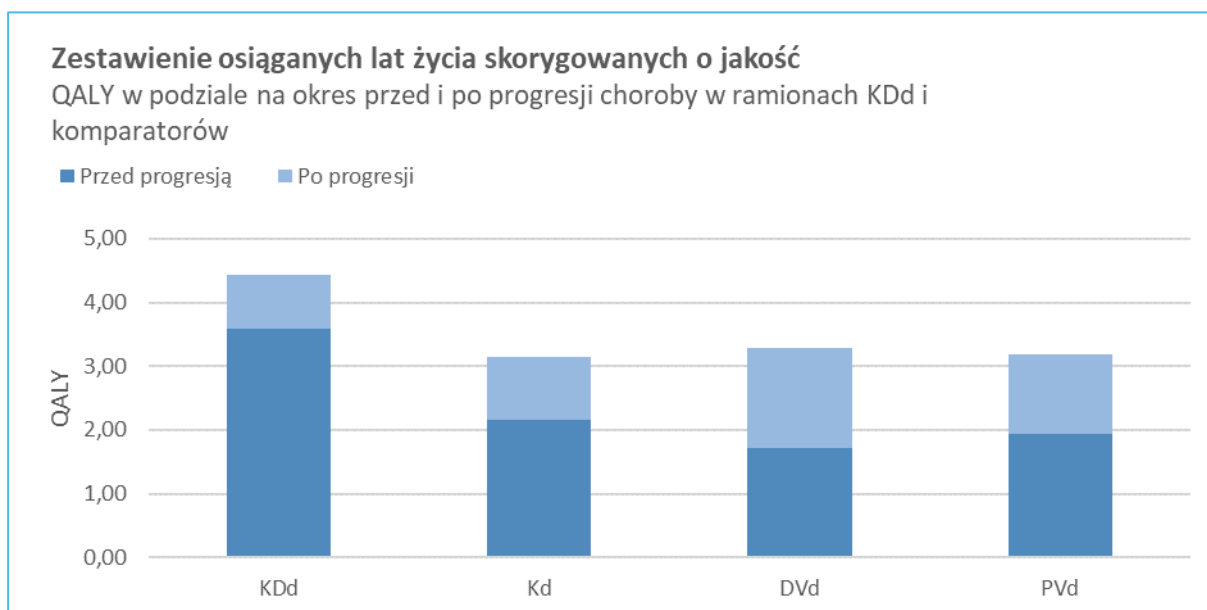
Tabela 49. Efekty zdrowotne osiągnięte w modelu.

Kategoria	KdD	Kd	DVd	PVd	Inkrementalne KdD vs Kd	Inkrementalne KdD vs DVd	Inkrementalne KdD vs PVd
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)							
Przed progresją	3,585	2,155	1,721	1,933	1,431	1,864	1,652
Po progresji	0,843	0,981	1,558	1,256	-0,138	-0,715	-0,413
Całkowite QALY	4,428	3,135	3,279	3,189	1,293	1,149	1,239
Uzyskane lata życia (LYG)							
Przed progresją	4,404	2,648	2,120	2,392	1,756	2,284	2,012
Po progresji	1,284	1,518	2,422	1,940	-0,234	-1,138	-0,656
Całkowite LYG	5,688	4,166	4,543	4,332	1,522	1,146	1,356
Inne wyniki zdrowotne							
Mediana PFS	29,437	17,478	14,719	15,639	11,959	14,719	13,799
Mediana OS	43,236	31,277	34,037	30,357	11,959	9,199	12,879
Obniżenie jakości życia wynikające z AEs	0,00007	0,00006	0,00020	0,00061	0,00001	-0,00013	-0,00054

Dołączenie daratumumabu do schematu Kd skutkuje zyskaniem 1,5 dodatkowych lat życia. Mediana czasu przeżycia całkowitego wzrosła o 12 miesięcy. Również efekty zdrowotne wyrażone w QALY wskazują na wyższą efektywność ocenianej interwencji w stosunku do głównego komparatora. Całkowita liczba QALY w ramieniu KdD wynosi 4,43, z czego 3,59 przypada na okres przed progresją choroby. W porównaniu z pozostałymi komparatorami (DVd i PVd) oceniana interwencja również wykazuje wyższe efekty zdrowotne. Mediana PFS wzrosła kolejno o 14,7 i 13,8 miesiąca. Po uwzględnieniu dyskontowania wynoszącego 3,5% zastosowanie schematu KdD wiązało się ze wzrostem QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta o 1,15 w zestawieniu ze schematem DVd oraz 1,24 w porównaniu ze schematem PVd w dożywotnim horyzoncie czasu.

Na kolejnym wykresie przedstawiono graficznie zestawienie osiągniętych w modelu efektów zdrowotnych w postaci QALY.

Wykres 13. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.



Biorąc pod uwagę przedstawione zestawienie osiągniętych efektów zdrowotnych można stwierdzić, że schemat KdD zastosowany u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym jest interwencją o wyraźnie wyższej skuteczności w porównaniu do wszystkich porównywanych komparatorów.

12.2 Analiza inkrementalna

Analizę inkrementalną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT (*AOTMiT 2016*) formie analizy kosztów-użyteczności (zob. Rozdział 5.2, str. 28).

12.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 50 przedstawia wyniki analizy podstawowej dla porównania KdD vs Kd w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywotnym horyzoncie czasowym w wariacie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na obniżeniu ceny hurtowej brutto dla szpitali (mechanizm rabatowy).

Tabela 50. Wyniki analizy podstawowej (KdD vs Kd) – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	KdD	Kd	Inkrementalne
Całkowite koszty (z uwzgl. RSS)	██████ zł	██████ zł	██████ zł
Uzyskane QALY	4,43	3,14	1,29
Uzyskane LYG	5,69	4,17	1,52
ICUR [za QALY]		██████ zł/QALY	
ICER [za LYG]		██████ zł/LYG	

Dołączenie daratumumabu do refundowanego w ramach programu B.54 schematu Kd wiąże się z ██████████ płatnika publicznego wynoszącymi ████████ zł w przeliczeniu na jedną pełną terapię.

Z racji wysokiej skuteczności schematu KdD, średnio u jednego pacjenta można oczekiwać dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci **1,29 QALY** oraz **1,53 LYG**.

Otrzymana w analizie wartość wskaźnika ICUR, czyli koszt uzyskania pojedynczego roku życia skorygowanego o jakość, wyniosła ████████ zł/QALY, co oznacza, że ██████████ próg opłacalności dla technologii medycznych w Polsce równego 175 926 zł/QALY. Koszt zyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ████████ zł/LYG.

Inkrementalne efekty zdrowotne związane są w głównej mierze z istotnym wydłużeniem czasów przeżycia przed progresją choroby (mediana PFS dłuższa o 12,0 miesięcy) i czasu przeżycia całkowitego (mediana OS dłuższa o 12,0 miesięcy).

W kolejnej tabeli przedstawiono inkrementalne wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS dla porównania KdD ze schematem DVd.

Tabela 51. Wyniki analizy podstawowej (KdD vs DVd) – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	KdD	DVd	Inkrementalne
Całkowite koszty (z uwzgl. RSS)	████████	481 366 zł	████████
Uzyskane QALY	4,43	3,28	1,15
Uzyskane LYG	5,69	4,54	1,15
ICUR [za QALY]		████████/QALY	
ICER [za LYG]		████████LYG	

Zastosowanie schematu KdD wiąże się ze ██████████ leczenia rrMM względem schematu DVd o ██████████ zł. Biorąc pod uwagę efekty zdrowotne, leczenie schematem KdD prowadzi do zyskania **1,15 LYG** oraz **1,15 QALY**. W związku z powyższym koszt uzyskania pojedynczego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł ██████████ zł/QALY. Wartość ta ██████████ opłacalności finansowania technologii medycznych. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ██████████ zł/LYG.

Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej (KdD vs PVd) – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	KdD	PVd	Inkrementalne
Całkowite koszty (z uwzgl. RSS)	████████ zł	326 526 zł	████████ zł
Uzyskane QALY	4,43	3,19	1,24
Uzyskane LYG	5,69	4,33	1,36
ICUR [za QALY]		████████ zł/QALY	
ICER [za LYG]		████████ zł/LYG	

W porównaniu schematu PVd, terapia ocenianą interwencją wiąże się ██████████ w wysokości ██████████ zł. Leczenie schematem KdD pozwala uzyskać **1,36** dodatkowych lat życia oraz **1,24 QALY**. Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów wynosi ██████████ zł/QALY. Koszt zyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ██████████ zł/LYG.

W następnej tabeli przedstawiono wyniki porównania schematu KdD ze wszystkimi komparatorami łącznie.

Tabela 53. Wyniki analizy podstawowej (KdD vs Kd/DVd/PVd) – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	KdD	Kd/DVd/PVd	Inkrementalne
Całkowite koszty (z uwzgl. RSS)	█████ zł	█████ zł	█████ zł
Uzyskane QALY	4,43	3,21	1,22
Uzyskane LYG	5,69	4,37	1,32
ICUR [za QALY]		█████ zł/QALY	
ICER [za LYG]		█████ zł/LYG	

W porównaniu schematów Kd, DVd i PVd, terapia ocenianą interwencją wiąże się z ██████ w wysokości ██████ zł. Leczenie schematem KdD pozwala uzyskać **1,32** dodatkowych lat życia oraz **1,22 QALY**. Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów wynosi ██████ zł/QALY. Koszt zyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ██████ zł/LYG.

12.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 54. Wyniki analizy podstawowej (KdD vs Kd) – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	KdD	Kd	Inkrementalne
Całkowite koszty (nie uwzgl. RSS)	█████ zł	█████ zł	█████ zł
Uzyskane QALY	4,43	3,14	1,29
Uzyskane LYG	5,69	4,17	1,52
ICUR [za QALY]		█████ zł/QALY	
ICER [za LYG]		█████ zł/LYG	

W wariantcie bez uwzględnienia RSS koszty refundacji karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem ██████ zł. (w wariantcie z RSS o ██████ zł). Proponowany instrument dzielenia ryzyka ██████ zł. Wzrost kosztów powoduje proporcjonalny wzrost wartości wskaźnika ICUR, który w wariantcie bez uwzględnienia RSS wynosi ██████ zł/QALY ██████ dla technologii lekowych w wysokości 175 926 zł/QALY. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ██████ zł/LYG.

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej nieuwzględniającej mechanizmu RSS dla porównania KdD ze schematem DVd.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej (KdD vs DVd) – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	KdD	DVd	Inkrementalne
Całkowite koszty (nie uwzgl. RSS)	█████ zł	481 366 zł	█████ zł
Uzyskane QALY	4,43	3,28	1,15
Uzyskane LYG	5,69	4,54	1,15
ICUR [za QALY]		█████ zł/QALY	
ICER [za LYG]		█████ zł/LYG	

Zastosowanie schematu KdD powoduje █████ podmiotu odpowiedzialnego za finansowanie leczenia o █████ zł. Wzrost kosztów leczenia powoduje █████ wskaźnika ICUR, którego wartość wynosi █████ zł/QALY.

Tabela 56 przedstawia wyniki analizy podstawowej dla porównania schematu KdD ze schematem PVd, w wariancie nie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej (KdD vs PVd) – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	KdD	PVd	Inkrementalne
Całkowite koszty (nie uwzgl. RSS)	█████ zł	326 526 zł	█████ zł
Uzyskane QALY	4,43	3,19	1,24
Uzyskane LYG	5,69	4,33	1,36
ICUR [za QALY]		█████ zł/QALY	
ICER [za LYG]		█████ zł/LYG	

W wariancie nieuwzględniającym RSS, zastosowanie terapii schematem KdD spowoduje █████ leczenia o █████ zł. W związku z powyższym, przy uzyskanym QALY wynoszącym **1,24** oraz dodatkowych lat życia – **1,36 LYG** – wartość wskaźnika ICUR wynosi █████ zł/QALY, natomiast ICER – █████ /LYG.

W następnej tabeli przedstawiono wyniki porównania schematu KdD ze wszystkimi komparatorami łącznie.

Tabela 57. Wyniki analizy podstawowej (KdD vs Kd/DVd/PVd) – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	KdD	Kd/DVd/PVd	Inkrementalne
Całkowite koszty (z uwzgl. RSS)	█████ zł	█████ zł	█████ zł
Uzyskane QALY	4,43	3,21	1,22
Uzyskane LYG	5,69	4,37	1,32

Kategoria	KdD	Kd/DVd/PVd	Inkrementalne
ICUR [za QALY]		■ zł/QALY	
ICER [za LYG]		■ zł/LYG	

W porównaniu schematów Kd, DVd i PVd, terapia ocenianą interwencją wiąże się z ■ zł. Leczenie schematem KdD pozwala uzyskać 1,32 dodatkowych lat życia oraz 1,22 QALY. Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów wynosi ■ zł/QALY. Koszt zyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ■ zł/LYG.

12.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Kyprolis, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (175 926 zł/QALY).

Ceny progowe obliczono przyjmując założenie, że cena za miligram substancji czynnej będzie równa dla wszystkich prezentacji. Wyniki analizy progowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Wyniki analizy progowej ceny produktu Kyprolis.

Prezentacja	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa brutto ¹⁾
KdD vs Kd		
Kyprolis®, 1 fiol. a 10 mg	■	■
Kyprolis®, 1 fiol. a 30 mg	■	■
Kyprolis®, 1 fiol. a 60 mg	■	■
KdD vs DVd		
Kyprolis®, 1 fiol. a 10 mg	■	■
Kyprolis®, 1 fiol. a 30 mg	■	■
Kyprolis®, 1 fiol. a 60 mg	■	■
KdD vs PVd		
Kyprolis®, 1 fiol. a 10 mg	■	■
Kyprolis®, 1 fiol. a 30 mg	■	■
Kyprolis®, 1 fiol. a 60 mg	■	■

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

Wyznaczone ceny progowe ████████ (od █████% do █████%) od efektywnych cen leku Kyprolis w przypadku schematów Kd i PVd oraz o █████% ████████ uwzględniających zaproponowany przez Wnioskodawcę RSS.

13 Analiza wrażliwości

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

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

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

13.1 Deterministyczna analiza wrażliwości (KdD vs Kd)

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

Testowane parametry oraz założenia przedstawiono w Rozdziale 11.2 (str. 91). Numeracja wariantów w obecnym rozdziale pokrywa się z przedstawioną w tabeli z opisem scenariuszy analizy wrażliwości.

13.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

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

Tabela 59. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KdD vs Kd) – warianty minimalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	Kd	Inkrementalne	KdD	Kd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-	██████
1	██████	██████	██████	4,36	3,11	1,25	██████	2,87%	██████
2	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	10,17%	██████
3	██████	██████	██████	5,90	3,89	2,02	██████	-35,98%	██████
4	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	0,29%	██████
5	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-0,29%	██████
6	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-1,60%	██████
7	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-0,95%	██████
8	██████	██████	██████	4,42	3,13	1,29	██████	4,91%	██████
9	██████	██████	██████	4,20	2,97	1,23	██████	4,97%	██████
10	██████	██████	██████	4,47	3,18	1,29	██████	0,53%	██████
11	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-1,34%	██████
12	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	0,47%	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 60. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KdD vs Kd) – warianty maksymalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	Kd	Inkrementalne	KdD	Kd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-	██████
1	██████	██████	██████	4,44	3,14	1,30	██████	-0,39%	██████
2	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-1,04%	██████
3	██████	██████	██████	4,01	2,91	1,10	██████	17,70%	██████
4	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-0,29%	██████
5	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	0,29%	██████
6	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	1,50%	██████
7	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	0,89%	██████
8	██████	██████	██████	4,44	3,15	1,29	██████	-4,90%	██████
9	██████	██████	██████	4,66	3,30	1,35	██████	-4,52%	██████
10	██████	██████	██████	4,38	3,08	1,30	██████	-0,57%	██████
11	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	1,48%	██████
12	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-0,52%	██████

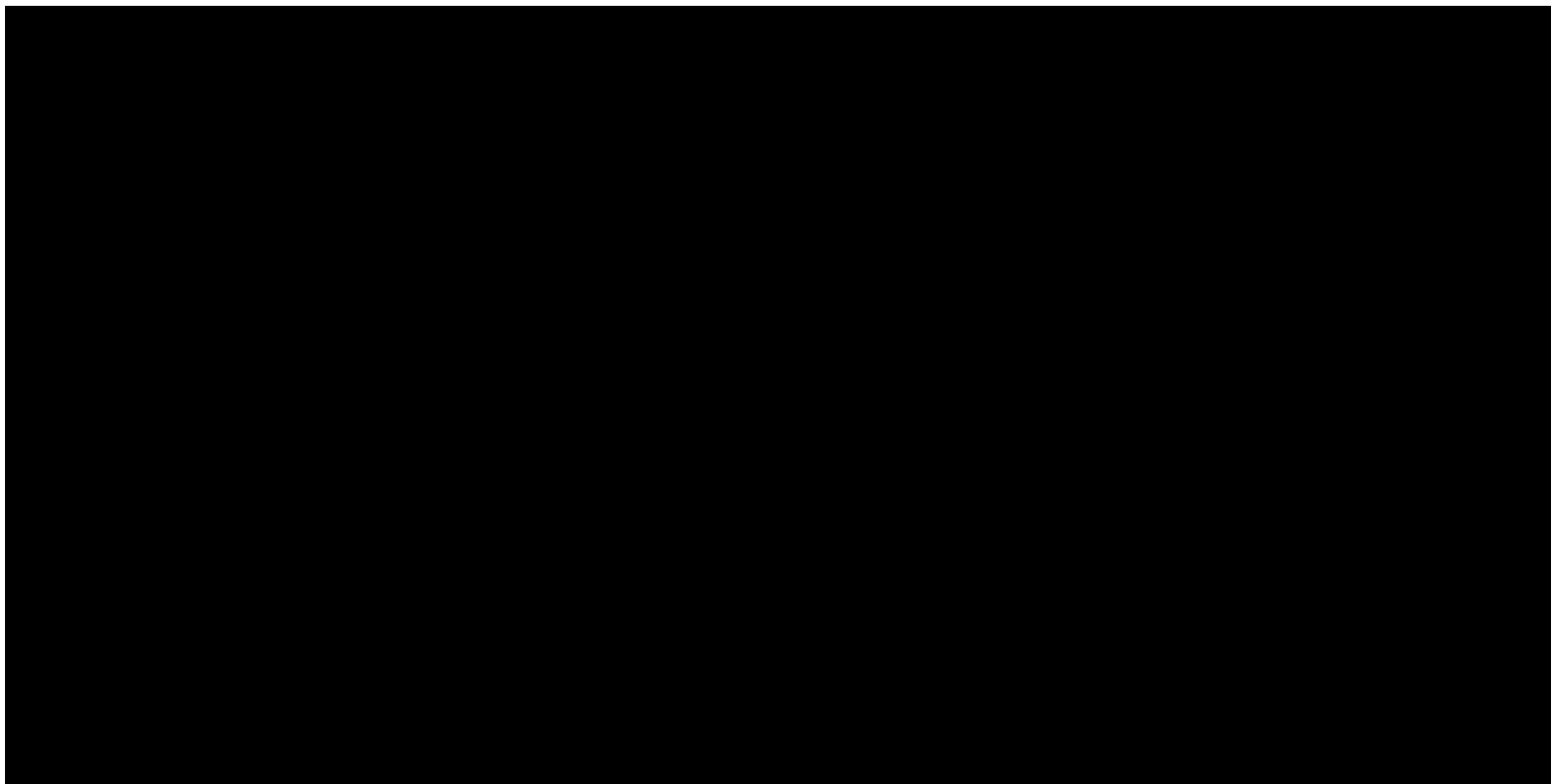
1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

W ramach kierunkowej analizy wrażliwości odnotowano wartości wskaźnika ICUR w zakresie od ██████ zł/QALY do ██████ zł/QALY. Najwyższą wartość uzyskano w wariacie z założeniem wzrostu stopy dyskonta efektów zdrowotnych (wzrost o 17,7%), natomiast najniższy ICUR – w wariacie zakładającym brak dyskontowania efektów zdrowotnych. Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem RSS.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 14. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (KdD vs Kd).



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 61. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant z uwzględnieniem RSS (KdD vs Kd).

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto
	KDd	Kd	Inkrementalne	KDd	Kd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-	██████
S1	██████	██████	██████	5,90	3,89	2,02	██████	-29,47%	██████
S2	██████	██████	██████	5,23	3,83	1,40	██████	98,16%	██████
S3	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	12,41%	██████
S4	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	0,95%	██████
S5	██████	██████	██████	4,40	3,12	1,29	██████	0,61%	██████
S6	██████	██████	██████	3,78	2,76	1,02	██████	27,47%	██████
S7	██████	██████	██████	4,39	3,13	1,27	██████	1,61%	██████
S8	██████	██████	██████	4,02	2,80	1,22	██████	8,39%	██████
S9	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	32,94%	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

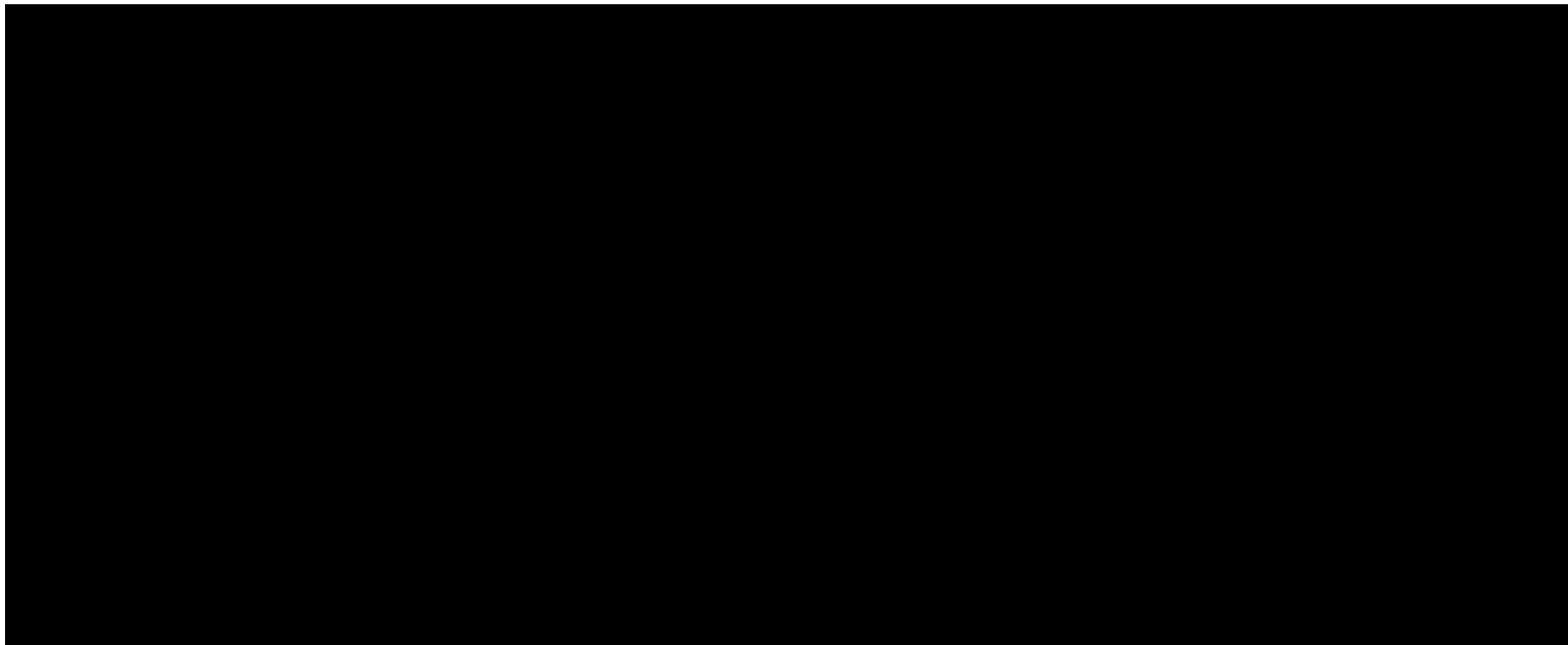
W ramach analizy scenariuszy odnotowano wartości wskaźnika ICUR w zakresie od ██████ zł/QALY do ██████ zł/QALY. Największą redukcję odnotowano w scenariuszu bez uwzględnienia dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (spadek o 29,5%), natomiast najwyższy wzrost ICUR (o 98,2%) – w scenariuszu uwzględniającym oszacowanie przeżycia oraz czasu leczenia na podstawie danych z badania *CANDOR*.

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 15. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (KdD vs Kd).



13.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 62. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KdD vs Kd) – warianty minimalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	Kd	Inkrementalne	KdD	Kd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-	██████
1	██████	██████	██████	4,36	3,11	1,25	██████	2,94%	██████
2	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	9,00%	██████
3	██████	██████	██████	5,90	3,89	2,02	██████	-35,98%	██████
4	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	0,25%	██████
5	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-0,40%	██████
6	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-1,81%	██████
7	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-0,81%	██████
8	██████	██████	██████	4,42	3,13	1,29	██████	4,22%	██████
9	██████	██████	██████	4,20	2,97	1,23	██████	4,97%	██████
10	██████	██████	██████	4,47	3,18	1,29	██████	0,53%	██████
11	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-1,14%	██████
12	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	0,40%	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 63. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KdD vs Kd) – warianty maksymalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	Kd	Inkrementalne	KdD	Kd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-	██████
1	██████	██████	██████	4,44	3,14	1,30	██████	-0,40%	██████
2	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-0,95%	██████
3	██████	██████	██████	4,01	2,91	1,10	██████	17,70%	██████
4	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-0,25%	██████
5	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	0,40%	██████
6	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	1,70%	██████
7	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	0,76%	██████
8	██████	██████	██████	4,44	3,15	1,29	██████	-4,18%	██████
9	██████	██████	██████	4,66	3,30	1,35	██████	-4,52%	██████
10	██████	██████	██████	4,38	3,08	1,30	██████	-0,57%	██████
11	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	1,26%	██████
12	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-0,44%	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

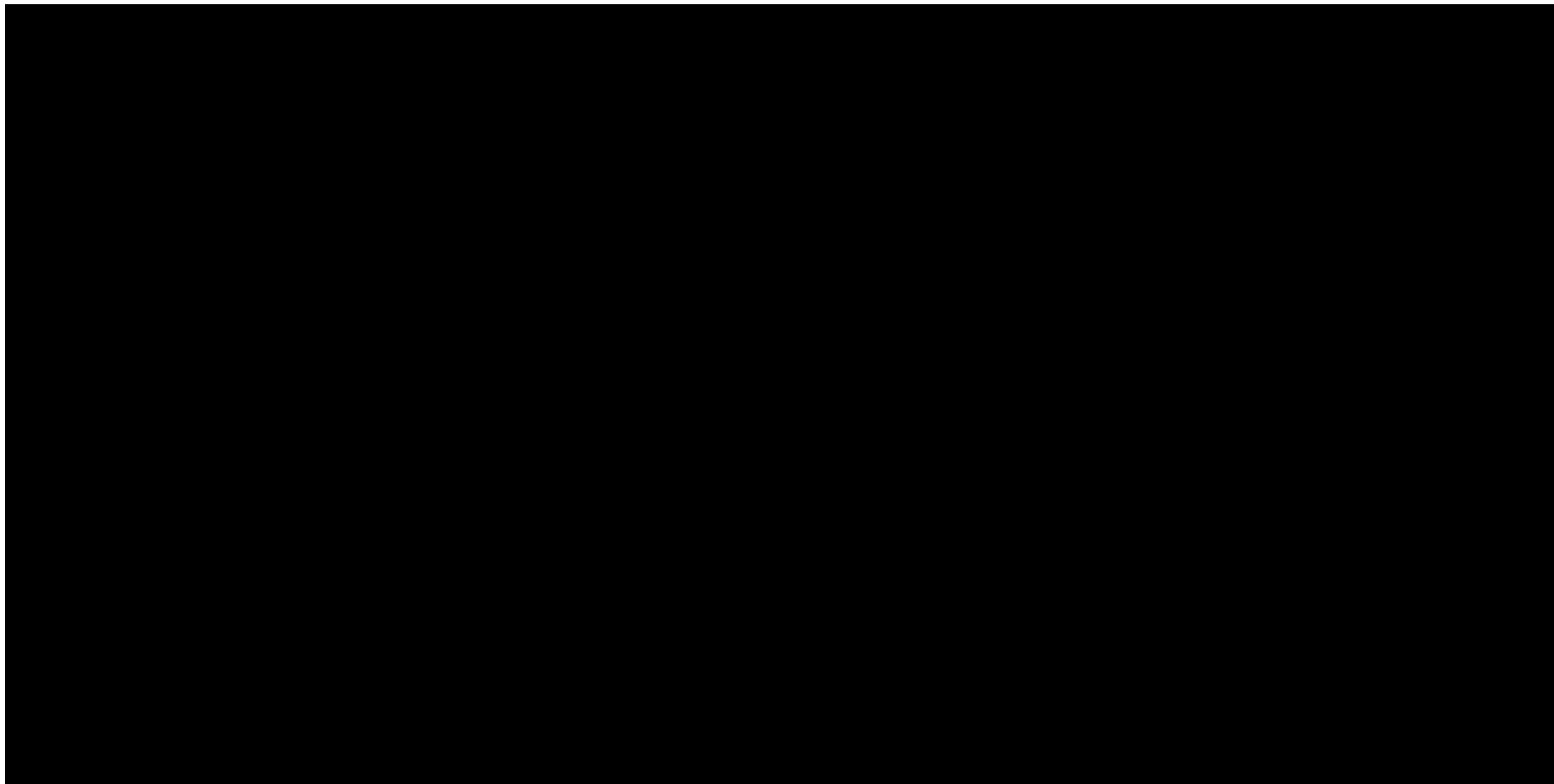
W ramach kierunkowej analizy wrażliwości odnotowano wartości wskaźnika ICUR w zakresie od ██████ zł/QALY do ██████ zł/QALY. Najwyższą wartość uzyskano w wariantcie z założeniem wzrostu stopy dyskonta efektów zdrowotnych (wzrost o 17,7%), natomiast najniższy ICUR – w wariantcie zakładającym brak dyskontowania efektów zdrowotnych.

