

Analiza Wpływu na Budżet Płatnika

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.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	6
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	10
1 Cel analizy.....	11
2 Metodyka	11
2.1 Porównywane scenariusze	12
2.2 Perspektywa analizy.....	13
2.3 Horyzont czasowy	13
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Kyprolis oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	14
4 Populacja docelowa.....	16
4.1 Epidemiologia i oszacowanie populacji.....	16
4.2 Populacja docelowa uwzględniona w analizie wydatków budżetowych.....	22
4.3 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów.....	23
4.3.1 Scenariusz istniejący.....	23
4.3.2 Scenariusz nowy	25
4.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	27
4.5 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.....	28
5 Analiza kosztów	28
6 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)	31
7 Założenia wariantów analizy wrażliwości	32
8 Wyniki analizy wpływu na budżet.....	34
8.1 Wariant podstawowy.....	34
8.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	34
8.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	36
8.2 Wariant minimalny	38
8.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	38
8.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	40
8.3 Wariant maksymalny	42

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CZN	Cena zbytu netto
DRd	Daratumumab + lenalidomid + deksametazon
DVd	Daratumumab + bortezomib + deksametazon
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EloPd	Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon
fiol.	Fiolka
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
Kd	Karfilzomib + deksametazon
KdD	Karfilzomib + daratumumab + deksametazon
KRd	Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
KRN	Krajowy rejestr nowotworów
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
MM	Szpiczak plazmocytowy (z ang. <i>Multiple Myeloma</i>)
m-sc	Miesiące
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PVd	Pomalidomid + bortezomib + deksametazon
rrMM	Oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy (z ang. <i>relapsed/refractory Multiple Myeloma</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
TTD	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time-to-Treatment Discontinuation</i>)
Vd	Bortezomib + deksametazon
VTd	Bortezomib + talidomid + deksametazon

Kyprolis (karfilzomib)

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

Streszczenie

Cel

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

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

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

Metodyka

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej jednej i nie więcej niż trzech poprzedzających protokołów leczenia, w dobrym stanie sprawności, rozumianym jako wynik 0-2 według skali ECOG, bez progresji choroby w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzomibem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia.

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

- istniejącym, odzwierciedlającym stan aktualny, tj. sytuację, w której lek Kyprolis jest refundowany w obecnie dostępnych schematach w ramach obowiązującego programu lekowego; przyjęto, że pacjenci we wnioskowanej populacji otrzymują obecnie inne schematy leczenia dostępne w programie lekowym (Kd, DVd, PVd),
- nowym, odzwierciedlającym stan, w którym Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o refundacji leku Kyprolis we wnioskowanym wskazaniu – wówczas karfilzomib będzie refundowany w drugiej i kolejnych liniach leczenia w ramach rozważanego programu lekowego w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem.

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

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury

refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono 1 stycznia 2024 r. W związku z powyższym horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 stycznia 2024 r. do 31 grudnia 2025 r. (2 lata).

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

W ramach oszacowania liczebności populacji docelowej posłużono się [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] danych udostępnionych przez NFZ i KRN. Oszacowana liczba *de novo* zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w Polsce w 2023 roku wyniesie około [REDAKTOWANE] pacjentów. Spośród nich [REDAKTOWANE]0 pacjentów otrzyma pierwszą lub kolejną linię leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego, natomiast u [REDAKTOWANE] nie nastąpi progresja po leczeniu opartym na daratumumabie/karfilzombie bezpośrednio przed planowanym zastosowaniem schematu KdD.

W oparciu o informacje [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] otrzymujących pierwszą lub kolejną terapię leczenia rrMM oszacowano, że po podjęciu pozytywnej opinii dotyczącej refundacji leku Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem w pierwszych dwóch latach liczba pacjentów leczonych schematem KdD będzie wynosiła [REDAKTOWANE] w Roku 1 oraz [REDAKTOWANE] w Roku 2.

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

płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne).

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

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

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

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2019.

Wyniki

Wariant podstawowy

Z uwzględnieniem RSS

W przypadku pozytywnej opinii Ministra Zdrowia o refundacji schematu KdD w ramach wnioskowanego programu lekowego, **wydatki płatnika publicznego** w populacji chorych bez niepowodzenia leczenia daratumumabem lub karfilzombie jako ostatniego stosowanego protokołu [REDAKTOWANE] w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [REDAKTOWANE] zł w Roku 1 oraz

████████ zł w Roku 2 w pierwszych dwóch latach jego realizacji.

Prognozowane wydatki płatnika publicznego na sfinansowanie leków ze schematu KdD w rozważanej populacji docelowej w pierwszych dwóch latach refundacji leku Kyprolis (scenariusz nowy) wynoszą ██████████ zł w Roku 1 oraz ██████████ zł w Roku 2.

Łączna kwota refundacji leku Kyprolis w ramach schematu KdD wyniesie ██████████ zł w Roku 1 oraz ██████████ zł w Roku 2.

Bez uwzględnienia RSS

Wydatki płatnika publicznego ██████████ po wydaniu pozytywnej opinii o refundacji schematu KdD w ramach istniejącego programu lekowego w kolejnych latach analizy odpowiednio o ██████████ zł oraz ██████████ zł w wariantcie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka.

Łączna kwota refundacji leku Kyprolis w schemacie KdD wyniesie ██████████ zł w pierwszym roku oraz ██████████ zł w drugim roku refundacji.

Wariant minimalny

Z uwzględnieniem RSS

Wydatki płatnika publicznego ██████████ po rozpoczęciu refundacji schematu KdD w kolejnych latach analizy odpowiednio o ██████████ zł w 1. roku oraz ██████████ zł w 2. roku finansowania.

Bez uwzględnienia RSS

Wydatki płatnika publicznego ██████████ po rozpoczęciu refundacji schematu KdD w kolejnych latach analizy odpowiednio o ██████████ zł oraz ██████████ zł w wariantcie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka.

Wariant maksymalny

Z uwzględnieniem RSS

Wydatki płatnika publicznego ██████████ po wydaniu pozytywnej decyzji o refundacji schematu KdD w kolejnych latach analizy odpowiednio o ██████████ zł w 1. roku oraz ██████████ zł w 2. roku finansowania.

Bez uwzględnienia RSS

Wydatki płatnika publicznego ██████████ po wydaniu pozytywnej decyzji o refundacji schematu KdD w kolejnych latach analizy odpowiednio o ██████████ zł oraz ██████████ zł w wariantcie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy wrażliwości

Z uwzględnieniem RSS

Analiza wrażliwości (AW) potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji produktu Kyprolis ██████████ z perspektywy płatnika, wynoszącymi od ██████ do ██████████ zł łącznie w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Bez uwzględnienia RSS

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji produktu Kyprolis wiązało się ██████████ z perspektywy płatnika, wynoszącymi od ██████ do ██████████ zł łącznie w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją leku Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem we wskazaniu leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego wydatki płatnika publicznego ██████ w stosunku do stanu istniejącego, łącznie o ██████ zł (w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS), w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (01.2024-12.2025). Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników - w każdym z testowanych scenariuszy z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją produktu Kyprolis w ramach schematu KdD we wnioskowanej populacji wiąże się ██████ wydatków dla budżetu refundacyjnego NFZ.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji schematu KdD we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielenia świadczeń zdrowotnych, jak również nie będzie wymagać dodatkowych nakładów związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki.

Wnioskowanie objęcie refundacją leku Kyprolis w ramach schematu KdD w programie leczenia szpiczaka plazmocytoowego pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach programu lekowego, a biorąc pod uwagę wyższą skuteczność KdD nad komparatorami, przyczyni się do uzyskania w populacji docelowej dodatkowych korzyści zdrowotnych mierzonych w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość.

ANALIZA

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

Analiza została wykonana na zlecenie Amgen Biotechnologia Sp. z o.o, w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o refundację produktu leczniczego Kyprolis 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 plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”. Szczegółowy zapis proponowanego rozszerzonego programu lekowego zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Kyprolis 2023*).

2 Metodyka

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym spełniający następujące kryteria:

- po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej jednej, lecz nie więcej niż trzech protokołów (linii) leczenia,
- w dobrym stanie sprawności rozumianym jako wynik 0-2 wg skali ECOG,
- z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, z ang. *left ventricular ejection fraction*) powyżej 40%,
- bez progresji choroby w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzomibem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia.

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla schematu KdD w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego,
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. obecny sposób refundacji karfilzomibu w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego),
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (*AE Kyprolis 2023*),
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Kyprolis.