Na poniższym wykresie zobrazowano wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 16. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (KdD vs Kd).



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 64. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant bez uwzględnienia RSS (KdD vs Kd).

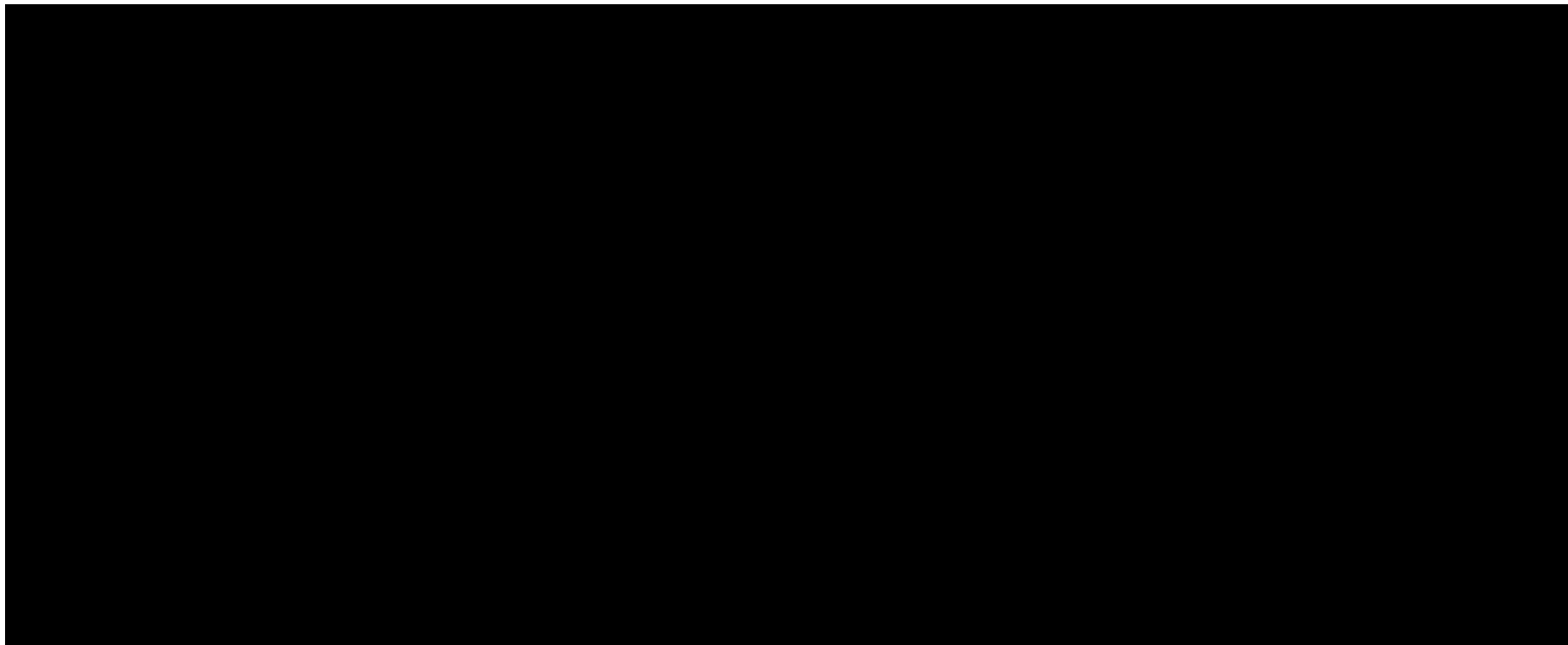
Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	Kd	Inkrementalne	KdD	Kd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	-	██████
S1	██████	██████	██████	5,90	3,89	2,02	██████	-30,22%	██████
S2	██████	██████	██████	5,23	3,83	1,40	██████	102,84%	██████
S3	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	13,34%	██████
S4	██████	██████	██████	4,43	3,14	1,29	██████	0,81%	██████
S5	██████	██████	██████	4,40	3,12	1,29	██████	0,61%	██████
S7	██████	██████	██████	3,78	2,76	1,02	██████	27,15%	██████
S8	██████	██████	██████	4,39	3,13	1,27	██████	1,68%	██████
S9	██████	██████	██████	4,02	2,80	1,22	██████	8,03%	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

W ramach analizy scenariuszy odnotowano wartości wskaźnika ICUR w zakresie od ██████. zł/QALY do ██████ zł/QALY. Ponownie wyniki analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględniania RSS posiadają analogiczną interpretację do przedstawionej we wcześniejszym opisie analizy scenariuszowej w wariantcie z RSS.

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

Wykres 17. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (KdD vs Kd).



Kyprolis (karfilzomib)

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

13.2 Deterministyczna analiza wrażliwości (KdD vs DVd)

13.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

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

Tabela 65. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KdD vs DVd) – warianty minimalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	DVd	Inkrementalne	KdD	DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-	██████
1	██████	██████	██████	4,36	3,24	1,11	██████	2,37%	██████
2	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	8,14%	██████
3	██████	██████	██████	5,90	4,13	1,78	██████	-35,35%	██████
4	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	0,05%	██████
5	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-1,52%	██████
6	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-4,52%	██████
7	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-2,67%	██████
8	██████	██████	██████	4,42	3,28	1,14	██████	5,66%	██████
9	██████	██████	██████	4,20	3,10	1,10	██████	4,23%	██████
10	██████	██████	██████	4,47	3,36	1,11	██████	3,19%	██████
11	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-5,19%	██████

Kyprolis (karfilzomib)

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

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	DVd	Inkrementalne	KdD	DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
12	██████	██████	██████	4,880	4,774	0,106	██████	-	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

Tabela 66. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KdD vs DVd) – warianty maksymalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	DVd	Inkrementalne	KdD	DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-	██████
1	██████	██████	██████	4,44	3,28	1,15	██████	-0,31%	██████
2	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-0,47%	██████
3	██████	██████	██████	4,01	3,03	0,98	██████	17,26%	██████
4	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-0,05%	██████
5	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	1,52%	██████
6	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	4,24%	██████
7	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	2,51%	██████
8	██████	██████	██████	4,44	3,28	1,16	██████	-6,33%	██████
9	██████	██████	██████	4,66	3,46	1,20	██████	-3,90%	██████
10	██████	██████	██████	4,38	3,20	1,19	██████	-3,23%	██████
11	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	5,72%	██████
12	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-9,71%	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

Kyprolis (karfilzomib)

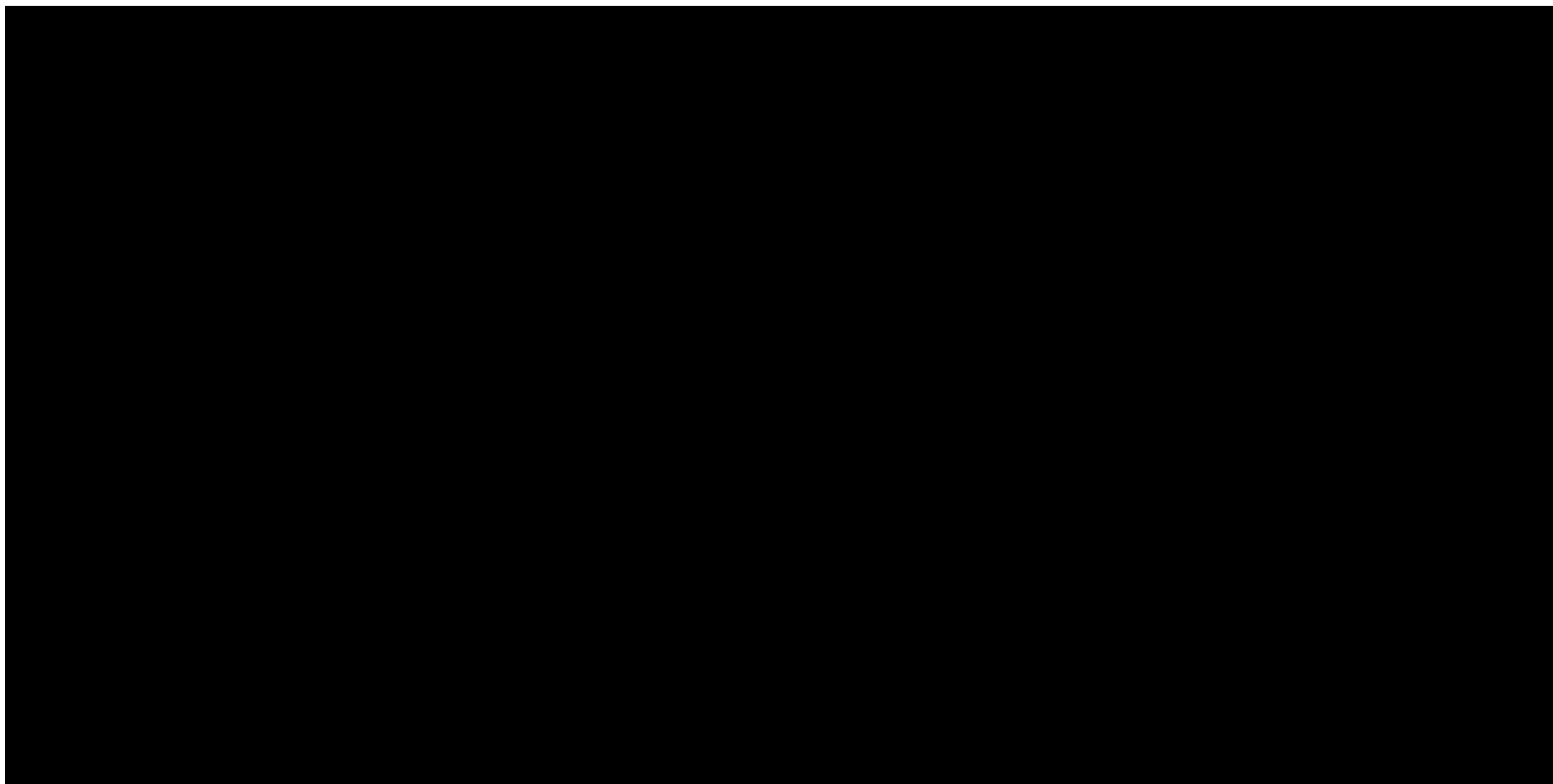
w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem
w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego

W każdym wariancie kierunkowej analizy wrażliwości, strategia KdD w porównaniu ze schematem DVd jest droższą interwencją, jednakże w każdym z rozważanych wariantów [REDACTED] (najwyższa otrzymana wartość ICUR wynosi [REDACTED] zł/QALY). Następny wykres przedstawia wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 18. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (KdD vs DVd).



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 67. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant z uwzględnieniem RSS (KdD vs DVd).

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	DVd	Inkrementalne	KdD	DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-	██████
S1	██████	██████	██████	5,90	4,13	1,78	██████	-30,09%	██████
S2	██████	██████	██████	5,23	3,80	1,43	██████	278,35%	██████
S3	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	44,91%	██████
S4	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-4,61%	██████
S5	██████	██████	██████	4,40	3,26	1,14	██████	0,52%	██████
S6	██████	██████	██████	3,78	2,90	0,88	██████	52,37%	██████
S7	██████	██████	██████	4,39	3,27	1,13	██████	0,98%	██████
S8	██████	██████	██████	4,02	3,29	0,73	██████	3,90%	██████
S9	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	92,87%	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

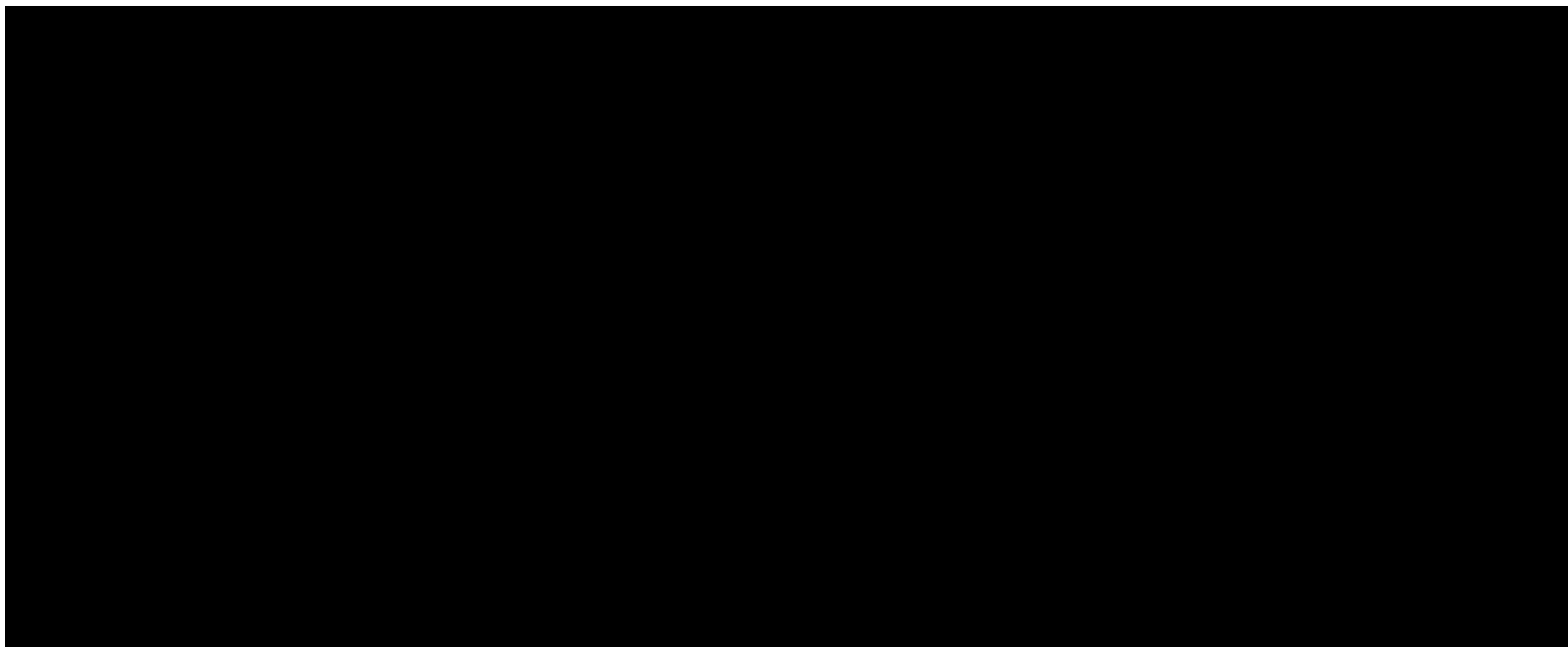
Największy wzrost ICUR zaobserwowano w wariacie opierającym się na oszacowaniu przeżycia pacjentów oraz czasu leczenia na danych pacjentów z badania *CANDOR* (wzrost o 278,4%). Najniższą wartość uzyskano dla braku dyskontowania wyników i kosztów.

Poniższy wykres przedstawia wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 19. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (KdD vs DVd).



13.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 68. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KdD vs DVd) – warianty minimalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	DVd	Inkrementalne	KdD	DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-	██████
1	██████	██████	██████	4,36	3,24	1,11	██████	2,65%	██████
2	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	6,22%	██████
3	██████	██████	██████	5,90	4,13	1,78	██████	-35,35%	██████
4	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	0,03%	██████
5	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-1,37%	██████
6	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-4,03%	██████
7	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-1,79%	██████
8	██████	██████	██████	4,42	3,28	1,14	██████	4,05%	██████
9	██████	██████	██████	4,20	3,10	1,10	██████	4,23%	██████
10	██████	██████	██████	4,47	3,36	1,11	██████	3,19%	██████
11	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-3,49%	██████
12	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	5,93%	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 69. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KdD vs DVd) – warianty maksymalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	DVd	Inkrementalne	KdD	DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	143 913 zł/QALY	-	██████
1	██████	██████	██████	4,44	3,28	1,15	143 410 zł/QALY	-0,35%	██████
2	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	143 253 zł/QALY	-0,46%	██████
3	██████	██████	██████	4,01	3,03	0,98	168 745 zł/QALY	17,26%	██████
4	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	143 864 zł/QALY	-0,03%	██████
5	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	145 879 zł/QALY	1,37%	██████
6	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	149 362 zł/QALY	3,79%	██████
7	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	146 342 zł/QALY	1,69%	██████
8	██████	██████	██████	4,44	3,28	1,16	137 438 zł/QALY	-4,50%	██████
9	██████	██████	██████	4,66	3,46	1,20	138 302 zł/QALY	-3,90%	██████
10	██████	██████	██████	4,38	3,20	1,19	139 258 zł/QALY	-3,23%	██████
11	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	149 450 zł/QALY	3,85%	██████
12	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	134 515 zł/QALY	-6,53%	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

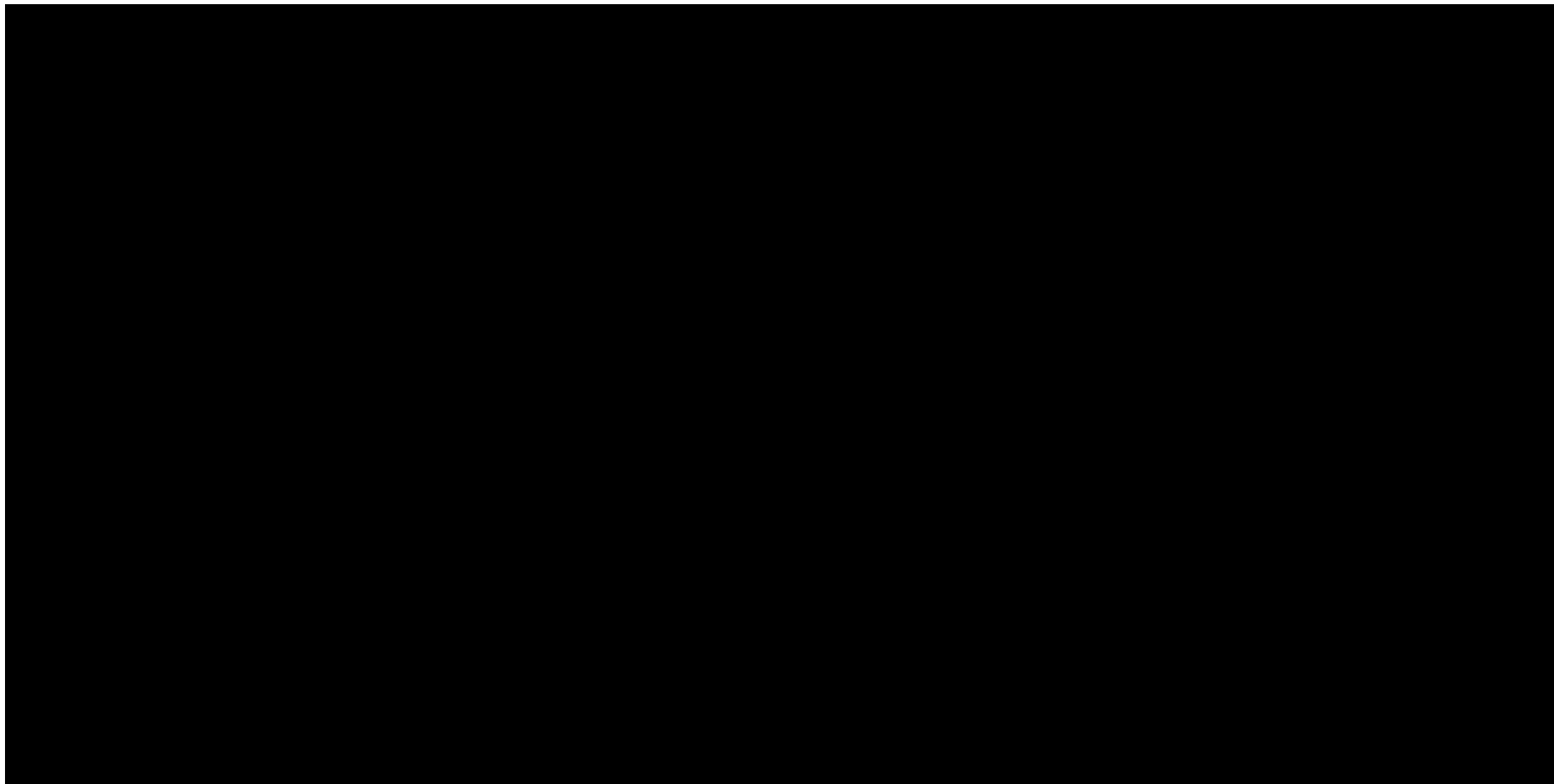
W każdym wariantcie kierunkowej analizy wrażliwości, strategia KdD pozostaje interwencją droższą od schematu DVd. W żadnym z rozważanych wariantów wartość ICUR nie przekroczyła progu opłacalności technologii medycznych.

Poniższy wykres przedstawia wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 20. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (KdD vs DVd).



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 70. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant bez uwzględnienia RSS (KdD vs DVd).

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	DVd	Inkrementalne	KdD	DVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-	██████
S1	██████	██████	██████	5,90	4,13	1,78	██████	-31,33%	██████
S2	██████	██████	██████	5,23	3,80	1,43	██████	220,14%	██████
S3	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	36,32%	██████
S4	██████	██████	██████	4,43	3,28	1,15	██████	-3,10%	██████
S5	██████	██████	██████	4,40	3,26	1,14	██████	0,52%	██████
S6	██████	██████	██████	3,78	2,90	0,88	██████	44,60%	██████
S7	██████	██████	██████	4,39	3,27	1,13	██████	1,30%	██████
S8	██████	██████	██████	4,02	3,29	0,73	██████	21,19%	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

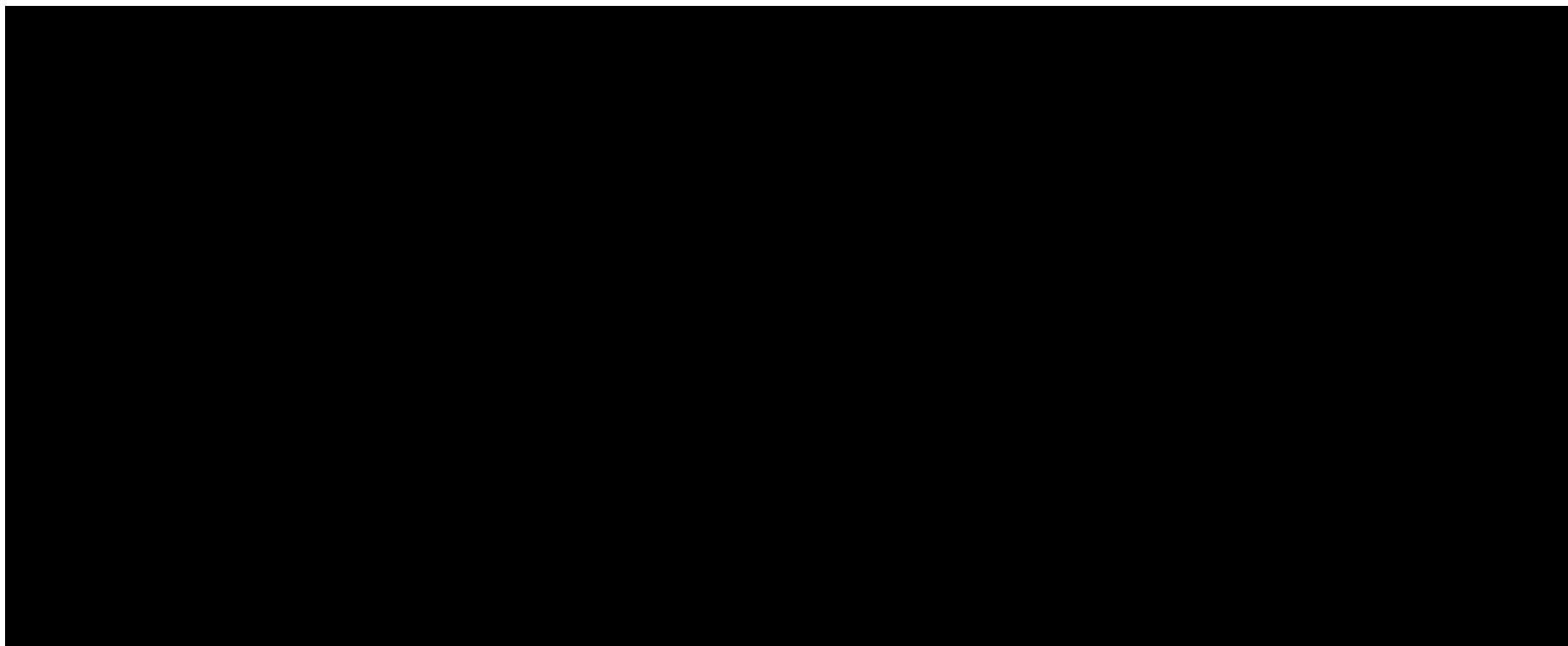
Najwyższą wartość ICUR uzyskano w wariacie zakładającym oszacowanie przeżycia pacjentów na podstawie danych pacjentów z badania *CANDOR*.

Poniższy wykres obrazuje wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 21. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (KdD vs DVd).