Analizę przeprowadzono w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobny), minimalnym i maksymalnym. Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej (np. danych NFZ) lub korzystano z danych dostarczonych przez Wnioskodawcę [REDAKTOWANE].

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2019 zawierającym również model analizy ekonomicznej *AE Kyprolis 2023*, co pozwoliło na bezpośrednie połączenie wyników kosztowych w obu analizach i zapewniło ich pełną spójność.

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

2.1 Porównywane scenariusze

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (schemat KdD) nie jest obecnie refundowany. Obecnie w rozważanym wskazaniu stosowany jest karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem. Ponadto w ramach obecnego programu lekowego dla rozważanej populacji stosowane są również schematy DVd i PVd.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. W tym scenariuszu, wnioskowana interwencja częściowo zastąpi technologie opcjonalne w nowych wskazaniach refundacyjnych, aż do osiągnięcia prognozowanych udziałów docelowych.

2.2 Perspektywa analizy

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

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

2.3 Horyzont czasowy

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

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin refundacji wnioskowanej technologii ustalono 1 stycznia 2024 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 stycznia 2024 r. do 31 grudnia 2025 r.

W ramach przeprowadzonego modelowania horyzont czasowy podzielono na 28-dniowe cykle, w których wyznaczano koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach. Długość cyklu pozwala na zachowanie spójności z modelem analizy ekonomicznej (*AE Kyprolis 2023*).

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 (szczegóły zob. *APD Kyprolis 2023*). 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. á 10 mg	674,33 zł	728,28 zł	764,69 zł	764,69 zł	
Kyprolis, 1 fiol. á 30 mg	2 023,00 zł	2 184,84 zł	2 294,08 zł	2 294,07 zł	bezpłatny
Kyprolis, 1 fiol. á 60 mg	4 046,00 zł	4 369,68 zł	4 588,16 zł	4 588,14 zł	

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		
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	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Poziom odpłatności	Bezpłatny	Bezpłatny	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii ⁵⁾	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
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	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Poziom odpłatności	Bezpłatny	Bezpłatny	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe		
Koszt dziennej terapii ⁵⁾	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	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 [REDACTED]	Amgen Sp. z o.o., zobowiązuje się do zapewnienia, że świadczeniodawca o którym mowa w art. 9 ustawy [REDACTED]	Amgen Sp. z o.o., zobowiązuje się do zapewnienia, że świadczeniodawca o którym mowa w art. 9 ustawy [REDACTED]
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

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

⁴⁾ W oparciu o średnią powierzchnię ciała pacjenta równą 1,87 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 Populacja docelowa

4.1 Epidemiologia i oszacowanie populacji

Epidemiologia szpiczaka plazmocytoowego

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

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

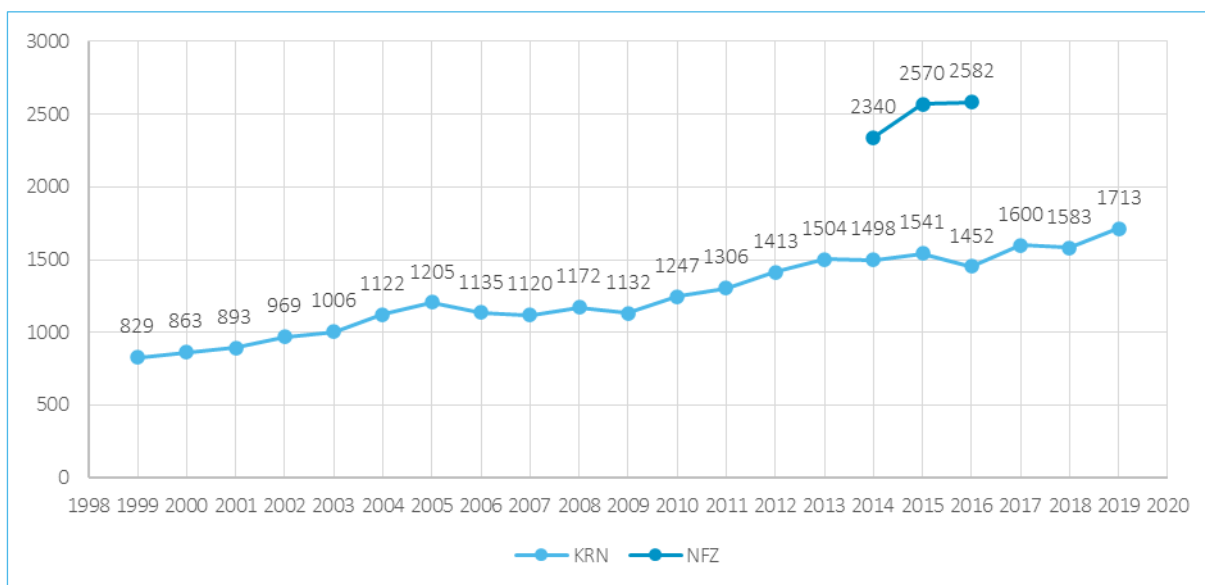
Poza głównymi kryteriami, warunkiem koniecznym jest również brak wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzomibem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia. Szczegółowy opis dotyczący charakterystyki oraz kryteriów włączenia i wykluczenia zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Kyprolis 2023*).

Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi; PCM, z ang. *plasma cell myeloma*) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych (*Jamroziak 2020*). Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 szpiczak plazmocytowy opisywany jest kodem C.90. Według klasyfikacji ICD-11 szpiczak plazmocytowy opisywany jest kodem 2a83.1. Szpiczak plazmocytowy stanowi 1-2% zachorowań na nowotwory, a 10-15% – wśród nowotworów hematologicznych. Jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem limfoidalnym po przewlekłej białaczce limfocytowej i chłoniaku z dużych komórek B (*Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020*).

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

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

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



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

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

Przybliżone dane dotyczące liczebności populacji chorych z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w Polsce zidentyfikowane w danych sprawozdawczych NFZ dotyczących liczby chorych leczonych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.54. Łączna liczba chorych leczonych w ramach programu lekowego leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0) wyniosła

3 226 w 2021 r., w 2020 r. 2 481, a w 2021 r. 2 692 pacjentów. Ponieważ do programu lekowego kwalifikowani są również chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym oraz dodatkowo spełniający szczegółowe kryteria kwalifikacji do poszczególnych terapii zawartych w programie lekowym, dane te jedynie w przybliżony sposób określają liczebność populacji z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w Polsce. Dodatkowo korzystanie z danych sprawozdawczych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych aktualnie w programie lekowych B.54 jest utrudnione ze względu na dynamikę zmian w zakresie obowiązywania programu lekowego oraz substancji czynnych, które podlegają refundacji. Ponieważ dane NFZ publikowane są z opóźnieniem (np. aktualnie dostępne są Statystyki NFZ za 2021 r.), w przypadku programu leczenia szpiczaka plazmocytoowego próba wykorzystania aktualnych statystyk dotyczących liczby pacjentów leczonych w programie B.54 do oszacowania liczebności populacji docelowej nie jest uzasadniona.

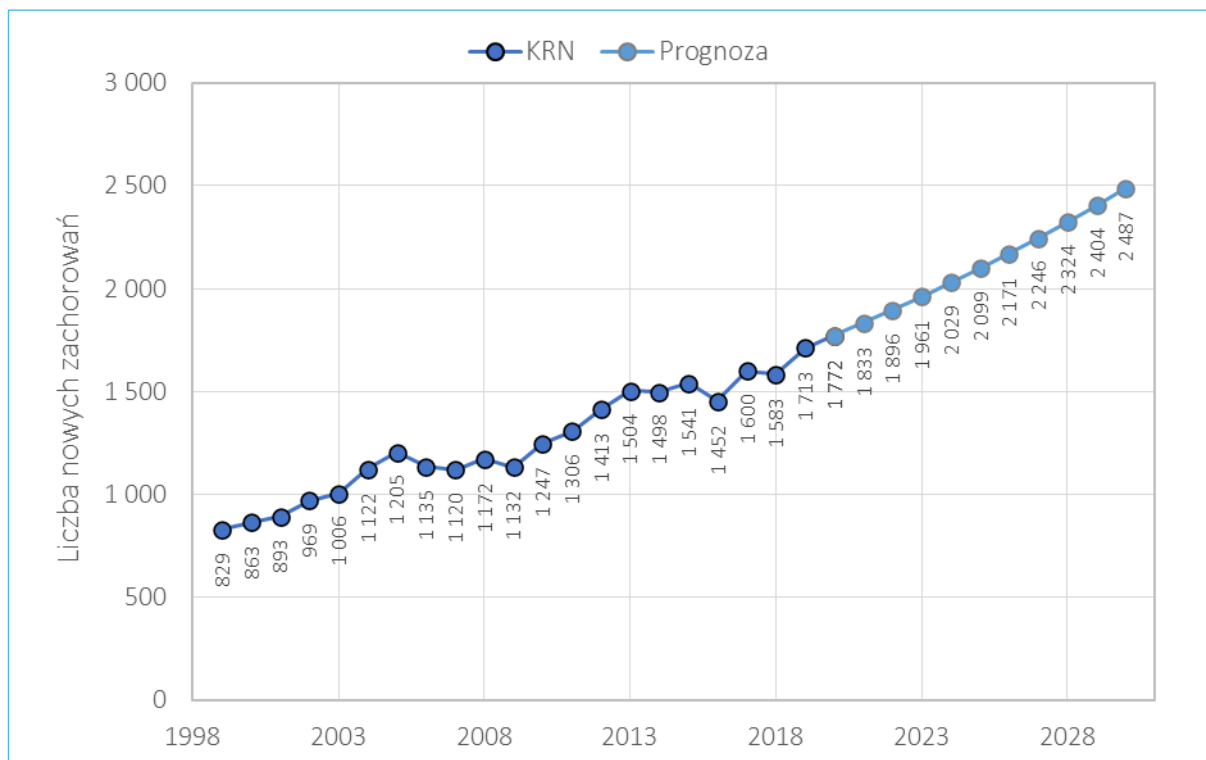
Po przeanalizowaniu dostępnych danych epidemiologicznych dotyczących populacji chorych na szpiczaka plazmocytoowego nie odnaleziono informacji pozwalających precyzyjnie oszacować liczebność zdefiniowanej, docelowej populacji dla schematu KdD w Polsce (1-3 poprzedzające protokoły leczenia, stan sprawności według skali ECOG 0-2, LVEF \geq 40%), wobec czego do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano przeprowadzone badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych (wyniki badania ankietowego przedstawiono w Załączniku **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

W dalszych podpunktach rozdziału omówiono kolejne etapy oszacowania.

Liczebność nowo zdiagnozowanych chorych na szpiczaka plazmocytoowego

Na podstawie zawartych w raporcie NFZ (*NFZ 2019*) liczebności nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w Polsce (2014: 2 340, 2015: 2 570 oraz 2016: 2 582 osoby) oraz średniego tempa przyrostu rozpoznań szpiczaka plazmocytoowego wynikającego z danych Krajowego Rejestru Nowotworów, oszacowano prawdopodobną liczebność tej populacji w okresie kilku kolejnych lat od zakładowanego rozpoczęcia refundacji produktu Kyprolis (1 lipca 2023 r.) we wnioskowanym wskazaniu.

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



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

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

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowaną liczbę nowych rozpoznań szpiczaka plazmocytozy w Polsce na lata 2022-2025 (jest to populacja szersza, niż objęta leczeniem w ramach programu B.54.).

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

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

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

Pacjenci z chorobą oporną lub nawrotową

Ze względu na liczne w ostatnim czasie zmiany zakresu populacji objętej leczeniem w programie lekowego B.54, prognozowanie oparte wyłącznie na historycznych danych NFZ może mieć ograniczoną wiarygodność. [REDACTED]

[REDACTED]). Wyniki podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 4. Pacjenci z chorobą oporną lub nawrotową, którzy otrzymują pierwszą lub kolejną linię leczenia rrMM.

Prognoza	2023	2024	2025
Liczba pacjentów rozpoczynających (pierwszą lub kolejną) terapię nawrotowego lub opornego szpiczaka w ramach programu B.54	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Według oszacowania eksperta liczba pacjentów z rrMM w latach 2023 będzie wynosiła w 2023 roku [REDACTED], natomiast w latach 2024-2025 – [REDACTED] pacjentów.

Pacjenci z chorobą oporną lub nawrotową, bez progresji po leczeniu daratumumabem lub karfilzomibem – populacja docelowa

Liczbę pacjentów rozpoczynających (pierwszą lub kolejną) terapię nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, bez progresji po leczeniu daratumumabem lub karfilzomibem bezpośrednio przed zastosowaniem schematu KdD, [REDACTED]). Wyniki podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 5. Pacjenci z chorobą oporną lub nawrotową, którzy otrzymują pierwszą lub kolejną linię leczenia rrMM, bez progresji po leczeniu daratumumabem lub karfilzomibem.

Prognoza	2023	2024	2025
Pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym, bez niepowodzenia leczenia opartego na daratumumabie/karfilzomibie, bezpośrednio poprzedzającego planowane zastosowanie schematu KdD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kyprolis (karfilzomib)

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

4.3 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

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

4.3.1 Scenariusz istniejący

Aktualnie w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)” w rozważanej populacji docelowej w scenariuszu istniejącym w leczeniu dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (druga i kolejne linie leczenia), stosuje się schematy (MZ 20/02/2023):

- Kd (karfilzomib i deksametazon), u chorych leczonych wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 protokołami leczenia (terapia indukująca, po której nastąpi przeszczep komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia), którzy spełniają poniższe kryteria:
 - brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA,
 - brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego;
 - brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym;
- KRd (karfilzomib, lenalidomid i deksametazon), u chorych spełniających następujące warunki:
 - u których stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia,
 - w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid),
 - nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach według schematu zawierającego bortezomib albo stwierdzono progresję do 4 cyklu leczenia według schematu zawierającego bortezomib, albo stwierdzono progresję choroby w trakcie leczenia według schematu zawierającego talidomid lub pomalidomid, albo stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem lub lenalidomidem w

połączeniu z bortezomibem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia

- pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych;
- DVd (daratumumab, bortezomib i deksametazon), u chorych spełniających warunki:
 - stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego
 - nie stwierdzono oporności na leczenie bortezomibem;
- DRd (daratumumab, lenalidomid i deksametazon) u chorych leczonych uprzednio jedną, dwiema albo trzema liniami leczenia szpiczaka plazmocytoowego;
- PVd (pomalidomid, bortezomib i deksametazon), u chorych u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu;
- IRd (iksazomib, lenalidomid i deksametazon), u chorych z aberracjami cytogenetycznymi z grupy wysokiego ryzyka, którzy jednocześnie spełniają wszystkie poniższe kryteria:
 - spełniają kryteria do leczenia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem,
 - przyjęli co najmniej jeden wcześniejszy protokół leczenia,
 - nie wykazują oporności na lenalidomid;
- Pd (pomalidomid i deksametazon), u chorych u których zastosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące lenalidomid i inhibitor proteasomu, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby;
- EloPd (elotuzumab, pomalidomid i deksametazon), u chorych spełniających następujące warunki:
 - stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu
 - w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Dodatkowo chorzy kwalifikujący się do leczenia w ramach programu lekowego muszą spełnić ogólne kryteria, m.in.:

- stan sprawności według ECOG: 0-2
- brak przeciwwskazań do stosowania leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi na dzień wydania decyzji Charakterystykami Produktu Leczniczego;

- brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku (będącego składową wybranego schematu leczenia).

W scenariuszu istniejącym uwzględniono wyłącznie schematy leczenia, których udziały – [REDAKTOWANE] – ulegną zmianie po wydaniu pozytywnej decyzji o finansowaniu schematu KdD w leczeniu rrMM (tj. schematy Kd, DVd, PVd). Wprowadzenie schematu KdD nie wpłynie na udziały pozostałych z wymienionych potencjalnych technologii opcjonalnych.

W kolejnej tabeli przedstawiono udziały schematów stosowanych w ramach programu lekowego B.54 w scenariuszu istniejącym w raz z odpowiadającej im liczbą pacjentów.

Tabela 7. Udziały schematów leczenia rrMM, bez progresji w trakcie leczenia daratumumabem w ostatniej linii leczenia – scenariusz istniejący.

Schemat	1 rok	2 rok
Udziały procentowe w liczbie leczonych pacjentów w 2-4. linii leczenia rrMM		
KdD	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kd	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
DVd	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PVd	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczba pacjentów		
KdD	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kd	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
DVd	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PVd	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Pozostałe schematy (np. DRd, Pd czy EloPd) dopełniają łącznie do 100% udziałów w całej populacji objętej programem B.54.

4.3.2 Scenariusz nowy

Udziały rynkowe wnioskowanej interwencji w pierwszych dwóch latach refundacji, które przejmie ona od stosowanych obecnie schematów (Kd, DVd, PVd) [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Schemat	Rok 1	Rok 2
Kd	■	■
DVd	■	■
PVd	12%	9%

Alternatywne założenia dotyczące stopnia zastępowania obecnie stosowanych schematów przez schemat KdD testowano w ramach analizy wrażliwości.