13.3 Deterministyczna analiza wrażliwości (KdD vs PVD)

13.3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 71. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KdD vs PVd) – warianty minimalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	PVd	Inkrementalne	KdD	PVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-	██████
1	██████	██████	██████	4,36	3,15	1,20	██████	2,60%	██████
2	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	7,72%	██████
3	██████	██████	██████	5,90	4,03	1,88	██████	-34,06%	██████
4	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	0,02%	██████
5	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-0,64%	██████
6	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-1,89%	██████
7	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-1,12%	██████
8	██████	██████	██████	4,42	3,18	1,24	██████	1,56%	██████
9	██████	██████	██████	4,20	3,02	1,18	██████	4,59%	██████
10	██████	██████	██████	4,47	3,25	1,22	██████	1,69%	██████
11	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-1,98%	██████
12	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	2,06%	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 72. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KdD vs PVd) – warianty maksymalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	PVd	Inkrementalne	KdD	PVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-	██████
1	██████	██████	██████	4,44	3,19	1,24	██████	-0,35%	██████
2	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-0,82%	██████
3	██████	██████	██████	4,01	2,94	1,07	██████	16,21%	██████
4	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-0,02%	██████
5	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	0,64%	██████
6	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	1,77%	██████
7	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	1,05%	██████
8	██████	██████	██████	4,44	3,20	1,24	██████	-1,70%	██████
9	██████	██████	██████	4,66	3,36	1,29	██████	-4,21%	██████
10	██████	██████	██████	4,38	3,12	1,26	██████	-1,76%	██████
11	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	2,19%	██████
12	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-2,27%	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

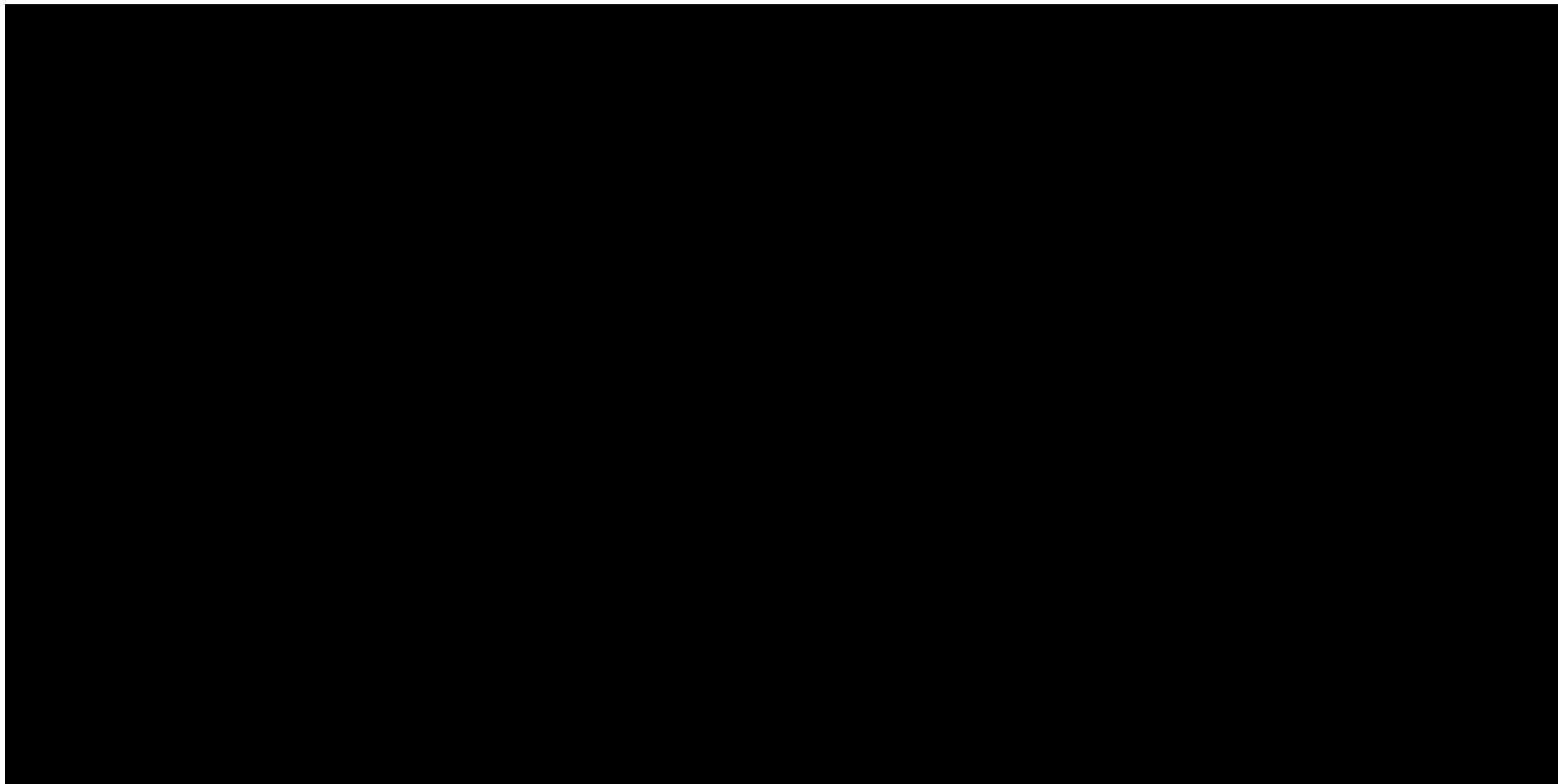
W ramach kierunkowej analizy wrażliwości odnotowano wartości wskaźnika ICUR w zakresie od ██████ zł/QALY do ██████ zł/QALY. Najwyższą wartość uzyskano w wariantcie z założeniem wzrostu stopy dyskonta efektów zdrowotnych (wzrost o 16,2%), natomiast najniższy ICUR – w wariantcie zakładającym brak dyskontowania efektów zdrowotnych. Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

Wykres 22 przedstawia wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 22. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (KdD vs PVd).



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 73. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant z uwzględnieniem RSS (KdD vs PVd).

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	PVd	Inkrementalne	KdD	PVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-	██████
S1	██████	██████	██████	5,90	4,03	1,88	██████	-28,97%	██████
S2	██████	██████	██████	5,23	3,93	1,30	██████	118,07%	██████
S3	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	11,76%	██████
S4	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	5,07%	██████
S5	██████	██████	██████	4,40	3,17	1,23	██████	0,56%	██████
S6	██████	██████	██████	3,78	2,80	0,99	██████	30,80%	██████
S7	██████	██████	██████	4,39	3,18	1,22	██████	1,41%	██████
S8	██████	██████	██████	4,02	2,98	1,04	██████	17,16%	██████
S9	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	38,81%	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

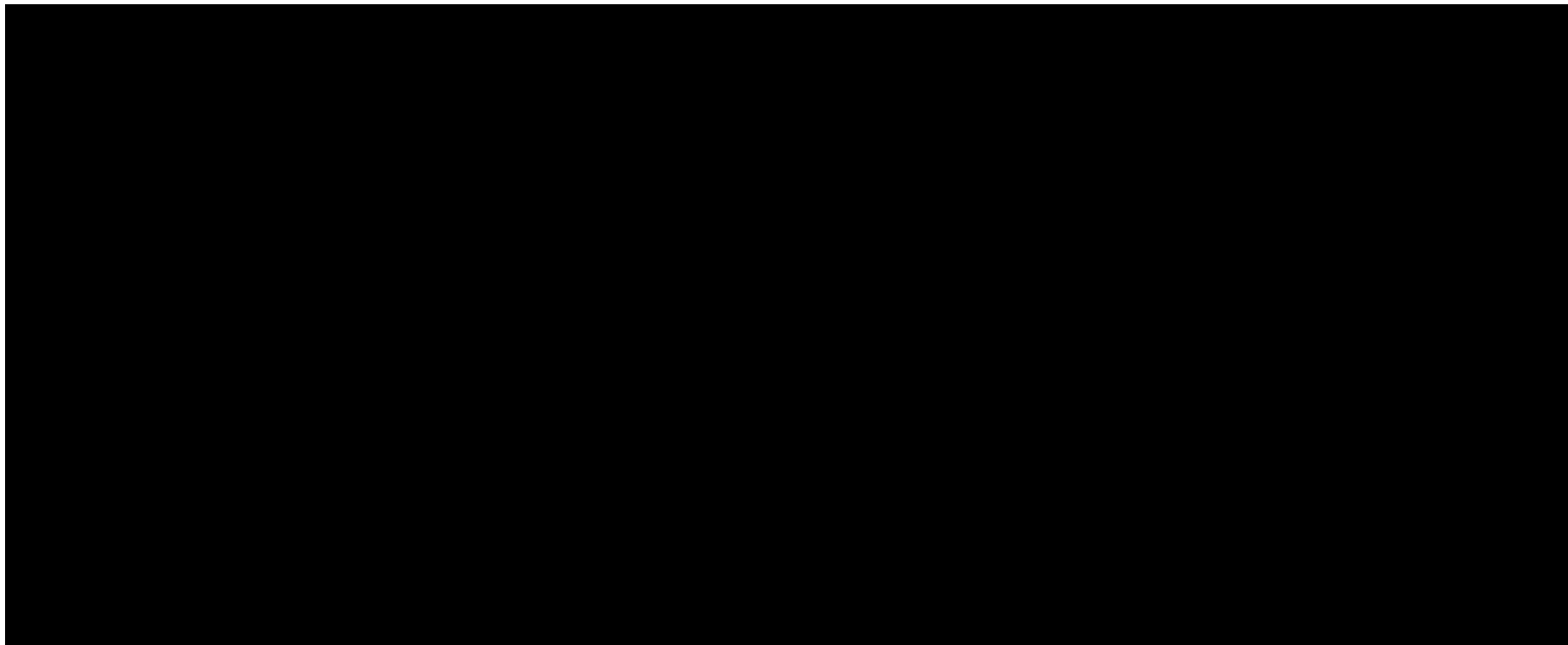
W analizie scenariuszowej najwyższy wzrost odnotowano w przypadku wykorzystania do oszacowania PFS, OS i TTD danych z badania CANDOR (wzrost o 118,1%) oraz w wariantcie zakładającym podanie karfilzomibu w schemacie KdD56 (wzrost o 38,8%).

Poniższy wykres przedstawia wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości porównaniu ze schematem PVd.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 23. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (KdD vs PVd).



13.3.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 74. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KdD vs PVd) – warianty minimalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	PVd	Inkrementalne	KdD	PVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-	██████
1	██████	██████	██████	4,36	3,15	1,20	██████	2,67%	██████
2	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	6,80%	██████
3	██████	██████	██████	5,90	4,03	1,88	██████	-34,06%	██████
4	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	0,02%	██████
5	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-0,71%	██████
6	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-2,08%	██████
7	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-0,93%	██████
8	██████	██████	██████	4,42	3,18	1,24	██████	1,33%	██████
9	██████	██████	██████	4,20	3,02	1,18	██████	4,59%	██████
10	██████	██████	██████	4,47	3,25	1,22	██████	1,69%	██████
11	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-1,65%	██████
12	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	1,71%	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 75. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KdD vs PVd) – warianty maksymalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	PVd	Inkrementalne	KdD	PVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-	██████
1	██████	██████	██████	4,44	3,19	1,24	██████	-0,36%	██████
2	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-0,76%	██████
3	██████	██████	██████	4,01	2,94	1,07	██████	16,21%	██████
4	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-0,02%	██████
5	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	0,71%	██████
6	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	1,96%	██████
7	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	0,87%	██████
8	██████	██████	██████	4,44	3,20	1,24	██████	-1,44%	██████
9	██████	██████	██████	4,66	3,36	1,29	██████	-4,21%	██████
10	██████	██████	██████	4,38	3,12	1,26	██████	-1,76%	██████
11	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	1,82%	██████
12	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-1,89%	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

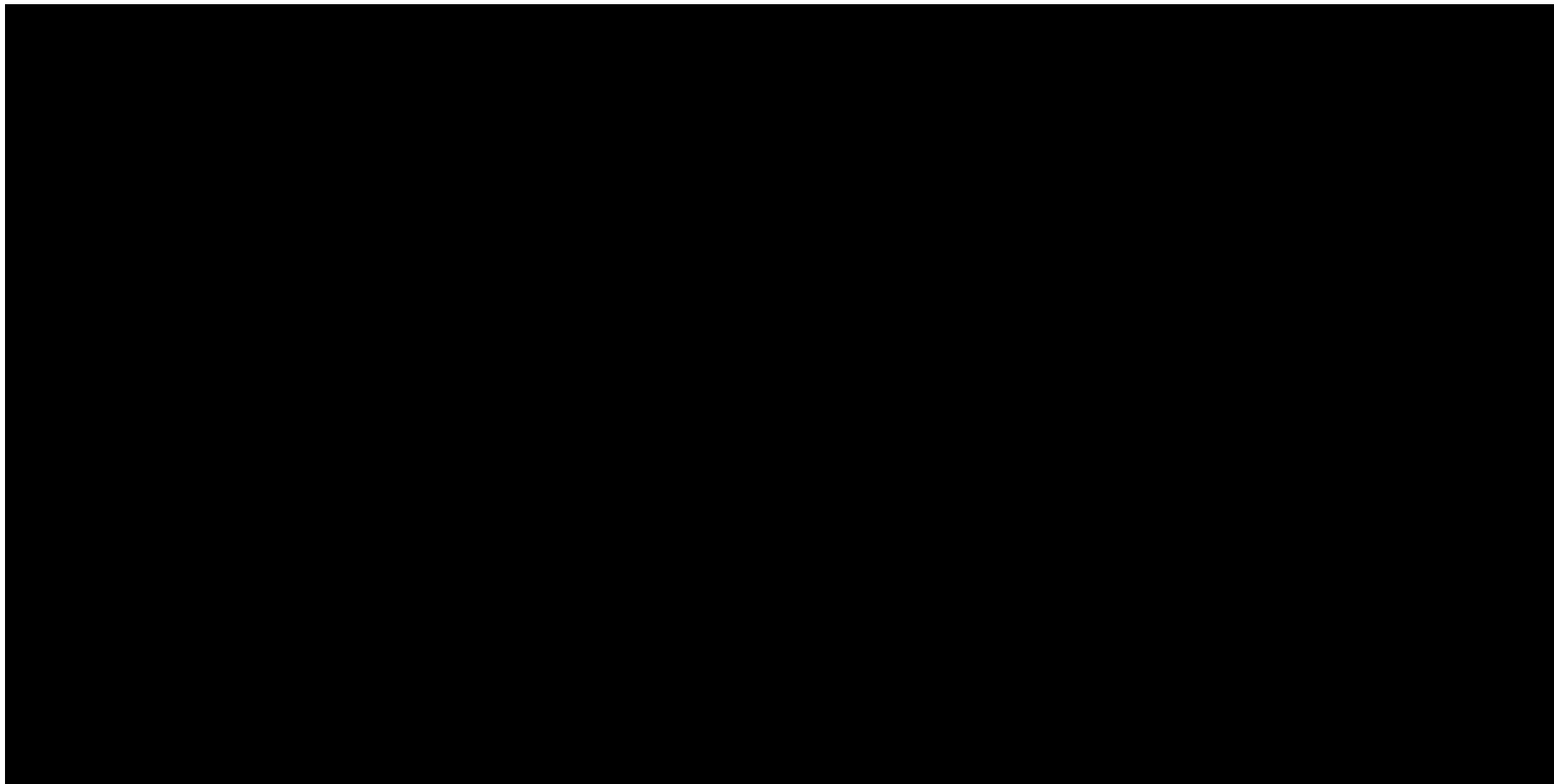
W każdym wariantcie kierunkowej analizy wrażliwości, strategia KdD ██████████.

Wykres 24 przedstawia wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 24. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (KdD vs PVd).



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 76. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant bez uwzględnienia RSS (KdD vs PVd).

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR		Progowa cena zbytu netto ¹⁾
	KdD	PVd	Inkrementalne	KdD	PVd	Inkrementalne	Wartość	Zmiana	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	-	██████
S1	██████	██████	██████	5,90	4,03	1,88	██████	-29,58%	██████
S2	██████	██████	██████	5,23	3,93	1,30	██████	121,41%	██████
S3	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	12,93%	██████
S4	██████	██████	██████	4,43	3,19	1,24	██████	4,21%	██████
S5	██████	██████	██████	4,40	3,17	1,23	██████	0,56%	██████
S6	██████	██████	██████	3,78	2,80	0,99	██████	29,70%	██████
S7	██████	██████	██████	4,39	3,18	1,22	██████	1,48%	██████
S8	██████	██████	██████	4,02	2,98	1,04	██████	17,57%	██████

1) Za miligram substancji czynnej, niezależnie od prezentacji.

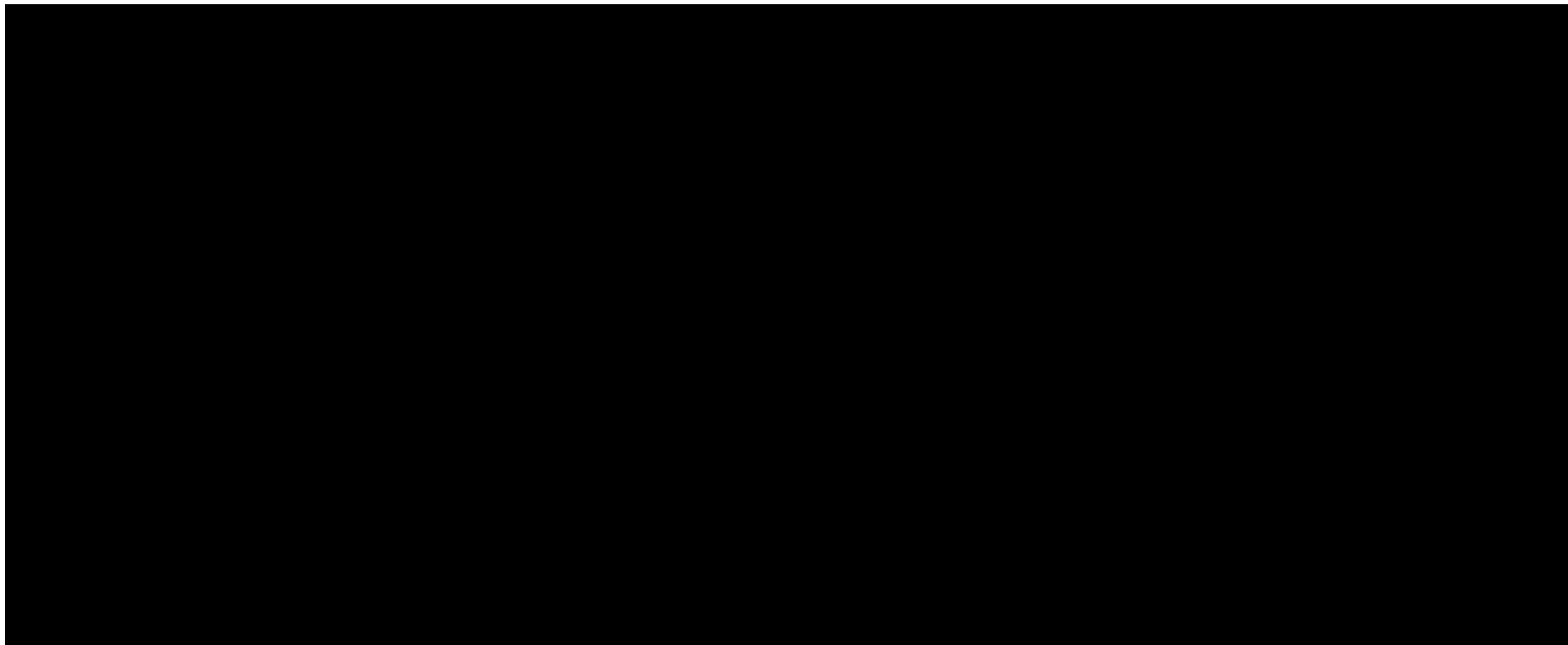
Strategia KdD w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka pozostaje ██████████ w każdym z rozpatrywanych scenariuszy.

Kolejny wykres przedstawia wyniki analizy scenariuszowej.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 25. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (KdD vs PVd).



Kyprolis (karfilzomib)

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

13.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości (KdD vs Kd)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 11.3 (str. 93). Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 10 000 niezależnych symulacji modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

13.4.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

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

Tabela 77. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (KdD vs Kd).

Kategoria	KDd	Kd	Inkrementalne	Zmiana
Całkowite koszty	█████ zł	█████ zł	█████ zł	3,28%
Uzyskane QALY	4,41	3,18	1,23	-5,22%
ICUR		█████ zł/QALY		8,96%

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

Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej wyniosła █████ zł/QALY, zaś w ramach analizy probabilistycznej otrzymano wartość █████ zł/QALY (wzrost o 9,0%).

Spośród przeprowadzonych iteracji wszystkie (10 000) wskazywały na wyższą efektywność schematu KdD nad komparatorem, a w 9% z nich wnioskowana interwencja była strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do zapłaty równej 175 926 zł/QALY.

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

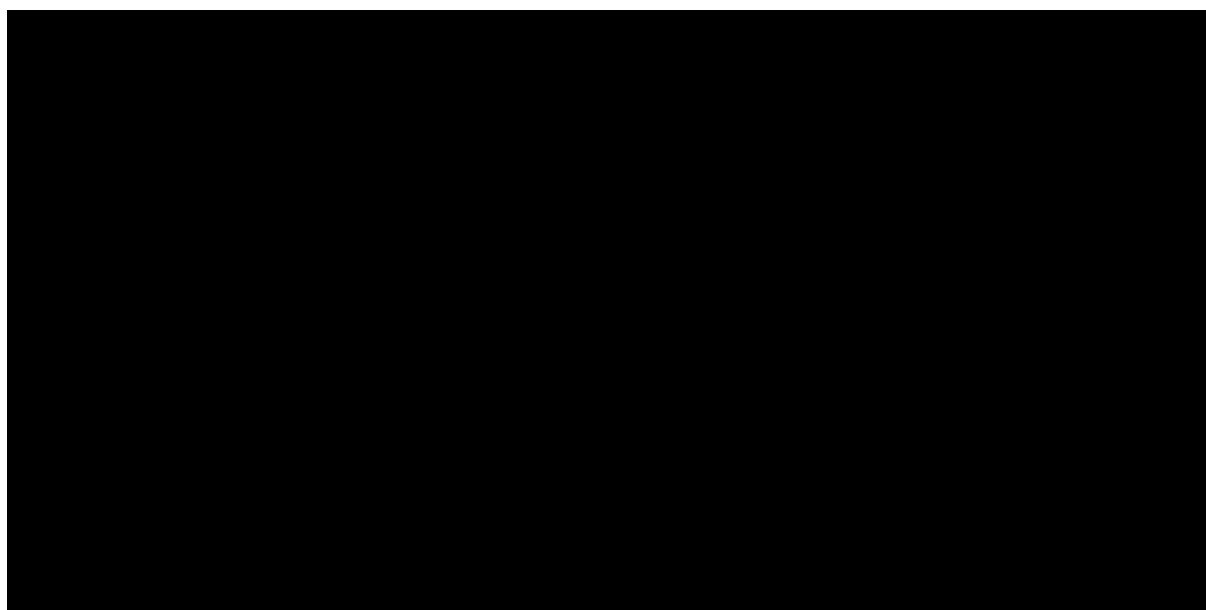
Tabela 78. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (KdD vs Kd).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	█████ zł	1,23 QALY
Przedział ufności ($\alpha=0,05$)	(█████ zł)	(0,22 QALY; 2,32 QALY)
Skośność	0,09	0,11
Kurtoza	0,03	-0,09

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Korelacja z kosztami		0,59

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

Wykres 26. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (KdD vs Kd).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (176 tys. zł) prawdopodobieństwo to [czarna kropka]. Począwszy od gotowości do zapłaty równej ok. [czarna kropka] zł, schemat KdD jest interwencją o najwyższym prawdopodobieństwie efektywności kosztów.

13.4.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 79. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS (KdD vs Kd).

Kategoria	KdD	Kd	Inkrementalne	Zmiana
Całkowite koszty	[czarna kropka]	[czarna kropka]	[czarna kropka]	2,82%
Uzyskane QALY	4,42	3,19	1,23	-4,79%

Kyprolis (karfilzomib)

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

Kategoria	KdD	Kd	Inkrementalne	Zmiana
ICUR		████████ zł/QALY		8,00%

Również w wariancie bez RSS otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej wyniosła ██████████ zł/QALY, natomiast w ramach analizy probabilistycznej otrzymano wartość ██████████ zł/QALY (wzrost o około 8,0%).

Spośród przeprowadzonych iteracji wszystkie mniej niż 1% wskazywał na niższą efektywność schematu KdD do komparatora. Wynik analizy wskazuje na ██████████ przy ustalonym progu opłacalności wynoszącym 176 tys. zł/QALY.

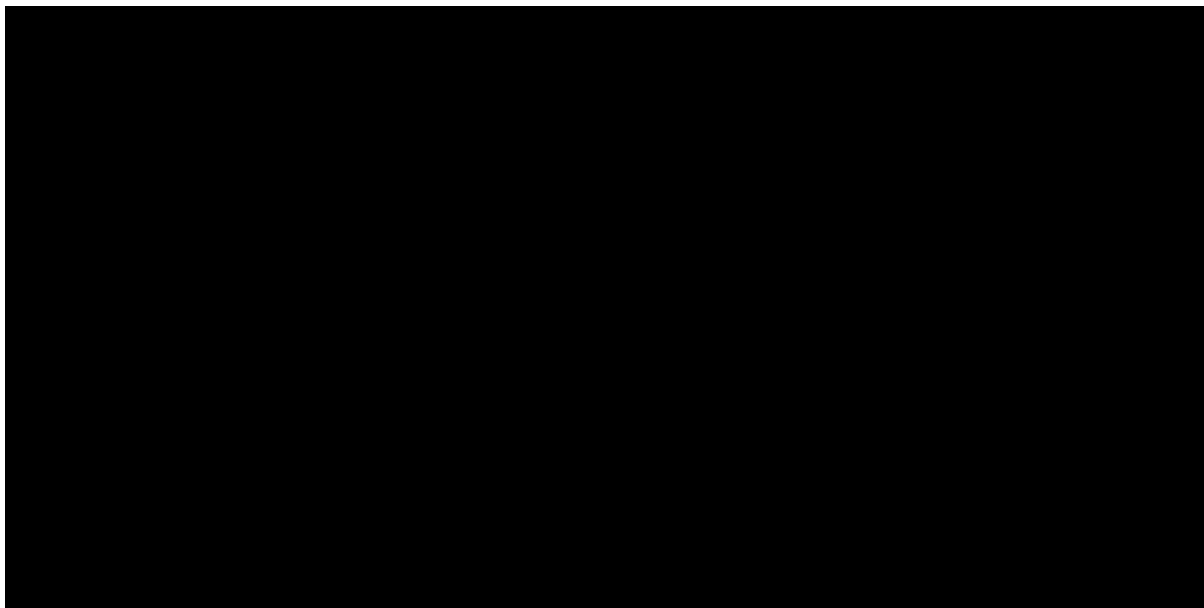
Poniższa tabela zawiera zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 80. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (KdD vs Kd).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	████████ zł	1,23 QALY
Przedział ufności ($\alpha=0,05$)	(████████ zł)	(0,21 QALY; 2,3 QALY)
Skośność	0,09	0,11
Kurtoza	0,01	-0,10
Korelacja z kosztami		0,60

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

Wykres 27. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (KdD vs Kd).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (176 tys. zł) [redacted]%. Począwszy od gotowości do zapłaty równej ok. [redacted] zł/QALY schemat KdD jest interwencją o najwyższym prawdopodobieństwie kosztowej-efektywności.

13.5 Probabilistyczna analiza wrażliwości (KdD vs DVd)

13.5.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

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

Tabela 81. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (KdD vs DVd).

Kategoria	KdD	DVd	Inkrementalne	Zmiana
Całkowite koszty	[redacted] zł	476 385 zł	[redacted]	8,56%
Uzyskane QALY	4,41	3,32	1,09	-5,43%
ICUR		[redacted] zł/QALY		14,80%

Wyniki analizy PSA są nieznacznie odbiegają od wyników analizy podstawowej.

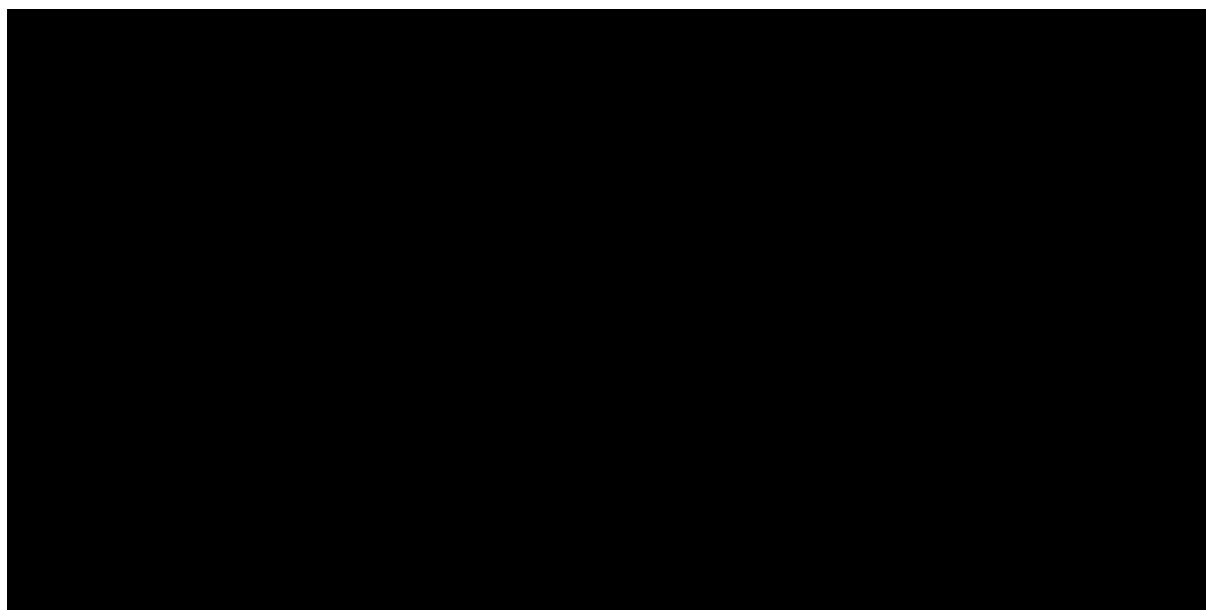
Poniższa tabela zawiera zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 82. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (KdD vs DVd).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	██████ zł	1,09 QALY
Przedział ufności ($\alpha=0,05$)	(████████████████████ zł)	(0,78 QALY; 1,34 QALY)
Skośność	0,28	-0,45
Kurtoza	0,40	0,65
Korelacja z kosztami		-0,36

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

Wykres 28. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (KdD vs DVd).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (176 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi ██████%.