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

Lek Kyprolis jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” stanowiącego załącznik B.54 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 20/02/2023):

- w skojarzeniu z deksametazonem w populacji dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których spełnione są następujące warunki: stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; LVEF $\geq 40\%$; brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA; brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego; zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w populacji dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których spełnione są następujące warunki: stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; w którymkolwiek z poprzedzających schematów leczenia zastosowano bortezomib lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid); nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach według schematu zawierającego bortezomib, albo stwierdzono progresję do 4 cyklu leczenia według schematu zawierającego bortezomib, albo stwierdzono progresję choroby w trakcie leczenia według schematu zawierającego talidomid lub pomalidomid, albo stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem lub lenalidomidem w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia; kwalifikowanie się pacjenta do leczenia chemioterapią

wysokodawkową i do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego dla lenalidomidu); brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA; brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego; brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.

Na podstawie ostatnich danych dotyczących liczby świadczeniobiorców leczonych w ramach programów lekowych, w 2021 roku substancję czynną karfilzomib (kod produktu 5.08.09.0000162) w ramach programu B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego” otrzymało 286 świadczeniobiorców, przy czym liczba ta obejmuje wszystkie schematy zawierające karfilzomib (KRd i Kd).

4.5 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z oszacowaniem eksperta klinicznego, ok. 1,7 tys. pacjentów rocznie otrzymuje leczenie z powodu opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego w programie lekowym B.54. Jednocześnie należy przyjąć, że istnieją pacjenci, którzy nie mogą otrzymać optymalnych schematów i są leczeni innymi terapiami, poza programem B.54. Dokładne polskie dane nie są dostępne, ale biorąc pod uwagę prognozowane wszystkie rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego (Rozdział 4.1), można przyjąć, że roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana nie przekracza [REDACTED] nowych pacjentów, a prawdopodobnie jest ona bliższa liczbie [REDACTED].

5 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej (*AE Kyprolis 2023*). Wyznaczone w niej koszty w przeliczeniu na kolejne 28-dniowe cykle modelu mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej (model w formie przepływu populacji).

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

Uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

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

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

Ze względu na równoważność przeprowadzonej analizy kosztów, pełny opis przedstawiono w dokumencie *AE Kyprolis 2023*, natomiast w tabeli poniżej zestawiono koszty przyjęte w modelu.

Tabela 10. Koszty uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Ceny leków za miligram substancji czynnej		
Karfilzomib	76,47 zł/mg ([REDACTED])	Dane od Wnioskodawcy, zakładające równą cenę za miligram niezależnie do prezentacji leku
[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 (<i>platformazakupowa.pl</i>)
Daratumumab s.c.	8,31 zł/mg	Dane z odnalezionych przetargów z 2023 roku (<i>platformazakupowa.pl</i>)
Lenalidomid	0,30 zł/mg	Dane z odnalezionych przetargów z 2023 roku (<i>platformazakupowa.pl</i>)
Bortezomib	30,68 zł/mg	Raport DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w okresie od

Kyprolis (karfilzomib)

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

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
		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)
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)
Koszty administracji leczenia		
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	657,07 zł	DGL 31/2023
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	146,02 zł	DGL 31/2023
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	526,50 zł	DGL 44/2022
Koszty diagnostyki i monitorowania		
W trakcie leczenia KdD/Kd/DVd/PVd w ramach programu lekowego – rok 1	268,04 zł	DGL 31/2023
W trakcie leczenia KdD/Kd/DVd/PVd w ramach programu lekowego – rok 2+	79,48 zł	DGL 31/2023
Obserwacja pacjenta po zakończeniu leczenia i przed progresją choroby	1 568,02 zł	Na podstawie AE Kyprolis 2018
W trakcie kolejnych linii leczenia po progresji	4 256,06 zł	Na podstawie AE Kyprolis 2018
W trakcie leczenia paliatywnego	4 746,69 zł	Na podstawie AE Kyprolis 2018

Kyprolis (karfilzomib)

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

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Pozostałe koszty w modelu		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	KdD: 113,99 zł/cykl Kd: 141,12 zł/cykl DVd: 257,10 zł/cykl PVd: 521,84 zł/cykl	Odsetki zdarzeń niepożądanych dla schematów KdD i Kd zaczerpnięto z danych z badania CANDOR, dla schematów DVd i PVd kolejno z badań CASTOR i OPTI-MISMM. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pochodziły z danych na 2020 rok ze strony <i>statystyki.nfz.gov.pl</i> oraz DSOZ 12/2023
Koszty leczenia kolejnych linii po progresji choroby	KdD: 8 326,96 zł/cykl Kd: 15 580,77 zł/cykl DVd: 8 139,78 zł/cykl PVd: 8 326,96 zł/cykl	Schematy leczenia raportowane w badaniu CANDOR, uwzględnione jedynie refundowane w Polsce
Koszty opieki końca życia	14 401,97 zł	AE Kisqali 2018

W ramach analizy przedstawiono również zużycie poszczególnych opakowań leku Kyprolis w oparciu o udziały poszczególnych opakowań zawarte w raporcie refundacyjnym o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2022 r. (DGL 01/03/2023). Udziały poszczególnych opakowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11. Udziały opakowań leku Kyprolis (DGL 01/03/2023).

Prezentacja leku	Udziały
Kyprolis 10 mg	20%
Kyprolis 30 mg	11%
Kyprolis 60 mg	69%

6 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)

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

Tabela 12. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariantie podstawowym.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry dotyczące liczebności populacji i struktury rynkowej		
Liczba pacjentów leczonych schematem KdD w przypadku wprowadzenia refundacji – Scenariusz nowy)	Rok I: [REDACTED] Rok II: [REDACTED]	[REDACTED]

Kyprolis (karfilzomib)

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

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Udział rynkowy technologii opcjonalnych w przypadku refundacji KdD – Scenariusz nowy	Rok I:	
	KdD: █████	
	Kd: █████	
	DVd: █████	
	PVd: █████	████████████████████
	Rok II:	
	KdD: █████	
	Kd: █████	
	DVd: █████	
	PVd: █████	
Parametry kosztowe		
Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń wykorzystane w oszacowaniu kosztów całkowitych terapii	Zgodne z przeprowadzoną analizą ekonomiczną (zestawienie kosztów w kolejnych miesiącach przedstawiono modelu ekonomicznym), podsumowanie patrz Rozdział 5.	AE Kyprolis 2023
Inne parametry		
Długość horyzontu czasowego	2 lata	Założenie własne (okres obowiązywania pierwszych dwóch decyzji refundacyjnych)
Długość cyklu modelu	28 dni	Zgodnie z długością cyklu dla schematu KdD uwzględnioną w ChPL Kyprolis

7 Założenia wariantów analizy wrażliwości

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

Tabela 13. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantach AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1	cena Kyprolis-10%	█████ zł/mg	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 2	cena Kyprolis +10%	█████ zł/mg	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 3	alternatywny udział Kd56	100%	Alternatywne dawkowanie zgodne z aktualnymi zaleceniami w ChPL Kyprolis
AW 4	udziały schematów leczenia w dalszych liniach leczenia	Udział schematów zgodny z danymi z badania ENDEAVOR	Na podstawie danych z badania ENDEAVOR (szczegóły w modelu ekonomicznym do AE Kyprolis 2023)
AW 5	Nieuwzględnienie RDI	Przyjęcie dawek zgodnie z planowanym dawkowaniem	Wariant z założeniem zalecanych dawek (bez modyfikacji dawek i przerw w leczeniu)

Kyprolis (karfilzomib)

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

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 6	uwzględnienie zużycia pełnych opakowań leków	Zużycie pełnych opakowań leku	Wariant z założeniem wykorzystania pełnych opakowań leku
AW 7	wzrost udziałów KdD o 10%	Rok I: [] Rok II: []	Założenie własne
AW 8	spadek udziałów KdD o 10%	Rok I: [] Rok II: []	Założenie własne
AW 9	wzrost udziałów KdD o 30%	Rok I: [] Rok II: []	Założenie własne
AW 10	spadek udziałów KdD o 10%	Rok I: [] Rok II: []	Założenie własne
AW 11	zastępowanie jedynie schematu DVd	Udziały schemat DVd Rok [] Rok II: []	Założenie własne zakładające zastępowanie jedynie schematu DVd (opartego na daratumumabie)
AW 12	zastosowanie HR(PFS) Kd vs Vd niezmiennego w czasie	HR = []	Alternatywna wartość HR z badania EN-DEAVOR
AW 13	zastosowanie HR(OS) Kd vs Vd niezmiennego w czasie	HR = []	Alternatywna wartość HR z badania EN-DEAVOR
AW 14	zastosowanie HR(TTD) Kd vs Vd niezmiennego w czasie	HR = []	Alternatywna wartość HR z badania EN-DEAVOR
AW 15	oszacowanie czasu leczenia schematem Kd na podstawie krzywej PFS	HR TTD vs PFS = []	Alternatywne oszacowanie czasu leczenia (zob. AE Kyprolis 2023)

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.4, str. 45.

8 Wyniki analizy wpływu na budżet

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

8.1 Wariant podstawowy

8.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 14 przedstawia wyniki analizy podstawowej w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w podziale na poszczególne kategorie kosztowe. Szczegółowe wyniki dotyczące kosztów lekowych, kosztów administracji leku i monitorowania pacjenta oraz koszty leczenia AEs dodano w załączniku (zob. Rozdział 13.4, str. 77). Jak wcześniej wyjaśniono (zob. Rozdział 4.3), przedstawione wydatki w obu scenariuszach (istniejącym i nowym) dotyczą wyłącznie wydatków w obrębie populacji kwalifikującej się do KdD, która w scenariuszu nowym otrzymałaby wnioskowaną technologię.

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

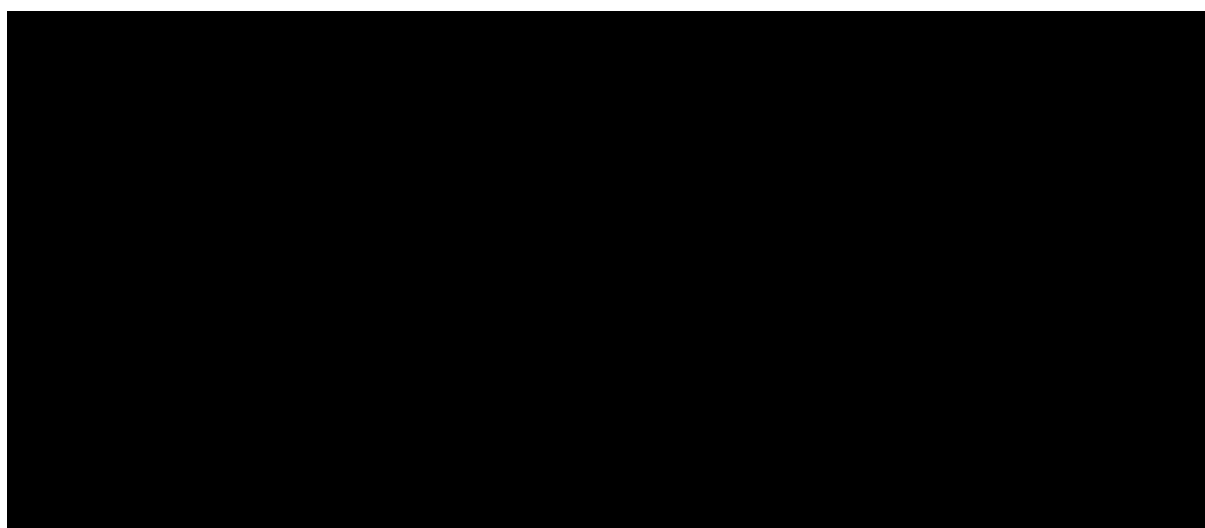
Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wydatki inkrementalne
Rok 1			
łącznie, w tym:	██████████	██████████	██████████
Koszty lekowe schematu KdD	██	██████████	██████████
w tym leku Kyprolis	██	██████████	██████████
w tym daratumumab	██	██████████	██████████
Pozostałe schematy, w tym:	██████████	██████████	██████████
Kd	██████████	██████████	██████████
DVd	██████████	██████████	██████████
PVd	██████████	██████████	██████████
Administracja	██████████	██████████	██████████
Leczenie zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Diagnostyka i monitorowanie	██████████	██████████	██████████
Dalsze linie leczenia	██████████	██████████	██████████
Opieka terminalna	██████████	██████████	██████████
Rok 2			
Całkowite koszty	██████████	██████████	██████████

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wydatki inkrementalne
Koszty lekowe schematu KdD	■	■	■
w tym leku Kyprolis	■	■	■
w tym daratumumab	■	■	■
Pozostałe schematy, w tym:	■	■	■
Kd	■	■	■
DVd	■	■	■
PVd	■	■	■
Administracja	■	■	■
Leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Diagnostyka i monitorowanie	■	■	■
Dalsze linie leczenia	■	■	■
Opieka terminalna	■	■	■

Wydatki płatnika publicznego ■ w kolejnych latach analizy o ■ zł w pierwszym roku oraz o ■ zł w drugim roku od rozpoczęcia refundacji. Główne wydatki związane są z kosztami lekowymi, przy czym największy koszt związany jest z refundacją daratumumabu (■ zł w pierwszym roku oraz ■ zł w drugim roku).

Wyniki analizy zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy z RSS.



Kolejna tabela przedstawia prognozy zużycia leku Kyprolis w ramach leczenia rrMM w scenariuszu nowym, tj. roczną liczbę pacjentów nowo włączanych do terapii schematem KdD, średniomiesięczną liczbę

Kyprolis (karfilzomib)

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

leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań leku Kyprolis w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 15. Prognoza zużycia leku Kyprolis w leczeniu rrMM w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Zużycie zasobów związanych ze schematem KdD	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączanych pacjentów	■	■
Liczba rocznych pacjentoterapii	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Kyprolis 10 mg	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Kyprolis 30 mg	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Kyprolis 60 mg	■	■

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Kyprolis w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu wynosi kolejno ■ i ■ (opakowanie 10 mg), ■ i ■ (opakowanie 30 mg) oraz ■ i ■ (opakowanie 60 mg).

8.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wydatki inkrementalne
Rok 1			
Łącznie, w tym:	■	■	■
Koszty lekowe schematu KdD	■	■	■
w tym leku Kyprolis	■	■	■
w tym daratumumab	■	■	■
Pozostałe schematy, w tym:	■	■	■
Kd	■	■	■
DVd	■	■	■
PVd	■	■	■
Administracja	■	■	■
Leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■	■

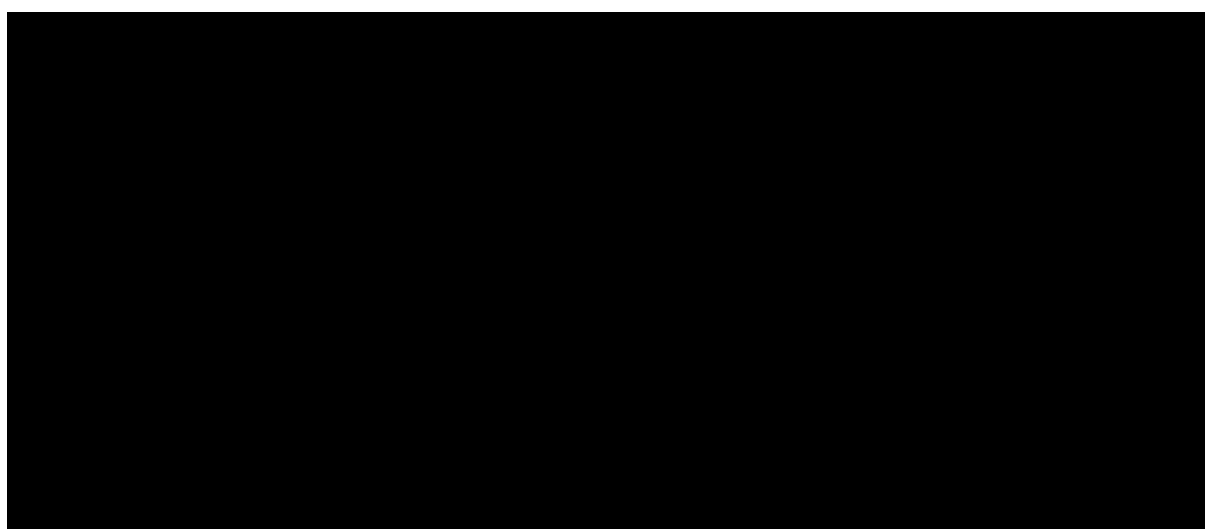
Kyprolis (karfilzomib)

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

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wydatki inkrementalne
Diagnostyka i monitorowanie	████████	████████	████████
Dalsze linie leczenia	████████	████████	████████
Opieka terminalna	████████	████████	████████
Rok 2			
Całkowite koszty	████████	████████	████████
Koszty lekowe schematu KdD	██	████████	████████
w tym leku Kyprolis	██	████████	████████
w tym daratumumab	██	████████	████████
Pozostałe schematy, w tym:	████████	████████	████████
Kd	████████	████████	████████
DVd	████████	████████	████████
PVd	████████	████████	████████
Administracja	████████	████████	████████
Leczenie zdarzeń niepożądanych	████████	████████	████████
Diagnostyka i monitorowanie	████████	████████	████████
Dalsze linie leczenia	████████	████████	████████
Opieka terminalna	████████	████████	████████

Wyniki zobrazowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy bez RSS.