13.5.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 83. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS (KdD vs DVd).

Kategoria	KdD	DVd	Inkrementalne	Zmiana
Całkowite koszty	█████ zł	476 750 zł	█████ zł	5,58%
Uzyskane QALY	4,42	3,33	1,09	-5,03%
ICUR		█████ zł/QALY		11,17%

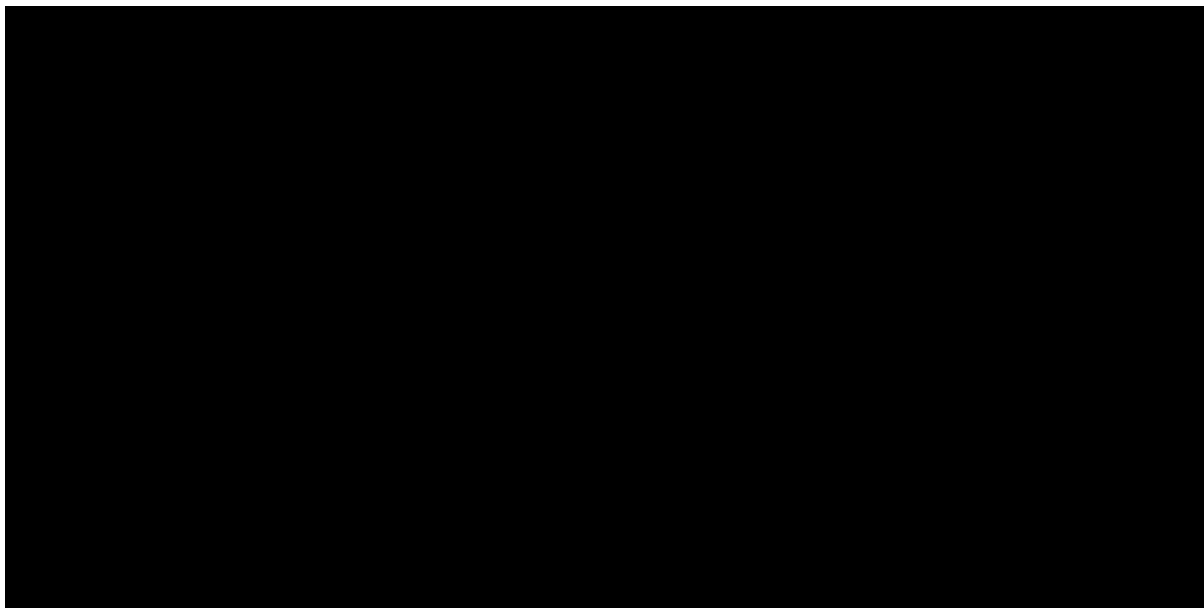
Również w wariacie bez RSS schemat KdD w porównaniu ze schematem DVd ██████████ ██████████ przy obecnie obowiązującym progu opłacalności technologii medycznych wynoszącym 175 926 zł/QALY.

Tabela 84. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (KdD vs DVd).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	██████████	1,09 QALY
Przedział ufności ($\alpha=0,05$)	██████████	(0,78 QALY; 1,35 QALY)
Skośność	0,26	-0,40
Kurtoza	0,31	0,60
Korelacja z kosztami		-0,30

Krzywą akceptowalności strategii KdD względem DVd zobrazowano na wykresie poniżej.

Wykres 29. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (KdD vs DVd).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (176 tys. zł) prawdopodobieństwo opłacalności strategii KdD względem DVd wynosi [redacted] %.

13.6 Probabilistyczna analiza wrażliwości (KdD vs PVd)

13.6.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

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

Tabela 85. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (KdD vs PVd).

Kategoria	KdD	PVd	Inkrementalne	Zmiana
Całkowite koszty	[redacted] zł	318 895 zł	[redacted] zł	4,58%
Uzyskane QALY	4,41	3,23	1,18	-4,99%
ICUR		[redacted] zł/QALY		10,07%

Wyniki analizy PSA są nieznacznie odbiegają od wyników analizy podstawowej.

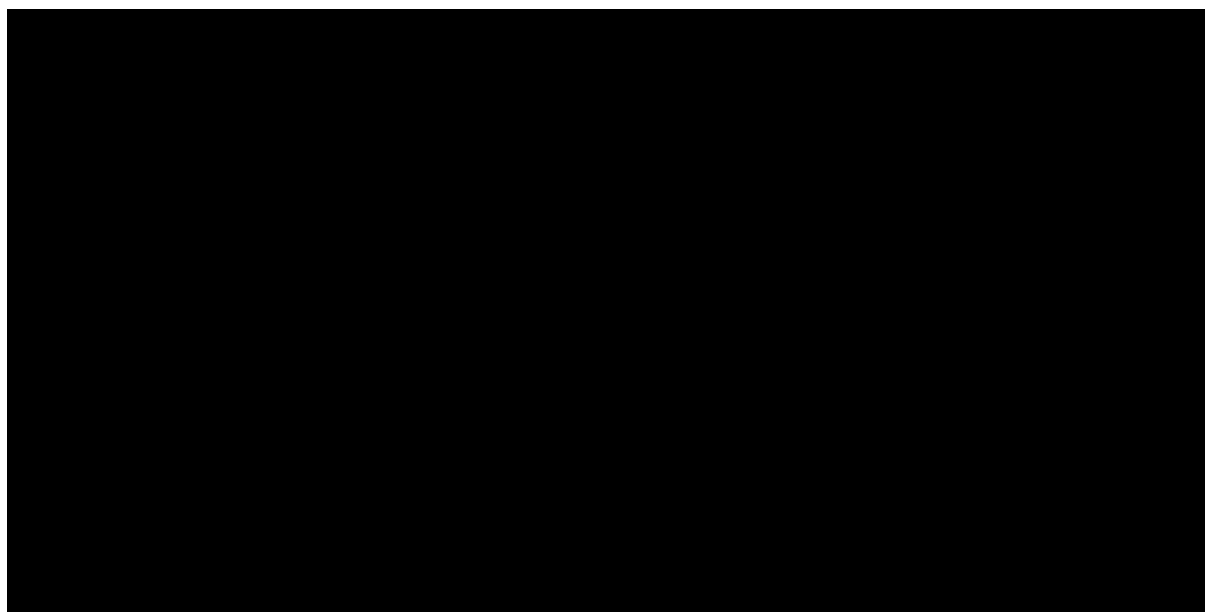
Poniższa tabela zawiera zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

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

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	■	1,18 QALY
Przedział ufności ($\alpha=0,05$)	■	(0,84 QALY; 1,5 QALY)
Skośność	0,09	-0,07
Kurtoza	0,28	0,24
Korelacja z kosztami		-0,60

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

Wykres 30. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (KdD vs PVd).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (176 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi ■%.

13.6.1 Wariant bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 87. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS (KdD vs PVd).

Kategoria	KdD	PVd	Inkrementalne	Zmiana
Całkowite koszty	████████	476 750 zł	████████	5,58%
Uzyskane QALY	4,42	3,33	1,09	-5,03%
ICUR		281 398 zł/QALY		8,88%

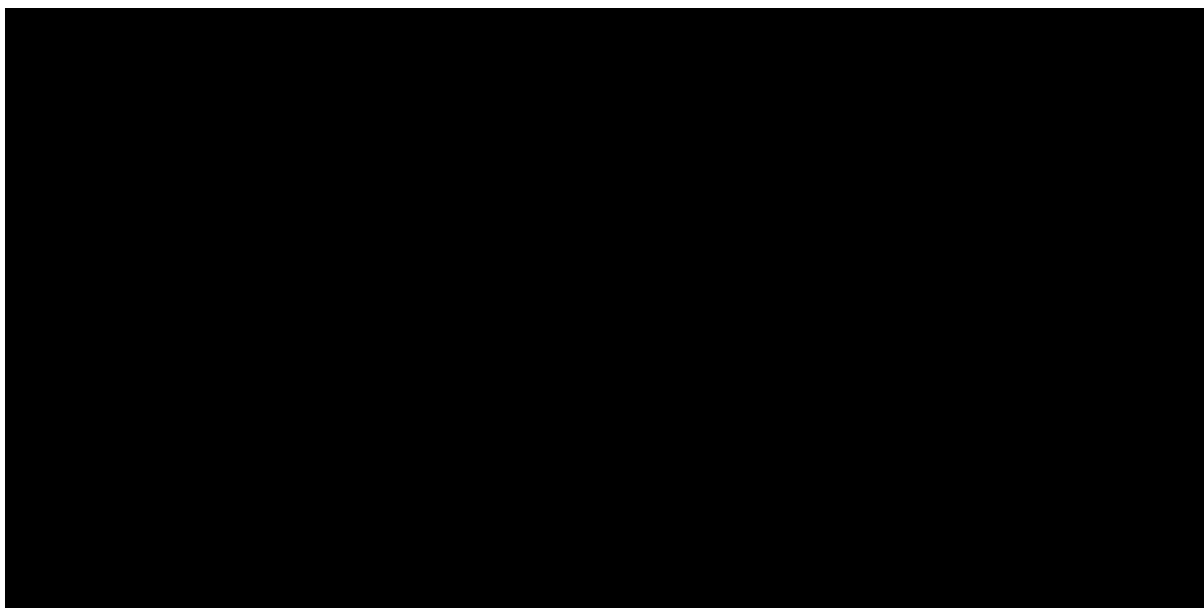
Również w wariacie bez RSS otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej wyniosła ██████ zł/QALY, natomiast w ramach analizy probabilistycznej otrzymano wartość ██████ zł/QALY (wzrost o około 8,9%).

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

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	████████	1,18 QALY
Przedział ufności ($\alpha=0,05$)	████████	(0,82 QALY; 1,51 QALY)
Skośność	0,07	-0,13
Kurtoza	0,26	0,34
Korelacja z kosztami		-0,59

Krzywą akceptowalności strategii KdD względem PVd zobrazowano na wykresie poniżej.

Wykres 31. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (KdD vs PVd).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (176 tys. zł) prawdopodobieństwo opłacalności strategii KdD względem PVd wynosi ■%.

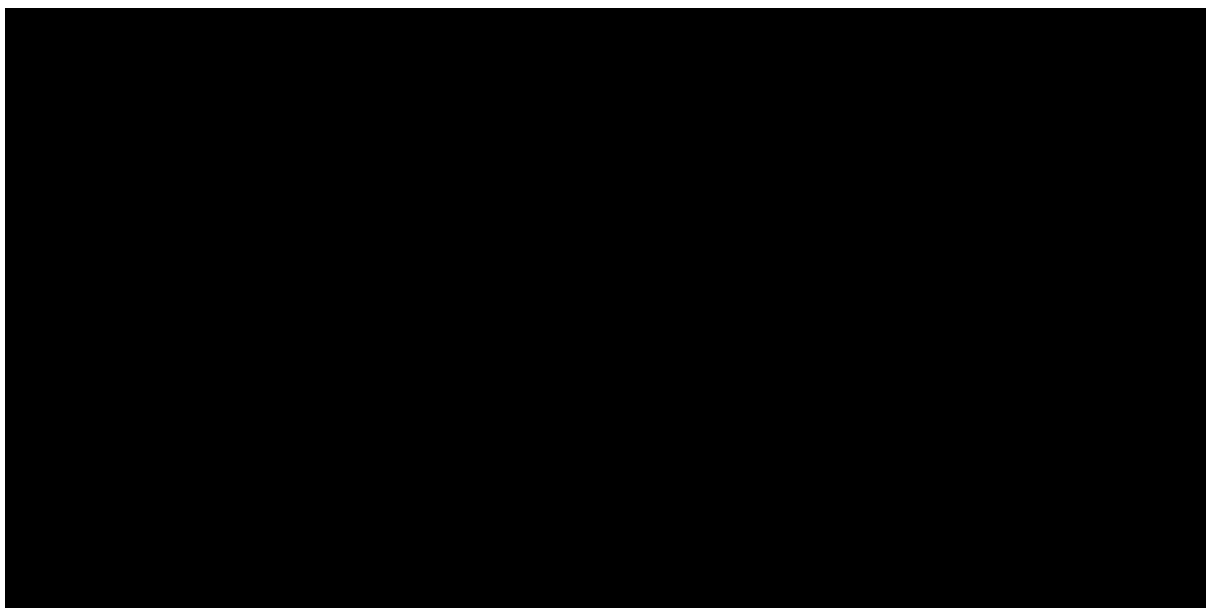
13.7 Zbiorcze porównanie analizy probabilistycznej

W poniższym podrozdziale zestawiono zbiorcze porównanie analizy probabilistycznej w wariacie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia RSS.

13.7.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

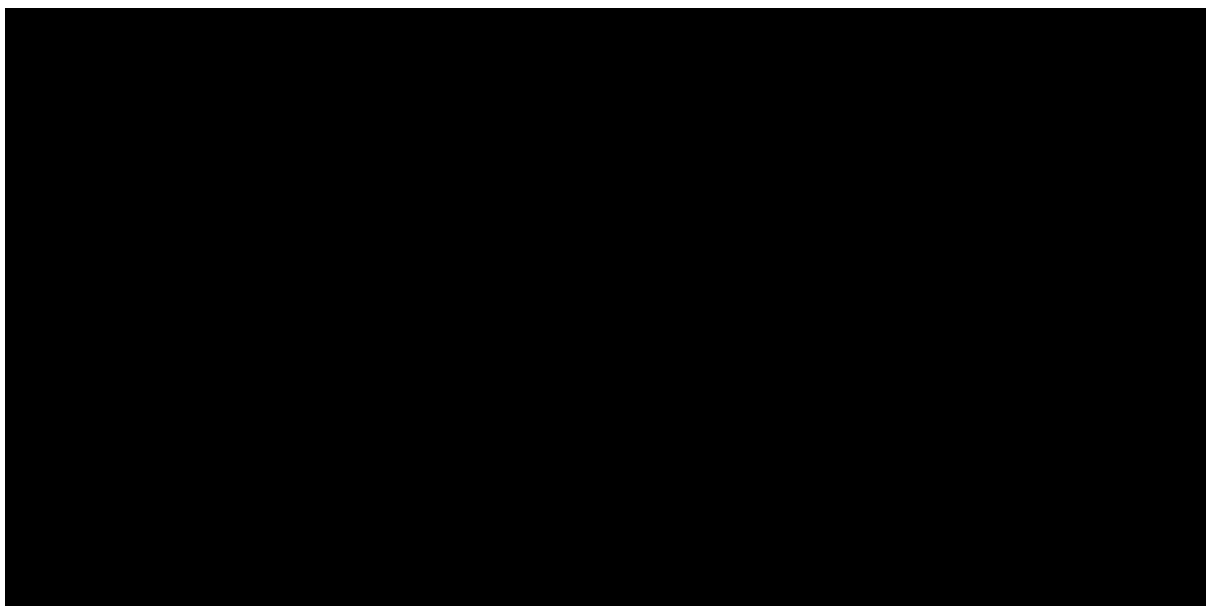
Niepewność wyników modelu zobrazowano w postaci graficznej za pomocą wykresu rozrzutu wyników (z ang. *scatterplot*), na którym każdy punkt, odpowiadający pojedynczej iteracji modelu umieszczony w płaszczyźnie inkrementalne koszty – inkrementalne QALY przedstawia wyniki każdej z uwzględnionych strategii leczenia.

Wykres 32. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie inkrementalne koszty-inkrementalne użyteczności (wariant z RSS).



Kolejny wykres przedstawia krzywe opłacalności porównywanych interwencji w łącznej (wieloramiennej) analizie.

Wykres 33. Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS).



Prawdopodobieństwo opłacalności każdej z interwencji w łącznym porównaniu przy gotowości do zapłaty 175 926 zł/QALY przedstawia poniższa tabela.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 89. Prawdopodobieństwo opłacalności schematów stosowanych w leczeniu rrrm przy progu opłacalności równym 175 926 zł (z RSS)

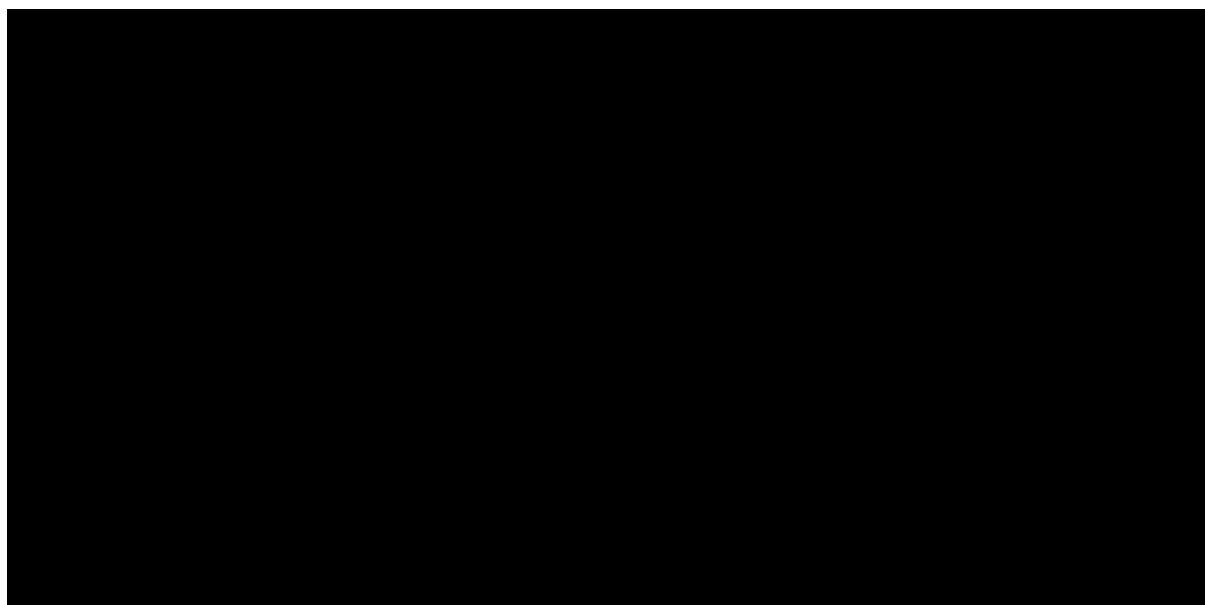
Schemat	Prawdopodobieństwo opłacalności przy WTP = 175 926 zł (porównanie zbiorcze)	Prawdopodobieństwo opłacalności KdD vs pojedynczy komparator przy WTP = 175 926 zł
KdD	■	■
Kd	■	■
DVd	■	■
PVd	■	■

Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (175 926 zł), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności schematu KdD względem poszczególnych komparatorów wynosi od ■% do ■%. W wieloramiennym porównaniu wszystkich interwencji, KdD jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem ■%.

13.7.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

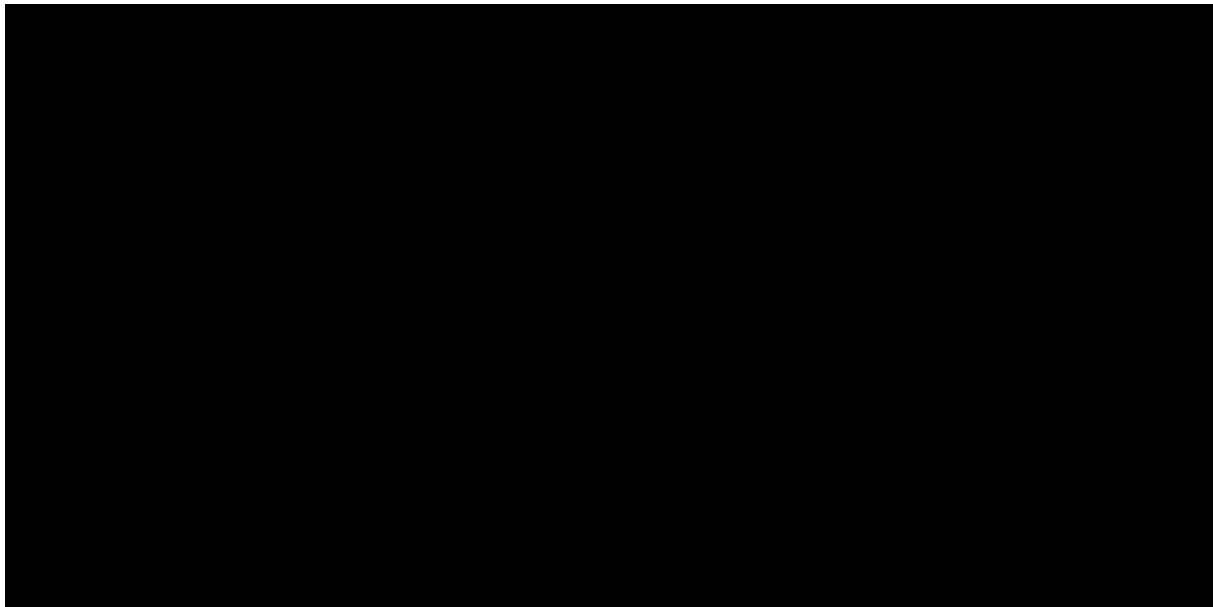
Niepewność wyników modelu zobrazowano w postaci graficznej za pomocą wykresu rozrzutu wyników (z ang. *scatterplot*), na którym każdy punkt, odpowiadający pojedynczej iteracji modelu umieszczony w płaszczyźnie inkrementalne koszty – inkrementalne QALY przedstawia wyniki każdej z uwzględnionych strategii leczenia.

Wykres 34. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie inkrementalne koszty-inkrementalne użyteczności (wariant bez RSS).



Kolejny wykres przedstawia krzywe opłacalności porównywanych interwencji w łącznej (wieloramiennej) analizie.

Wykres 35. Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS).



Prawdopodobieństwo opłacalności każdej z interwencji w łącznym porównaniu przy gotowości do zapłaty 175 926 zł/QALY przedstawia poniższa tabela.

Tabela 90. Prawdopodobieństwo opłacalności schematów stosowanych w leczeniu rrrm przy progu opłacalności równym 175 926 zł (bez RSS)

Schemat	Prawdopodobieństwo opłacalności przy WTP = 175 926 zł (porównanie zbiorcze)	Prawdopodobieństwo opłacalności KdD vs pojedynczy komparator przy WTP = 175 926 zł
KdD	■	■
Kd	■	■
DVd	■	■
PVd	■	■

Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (175 926 zł), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności schematu KdD względem poszczególnych komparatorów wynosi od ■% do ■%. W wieloramiennej analizie wszystkich interwencji, KdD jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem ■%.

14 Ograniczenia analizy

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

Porównanie ze schematem DVd

Przez wzgląd na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię medyczną ze schematem DVd, modelowanie efektów zdrowotnych DVd oparto na wynikach porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MAIC, opisanego szczegółowo w analizie klinicznej (*AKL Kyporlis 2023*). Wszelkie ograniczenia związane z zastosowaną metodą porównania pośredniego stanowią jednocześnie ograniczenie porównania KdD vs DVd w analizie ekonomicznej. Należy jednak podkreślić, że analiza MAIC stanowi jedno z najlepszych możliwych porównań efektywności klinicznej porównywanych interwencji, dla których nie są dostępne bezpośrednie dane.

Porównanie ze schematem PVd

Przez wzgląd na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię medyczną ze schematem PVd, modelowanie efektów zdrowotnych PVd oparto na wynikach porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MAIC, opisanego szczegółowo w analizie klinicznej (*AKL Kyporlis 2023*). Wszelkie ograniczenia związane z zastosowaną metodą porównania pośredniego stanowią jednocześnie ograniczenie porównania KdD vs PVd w analizie ekonomicznej. Głównym ograniczeniem stanowi fakt, że analiza została przeprowadzona dla populacji wcześniej leczonej schematami opartymi o lenalidomid. Wynika to z faktu, że pacjenci włączani do badania rejestracyjnego dla schematu PVd *OPTIMISMM* włączano jedynie pacjentów wcześniej leczonych lenalidomidem. Ponad to zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego B.54, kryterium kwalifikującym dla schematu PVd jest konieczność wcześniejszego zastosowania przynajmniej jednej linii leczenia schematem zawierającym lenalidomid.

Wycena punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej

W związku z opublikowaniem proponowanych zmian wyceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2023r., w modelu do obliczeń wykorzystano wariant II poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej proponowany przez AOTMiT, który zakłada największy wzrost wyceny punktu rozliczeniowego. Prowadzi to do wzrostu kosztów podania leków w porównanych schematach leczenia, wzrostu wyceny świadczeń związanych monitorowaniem pacjentów w trakcie leczenia jak i w dalszych etapach leczenia oraz wzrost wyceny świadczeń związanych z leczeniem występujących zdarzeń niepożądanych. Jako że przyjęty wariant jest najwyższym możliwym przyjęcie go może prowadzić do przeszacowania kosztów leczenia schematem KdD, a tym samym zawyżenie kosztów ponoszonych przez płatnika.

Zastosowanie danych z czeskiego rejestru *Myeloma Group Registry of Monoclonal Gammopathies*

W modelowaniu przeżycia pacjentów oraz czasu leczenia postanowiono wykorzystać dane z czeskiego rejestru RMG, w którym gromadzone były dane o pacjentach leczonych w 2-4 linii schematem Vd. Schemat ten nie stanowi komparatora w niniejszej analizie oraz jest schematem dwulekowym opartym na bortezomibie. Należy jednak zaznaczyć, że badania rejestracyjne dla komparatorów dotyczyły porównania ich ze schematem Vd (*ENDEAVOR* dla Kd, *CASTOR* dla DVd i *OPTIMISMM* dla PVd). Wykorzystane dane z rejestru pochodzą z rzeczywistej praktyki kraju środkowo-europejskiego o zbliżonej populacji i PKB do Polski, przez co dają relatywnie dobre odwzorowanie w stosunku do praktyki stosowanej w Polsce.

15 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych karfilozmibu w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. Podstawowym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego były badanie rejestracyjne III fazy z randomizacją *CANDOR* bezpośrednio porównujące wnioskowaną interwencję ze schematem Kd (karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem) oraz dane RWE z czeskiego rejestru *RMG*. Dodatkowymi komparatorami dla schematu KdD były schematy trójlekowe obecnie stosowane w rozważanej populacji w ramach istniejącego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”: DVd (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) oraz PVd (pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem).

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

Parametry dotyczące efektywności klinicznej schematów KdD i Kd wyznaczono na podstawie badania *CANDOR*, w ramach którego były one porównywane *head-to-head*, dodatkowo wspomagając się danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej z rejestru *RMG* oraz z badania *ENDEAVOR* porównującego schemat Kd ze schematem Vd (bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem). Podejście to stanowi silną stronę analizy, ponieważ znacząco podwyższa wiarygodność wyznaczonych efektów zdrowotnych i pozwala na przeprowadzenie porównania bez wykorzystania metod pośrednich (np. metaanaliza sieciowa), które wiążą się z dodatkowymi ograniczeniami. Efekty kliniczne pozostałych komparatorów (schematy DVd i PVd) modelowano przy założeniu zmiany hazardu względnego w zależności od cyklu leczenia (*time-dependent*) pochodzących z porównania pośredniego KdD vs DVd oraz KdD vs PVd przeprowadzonych metodą MAIC, co było uzasadnione brakiem badań porównujących *head-to-head* rozpatrywane interwencje. Czas leczenia dla schematów DVd i PVd modelowano na podstawie badań *CASTOR* i *OPTIMISMM*.

Analizę przeżycia i czasu leczenia przeprowadzono dopasowując do krzywych Kaplana-Meier'a wyznaczonych w rejestrze *RMG* najczęściej wykorzystywane modele parametryczne.

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

W ramach analizy kosztów uwzględniono wszystkie główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych związanych z przebiegiem terapii szpiczaka plazmocytoowego: koszty lekowe porównywanych schematów leczenia, koszty administracji leczenia, diagnostyki i monitorowania stanu pacjenta, leczenia zdarzeń niepożądanych specyficznych dla porównywanych interwencji i kosztu ponoszone po progresji choroby, w ramach kolejnych linii leczenia (w tym koszty ich administracji), a także opieki końca życia. Wy cenę kosztów jednostkowych oparto o najnowsze dostępne publikowane dane NFZ, MZ, a także odnalezione postępowania przetargowe dotyczące realizacji dostaw leków do świadczeniodawców w 2023 roku.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości były względnie stabilne w porównaniu ze wszystkimi komparatorami (największa zmiana w przypadku zmian dyskontowania wyników zdrowotnych, w pozostałych wariantach wyniki nie przekroczyły 10%).

W analizie scenariuszowej znaczący wzrost ICUR w każdym porównaniu obserwowano przy oszacowaniu przeżycia i czasu leczenia dla schematu Kd na podstawie krzywych Kaplana-Meier'a z badania *CANDOR*. W scenariuszach braku dyskontowania kosztów i efektów, zmiany schematu dawkowania na schemat podania dwa razy w tygodniu oraz przy zmianie modeli parametrycznych na model Weibulla zmiany były w granicach 30-40%.

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono po 10 000 symulacji modelu w dwóch wariantach, w zależności od uwzględnienia zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka. Uzyskane w ramach analizy probabilistycznej wyniki wskazują na stabilność wyników w zakresie zarówno kosztów, jak i wyników zdrowotnych. Analiza statystyk empirycznych rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych, a także wizualna inspekcja wykresu *scatter-plot* (Wykres 32, str. 148) wskazują na brak występowania znaczących anomalii w tych rozkładach.

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury mającego na celu odnalezienie analiz ekonomicznych nie odnaleziono publikacji dotyczących wnioskowanej interwencji, w związku z czym nie można porównać uzyskanych wyników ze źródłami zewnętrznymi.

16 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowany schemat leczenia skojarzonego karfilzomibem, daratumumabem i deksametazonem, (KdD) jest interwencją skuteczniejszą i [REDACTED] [REDACTED] od aktualnie stosowanych interwencji w programie lekowym. Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS znajdował się poniżej progu opłacalności technologii lekowych w Polsce (176 tys. zł/QALY) dla porównania ze schematem DVd ([REDACTED] zł/QALY) oraz [REDACTED] względem schematów Kd i PVd – odpowiednio [REDACTED] zł/QALY i [REDACTED] zł/QALY.

Zastąpienie każdej z opcjonalnych interwencji w 2.-4. linii leczenia wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci zyskanych QALY (od 1,15 względem DVD do 1,29 względem Kd), przy dodatkowych kosztach dla płatnika publicznego w wysokości od [REDACTED] zł w porównaniu ze schematem DVd do [REDACTED] zł w porównaniu ze schematem Kd w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Refundacja schematu KdD w ramach leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy jest zatem również zgodna z priorytetami zdrowotnymi określonymi przez Ministra Zdrowia – w ich ramach jednym z głównych celów polityki zdrowotnej jest zmniejszenie przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych (MZ 27/02/2018).

17 Załączniki

17.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 91. Autorzy analizy ekonomicznej.

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

17.2 Proponowany program lekowy

Tabela 92. Wnioskowane zapisy programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego z wykorzystaniem skojarzonego leczenia deksametazonem karfilzomibem daratumumabem i deksametazonem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia karfilzomibem</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stosowano 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia 2) LVEF \geq 40%; 3) stan sprawności ECOG 0- 2. <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie kontynuuje się do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności zgodnie z zaleceniami ChPL</p> <p>1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża i okres karmienia piersią; 2) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 3) nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 4) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA; 5) zawał mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy; 	<p>Dawkowanie karfilzomibu w skojarzeniu z Daratumumabem i deksametazonem</p> <p>Karfilzomib w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji stosowany jest w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem</p> <p>Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> - początkowej 20 mg/ m² pc. w 1. dniu cyklu 1. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do: - 70 mg/m² pc. w dniu 8., 15., cyklu 1. a następnie: - w dawce 70 mg/m² pc. w dniach 1., 8., 15., każdego kolejnego cyklu <p>Deksametazon</p> <p>Deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22 cykli 1–9.</p> <p>Deksametazon należy podać w czasie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu</p> <p>Daratumumab: może być podawany podskórnie w dawce 1800 mg w 1., 8., 15., i 22. dniu cyklu 1. oraz w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu 2., później co 2 tygodnie przez 4 cykle (cykle od 3. do 6.), a następnie co 4 tygodnie przez pozostałe cykle lub do czasu wystąpienia progresji choroby.</p> <p>Zmiana dawkowania powinna być prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza); 9) pośredni test antyglobulinowy (test pośredni Coombs’a) 10) stężenie potasu w surowicy krwi, EKG i ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca. <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zajść w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Przed każdym cyklem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi ze wzorem odsetkowym;

Kyprolis (karfilzomib)

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>6) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym;</p> <p>7) Nadwrażliwość na daratumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>8) Progresa choroby w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzomibem jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia</p>	<p>UWAGA:</p> <p>Dawkowanie karfilzomibu może być przerywane lub zmniejszane w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.</p> <p>Dawkowanie deksametazonu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków i/lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej daratumumabem zaleca się profilaktykę przeciwwirusową, zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.</p>	<p>2) test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zająć w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>3) raz w miesiącu należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi</p> <p>4) Badania biochemiczne: AST, ALT, bilirubina, kreatynina i klirens kreatyniny</p> <p>Ocena skuteczności:</p> <p>Oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu po 2. cyklu leczenia, a po 6. cyklu leczenia wykonanie badań pozwalających na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoliconymi kryteriami przyjętymi przez PGSz (Polska Grupa Szpiczakowa)</p>

1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie

- 1) progresa choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia

3. Monitorowanie programu

- 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.
- 2) Uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia.
- 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

17.3 Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 93. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
Parametry związane z kosztami leków			
Cena jednostkowa interwencji: karfilzomib = 0	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki H22:H25	Koszt karfilzomib = 0; zmiana kosztów kolejnych linii leczenia (arkusz „Base Case”, tabela D91:H118)	potwierdzenie
Cena jednostkowa interwencji: karfilzomib = x 2	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki H22:H25	Wzrost kosztu karfilzomibu, zmiana kosztów kolejnych linii leczenia (arkusz „Base Case”, tabela D91:H118)	potwierdzenie
Udział schematu KdD56 = 100%	c_prop_KdD56	Wzrost kosztów terapii KdD (arkusz „Base Case”, D91:H118)	potwierdzenie
Udział schematu Kd56 = 100%	c_propkd56	Wzrost kosztów terapii Kd (arkusz „Base Case”, D91:H118)	potwierdzenie
Cena daratumumab i.v. = 0	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki H26:H27	Obniżenie kosztów wszystkich terapii (arkusz „Base Case”, tabela D91:H118)	potwierdzenie
Cena daratumumab i.v. = x2	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki H26:H27	Wzrost kosztów wszystkich terapii (arkusz „Base Case”, tabela D91:H118)	potwierdzenie
Cena daratumumab s.c. = 0	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki H46	Obniżenie kosztów terapii KdD i DVd (arkusz „Base Case”, tabela D91:H118)	potwierdzenie
Cena daratumumab s.c. = x2	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki H46	Wzrost kosztów terapii KdD i DVd (arkusz „Base Case”, tabela D91:H118)	potwierdzenie
Cena bortezomib = 0	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki H33	Obniżenie kosztów wszystkich terapii (arkusz „Base Case”, tabela D91:H118)	potwierdzenie
Cena bortezomib = x2	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki H33	Wzrost kosztów wszystkich terapii (arkusz „Base Case”, tabela D91:H118)	potwierdzenie
Cena pomalidomid = 0	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki H34:H37	Obniżenie kosztów wszystkich terapii (arkusz „Base Case”, tabela D91:H118)	potwierdzenie
Cena pomalidomid = x2	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki H34:H37	Wzrost kosztów wszystkich terapii (arkusz „Base Case”, tabela D91:H118)	potwierdzenie
Cena deksametazon = 0	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki H43	Obniżenie kosztów wszystkich terapii (arkusz „Base Case”, tabela D91:H118)	potwierdzenie

Kyprolis (karfilzomib)

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

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
Cena deksametazon = x2	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki H43	Wzrost kosztów wszystkich terapii (arkusz „Base Case”, tabela D91:H118)	potwierdzenie
Udział daratumumab s.c. = 0%	c_dara_SC	Zmiana kosztów terapii KdD I DVd (arkusz „Base Case”, tabela D91:H118)	potwierdzenie
Udział daratumumab s.c. = 100%	c_dara_SC	Zmiana kosztów terapii KdD I DVd (arkusz „Base Case”, tabela D91:H118)	potwierdzenie
RDI = 100%	c_RDI	Wzrost kosztów lekowych wszystkich schematów (arkusz „Base Case”, tabela D91:H118)	Potwierdzenie
Parametry związane z horyzontem analizy			
Skrócenie horyzontu analizy (do 10 lat)	c_time_horizon	obniżka wszystkich kosztów; koszty kwalifikacji bez zmian, wzrost ICER	Potwierdzenie
Skrócenie horyzontu analizy (do 20 lat)	c_time_horizon	obniżka wszystkich kosztów; koszty kwalifikacji bez zmian, wzrost ICER	Potwierdzenie
Parametry związane z innymi kosztami			
Koszt podania leków w programie lekowym w trybie ambulatoryjnym = 0	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki R23	obniżenie kosztów podania leków, koszty lekowe bez zmian	Potwierdzenie
Koszt podania leków w programie lekowym w trybie ambulatoryjnym = x2	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki R23	wzrost kosztów podania leków, koszty lekowe bez zmian	Potwierdzenie
Koszt hospitalizacji związany z podaniem leków w programie = 0	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki R25:R28	obniżenie kosztów podania leków, koszty lekowe bez zmian	Potwierdzenie
Koszt hospitalizacji związany z podaniem leków w programie = x2	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki R25:R28	wzrost kosztów podania leków, koszty lekowe bez zmian	Potwierdzenie
Koszt podania leków w chemioterapii = 0	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki R32	obniżenie kosztów podania leków, koszty lekowe bez zmian	Potwierdzenie
Koszt podania leków w chemioterapii = x2	Arkusz „Cost (Drug & Admin)”, komórki R32	wzrost kosztów podania leków, koszty lekowe bez zmian	Potwierdzenie

17.4 Tablice trwania życia

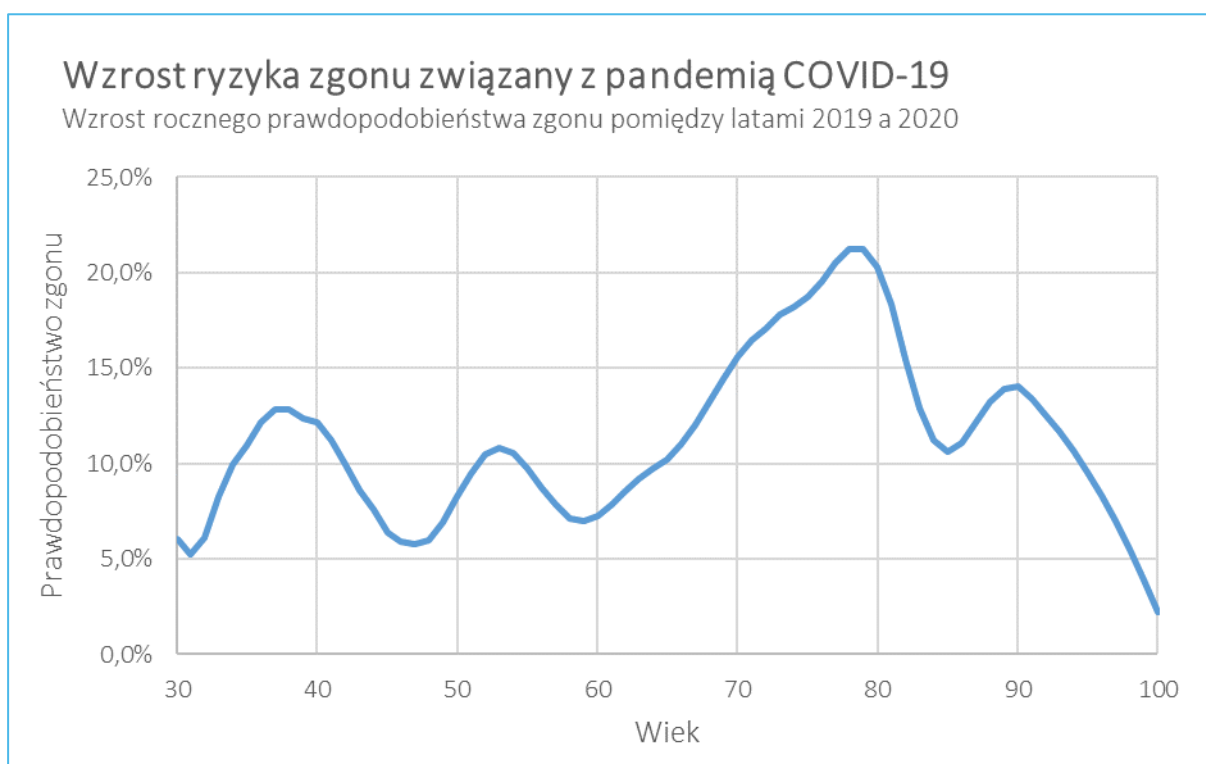
W ramach analizy korzystano z danych dotyczących ryzyka zgonu w danym wieku, stratyfikowanych ze względu na płeć, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny w ramach tablic statystycznych. Na potrzeby modelu ekonomicznego zdecydowano się korzystać z danych za 2019 rok (*GUS 2020*).

Kyprolis (karfilzomib)

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

Na dzień sporządzania analizy dostępne były już dane dotyczące prognoz trwania życia na rok 2020 (*GUS 2021*), jednakże ze względu na pandemię koronawirusa COVID-19 w tym roku zaobserwowano znaczny wzrost śmiertelności, który przełożył się również na istotne skrócenie prognozowanego czasu dalszego przeżycia oraz wzrost prawdopodobieństw zgonu szczególnie wśród osób w wieku 70-82 lat, u których prawdopodobieństwo zgonu wzrosło o ponad 15% względem poprzedniego roku (zob. Wykres 36, poniżej). Wykorzystywanie danych z roku 2020 wiązałoby się zatem z przyjęciem założenia, że efekt pandemii nie jest jednorazowy i zwiększona śmiertelność spowodowana zachorowaniami na koronawirusa będzie utrzymywać się również w przyszłych latach. Założenie takie uznano za nierealistyczne i w analizie podstawowej zdecydowano się korzystać z danych dotyczących śmiertelności za 2019 rok.

Wykres 36. Wpływ pandemii COVID-19 na ryzyko zgonu w Polsce.



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

Tabela 94. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć), 2019 rok.

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,0006	0,0002	61	0,0175	0,0074
19	0,0007	0,0002	62	0,0191	0,0081

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
20	0,0008	0,0002	63	0,0208	0,0088
21	0,0008	0,0002	64	0,0226	0,0096
22	0,0009	0,0002	65	0,0244	0,0104
23	0,0009	0,0002	66	0,0263	0,0114
24	0,0010	0,0002	67	0,0280	0,0124
25	0,0010	0,0003	68	0,0298	0,0135
26	0,0010	0,0003	69	0,0316	0,0147
27	0,0011	0,0003	70	0,0334	0,0160
28	0,0012	0,0003	71	0,0355	0,0175
29	0,0012	0,0003	72	0,0378	0,0192
30	0,0013	0,0003	73	0,0403	0,0211
31	0,0014	0,0004	74	0,0431	0,0231
32	0,0015	0,0004	75	0,0463	0,0254
33	0,0016	0,0004	76	0,0498	0,0278
34	0,0017	0,0005	77	0,0537	0,0304
35	0,0018	0,0005	78	0,0581	0,0334
36	0,0019	0,0006	79	0,0633	0,0371
37	0,0020	0,0006	80	0,0695	0,0419
38	0,0021	0,0007	81	0,0767	0,0479
39	0,0023	0,0007	82	0,0854	0,0556
40	0,0025	0,0008	83	0,0951	0,0646
41	0,0027	0,0009	84	0,1052	0,0744
42	0,0029	0,0010	85	0,1153	0,0845
43	0,0032	0,0011	86	0,1252	0,0947
44	0,0035	0,0013	87	0,1350	0,1050
45	0,0039	0,0014	88	0,1452	0,1156
46	0,0043	0,0016	89	0,1562	0,1271
47	0,0048	0,0018	90	0,1684	0,1396
48	0,0053	0,0020	91	0,1822	0,1539
49	0,0058	0,0022	92	0,1968	0,1691
50	0,0064	0,0024	93	0,2123	0,1853
51	0,0070	0,0026	94	0,2286	0,2025
52	0,0077	0,0029	95	0,2458	0,2207
53	0,0084	0,0032	96	0,2638	0,2398
54	0,0092	0,0035	97	0,2827	0,2599

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
55	0,0101	0,0039	98	0,3023	0,2809
56	0,0112	0,0043	99	0,3227	0,3028
57	0,0123	0,0049	100	0,3438	0,3255
58	0,0135	0,0054			
59	0,0148	0,0061			
60	0,0161	0,0067			

W ramach analizy wrażliwości sprawdzono wpływ zastosowania najnowszych dostępnych danych za rok 2021 r (zob Tabela 46, str. 91).

Tabela 95. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć), 2021 rok.

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,0005	0,00025	61	0,02050	0,00871
19	0,0006	0,00026	62	0,02248	0,00968
20	0,0007	0,00028	63	0,02465	0,01073
21	0,0008	0,00028	64	0,02698	0,01185
22	0,0009	0,00029	65	0,02943	0,01306
23	0,0009	0,00029	66	0,03197	0,01434
24	0,0010	0,00030	67	0,03460	0,01573
25	0,0011	0,00031	68	0,03724	0,01725
26	0,0011	0,00032	69	0,03996	0,01890
27	0,0012	0,00034	70	0,04278	0,02072
28	0,0013	0,00036	71	0,04581	0,02273
29	0,0013	0,00039	72	0,04910	0,02496
30	0,0014	0,00042	73	0,05275	0,02743
31	0,0015	0,00046	74	0,05677	0,03018
32	0,0016	0,00050	75	0,06123	0,03324
33	0,0018	0,00055	76	0,06608	0,03664
34	0,0019	0,00059	77	0,07135	0,04042
35	0,0021	0,00064	78	0,07707	0,04465
36	0,0022	0,00069	79	0,08337	0,04949
37	0,0024	0,00075	80	0,09033	0,05505
38	0,0026	0,00082	81	0,09817	0,06152
39	0,0028	0,00089	82	0,10707	0,06908
40	0,0030	0,00099	83	0,11713	0,07790

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
41	0,0033	0,00110	84	0,12822	0,08792
42	0,0036	0,00122	85	0,14025	0,09913
43	0,0039	0,00136	86	0,15297	0,11141
44	0,0043	0,00152	87	0,16613	0,12457
45	0,0047	0,00170	88	0,17950	0,13840
46	0,0051	0,00189	89	0,19310	0,15289
47	0,0056	0,00210	90	0,20692	0,16804
48	0,0062	0,00233	91	0,22099	0,18381
49	0,0068	0,00257	92	0,23536	0,20021
50	0,0075	0,00282	93	0,25003	0,21725
51	0,0082	0,00310	94	0,26493	0,23480
52	0,0090	0,00340	95	0,27999	0,25276
53	0,0099	0,00374	96	0,29514	0,27098
54	0,0108	0,00413	97	0,31029	0,28931
55	0,0119	0,00457	98	0,32536	0,30760
56	0,0130	0,00507	99	0,34029	0,32572
57	0,0142	0,00564	100	0,35500	0,34350
58	0,0155	0,00628			
59	0,0170	0,00700			
60	0,0187	0,00781			

17.5 Dane z postępowań przetargowych wykorzystanych w oszacowaniach kosztów

W tabelach zamieszczonych poniżej podsumowano szczegóły dotyczące postępowań przetargowych dla preparatów uwzględnionych w oszacowaniach kosztów.

Tabela 96. Zestawienie danych przetargowych (platformazakupowa.pl).

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto	cena brutto /jednostka	cena brutto / mg
Daratumumab	ZPZ-04/02/22 Dostawa produktów leczniczych	https://platformazakupowa.pl/transakcja/588972	05.05.2022	Janssen	200+100	1 fiol. a 400 mg/20 ml + 1 fiol. a 100 mg/5 ml	1 113 076 zł	3 710,25 zł	12,3675 zł
Daratumumab	WSZSL/FZ-73/22 PRZETARG NIEOGRANICZONY NA DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH ORAZ CHEMIOTERAPII	https://platformazakupowa.pl/transakcja/662990	17.10.2022	Janssen	100	1 fiol. 120 mg/ml a 15 ml	1 495 000 zł	14 950,00 zł	8,3056 zł
Daratumumab	AZP.2411.133.2022.JG AZP.2411.133.2022.JG Zakup i dostawa leków onkologicznych dla Ap-teki Szpitalnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. AZP.2411.133.2022.JG	https://platformazakupowa.pl/transakcja/646972	30.08.2022	Janssen	180	1 fiol. 120 mg/ml a 15 ml	2 691 000 zł	14 950,00 zł	8,3056 zł
Daratumumab	ZPZ-13/05/22 Dostawa płynów infuzyjnych, produktów do żywienia dojelitowego i pozajelitowego oraz produktów leczniczych	https://platformazakupowa.pl/transakcja/631797	25.07.2022	Janssen	100	1 fiol. 120 mg/ml a 15 ml	1 495 000 zł	14 950,00 zł	8,3056 zł

Kyprolis (karfilzomib)

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

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto	cena brutto /jednostka	cena brutto / mg
Daratumumab	COZL/DZP/AK/3411/PN-63/22 Dostawa leków onkologicznych na potrzeby COZL.	https://platformazakupowa.pl/transakcja/628711	25.07.2022	Janssen	3	1 fiol. 20 mg/ml a 20 ml lub 5 ml (g)	37 103 zł	12 367,51 zł	12,3675 zł
Bortezomib	COZL/DZP/MBK/3411/PN-97/22 Dostawa leku Bortezomib na potrzeby pacjentów COZL.	https://platformazakupowa.pl/transakcja/661327	12.10.2022	Asclepios	165+230	prosz. 1 mg + prosz. 3,5 mg	32 070 zł	81 zł	33,0617 zł
Bortezomib	WSZSL/FZ-73/22 PRZETARG NIEOGRANICZONY NA DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH ORAZ CHEMIOTERAPII	https://platformazakupowa.pl/transakcja/662990	17.10.2022	Salus	600	prosz. 3,5 mg	53 395 zł	88,99 zł	25,4263 zł
Bortezomib	LAS-185-PN/97-2022.AN Dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, postępowanie: LAS-185-PN/97-2022.AN	https://platformazakupowa.pl/transakcja/676305	16.11.2022	Fresenius Kabi	400	prosz. 3,5 mg	32 832 zł	82,08 zł	23,4514 zł
Bortezomib	AZP.2411.193.2022.JG AZP.2411.193.2022.JG Zakup i dostawa leków onkologicznych dla Apteki Szpitalnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach.	https://platformazakupowa.pl/transakcja/686624	07.12.2022	Fresenius Kabi	1 500	prosz. 3,5 mg	116 154 zł	77,44 zł	22,1246 zł
Pomalidomid	W.Sz.Z:TZ-280-72/22 (W.Sz.Z:TZ-280-72/22) PN	https://platformazakupowa.pl/transakcja/649665	09.09.2022	Komtur	2+4+2+2+52	kaps. twarde 1 mg x 21 + kaps. twarde 2 mg x 21	2 273 887 zł	36 675,59 zł	472,1526 zł

Kyprolis (karfilzomib)

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

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto	cena brutto /jednostka	cena brutto / mg
	- Dostawa leków dla Oddziału Hematologii					+ kaps. twarde 3 mg x 21 + kaps. twarde 4 mg x 14 + kaps. twarde 4 mg x 21			
Pomalidomid	Zp/30/PN/22 Zakup produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych, rękawic, wyrobów medycznych, mleka i innych na okres 12 miesięcy	https://platformazakupowa.pl/transakcja/631128	22.07.2022	Komtur	1+1+4+16+1+1+26+103	kaps. twarde 1 mg x 14 + kaps. twarde 1 mg x 21 + kaps. twarde 2 mg x 14 + kaps. twarde 2 mg x 21 + kaps. twarde 3 mg x 14 + kaps. twarde 3 mg x 21 + kaps. twarde 4 mg x 14 + kaps. twarde 4 mg x 21	5 276 900 zł	34 489,54 zł	478,3267 zł
Pomalidomid	NZZ/57/P/22 Dostawa produktów leczniczych	https://platformazakupowa.pl/transakcja/668772	04.11.2022	Komtur	12+12+20	kaps. twarde 2 mg x 21 + kaps. twarde 3 mg x 21 + kaps. twarde 4 mg x 21	1 631 267 zł	37 074,24 zł	554,8526 zł
Lenalidomid	DFP.271.111.2022.DB (DFP.271.111.2022.DB) Dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych do Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	https://platformazakupowa.pl/transakcja/658442	14.09.2022	Komtur	36+72+36+36	kaps. twarde 5 mg x 21 + kaps. twarde 10 mg x 21 + kaps. twarde 15 mg x 21 + kaps. twarde 25 mg x 21	478 675 zł	2 659,31 zł	9,7410 zł
Lenalidomid	WSZSL/FZ-73/22 PRZETARG NIEOGRANICZONY NA DOSTAWY PRODUK-	https://platformazakupowa.pl/transakcja/662990	17.10.2022	Komtur	24+180+24+360	kaps. twarde 5 mg x 21 + kaps. twarde 10 mg x 21 + kaps. twarde	84 895 zł	144,38 zł	0,3584 zł

Kyprolis (karfilzomib)

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

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto	cena brutto /jednostka	cena brutto / mg
	TÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH ORAZ CHEMIOTERAPII					15 mg x 21 + kaps. twarde 25 mg x 21			
Lenalidomid	LAS-185-PN/97-2022.AN Dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, postępowanie: LAS-185-PN/97-2022.AN	https://platformazakupowa.pl/transakcja/676305	16.11.2022	Farmacol	6+6+30+30	kaps. twarde 25 mg x 21 + kaps. twarde 5 mg x 21 + kaps. twarde 15 mg x 21 + kaps. twarde 10 mg x 21	5 594 zł	77,69 zł	0,2864 zł
Lenalidomid	ZP-22-150UN DOSTAWA LEKÓW 45	https://platformazakupowa.pl/transakcja/682841	09.11.2022	Salus	2520+2520+2520+5040	kaps. twarde 5 mg + 10 mg + 15 mg + 25 mg	48 857 zł	3,88 zł	0,2423 zł
Ixazomib	W.Sz.Z:TZ-280-72/22 (W.Sz.Z:TZ-280-72/22) PN - Dostawa leków dla Oddziału Hematologii	https://platformazakupowa.pl/transakcja/649665	09.09.2022	Takeda	10	kaps. twarde 4 mg x 3	188 414 zł	18 841,41 zł	1 570,1175 zł
Ixazomib	ZP-22-150UN DOSTAWA LEKÓW 45	https://platformazakupowa.pl/transakcja/682841	09.11.2022	Takeda	36	kaps. twarde 4 mg	226 097 zł	6 280,47 zł	1 570,1175 zł
Ixazomib	ZP-22-176UN DOSTAWA LEKÓW 54	https://platformazakupowa.pl/transakcja/707157	10.01.2023	Takeda	36	kaps. twarde 3 mg	169 573 zł	4 710,35 zł	1 570,1172 zł
Doxorubicyna	ZOZ.V.010/DZP/109/22 Dostawa leków w ramach chemioterapii dla Apteki Szpitalnej	https://platformazakupowa.pl/transakcja/693512	27.12.2022	Asclepios	30	zestaw 3 fiol. 2 x 50 mg	103 206 zł	3 440,21 zł	11,4674 zł
Doxorubicyna	SPSSZ/65/D/22 Dostawa leków 2	https://platformazakupowa.pl/transakcja/704085	16.01.2023	Lek	70+300	konc. do sporz. roztw. do infuzji	9 925 zł	26,82 zł	0,6322 zł

Kyprolis (karfilzomib)

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

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto	cena brutto /jednostka	cena brutto / mg
Doxorubicyna	LA.280.29.2022 Sukcesywne dostawy leków refundowanych - LA.280.29.2022	https://platformazakupowa.pl/transakcja/707159	19.01.2023	Salus	20+400+200 0+20	10 mg/5ml + 50 mg/25ml konc. do sporz. roztw. do infuzji 10 mg/5ml + 50 mg/25ml + 100 mg/50ml + 200 mg/100ml	158 488 zł	64,95 zł	0,7069 zł

Z powyższych danych korzystano w ramach oszacowania kosztów jednostkowych leków wykorzystywanych w terapii zaawansowanego szpiczaka plazmocytoowego (zob. Rozdział 9.1, str. 61).