Wydatki płatnika publicznego ██████████ w pierwszych dwóch latach od refundacji schematu KdD w kolejnych latach analizy odpowiednio o ██████████ zł w Roku 1 oraz ██████████ zł w Roku 2 w wariantcie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka. Interpretacja zmian w poszczególnych kategoriach

Kyprolis (karfilzomib)

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

kosztowych, a także ogólnej strukturze zmian w wydatkach płatnika pozostaje podobna, co w wariancie z uwzględnieniem RSS.

8.2 Wariant minimalny

8.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Poniżej przedstawiono wyniki minimalnego wariantu analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

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

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wydatki inkrementalne
Rok 1			
Łącznie, w tym:			
Koszty lekowe schematu KdD			
w tym leku Kyprolis			
w tym daratumumab			
Pozostałe schematy, w tym:			
Kd			
DVd			
PVd			
Administracja			
Leczenie zdarzeń niepożądanych			
Diagnostyka i monitorowanie			
Dalsze linie leczenia			
Opieka terminalna			
Rok 2			
Całkowite koszty			
Koszty lekowe schematu KdD			
w tym leku Kyprolis			
w tym daratumumab			
Pozostałe schematy, w tym:			
Kd			
DVd			
PVd			

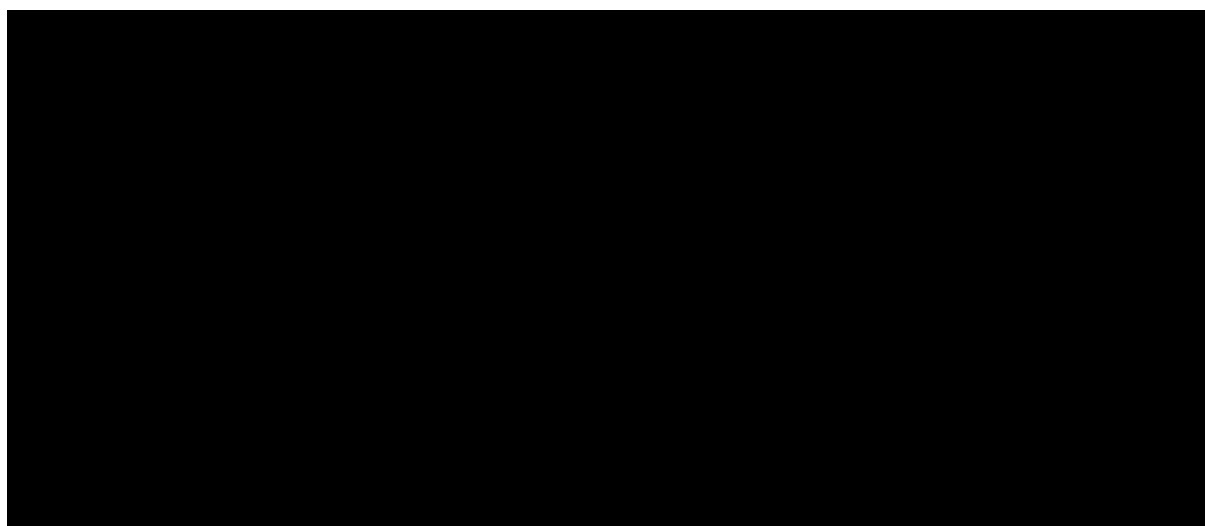
Kyprolis (karfilzomib)

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

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wydatki inkrementalne
Administracja	■	■	■
Leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Diagnostyka i monitorowanie	■	■	■
Dalsze linie leczenia	■	■	■
Opieka terminalna	■	■	■

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji schematu KdD, prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie rrMM w ramach wnioskowanego programu lekowego, w kolejnych dwóch latach ■ kolejno o ■ zł oraz ■ zł. Wyniki analizy w sposób graficzny obrazuje wykres poniżej.

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny z RSS.



Kolejna tabela przedstawia prognozy zużycia leku Kyprolis w ramach leczenia rrMM w scenariuszu nowym, tj. roczną liczbę pacjentów nowo włączanych do terapii schematem KdD, średniomiesięczną liczbę leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań leku Kyprolis w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 18. Prognoza zużycia leku Kyprolis w leczeniu rrMM w scenariuszu nowym (wariant minimalny).

Zużycie zasobów związanych ze schematem KdD	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączanych pacjentów	■	■
Liczba rocznych pacjentoterapii	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Kyprolis 10 mg	■	■

Kyprolis (karfilzomib)

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

Zużycie zasobów związanych ze schematem KdD	Rok 1	Rok 2
Liczba zrefundowanych opakowań Kyprolis 30 mg	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Kyprolis 60 mg	■	■

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Kyprolis w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu wynosi kolejno ■ i ■ (opakowanie 10 mg), ■ i ■ (opakowanie 30 mg) oraz ■ i ■ (opakowanie 60 mg).

8.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

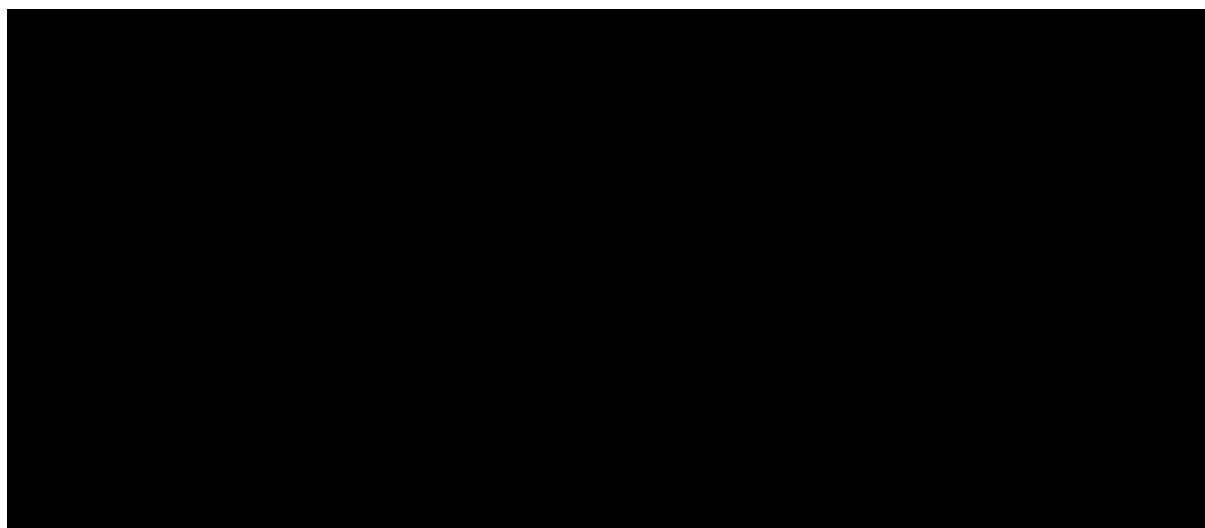
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant minimalny bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wydatki inkrementalne
Rok 1			
Łączeni, w tym:	■	■	■
Koszty lekowe schematu KdD	■	■	■
w tym leku Kyprolis	■	■	■
w tym daratumumab	■	■	■
Pozostałe schematy, w tym:	■	■	■
Kd	■	■	■
DVd	■	■	■
PVd	■	■	■
Administracja	■	■	■
Leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Diagnostyka i monitorowanie	■	■	■
Dalsze linie leczenia	■	■	■
Opieka terminalna	■	■	■
Rok 2			
Całkowite koszty	■	■	■
Koszty lekowe schematu KdD	■	■	■
w tym leku Kyprolis	■	■	■
w tym daratumumab	■	■	■

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wydatki inkrementalne
Pozostałe schematy, w tym:	████████	████████	████████
Kd	████████	████████	████████
DVd	████████	████████	████████
PVd	████████	████████	████████
Administracja	████████	████████	████████
Leczenie zdarzeń niepożądanych	████████	████████	████████
Diagnostyka i monitorowanie	████████	████████	████████
Dalsze linie leczenia	████████	████████	████████
Opieka terminalna	████████	████████	████████

Wyniki zobrazowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny bez RSS.