Kyprolis (karfilzomib)

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

17.6 Modelowanie metodą meta-regresji

Poniżej przedstawiono modelowanie przeżycia całkowitego dla schematów DVd i PVd metodą meta-regresji.

W badaniu *CANDOR* PFS stanowił pierwszorzędny punkt końcowy, na którym można oprzeć oszacowanie OS, a silną korelację między PFS i OS potwierdzają wcześniejsze badania RCT dotyczące szpiczaka mnogiego (*Dimopoulos 2017, Felix 2013*).

Analizę meta-regresji przeprowadzono wyłącznie z wykorzystaniem badań RCT, które włączały pacjentów z rrMM. Przeprowadzono również przegląd systematyczny w celu odnalezienia opublikowanych badań RCT trzeciej fazy [zaślepienie (*blinded*) lub otwarte(*open-label*)] dotyczących dorosłych pacjentów z rrMM. Do analizy włączano jedynie badania, które zawierały dane dotyczące HR i przedziału ufności dla OS i PFS. Włączono 17 badań RCT (zob. Tabela 97) znalezionych podczas przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Wnioskodawcę. Modele z dopasowanymi i losowymi wynikami reprezentowały podobne wyniki, jednakże model z dopasowanymi wynikami miał wyższą wartość R^2 , dlatego zastosowano go do oszacowania HR OS.

W poniższej tabeli zestawiono badania wykorzystane do utworzenia modelu meta-regresji wykorzystwanego do oszacowania czasu przeżycia dla schematów DVd i PVd.

Tabela 97. Badania RCT włączone do modelu meta-regresji.

Badanie	Opis badania	Mediana czasu obserwacji [mies.]	Populacja
<i>ENDEAVOR</i>	Badanie RCT <i>open-label</i> porównujące Kd vs Vd	Kd: 37,5 Vd: 36,9	Pacjenci wcześniej leczeni i nie leczeni bortezomibem/lenalidomidem, N = 929
<i>POLLUX, MMY3003</i>	Badanie RCT <i>open-label</i> porównujące DRd vs Rd	17,5	Pacjenci wcześniej leczeni lenalidomidem i bortezomibem, leczeni 1-3 wcześniejszymi liniami leczenia, N = 569
<i>Tourmaline-MM1 Study</i>	Badanie RCT <i>double-blind</i> porównujące IRd vs Placebo + Rd	bd.	Pacjenci po 1-3 wcześniejszych liniach leczenia (transplantacji komórek macierzystych, leczeniu bortezomibem i lenalidomidem), N = 722
<i>CASTOR</i>	Badanie RCT <i>open-label</i> porównujące DVd vs. Vd	19,4	Pacjenci wcześniej leczeni bortezomibem z opornością na lenalidomid, N = 498
<i>MM-003</i>	Badanie RCT <i>open label</i> porównujące deksametazon	15,4	Pacjenci z rrMM, z niepowodzeniem dwóch wcześniejszych linii leczenia opartych na

Kyprolis (karfilzomib)

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

Badanie	Opis badania	Mediana czasu obserwacji [mies.]	Populacja
	(<i>high dose</i>) vs pomalidomid + deksametazon (<i>low dose</i>)		bortezomibie i lenalidomidzie, N = 455
<i>ELOQUENT-2</i>	Badanie RCT <i>open-label</i> porównujące EloRd vs Rd	24,5	Pacjenci wcześniej leczeni 1-3 terapiami, N = 646
<i>ASPIRE</i>	Badanie RCT <i>open-label</i> porównujące KR+deksametazon (<i>low dose</i>) vs R+deksametazon (<i>low dose</i>)	KRd: 37,8 Rd: 37,0	Pacjenci wcześniej leczeni 1-3 terapiami, N = 792
<i>Kropff 2014</i>	Badanie RCT <i>open-label</i> porównujące Vd vs Vd + cyklofosfamid	24	Pacjenci wcześniej leczeni 1-3 terapiami, N = 93
<i>PANORAMA 1</i>	Badanie RCT <i>double-blind</i> Vd + panobinostat vs Vd + placebo	FVd: 6,47 Vd: 5,59	Pacjenci wcześniej leczeni 1-3 liniami leczenia, N = 768
<i>Vantage 088</i>	Badanie RCT <i>double-blind</i> bortezomib + vorinostat vs bortezomib + placebo	14,2	Pacjenci wcześniej leczeni 1-3 liniami leczenia odpowiadającą na leczenie, obecnie z progresją choroby, N = 637
<i>MMY-3021</i>	Badanie RCT <i>open-label</i> porównujące bortezomib s.c. vs bortezomib i.v.	V s.c.: 17,3 V iv.: 17,8	Pacjenci z rrMM, N = 222
<i>Focus, PX-171-011</i>	Badanie RCT <i>open-label</i> porównujące BSC vs karfilzomib	45	Pacjenci otrzymujący przynajmniej 3 wcześniejsze linie leczenia, z odpowiedzią na przynajmniej jedną linię leczenia, oporni na ostatnio stosowaną terapię, N = 315
<i>OPTIMUM</i>	Badanie RCT <i>open-label</i> porównujące deksametazon vs talidomid	bd.	Pacjenci leczeni teriflunomidem, po 1-3 wcześniejszych liniach leczenia, N = 499
<i>DOXIL-MMY-3001</i>	Badanie RCT <i>open label</i> porównujące bortezomib vs bortezomib+doksorubicyna	7,2,	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia talidomidem lub lenalidomidem, N = 646
<i>Richardson 2013</i>	Badanie RCT <i>double-blind</i> porównujące peryforyne+Vd vs placebo+Vd	bd.	Pacjenci z progresją choroby, otrzymujący 1-4 wcześniejsze linie leczenia, N = 135
<i>A.R.R.O.W</i>	Badanie RCT <i>double-blind</i> porównujące Kd56 vs Kd70	13,2	Pacjenci leczeni 2-3 wcześniejszymi liniami leczenia, z opornością na lenalidomid i bortezomib, N = 478
<i>OPTIMISMM</i>	Badanie RCT <i>open-label</i> porównujące PVd vs Vd	16	Pacjenci po 1 wcześniejszej terapii, N = 559

Do określenia różnicy między badaniami z uwzględnieniem rozmiaru badania i precyzji oszacowania HR, w analizie zastosowano wagę proporcjonalną do precyzji obserwowanych względnych efektów zdrowotnych wykorzystując modele efektów stałych oraz losowych. Metaanaliza stałych efektów bazuje na założeniu, że w każdym badaniu efekty leczenia są jednakowe i wykorzystuje odwrócone wariancje oszacowania jako wagi. Metaanaliza efektów losowych umożliwia wzięcie pod uwagę różnic w efektach leczenia między badaniami uwzględniając w wagach znaczące wariacje efektów między badaniami.

Ważone współczynniki korelacji Pearson'a obliczono w celu określenia siły korelacji między HR PFS i HR OS oraz w celu sprawdzenia założenia o liniowości. Obliczenia wykonano wykorzystując logarytm naturalny z wartości HR PFS. Model meta-regresji skonstruowano wykorzystując log HR dla OS jako zmienną zależną oraz log HR dla PFS jako zmienną objaśniającą. Ograniczono go do zerowego punktu przecięcia przy założeniu, że leczenie nie wpływające na PFS nie wpływa również na OS. Wykorzystano współczynnik determinacji R^2 do ilościowego oszacowania proporcji wariancji określonej przez PFS.

Wyniki dopasowania modelu meta-regresji przedstawiono poniżej.

Tabela 98. Parametry dopasowania modelu meta-regresji dla DVd.

	Model z dopasowanymi efektami	Model z efektami losowymi
Nachylenie (log HR)	■	■
R^2	■	■
Współczynnik korelacji Pearsona (95% CI)	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■

Do oszacowania HR dla OS pomiędzy KdD i DVd wykorzystano HR dla PFS zgodnie ze wzorem:

$$OS\ HR = EXP(\blacksquare * LN(PFS\ HR))$$

Zgodnie z przewidywaniami, wsteczne testowanie (ang. *back testing*) danych użytych do opracowania modelu skutkowało przeszacowaniem lub niedoszacowaniem dla niektórych badań w porównaniu z rzeczywistymi wartościami HR dla OS.

Otrzymany model regresji HR OS dla KdD vs Kd zważono względem HR OS obserwowanego w badaniu (OS HR w populacji ITT: wartość aktualna vs przewidywana ■ vs ■ OS HR w populacji leczonej lenalidomidem: wartość aktualna vs przewidywana na podstawie trzeciego odcięcia danych OS ■ vs ■). Model niedoszacowuje zysku OS z porównania KdD vs Kd. Pośród 17 badań RCT dla większości

badania model przeszacowuje HR dla OS. Na podstawie oszacowania wyników oraz współczynnika korelacji Pearsona można stwierdzić, że model odzwierciedla silny związek między HR PFS i HR OS oraz daje konserwatywne oszacowanie HR OS, niezależne od rodzaju otrzymywanego leczenia.

Zastąpienie HR PFS z badania dla KdD vs Kd (PFS HR = █████; 95% CI: █████ – █████) przez model meta-regresji z dopasowanymi efektami daje znamienne korzyści dla OS w parze KdD vs DVd (OS HR = █████). Otrzymany hazard względny przeliczono na HR dla pary DVd vs Kd. Jego wartość wynosi █████ (95% CI: █████ – █████). Analogicznie postąpiono w przypadku PVd. Wyniki HR OS dla DVd/PVd vs KdD przedstawiono poniżej.

Tabela 99. Wartości HR OS dla DVd/PVd vs KdD.

Porównanie	DVd (95% CI)	PVd (95% CI)
DVd/PVd vs Kd (wszystkie cykle)	█████	█████

17.7 Analiza przeżycia na podstawie badania CANDOR

Głównym punktem końcowym badania CANDOR (główna publikacja *Dimopoulos 2020*) był czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oceniany przez niezależną komisję (IRC, z ang. *Independent Review Committee*). Czas obserwacji PFS w ramieniu KdD wynosił 16,9 miesiący (95% CI: 16,7 – 17,5), natomiast w ramieniu Kd 16,3 miesiąca (95% CI: 15,9 – 16,7) (data odcięcia danych: 14 lipca 2019 r.). W tym czasie mediana czasu przeżycia bez progresji w ramieniu KdD nie została osiągnięta, podczas gdy w ramieniu Kd wynosiła 15,8 miesiąca (przedział ufności nie został oszacowany).

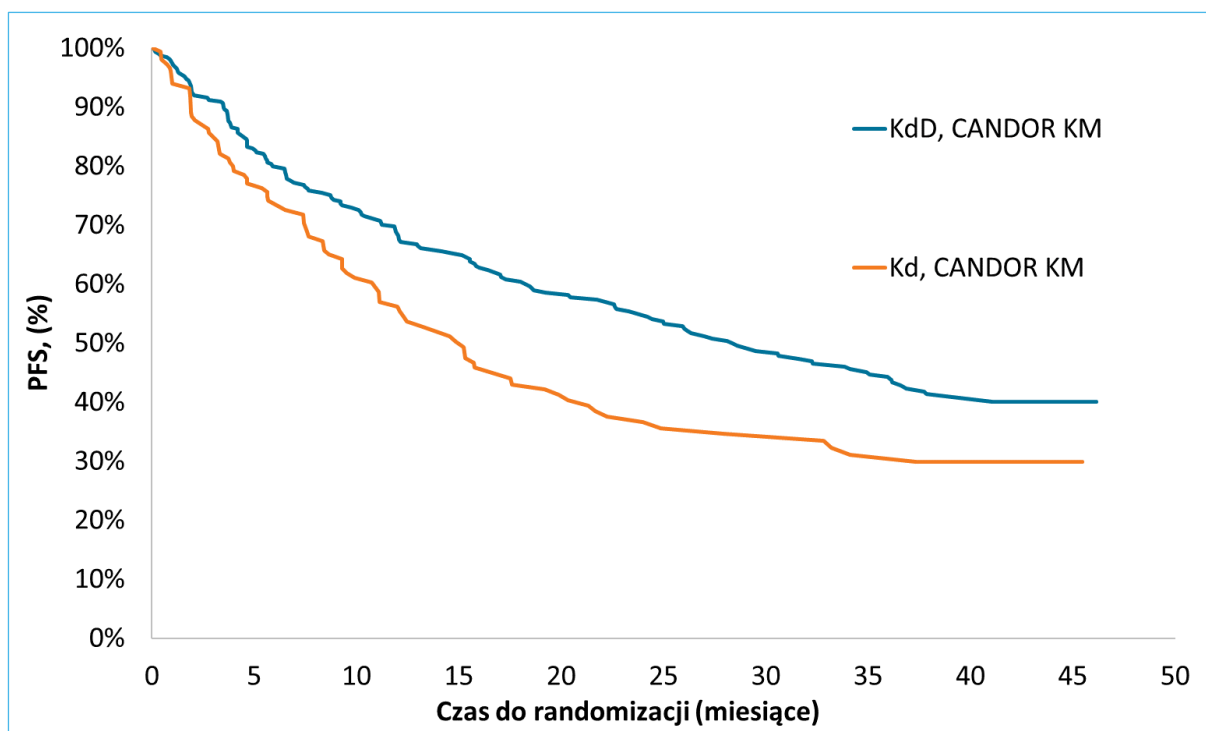
Na potrzeby bieżącej analizy wykorzystano dane z pośredniej analizy (ang. *interim analysis*) OS z badania CANDOR (data odcięcia: 14 czerwca 2021 r.). Reprezentują one okres o 23 miesiące dłuższy niż okres obserwacji w pierwotnej analizie PFS (data odcięcia: 14 lipca 2019 r.). Dla PFS status progresji choroby oraz czas, w którym nastąpiła wyznaczono za pomocą algorytmu komputerowego ORCA (*Onyx Response Computational Assessment*). Oceny stanu choroby przeprowadzone przez IRC i ORCA cechowały się wysoką zgodnością (97% dla progresji choroby i czasu trwania choroby), co potwierdziło zaktualizowane oszacowanie PFS. W analizie pośredniej OS, zdarzenia PFS występowały u 249 spośród 466 pacjentów z populacji ITT. Hazard względny między porównywanymi ramiona KdD i Kd wynosi 0,64 (95% CI: 0,491 – 0,832). Mediana PFS w ramieniu KdD wynosi 28,4 miesiące, natomiast mediana PFS w ramieniu Kd – 15,2 miesiący.

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

17.7.1 Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (*CANDOR*)

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby PFS wyznaczone w badaniu *CANDOR*, do których dopasowano następnie modele parametryczne.

Wykres 37. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji wyznaczone na podstawie danych z badania *CANDOR*.



W drugim miesiącu nastąpiło wyraźne rozejście się krzywych KM, pomimo tego przez pierwsze kilka miesięcy oba ramiona mają podobny przebieg. Większa rozbieżność obserwowalna jest od 7-8 miesiąca obserwacji. W związku z tym założenia hazardu proporcjonalnego nie zostały spełnione. Potwierdzają to również wartości hazardu zdarzeń w ramionach Kd i KdD. Dlatego w analizie podstawowej do modelowania PFS wykorzystano hazard względny zależny od czasu.

Poniżej przedstawiono wyniki dopasowania parametrycznych modeli do danych z ramienia Kd.

Wykres 38. Krzywe przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z ramienia Kd.

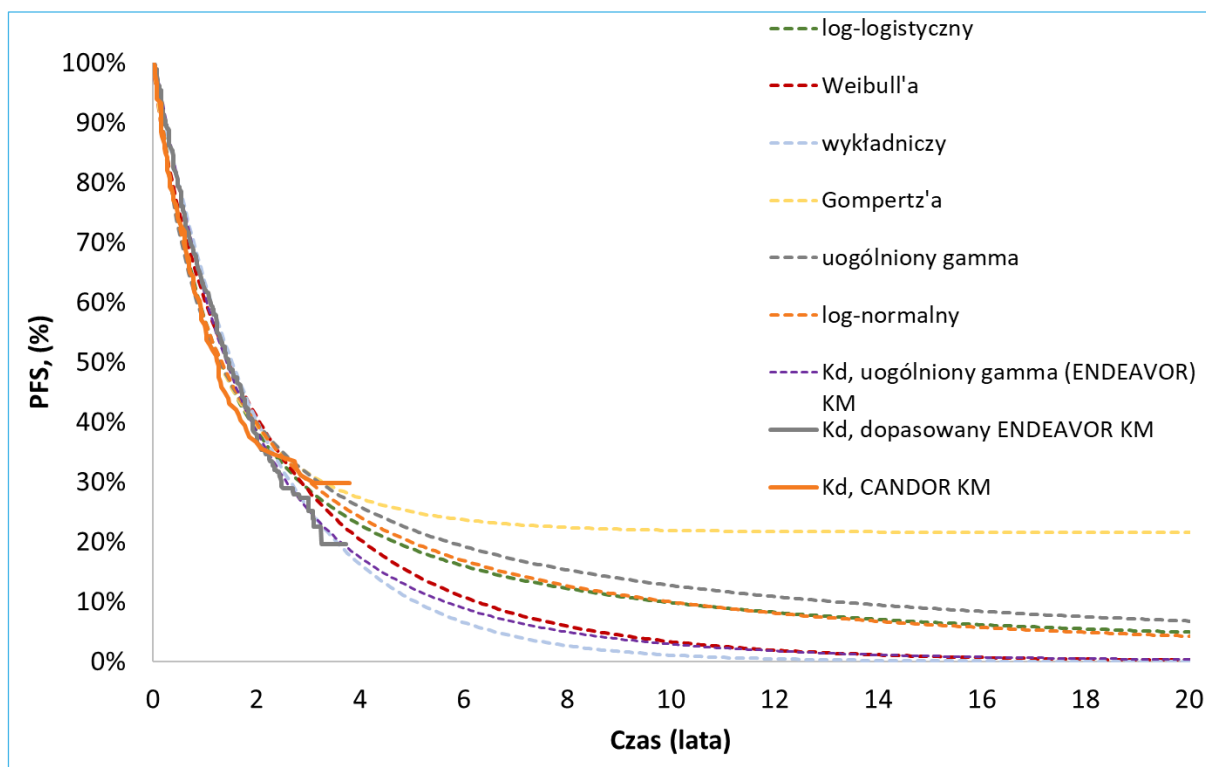


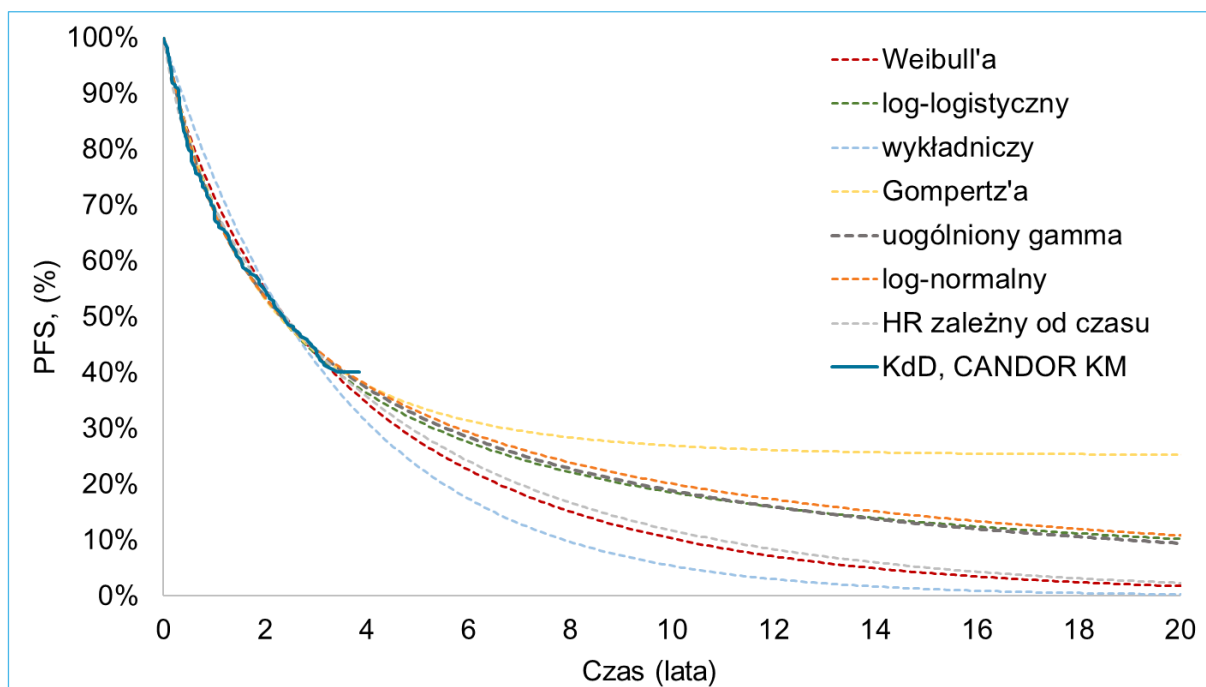
Tabela 100. Kryteria dopasowania modeli parametrycznych do krzywych PFS w ramieniu Kd.

Model parametryczny	AIC	BIC
Weibulla	751,4	757,5
Log-logistyczny	743,8	749,9
Wykładniczy	754,1	757,1
Gompertz'a	743,1	749,2
Uogólniony gamma	742,8	752,0
Log-normalny	741,5	747,6

Jako najlepsze dopasowanie wybrano model Weibulla. Zgodnie z wynikami według kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem odznaczał się model log-normalny, jednakże na podstawie oceny wizualnej stwierdzono, że najbardziej prawdopodobne długoterminowe dopasowanie uzyskano w przypadku modeli Weibulla i wykładniczym. Model Weibulla wybrano ze względu na niższe wartości AIC i BIC. Uzyskane dopasowanie dla PFS porównano z danymi z badania *ENDEAVOR*, z którego pochodzą dane z najdłuższego dostępnego periodu czasu o PFS dla schematu Kd (mediana czasu obserwacji wynosiła 30,5 miesiąca, data odcięcia: 19 lipca 2017 r.). Porównanie to potwierdziło wybór modelu Weibulla jako najlepsze dopasowanie.

Na wykresie poniżej przedstawiono dopasowanie modeli parametrycznych do danych z ramienia KdD.

Wykres 39. Krzywe przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z ramienia KdD.



Kolejna tabela przedstawia wyniki oceny statystycznego dopasowania każdego modelu wg kryteriów AIC i BIC w ramieniu KdD.

Tabela 101. Kryteria dopasowania modeli parametrycznych do krzywych PFS w ramieniu KdD.

Model parametryczny	AIC	BIC
Weibulla	1 515,2	1 522,6
Log-logistyczny	1 510,1	1 517,6
Wykładniczy	1 521,0	1 524,7
Gompertza	1 510,4	1 517,9
Uogólniony gamma	1 509,9	1 521,1
Log-normalny	1 508,0	1 515,5

Biorąc pod uwagę wartości oceny kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem cechuje się model parametryczny log-normalny. Jednakże ocena wizualna podważa rzeczywistość wiarygodność modelu (w 30 roku horyzontu czasowego 7% pacjentów pozostaje w stanie PFS). Analogiczna sytuacja występuje w przypadku krzywych parametrycznych Weibulla i wykładniczej, pomimo że opisane modele są dopasowane z wysoką zgodnością do danych z badania *CANDOR*. Z powodu niepewności co do prawidłowości dopasowania modeli parametrycznych do oszacowania PFS, w ramieniu KdD wykorzystano hazard

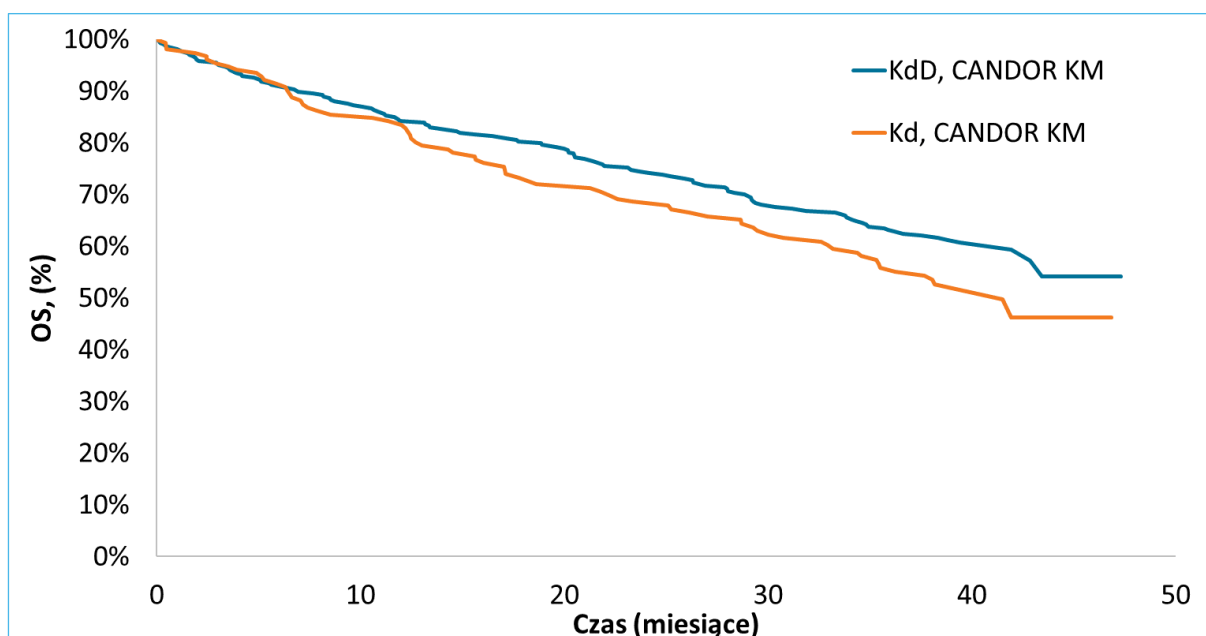
względny zależny od czasu (*time-dependent*) KdD vs Kd. W pierwszych 8 cyklach modelu wartość HR wynosi \blacksquare (95% CI: \blacksquare), następnie następuje zmiana wartości \blacksquare (95% CI \blacksquare). Datę odcięcia ustalono na podstawie oceny wizualnej wykresu hazardu log-skumulowanego.

Do oszacowania PFS dla DVd i PVd wykorzystano HR zależny od czasu uzyskany w przeprowadzonym porównaniu MAIC (zob. Rozdział 7.2.1). Dla pierwszych 6 cykli HR(PFS) KdD vs DVd wynosił \blacksquare oraz \blacksquare w kolejnych cyklach. W przypadku PVd zastosowano HR(PFS) KdD vs PVd równy \blacksquare w pierwszych 6 cyklach modelowania oraz \blacksquare w dalszym okresie czasu.

17.7.2 Czas przeżycia całkowitego (CANDOR)

W pośredniej analizie OS (data odcięcia danych: 14 czerwca 2021 r.) spośród 230 zdarzeń OS zgon nastąpił w 190 przypadkach (71 w ramieniu Kd oraz 119 w ramieniu KdD). Mediana OS w ramieniu KdD nie została osiągnięta, podczas gdy mediana w ramieniu Kd wynosiła 41,5 miesiąca. Hazard względny wynosił 0,721 (95% CI: 0,536 – 0,971). Wartość p w jednokierunkowym teście log-rank wynosiła 0,0153. Na poniższym wykresie zaprezentowano krzywe Kaplana-Meiera z badania CANDOR z pośredniej analizy OS.

Wykres 40. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego wyznaczone w badaniu CANDOR.



Krzywe w ramieniu Kd i KdD przebiegają podobnie w pierwszych 12 miesiącach, po czym następuje ich rozejście. W związku z tym nie zostały spełnione warunki zastosowania hazardu proporcjonalnego. Sy-

tuacja ta jest analogiczna do analizy krzywych w stanie PFS. Dlatego przeprowadzono analizę fragmentaryczną OS w celu zrozumienia zależności efektów leczenia od czasu. Jako punkt odcięcia wybrano 13 cykl. Analizę przeprowadzono bez korekty zmiennych wyjściowych. Analiza wykazała, że do 13-ego cyklu leczenia efekty leczenia są ograniczone, natomiast po 13. cyklu następuje zauważalny wzrost osiągniętych efektów leczenia. Wartości hazardów zestawiono w następującej tabeli.