Wydatki płatnika publicznego ██████████ w pierwszych dwóch latach od refundacji schematu KdD w kolejnych latach analizy odpowiednio o ██████████ zł w Roku 1 oraz ██████████ zł w Roku 2 w wariantcie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka. Interpretacja zmian w poszczególnych kategoriach kosztowych, a także ogólnej strukturze zmian w wydatkach płatnika pozostaje podobna, co w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

8.3 Wariant maksymalny

8.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Poniżej przedstawiono wyniki maksymalnego wariantu analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

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

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wydatki inkrementalne
Rok 1			
Łączeni, w tym:			
Koszty lekowe schematu KdD			
w tym leku Kyprolis			
w tym daratumumab			
Pozostałe schematy, w tym:			
Kd			
DVd			
PVd			
Administracja			
Leczenie zdarzeń niepożądanych			
Diagnostyka i monitorowanie			
Dalsze linie leczenia			
Opieka terminalna			
Rok 2			
Całkowite koszty			
Koszty lekowe schematu KdD			
w tym leku Kyprolis			
w tym daratumumab			
Pozostałe schematy, w tym:			
Kd			
DVd			
PVd			
Administracja			
Leczenie zdarzeń niepożądanych			
Diagnostyka i monitorowanie			

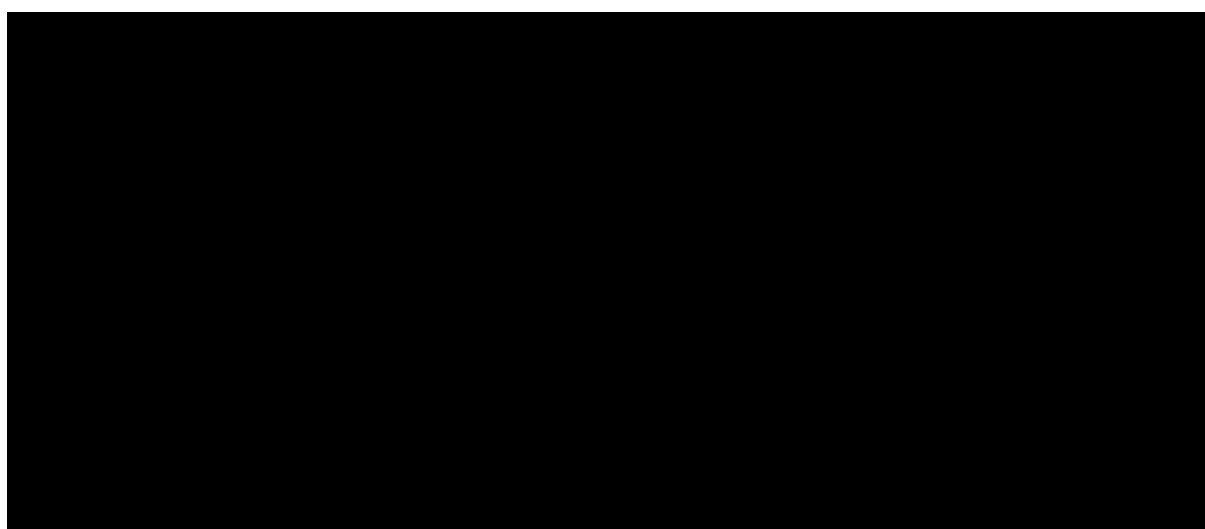
Kyprolis (karfilzomib)

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

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wydatki inkrementalne
Dalsze linie leczenia	████████	████████	████████
Opieka terminalna	████████	████████	████████

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji schematu KdD, prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie rrMM w ramach wnioskowanego programu lekowego, w kolejnych dwóch latach ██████ kolejno o ██████ zł oraz ██████ zł. Wyniki analizy w sposób graficzny obrazuje wykres poniżej.

Wykres 7. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny z RSS.



Kolejna tabela przedstawia prognozy zużycia leku Kyprolis w ramach leczenia rrMM w scenariuszu nowym, tj. roczną liczbę pacjentów nowo włączanych do terapii schematem KdD, średniomiesięczną liczbę leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań leku Kyprolis w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 21. Prognoza zużycia leku Kyprolis w leczeniu rrMM w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).

Zużycie zasobów związanych ze schematem KdD	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączanych pacjentów	██	██
Liczba rocznych pacjentoterapii	██	██
Liczba zrefundowanych opakowań Kyprolis 10 mg	████	████
Liczba zrefundowanych opakowań Kyprolis 30 mg	██	██

Zużycie zasobów związanych ze schematem KdD	Rok 1	Rok 2
Liczba zrefundowanych opakowań Kyprolis 60 mg	■	■

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Kyprolis w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu wynosi kolejno ■ i ■ (opakowanie 10 mg), ■ i ■ (opakowanie 30 mg) oraz ■ i ■ (opakowanie 60 mg).

8.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant maksymalny bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wydatki inkrementalne
Rok 1			
Łączeni, w tym:	■	■	■
Koszty lekowe schematu KdD	■	■	■
w tym leku Kyprolis	■	■	■
w tym daratumumab	■	■	■
Pozostałe schematy, w tym:	■	■	■
Kd	■	■	■
DVd	■	■	■
PVd	■	■	■
Administracja	■	■	■
Leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Diagnostyka i monitorowanie	■	■	■
Dalsze linie leczenia	■	■	■
Opieka terminalna	■	■	■
Rok 2			
Całkowite koszty	■	■	■
Koszty lekowe schematu KdD	■	■	■
w tym leku Kyprolis	■	■	■
w tym daratumumab	■	■	■
Pozostałe schematy, w tym:	■	■	■
Kd	■	■	■

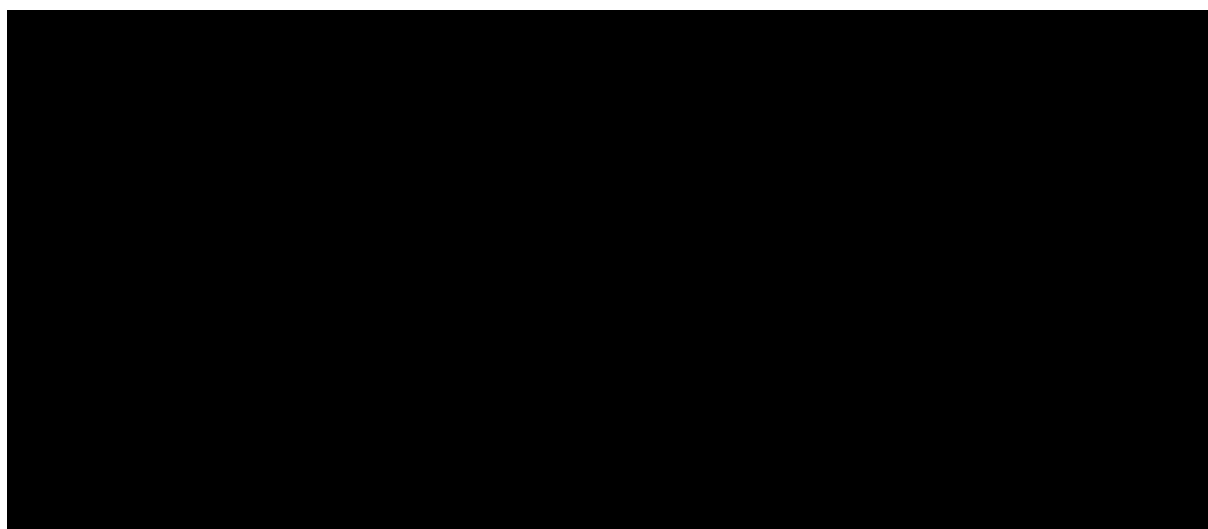
Kyprolis (karfilzomib)

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

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wydatki inkrementalne
DVd	████████	████████	████████
PVd	████████	████████	████████
Administracja	████████	████████	████████
Leczenie zdarzeń niepożądanych	████████	████████	████████
Diagnostyka i monitorowanie	████████	████████	████████
Dalsze linie leczenia	████████	████████	████████
Opieka terminalna	████████	████████	████████

Wyniki zobrazowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny bez RSS.



Wydatki płatnika publicznego ██████████ w pierwszych dwóch latach od refundacji schematu KdD w kolejnych latach analizy odpowiednio o ██████████ zł w Roku 1 oraz ██████████ zł w Roku 2 w wariantcie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka. Interpretacja zmian w poszczególnych kategoriach kosztowych, a także ogólnej strukturze zmian w wydatkach płatnika pozostaje podobna, co w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

8.4 Analiza wrażliwości

8.4.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli i na wykresie (Tabela 23, Wykres 9) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Kyprolis.