Tabela 102. HR dla przeżycia całkowitego (KdD vs. Kd).

HR zależny od czasu	HR (95% CI)
Cykle 1-13	██████████
Cykle 14+	██████████

Na podstawie krzywych Kaplana-Meiera, analizy wykresów hazardu log-skumulowanego oraz analizy fragmentarycznej HR, nie można przyjąć proporcjonalności hazardu. W związku z tym dla ramion Kd i KdD odrębnie dopasowano modele parametryczne.

Poza standardowym dopasowaniem krzywych parametrycznych do danych z badania *CANDOR*, możliwe jest wykorzystanie długoterminowych danych dotyczących OS z badania *ENDEAVOR* (data odcięcia danych: 19 lipca 2017 r., mediana czasu obserwacji: 44,3 miesiące) (*Orłowski 2019*). Podejście to obejmuje dwa następujące kroki:

- 1) dopasowano model parametryczny Weibulla do danych w ramieniu Kd. Model ten cechował się najlepszym dopasowaniem wg kryteriów AIC i BIC (*Jakubowiak 2017*), ponad to miał również najlepsze dopasowanie w obu ramionach leczenia w badaniu *CANDOR*,
- 2) estymowane OS z badania *ENDEAVOR* zostało dopasowane do danych z badania *CANDOR* przez zastosowanie opartego na współczynniku śmiertelności hazardu proporcjonalnego między danymi z ramienia Kd w badaniu *CANDOR* i ramienia Kd w badaniu *ENDEAVOR* (HR = ██████; 95% CI: ██████7). Uzyskany model Weibulla uznano za odpowiedni do zastosowania w modelu do 54 miesiąca obserwacji, ponieważ po tym okresie liczba pacjentów w badaniu *ENDEAVOR* drastycznie spadła (do 48 miesiąca 13% pacjentów było objętych ryzykiem, natomiast w 54 miesiącu liczba ta zmalała do 2%).

Na poniższym wykresie przedstawiono dopasowanie parametrycznych modeli w ramieniu Kd dla OS z badań *ENDEAVOR* i *CANDOR*.

Wykres 41. Krzywe czasu przeżycia całkowitego dopasowane do danych z ramienia Kd do danych z badania *CANDOR* i *ENDEAVOR*.

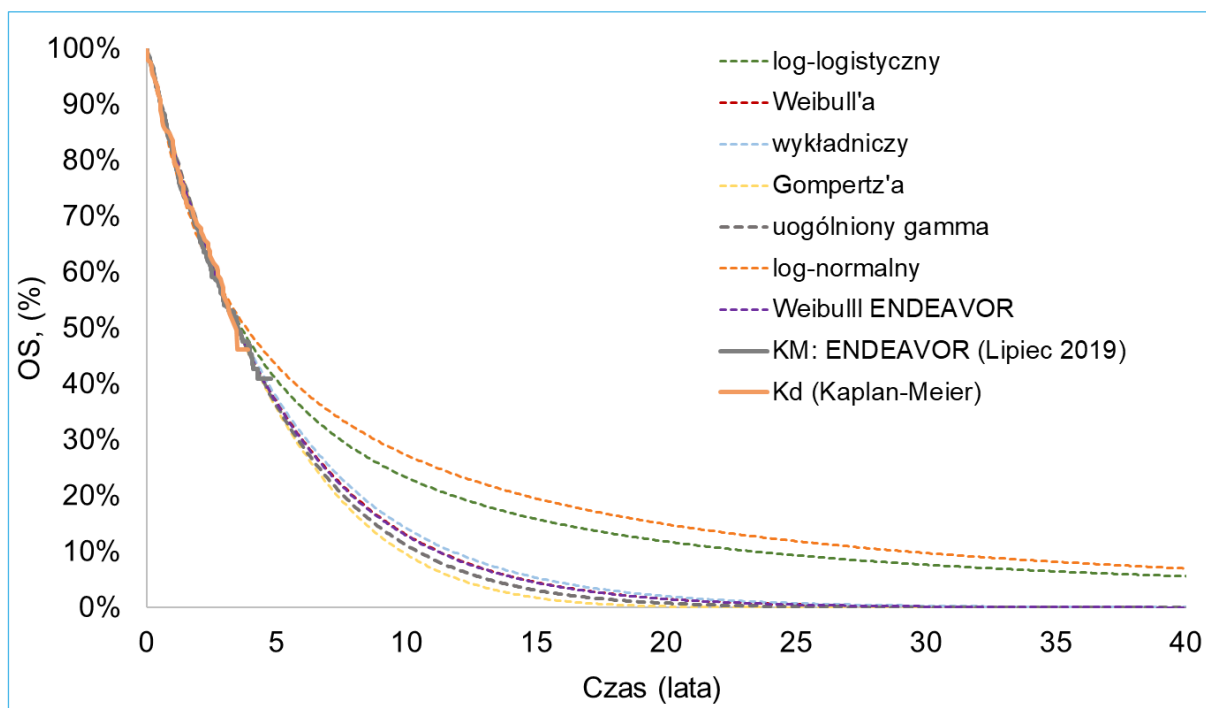


Tabela 103 przedstawia wartości oceny kryteriów AIC i BIC.

Tabela 103. Kryteria dopasowania modeli parametrycznych do krzywych OS w ramieniu Kd (*CANDOR*).

Model parametryczny	AIC	BIC
Weibulla	730,7	736,8
Log-logistyczny	731,7	737,8
Wykładniczy	728,8	731,8
Gompertza	730,6	736,7
Uogólniony gamma	732,7	741,8
Log-normalny	735,0	741,0

Opierając się na ocenie wizualnej uznano, że model Weibulla dopasowany do danych z badania *ENDEAVOR* daje dostatecznie dobre dopasowanie do danych z badania *CANDOR*. W związku z powyższym w wariantcie podstawowym przyjęto model Weibulla dopasowany do danych z badania *CANDOR*. Natomiast w ramach analizy wrażliwości zastosowano model Weibulla dopasowany na podstawie danych z badania *ENDEAVOR*.

Alternatywnym podejściem do oszacowania przeżycia całkowitego dla wszystkich komparatorów jest skorzystanie z rzeczywistych danych o OS pochodzących z czeskiego rejestru RMG (zob. Załącznik 17.7).

Długoterminowe oszacowanie OS oparte wyłącznie na danych z badania *CANDOR* wiąże się z pewną niepewnością spowodowaną brakiem ostatecznej analizy OS w badaniu. Niepewność ta przekłada się na dużą zmienność przeżywalności między kolejnymi modelami parametrycznymi. W rzeczywistej praktyce dane dotyczące OS mają tendencję do spłaszczania się ze względu na pewien odsetek pacjentów przeżywających w dłuższym okresie czasu (*Amgen 2020a, Maisner 2019, Orłowski 2016*). Dlatego też jako lepszą alternatywę do oszacowania OS wykorzystano dane z zewnętrznych źródeł (*Jakubowiak 2016, Jakubowiak 2017, Kumar 2020*).

W oszacowaniu wykorzystano dane o przeżywalności z amerykańskiego rejestru SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*). Rejestr ten prowadzi ewidencję danych dotyczącą danych o chorobach nowotworowych wśród populacji USA. Dane te zastosowano również w analizach ekonomicznych wykorzystujących badanie *ENDEAVOR*, recenzowanych publikacjach oraz wykorzystały je organy uprawnione do podejmowania decyzji o refundacji leków (*Jakubowiak 2016, Jakubowiak 2017, Kumar 2020*). Oszacowanie dla okresu powyżej 46 miesiąca oparto na modelu Weibulla, który został dopasowany do danych o przeżyciu całkowitym z bazy SEER po dopasowaniu do danych dla populacji *CANDOR*. Dopasowanie przebiegało dwuetapowo. Najpierw przyjęto, że długookresowe ryzyko umieralności w ramieniu Kd oparte na danych z rejestru SEER będzie identyczne do tego modelowanego dla ramienia Kd w badaniu *ENDEAVOR*. Przy dopasowaniu uwzględniono płeć pacjentów, wiek, czas od diagnozy oraz moment diagnozy. W drugiej kolejności, zachowując uzyskany kształt krzywej parametrycznej, przeprowadzono ponowne oszacowanie stosując HR między OS *CANDOR* i OS *ENDEAVOR* (HR = [REDACTED]). Dzięki temu uwzględniono gorsze wyniki przeżycia całkowitego z badania *CANDOR* niż w badaniu *ENDEAVOR* (w badaniu *CANDOR* większa liczba pacjentów otrzymywała wcześniej bortezomib oraz większy odsetek pacjentów wykazywał oporność na bortezomib i lenalidomid), przy jednoczesnym założeniu, że krzywe przeżycia całkowitego w ramieniu Kd w obu badaniach mają podobny przebieg.

Opcjonalnie, poza długookresowym oszacowaniem opartym na danych z rejestru SEER, możliwe jest zastosowanie danych zewnętrznych pochodzących z badania *DOXIL-MMY-3001* (*Orłowski 2016*). Badanie to dotyczyło porównania terapii skojarzonej bortezomibem z doksorubicyną z monoterapią bortezomibem. Dane w badaniu zbierano do momentu śmierci około 80% pacjentów włączonych do badania (mediana oraz maksymalny czas obserwacji wynosiły kolejno 8,6 i 10 lat). Pomimo różnic w populacji z badaniem *CANDOR*, dane z badania *DOXIL-MMY-3001* dotyczą innego leczenia inhibitorem proteasomu, co stanowi wartościowe odniesienie dla przeprowadzanej analizy. Dane z badania *DOXIL-MMY-3001* opracowano w następujący sposób: krzywą Kaplana-Meiera dla OS dla ramienia monoterapii bortezomibem zdigitalizowano, po czym dane z poziomu pacjenta symulowano tak, by uzyskane dane dla

pacjenta były podobne do zastosowanej krzywej Kaplana-Meiera. Następnie do uzyskanych danych dla pacjenta oraz danych z ramienia Kd w badaniu *CANDOR* dopasowano model proporcjonalnego hazardu Cox'a. Pozwoliło to oszacować różnice w całkowitym przeżyciu między obydwoma badaniami. Określono, że w badaniu *DOXIL-MMY-3001* odsetek zgonów był o 29% niższy niż w badaniu *CANDOR* (HR = █████; 95% CI: █████). Uzyskany HR zastosowano do danych OS z badania *DOXIL-MMY-3001* w celu dopasowania ich do danych pacjentów z badania *CANDOR* dla okresu powyżej 46 miesięcy. Osiągnięto to poprzez zastosowanie modelu Weibulla dopasowanego do danych z poziomu pacjenta do danych dla pacjentów, których całkowity czas przeżycia był dłuższy niż 46 miesięcy. Alternatywnie zastosowano również fragmentaryczny model wykładniczy.

Poniżej (Tabela 104, Wykres 42) przedstawiono dane dotyczące dopasowania modeli parametrycznych do danych z ramienia KdD z badania *CANDOR*.

Wykres 42. Krzywe parametryczne dla czasu przeżycia całkowitego w ramieniu KdD (*CANDOR*).

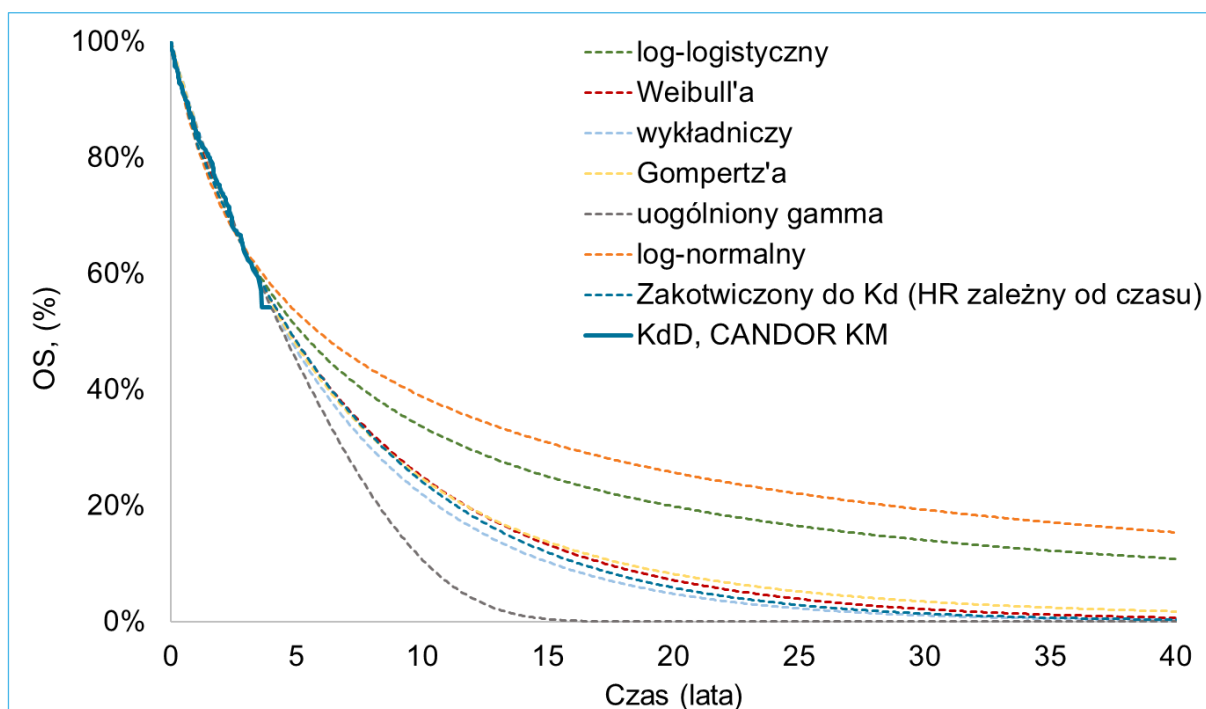


Tabela 104. Kryteria dopasowania modeli parametrycznych do krzywych OS w ramieniu KdD.

Model parametryczny	AIC	BIC
Weibulla	1 281,5	1 289,0
Log-logistyczny	1 283,6	1 291,1
Wykładniczy	1 280,3	1 284,0

Model parametryczny	AIC	BIC
Gompertz'a	1 282,2	1 289,7
Uogólniony gamma	1 282,7	1 293,9
Log-normalny	1 290,4	1 297,9

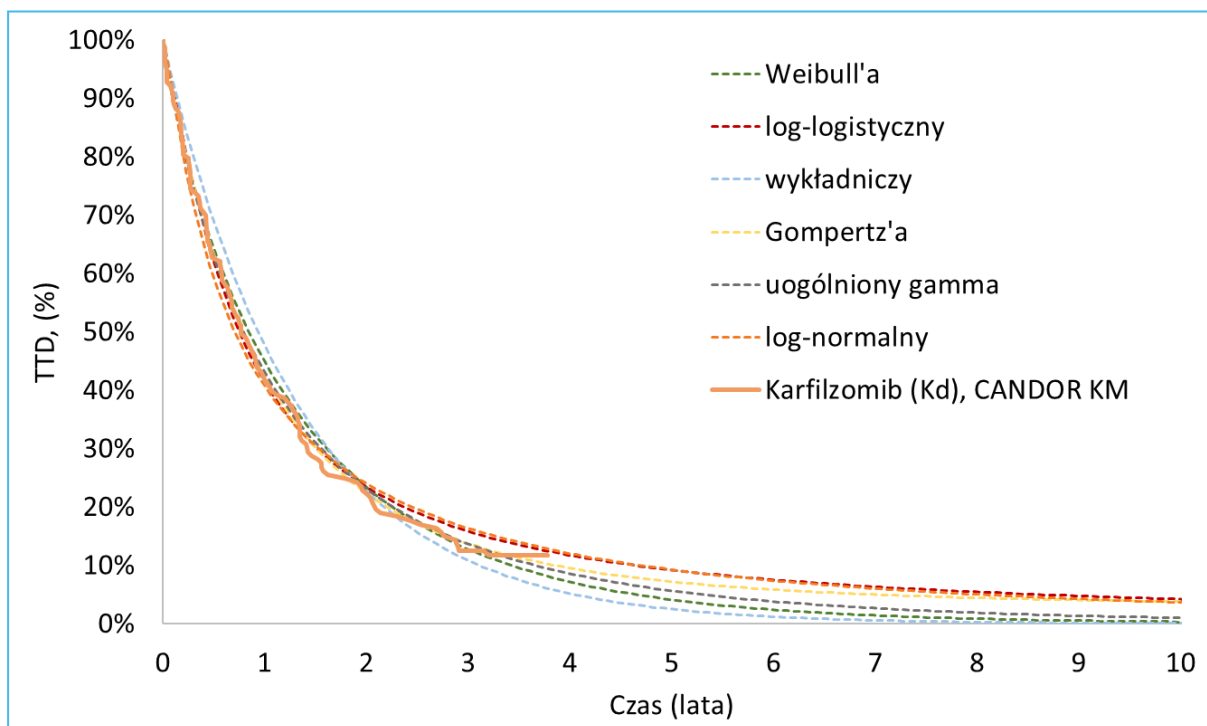
Najlepszym dopasowaniem według kryteriów AIC i BIC cechowały się model wykładniczy oraz Weibulla, jednakże w celu zachowania jak najlepszej zgodności z oszacowaniem przeżycia całkowitego dla ramienia Kd w wariacie podstawowym wybrano model Weibulla. Natomiast w ramach analizy wrażliwości zastosowano model wykładniczy.

17.7.1 Czas trwania leczenia (CANDOR)

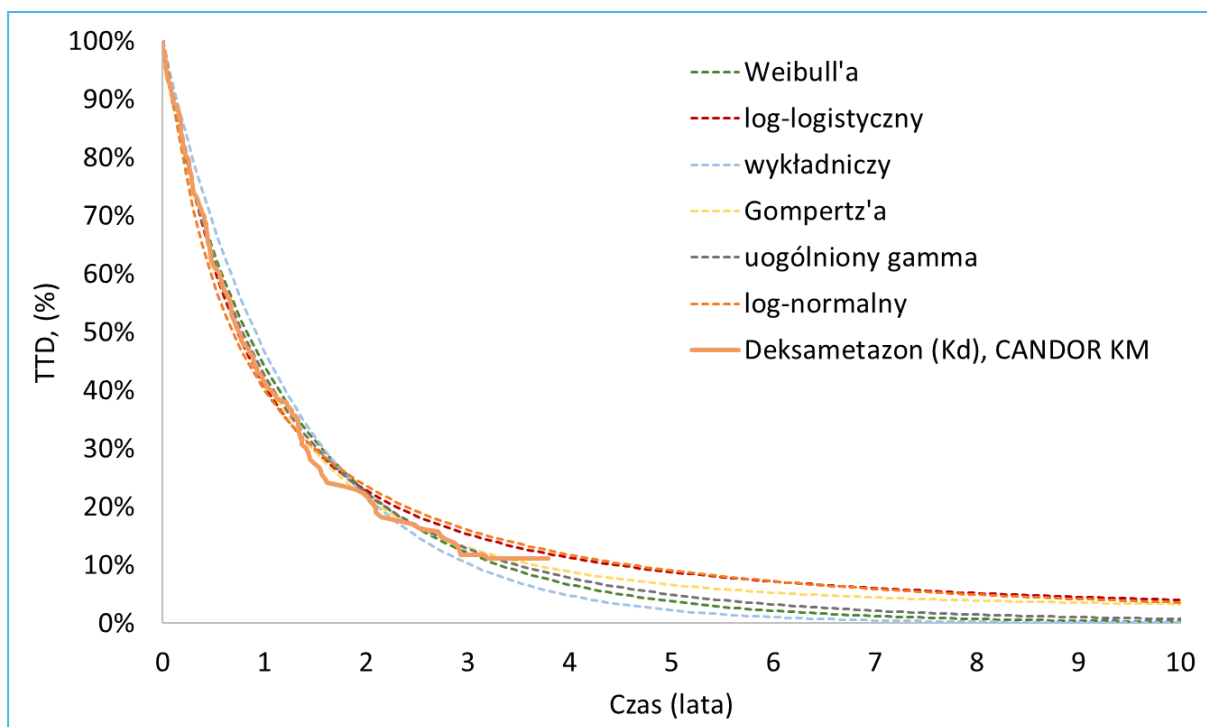
Podczas prowadzenia obserwacji w badaniu CANDOR rejestrowano wszystkie przypadki przerwania leczenia. Dane z badania dotyczące czasu do przerwania leczenia (TTD, z ang. *Time-to-treatment-discontinuation*) wykorzystano do oszacowania rozkładu pacjentów w całym przyjętym horyzoncie czasu. Czas leczenia modelowano odrębnie dla obu ramion badania dopasowując do nich standardowo stosowane modele parametryczne. Jest to zasadne z powodu możliwości przerwania przez pacjentów stosowania każdego ze schematów w różnym czasie. Jednocześnie pacjenci mogą przerwać przyjmowanie tylko jednego z leków stosowanych w obu schematach, w dalszym ciągu przyjmując pozostałe leki. Analogicznie do PFS i OS zgodność dopasowania modeli parametrycznych oceniono na podstawie parametrów statystycznych, oceny wizualnej i wiarygodności z długoterminową ekstrapolacją. Ponad to wzięto pod uwagę spójność dopasowania między ramionami badania.

Na poniższych wykresach przedstawiono dopasowane modele parametryczne dla karfilzomibu i deksametazonu w ramieniu Kd.

Wykres 43. Dopasowanie krzywych parametrycznych do czasu trwania leczenia dla karfilzomibu w ramieniu Kd.



Wykres 44. Dopasowanie krzywych parametrycznych do czasu trwania leczenia dla deksametazonu w ramieniu Kd.



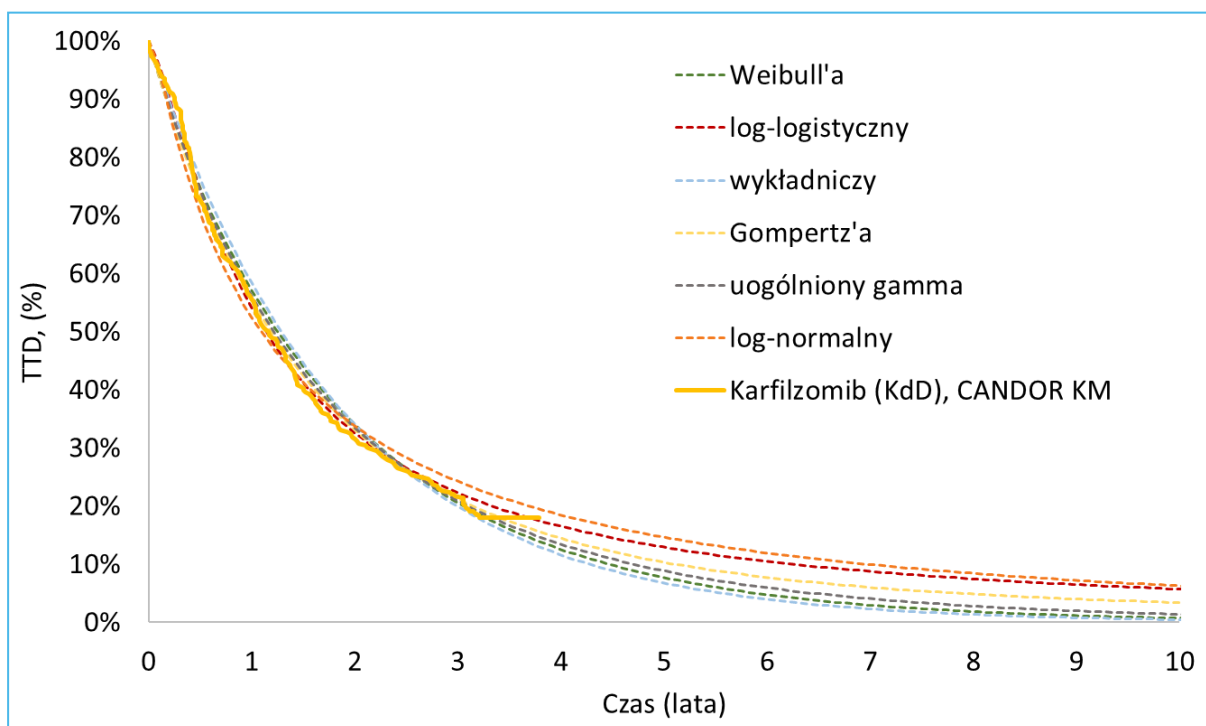
W poniższej tabeli zestawiono wartości oceny krzywych parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC.

Tabela 105. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC w ramieniu Kd.

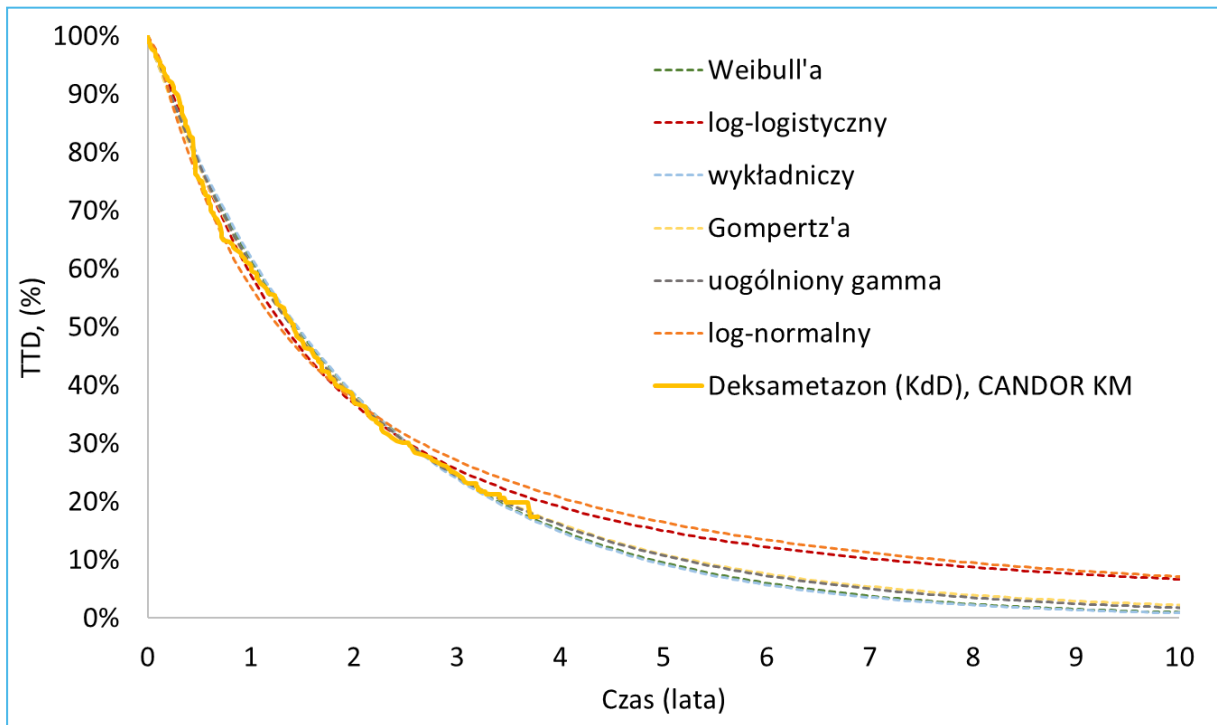
Model parametryczny	Karfilzomib		Deksametazon	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	1021	1027,1	1021,5	1027,6
Log-logistyczny	1021,2	1027,2	1022,4	1028,4
Wykładniczy	1023,9	1026,9	1024,1	1027,1
Gompertz'a	1018,4	1024,5	1019,2	1025,2
Uogólniony gamma	1021	1030,1	1022	1031,1
Log-normalny	1025,2	1031,3	1028,9	1034,9

Poniżej przedstawiono dopasowanie modeli parametrycznych dla karfilzomibu, deksametazonu i daratumumabu w ramieniu KdD.

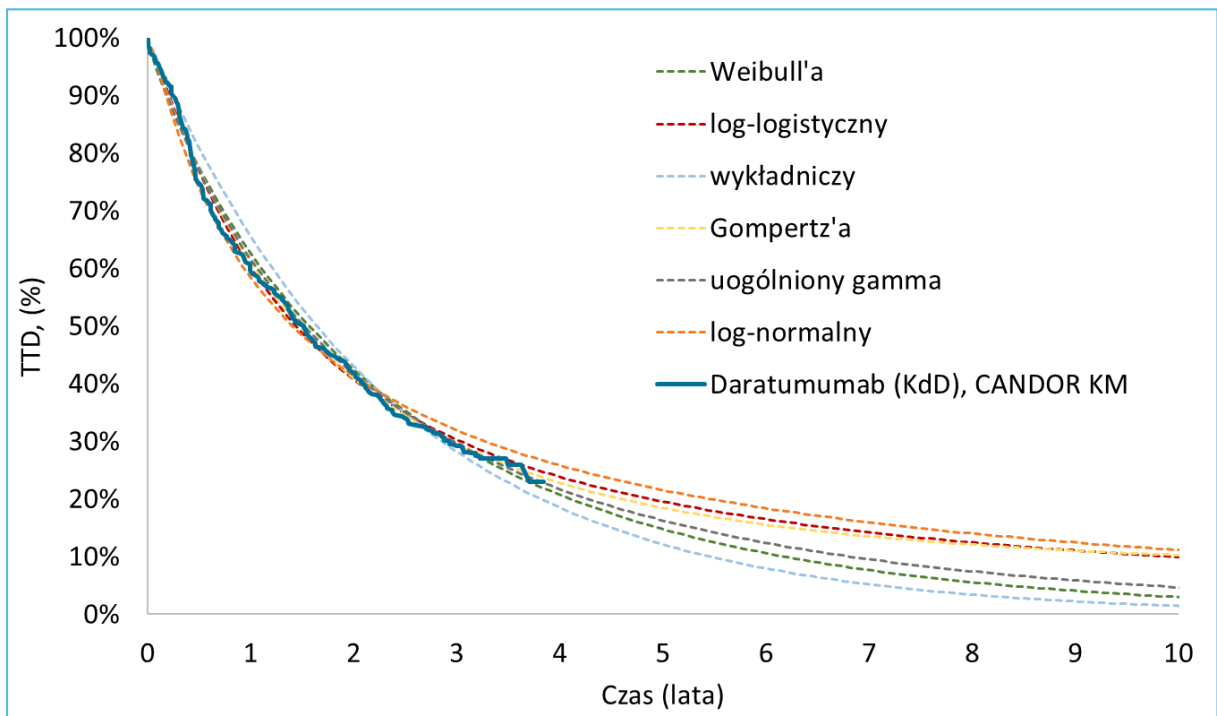
Wykres 45. Dopasowanie krzywych parametrycznych dla karfilzomibu w ramieniu KdD.



Wykres 46. Dopasowanie krzywych parametrycznych dla deksametazonu w ramieniu KdD.



Wykres 47. Dopasowanie krzywych parametrycznych dla daratumumabu w ramieniu KdD.



W poniższej tabeli zestawiono wartości kryteriów informacyjnych AIC i BIC dla ramienia KdD.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 106. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC w ramieniu KdD.

Model parametryczny	Karfilzomib		Deksametazon		Daratumumab	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	2071,5	2079	2065,3	2072,8	1963,9	1971,4
Log-logistyczny	2069,6	2077,1	2066,9	2074,3	1961,8	1969,2
Wykładniczy	2070,7	2074,4	2063,4	2067,2	1967,5	1971,3
Gompertz'a	2068,5	2075,9	2064,6	2072	1961	1968,4
Uogólniony gamma	2071,8	2083	2066,1	2077,3	1964,3	1975,4
Log-normalny	2094,2	2101,6	2084,6	2092,1	1977,8	1985,3

Dla daratumumabu w ramieniu KdD wg kryteriów statystycznych najlepszym dopasowaniem cechuje się model parametryczny Gompertz'a. Jednakże biorąc pod uwagę długoterminową prognozę klinicznie niemożliwe jest, aby w 30 roku rozważanego horyzontu czasowego 8% pacjentów było nadal aktywnie leczonych. Identyczna sytuacja występuje w przypadku drugiego najlepszego dopasowania – modelu log-logistycznego. Z tego względu biorąc pod uwagę wizualne dopasowanie oraz długoterminowe oszacowanie jako najlepsze dopasowanie dla daratumumabu w ramieniu KdD wybrano model Weibulla. Również dla karfilzomibu i deksametazonu w ramionach KdD i Kd jako najlepsze dopasowanie wybrano model Weibulla.

Dodatkowo wykorzystano hazard względny między TTD i PFS w celu porównania oszacowania dla leków w ramionach Kd i KdD. Wartości HR przedstawiono w następującej tabeli.

Tabela 107. Hazard względny między PSF i TTD.

Porównanie	HR (95% CI)
Karfilzomib (Kd)	██████████
Deksametazon (Kd)	██████████
Karfilzomib (KdD)	██████████
Deksametazon (KdD)	██████████
Daratumumab (KdD)	██████████

Wartości hazardu względnego PFS vs. TTD są znacząco niższe od jedności co potwierdza, że średnio pacjenci przerywają leczenie przed progresją choroby.

Czas leczenia dla wszystkich leków w schematach DVd i PVd modelowano w oparciu o krzywe czasu PFS kolejno dla DVd i PVd. Podejście to wykorzystano z powodu braku w badaniu *CANDOR* bezpośrednich danych o czasie leczenia schematami DVd i PVd. Wartości hazardów względnych obliczono na podstawie

Kyprolis (karfilzomib)

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

median PFS i czasu leczenia DoT (ang. *Duration of Treatment*) w badaniach CASTOR (mediana PFS: 16,7 mies., mediana DoT: 13,4 mies.) i *OPTIMISMM* (mediana PFS: 11,2 mies., mediana DoT: 8,8 mies.). Na podstawie tego dla DVd i PVd uzyskano wartości HR kolejno [REDACTED] i [REDACTED], które wykorzystano do oszacowania czasu leczenia.

Spis Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji produktu leczniczego Kyprolis.	21
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib).....	22
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Kyprolis – <i>Pubmed</i>	25
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Kyprolis – <i>Cochrane Library</i>	25
Tabela 5. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (badanie <i>CANDOR</i>).....	34
Tabela 6. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do czasu wolnego od progresji choroby w schemacie Vd z rejestru RMG wg kryterium AIC.	37
Tabela 7. Wyniki HR uzyskanych w analizie MAIC dla PFS – KdD vs DVd.	39
Tabela 8. Wyniki HR analizy MAIC dla PFS – KdD vs PVd.....	40
Tabela 9. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do czasu przeżycia całkowitego w schemacie Vd z rejestru RMG wg kryterium AIC.	41
Tabela 10. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do czasu leczenia schematem Vd z rejestru RMG wg kryterium AIC.	44
Tabela 11. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.....	47
Tabela 12. Kryteria włączenia i wyłączenia przeglądu użyteczności dotyczącego użyteczności stanów zdrowia w rrMM.	50
Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (<i>Medline przez PubMed</i>). ..	51
Tabela 14. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym odnalezione w przeglądzie systematycznym <i>Golicki 2020</i>	52
Tabela 15. Wyniki odnalezione w publikacji <i>Malhotra 2016</i>	53
Tabela 16. Wyniki odnalezione w publikacji <i>Uyl-de Groot 2005</i>	54
Tabela 17. Model regresji liniowej wartości użyteczności opracowany na podstawie wyników oceny jakości życia w badaniu <i>CANDOR</i>	56
Tabela 18. Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie oceny jakości życia w badaniu <i>CANDOR</i>	57
Tabela 19. Wartości obniżenia użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.	58
Tabela 20. Cykliczne obniżenie użyteczności wynikające z występowania zdarzeń niepożądanych.	58
Tabela 21. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2023 r.	61
Tabela 22. Koszty jednostkowe opakowań leku Kyprolis.	62
Tabela 23. Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych w okresie 01-12.2022 (<i>DGL 01/03/2023</i>).....	62
Tabela 24. Oszacowanie średniej ceny efektywnej za 1 mg pomalidomidu i iksazomibu (<i>DGL 02/09/2022, UR NFZ 19/2022</i>).....	63
Tabela 25. Cena efektywna daratumumabu (<i>platformazakupowa.pl</i>).....	63
Tabela 26. Średnia cena efektywna deksametazonu (<i>MZ 20/02/2023</i>).....	64
Tabela 27. Zestawienie oszacowanych kosztów za miligram substancji czynnej.....	64
Tabela 28. Schematy dawkowania KdD, Kd, DVd, PVd w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego.....	66

Tabela 29. Koszty terapii KdD/Kd/DVd/PVd w przeliczeniu na cykl 28-dniowy.	68
Tabela 30. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z podaniem leków w postaci dożylniej oraz podskórnej w ramach leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.	70
Tabela 31. Odsetek dawek opuszczonych przez pacjentów w ramach badania <i>CANDOR</i>	71
Tabela 32. Koszt administracji leków w przyjętych schematach leczenia (KdD, Kd).....	71
Tabela 33. Koszt administracji leków w schematach leczenia DVd i PVd.	71
Tabela 34. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia karfilzomibem w ramach programu lekowego.	72
Tabela 35. Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej u pacjentów z rrMM.....	73
Tabela 36. Cykliczne koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem pacjentów z rrMM.	74
Tabela 37. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>).....	75
Tabela 38. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (<i>DSOZ 12/2023</i>).	77
Tabela 39. Koszt leczenia AEs uwzględnionych w analizie w przeliczeniu na 28-dniowy cykl leczenia porównywanymi interwencjami.	77
Tabela 40. Schematy dawkowania w kolejnych liniach leczenia rrMM.	78
Tabela 41. Koszt terapii kolejnej linii leczenia po progresji w przeliczeniu na 4-tyg. cykle.	79
Tabela 42. Częstości stosowania schematów leczenia w dalszej terapii rrMM.	80
Tabela 43. Koszty leczenia kolejnych linii po progresji choroby.	80
Tabela 44. Badania odnalezione w wyniku wyszukiwania do walidacji zewnętrznej.....	84
Tabela 45. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	87
Tabela 46. Scenariusze uwzględnione w deterministycznej analizie wrażliwości.....	91
Tabela 47. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.....	93
Tabela 48. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.	96
Tabela 49. Efekty zdrowotne osiągnięte w modelu.	98
Tabela 50. Wyniki analizy podstawowej (KdD vs Kd) – wariant z uwzględnieniem RSS.	100
Tabela 51. Wyniki analizy podstawowej (KdD vs DVd) – wariant z uwzględnieniem RSS.....	101
Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej (KdD vs PVd) – wariant z uwzględnieniem RSS.....	101
Tabela 53. Wyniki analizy podstawowej (KdD vs Kd/DVd/PVd) – wariant z uwzględnieniem RSS.....	102
Tabela 54. Wyniki analizy podstawowej (KdD vs Kd) – wariant bez uwzględnienia RSS.	102
Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej (KdD vs DVd) – wariant bez uwzględnienia RSS.....	103
Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej (KdD vs PVd) – wariant bez uwzględnienia RSS.	103
Tabela 57. Wyniki analizy podstawowej (KdD vs Kd/DVd/PVd) – wariant bez uwzględnienia RSS.....	103
Tabela 58. Wyniki analizy progowej ceny produktu Kyprolis.	104
Tabela 59. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KdD vs Kd) – warianty minimalne.....	107
Tabela 60. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KdD vs Kd) – warianty maksymalne.	108

Tabela 61. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant z uwzględnieniem RSS (KdD vs Kd).	110
Tabela 62. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KdD vs Kd) – warianty minimalne.	112
Tabela 63. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KdD vs Kd) – warianty maksymalne.	113
Tabela 64. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant bez uwzględnienia RSS (KdD vs Kd).	115
Tabela 65. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KdD vs DVd) – warianty minimalne.	117
Tabela 66. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KdD vs DVd) – warianty maksymalne.	118
Tabela 67. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant z uwzględnieniem RSS (KdD vs DVd).	121
Tabela 68. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KdD vs DVd) – warianty minimalne.	123
Tabela 69. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KdD vs DVd) – warianty maksymalne.	124
Tabela 70. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant bez uwzględnienia RSS (KdD vs DVd).	126
Tabela 71. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KdD vs PVd) – warianty minimalne.	128
Tabela 72. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (KdD vs PVd) – warianty maksymalne.	129
Tabela 73. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant z uwzględnieniem RSS (KdD vs PVd).	131
Tabela 74. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KdD vs PVd) – warianty minimalne.	133
Tabela 75. Wyniki analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS (KdD vs PVd) – warianty maksymalne.	134
Tabela 76. Wyniki analizy scenariuszowej – wariant bez uwzględnienia RSS (KdD vs PVd).	136
Tabela 77. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (KdD vs Kd).	138
Tabela 78. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (KdD vs Kd). ..	138
Tabela 79. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS (KdD vs Kd).	139
Tabela 80. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (KdD vs Kd).	140
Tabela 81. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (KdD vs DVd).	141
Tabela 82. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (KdD vs DVd).	142
Tabela 83. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS (KdD vs DVd).	143
Tabela 84. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (KdD vs DVd).	143
Tabela 85. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (KdD vs PVd).	144
Tabela 86. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (KdD vs PVd).	145
Tabela 87. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS (KdD vs PVd).	146
Tabela 88. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (KdD vs PVd).	146
Tabela 89. Prawdopodobieństwo opłacalności schematów stosowanych w leczeniu rmm przy progu opłacalności równym 175 926 zł (z RSS)	149
Tabela 90. Prawdopodobieństwo opłacalności schematów stosowanych w leczeniu rmm przy progu opłacalności równym 175 926 zł (bez RSS)	150
Tabela 91. Autorzy analizy ekonomicznej.	156

Tabela 92. Wnioskowane zapisy programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”	157
Tabela 93. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy.	159
Tabela 94. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć), 2019 rok.	161
Tabela 95. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć), 2021 rok.	163
Tabela 96. Zestawienie danych przetargowych (<i>platformazakupowa.pl</i>).	165
Tabela 97. Badania RCT włączone do modelu meta-regresji.	170
Tabela 98. Parametry dopasowania modelu meta-regresji dla DVd.	172
Tabela 99. Wartości HR OS dla DVd/PVd vs KdD.	173
Tabela 100. Kryteria dopasowania modeli parametrycznych do krzywych PFS w ramieniu Kd.	175
Tabela 101. Kryteria dopasowania modeli parametrycznych do krzywych PFS w ramieniu KdD.	176
Tabela 102. HR dla przeżycia całkowitego (KdD vs. Kd).	178
Tabela 103. Kryteria dopasowania modeli parametrycznych do krzywych OS w ramieniu Kd (<i>CANDOR</i>).	179
Tabela 104. Kryteria dopasowania modeli parametrycznych do krzywych OS w ramieniu KdD.	181
Tabela 105. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC w ramieniu Kd.	184
Tabela 106. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC w ramieniu KdD.	186
Tabela 107. Hazard względny między PSF i TTD.	186

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Kyprolis.	26
Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego.	32
Wykres 3. Krzywe parametryczne PFS dla schematów KdD, Kd, DVd i PVd (<i>RMG</i>).	36
Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meier’a dla czasu wolnego od progresji choroby dla leczenia schematem Vd z wyszczególnieniem linii leczenia (<i>RMG</i>).	37
Wykres 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do PFS z rejestru <i>RMG</i> .	38
Wykres 6. Krzywe Kaplana-Meier’a dla OS w schemacie Vd (rejestr <i>RMG</i>).	40
Wykres 7. Dopasowanie modeli parametrycznych do OS dla Vd z rejestru <i>RMG</i> .	41
Wykres 8. Modelowane krzywe OS dla porównywanych interwencji, skorygowane o dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>RMG</i>).	43
Wykres 9. Krzywe Kaplana-Meier’a dla czasu leczenia schematem Vd z wyszczególnieniem linii leczenia (<i>RMG</i>).	44
Wykres 10. Dopasowanie modeli parametrycznych do czasów leczenia schematem Vd z rejestru <i>RMG</i> .	45
Wykres 11. Krzywe czasu leczenia dla porównywanych interwencji (<i>RMG</i>).	46
Wykres 12. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (KdD vs. Kd, DVd, PVd).	98
Wykres 13. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.	99

Wykres 14. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (KdD vs Kd).....	109
Wykres 15. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (KdD vs Kd).....	111
Wykres 16. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (KdD vs Kd).....	114
Wykres 17. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (KdD vs Kd).....	116
Wykres 18. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (KdD vs DVd).....	120
Wykres 19. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (KdD vs DVd).....	122
Wykres 20. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (KdD vs DVd).....	125
Wykres 21. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (KdD vs DVd).....	127
Wykres 22. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (KdD vs PVd).....	130
Wykres 23. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (KdD vs PVd).....	132
Wykres 24. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (KdD vs PVd).....	135
Wykres 25. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (KdD vs PVd).....	137
Wykres 26. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (KdD vs Kd).....	139
Wykres 27. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (KdD vs Kd).....	141
Wykres 28. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (KdD vs DVd).....	142
Wykres 29. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (KdD vs DVd).....	144
Wykres 30. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (KdD vs PVd).....	145
Wykres 31. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (KdD vs PVd).....	147
Wykres 32. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie inkrementalne koszty-inkrementalne użyteczności (wariant z RSS).	148
Wykres 33. Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS).....	148
Wykres 34. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie inkrementalne koszty-inkrementalne użyteczności (wariant bez RSS).	149
Wykres 35. Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS).....	150

Wykres 36. Wpływ pandemii COVID-19 na ryzyko zgonu w Polsce.....	161
Wykres 37. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji wyznaczone na podstawie danych z badania <i>CANDOR</i>	174
Wykres 38. Krzywe przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z ramienia Kd.....	175
Wykres 39. Krzywe przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z ramienia KdD.	176
Wykres 40. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego wyznaczone w badaniu <i>CANDOR</i>	177
Wykres 41. Krzywe czasu przeżycia całkowitego dopasowane do danych z ramienia Kd do danych z badania <i>CANDOR</i> i <i>ENDEAVOR</i>	179
Wykres 42. Krzywe parametryczne dla czasu przeżycia całkowitego w ramieniu KdD (<i>CANDOR</i>).	181
Wykres 43. Dopasowanie krzywych parametrycznych do czasu trwania leczenia dla karfilzomibu w ramieniu Kd.	183
Wykres 44. Dopasowanie krzywych parametrycznych do czasu trwania leczenia dla deksametazonu w ramieniu Kd.....	183
Wykres 45. Dopasowanie krzywych parametrycznych dla karfilzomibu w ramieniu KdD.....	184
Wykres 46. Dopasowanie krzywych parametrycznych dla deksametazonu w ramieniu KdD.....	185
Wykres 47. Dopasowanie krzywych parametrycznych dla daratumumabu w ramieniu KdD.	185

Piśmiennictwo

- AE Kisqali 2018** Rybocyklib (Kisqali®) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, Z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. Analiza ekonomiczna HTA Consulting 2018.
- AKL Kyprolis 2023** Analiza kliniczna: Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem. Aestimo s.c., Kraków 2023.
- Ambrosio 2023** Ambrosio FA, Costa G, Gallo Cantafio ME, Torcasio R, Trapasso F, Alcaro S, Viglietto G, Amodio N. Natural Agents as Novel Potential Source of Proteasome Inhibitors with Anti-Tumor Activity: Focus on Multiple Myeloma. *Molecules*. 2023; 28(3):1438.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- AOTMiT 07/2022** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352)
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 65/2022** Rekomendacja nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- APD Kyprolis 2023** Analiza problemu decyzyjnego: Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem. Aestimo s.c., Kraków 2023.
- AWA Darzalex 2021** Analiza weryfikacyjna do wniosku o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać dożylna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”. 2022
- Chari 2019** Chari A, Martinez-Lopez J, Mateos MV, Bladé J, Benboubker L, Oriol A, Arnulf B, Rodriguez-Otero P, Pineiro L, Jakubowiak A, de Boer C, Wang J, Clemens PL, Ukropec J, Schecter J, Lonial S, Moreau . Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2019; 134(5):421-431.
- ChPL Kyprolis 2023** Charakterystyka produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib). Dostęp on-line pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf

Kyprolis (karfilzomib)

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

Data ostatniego dostępu: 30.01.2023 r.

- Cope 2020** Cope S, Toor K, Popoff E, Fonseca R, Landgren O, Mateos MV, Weisel K, Jansen JP. Critical Appraisal of Published Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses of Competing Interventions for Multiple Myeloma. *Value Health*. 2020 Apr;23(4):441-450.
- Davies 2022** Davies, F.E., Saunders, E., Bourhis, F. *et al.* Re: Arcuri and Americo "Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis". *Ann Hematol* (2022). doi: 10.1007/s00277-022-04792-0
- DGL 02/01/2023** Raport refundacyjny w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–październik 2022 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8319.html>
Data ostatniego dostępu: 21.03.2023 r.
- DGL 02/02/2023** Raport refundacyjny w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–listopad 2022 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8341.html>
Data ostatniego dostępu: 21.03.2023 r.
- DGL 02/09/2022** Raport o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2022 r.
- DGL 160/2022** Zarządzenie nr 160/2022/DGL prezesa Narodowego Funduszu ZDROWIA z dnia 5 grudnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1602022dgl,7594.html>
Data ostatniego dostępu: 30.01.2023 r.
- DGL 01/03/2023** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. opublikowany w związku z: § 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 16/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8351.html>
Data ostatniego dostępu: 20.03.2023 r.
- DGL 31/2023** Zarządzenie Nr 31/2023/DGL z dnia 13.02.2023r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-312023dgl,7630.html>

Data ostatniego dostępu: 20.03.2023 r.

- DGL 44/2022** Zarządzenie nr 44/2022/DGL prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-442022dgl,7511.html>
Data ostatniego dostępu: 30.01.2023 r.
- DGL 72/2022** Zarządzenie Nr 72/2022/DGL z dnia 01-06-2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- Dimopoulos 2020** Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Yang H, Klippel Z, Zahlten-Kumeli A, Usmani SZ. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020 Jul 18;396(10245):186-197.
- DSOZ 41/2022** Zarządzenie Nr 41/2022/DSOZ z dnia 31-03-2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- DSOZ 12/2023** Zarządzenie Nr 12/2023/DSOZ z dnia 20-01-2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- DSOZ 74/2018** Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.07.2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
- Fazio 2021** Fazio F, Franceschini L, Tomarchio V, Rago A, Garzia MG, Cupelli L, Bongarzone V, Andriani A, Gumenyuk S, Tafuri A, Siniscalchi A, Piciocchi A, De Fabritiis P, De Rosa L, Caravita di Toritto T, Annibali O, Cantonetti M, Petrucci MT. Daratumumab combined with dexamethasone and lenalidomide or bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients: Report from the multiple myeloma GIMEMA Lazio group. *EJHaem*. 2022 Jan 15;3(1):121-128.
- FDA Kyprolis** FDA approves carfilzomib and daratumumab with dexamethasone for multiple myeloma.
Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-carfilzomib-and-daratumumab-dexamethasone-multiple-myeloma>
Data ostatniego dostępu: 01.02.2023 r.
- Giannopoulos 2023** Giannopoulos K, Jamrozik 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 plazmocytozy oraz innych dyskracji plazmocytozy na rok 2022/2023.
- Golicki 2020** Dominik Golicki, MD, PhD,* Katarzyna Jaśkowiak, MSc, Alicja Wójcik, MSc, Katarzyna Młyńczak, MSc, Iwona Dobrowolska, MSc, Andżelika Gawrońska, MSc, Grzegorz Basak, MD, PhD, Emilian Snarski, MD, PhD, Malwina Hołownia-Voloskova, MSc, Michał Jakubczyk, PhD, Maciej Niewada, MD, PhD. EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. *Value Health*. 2020; 23(7):953–968.

- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2019 roku. Data publikacji 29.07.2020 r.
Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>
Data dostępu: 04.11.2021.
- GUS 2021** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2020 roku. Data publikacji 26.07.2021 r.
Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html>
Data dostępu: 04.11.2021.
- Guyot 2012** Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*. 2012;12(1):9.
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé. KYPROLIS (carfilzomib) - Myélome multiple Avis sur les Médicaments - z dnia 12 maja 2021 r.
Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266393/fr/kyprolis-carfilzomib-myelome-multiple
Data ostatniego dostępu: 01.02.2023 r.
- Hatswell 2018** Hatswell AJ, Burns D, Baio G, Wadelin F. Frequentist and Bayesian meta-regression of health state utilities for multiple myeloma incorporating systematic review and analysis of individual patient data. *Health Econ*. 2019 May;28(5):653-665.
- Hollmann 2019** Hollmann S, Moldaver D, Goyert N, Grima D, Maiese EM. A U.S. Cost Analysis of Triplet Regimens for Patients with Previously Treated Multiple Myeloma. *JMCP*. 2019;25(4):449-459. Jakubowiak AJ, Houisse I, Majer I, et al. Cost-effectiveness of carfilzomib plus dexamethasone compared with bortezomib plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma in the United States. *Expert Rev Hematol*. 2017;10:1107-1119.
- Jakubowiak 2016** Jakubowiak AJ, Campioni M, Benedict A, et al. Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective. *J Med Econ*. 2016;19:1061-1074.
- Jakubowiak 2017** Jakubowiak AJ, Houisse I, Majer I, et al. Cost-effectiveness of carfilzomib plus dexamethasone compared with bortezomib plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma in the United States. *Expert Rev Hematol*. 2017;10:1107-1119.
- Kumar 2020** Kumar SK, Majer I, Panjabi S, Medhekar R, Campioni M, & Dimopoulos MA. Cost-effectiveness of once weekly carfilzomib 70 mg/m² plus dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma in the United States. *Expert Rev Hematol*. 2020:1-10.
- Maisnar 2019** Maisnar V, Stefanikova Z, Spicka I, et al. Lenalidomide and dexamethasone in treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma - analysis of data from the Czech Myeloma Group Registry of Monoclonal Gammopathies. *Neoplasma*. 2019;66:499-505.
- Manasanch 2017** Manasanch, E., Orlowski, R. Proteasome inhibitors in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 14, 417–433 (2017).
- Mateos 2020** Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, Corradini P, Min CK, Medvedova E, Weisel K, Chiu C, Schechter JM, Amin H, Qin X, Ukropec J, Kobos R, Spencer A. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and

- Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020 Aug;20(8):509-518. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.623. Epub 2019 Oct 9. PMID: 32482541.
- Moreau 2018** Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, Dimopoulos MA, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Stewart AK. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):953-964.
- Moreau 2021** Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, Hajek R, Špička I, Baker R, Kim K, Martinez G, Min CK, Pour L, Leleu X, Oriol A, Koh Y, Suzuki K, Risse ML, Asset G, Macé S, Martin T; IKEMA study group. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jun 19;397(10292):2361-2371.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 21/12/2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 r.
- NFZ 14/06/2021** Komunikat Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia dla świadczeniodawców z dnia 14 czerwca 2021 r. W związku art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2020 r.
- NFZ 2019** Dytfeld D, Gałązka-Sobotka M, Giannopoulos K, Gryglewicz J, Jamroziak K, Koń B, Lech-Marańda E, Więckowska B. Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Warszawa, grudzień 2019. ISBN: 978-83-944034-6-1.
- Orłowski 2016** Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Final overall survival results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer.* 2016;122:2050-2056.
- Orłowski 2019** Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19:522-530 e521.
- Paludo 2017** Paludo J, Mikhael JR, LaPlant BR, Halvorson AE, Kumar S, Gertz MA, Hayman SR, Buadi FK, Dispenzieri A, Lust JA, Kapoor P, Leung N, Russell SJ, Dingli D, Go RS, Lin Y, Gonsalves WI, Fonseca R, Bergsagel PL, Roy V, Sher T, Chanan-Khan AA, Ailawadhi S, Stewart AK, Reeder CB, Richardson PG, Rajkumar SV, Lacy MQ. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood.* 2017 Sep 7;130(10):1198-1204.
- Richardson 2019** Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, Lindsay J, Weisel K, White D, Facon T, San Miguel J, Sunami K, O'Gorman P, Sonneveld P, Robak P, Semochkin S, Schey S, Yu X, Doerr T, Bensmaine A, Biyukov T, Peluso T, Zaki M, Anderson K, Dimopoulos M; OPTIMISMM trial investigators. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jun;20(6):781-794.
- UR NFZ 19/2022** Uchwała rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r.

Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-192022iv,6608.html>

Data ostatniego dostępu: 01.02.2023r.

Ustawa 2011

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Van Agthoven 2004

van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, et al. A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study. *Eur J Cancer*. 2004;40:1159-1169.

Weisel 2022

Weisel K, Nooka AK, Terpos E, Spencer A, Goldschmidt H, Dirnberger F, DeCosta L, Yusuf A, Kumar S. Carfilzomib 56mg/m² twice-weekly in combination with dexamethasone and daratumumab (KdD) versus daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone (DvD): a matching-adjusted indirect treatment comparison. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(8):1887-1896

Zalecenie PGSz 2021

Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2021.

Dostęp online: <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf>,

Data dostępu: 22.09.2021.