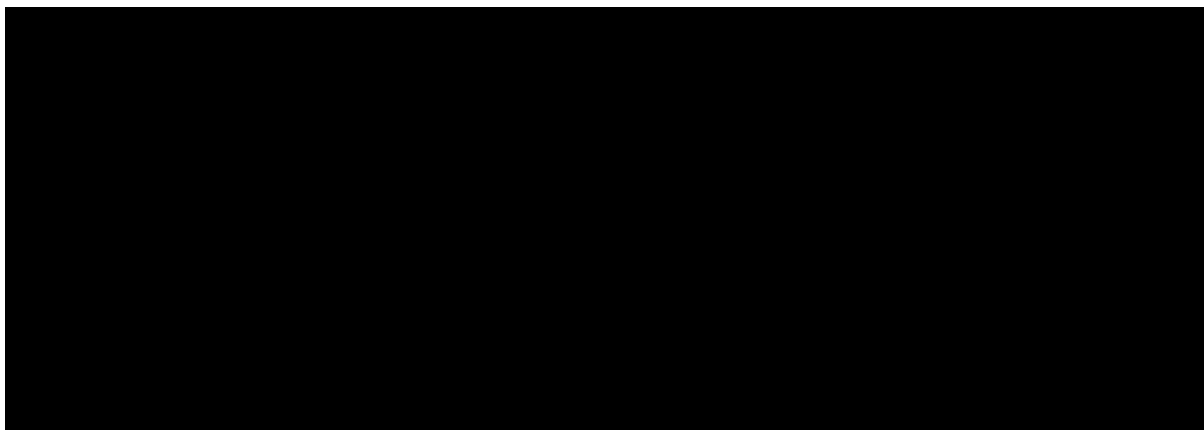
Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne płatnika [zł]		
Podstawowy		
AW 1: cena Kyprolis-10%		
AW 2: cena Kyprolis +10%		
AW 3: alternatywny udział Kd56		
AW 4: udziały schematów w kolejnych liniach leczenia		
AW 5: planowe dawki (RDI=100%)		
AW 6: uwzględnienie zużycia pełnych opakowań leków		
AW 7: wzrost udziałów KdD o 10%		
AW 8: spadek udziałów KdD o 10%		
AW 9: wzrost udziałów KdD o 30%		
AW 10: spadek udziałów KdD o 10%		
AW 11: zastępowanie jedynie schematu DVd		
AW 12: zastosowanie HR(PFS) Kd vs Vd niezmiennego w czasie		
AW 13: zastosowanie HR(OS) Kd vs Vd niezmiennego w czasie		
AW 14: zastosowanie HR(TTD) Kd vs Vd niezmiennego w czasie		
AW 15: oszacowanie czasu leczenia schematem Kd na podstawie krzywej PFS		
Wzrost wydatków płatnika na refundację produktu Kyprolis [zł]		
Podstawowy		
AW 1: cena Kyprolis-10%		
AW 2: cena Kyprolis +10%		
AW 3: alternatywny udział Kd56		
AW 4: udziały schematów w kolejnych liniach leczenia		
AW 5: planowe dawki (RDI=100%)		
AW 6: uwzględnienie zużycia pełnych opakowań leków		
AW 7: wzrost udziałów KdD o 10%		
AW 8: spadek udziałów KdD o 10%		
AW 9: wzrost udziałów KdD o 30%		
AW 10: spadek udziałów KdD o 10%		
AW 11: zastępowanie jedynie schematu DVd		
AW 12: zastosowanie HR(PFS) Kd vs Vd niezmiennego w czasie		
AW 13: zastosowanie HR(OS) Kd vs Vd niezmiennego w czasie		
AW 14: zastosowanie HR(TTD) Kd vs Vd niezmiennego w czasie		
AW 15: oszacowanie czasu leczenia schematem Kd na podstawie krzywej PFS		

Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.



Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji produktu Kyprolis wiązało się z [czarna klatka] z perspektywy płatnika, wynoszącymi [czarna klatka] do [czarna klatka] zł łącznie w dwuletnim horyzoncie czasowym.

8.4.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli i na wykresie (Tabela 24, Wykres 10) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Kyprolis.

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.

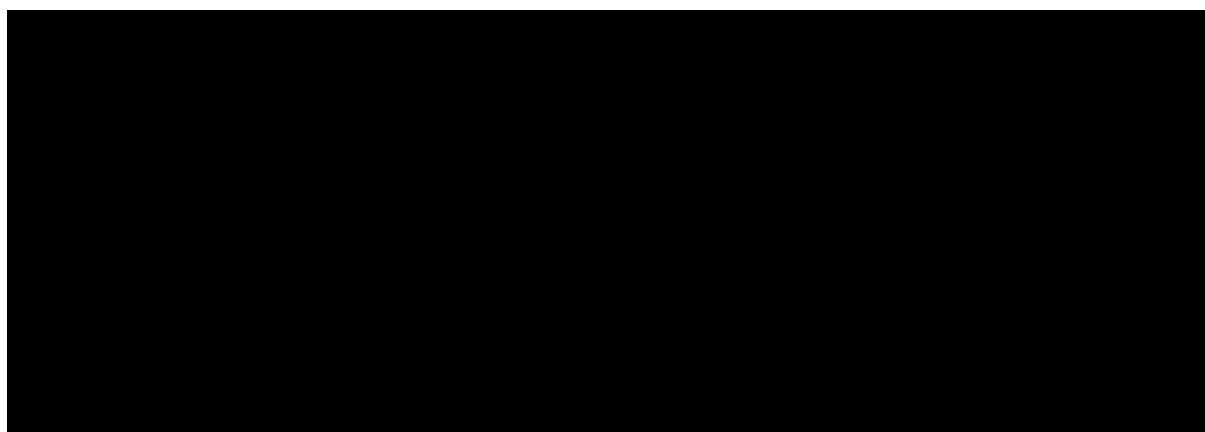
Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne płatnika [zł]		
Podstawowy	[czarna klatka]	[czarna klatka]
AW 1: cena Kyprolis-10%	[czarna klatka]	[czarna klatka]
AW 2: cena Kyprolis +10%	[czarna klatka]	[czarna klatka]
AW 3: alternatywny udział Kd56	[czarna klatka]	[czarna klatka]
AW 4: udziały schematów w kolejnych liniach leczenia	[czarna klatka]	[czarna klatka]
AW 5: planowe dawki (RDI=100%)	[czarna klatka]	[czarna klatka]
AW 6: uwzględnienie zużycia pełnych opakowań leków	[czarna klatka]	[czarna klatka]
AW 7: wzrost udziałów KdD o 10%	[czarna klatka]	[czarna klatka]
AW 8: spadek udziałów KdD o 10%	[czarna klatka]	[czarna klatka]
AW 9: wzrost udziałów KdD o 30%	[czarna klatka]	[czarna klatka]
AW 10: spadek udziałów KdD o 10%	[czarna klatka]	[czarna klatka]
AW 11: zastępowanie jedynie schematu DVd	[czarna klatka]	[czarna klatka]
AW 12: zastosowanie HR(PFS) Kd vs Vd niezmiennego w czasie	[czarna klatka]	[czarna klatka]
AW 13: zastosowanie HR(OS) Kd vs Vd niezmiennego w czasie	[czarna klatka]	[czarna klatka]

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
AW 14: zastosowanie HR(TTD) Kd vs Vd niezmiennego w czasie		
AW 15: oszacowanie czasu leczenia schematem Kd na podstawie krzywej PFS		
Wzrost wydatków płatnika na refundację produktu Kyprolis [zł]		
Podstawowy		
AW 1: cena Kyprolis -10%		
AW 2: cena Kyprolis +10%		
AW 3: alternatywny udział Kd56		
AW 4: udziały schematów w kolejnych liniach leczenia		
AW 5: planowe dawki (RDI=100%)		
AW 6: uwzględnienie zużycia pełnych opakowań leków		
AW 7: wzrost udziałów KdD o 10%		
AW 8: spadek udziałów KdD o 10%		
AW 9: wzrost udziałów KdD o 30%		
AW 10: spadek udziałów KdD o 10%		
AW 11: zastępowanie jedynie schematu DVd		
AW 12: zastosowanie HR(PFS) Kd vs Vd niezmiennego w czasie		
AW 13: zastosowanie HR(OS) Kd vs Vd niezmiennego w czasie		
AW 14: zastosowanie HR(TTD) Kd vs Vd niezmiennego w czasie		
AW 15: oszacowanie czasu leczenia schematem Kd na podstawie krzywej PFS		

Wykres 10. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.



Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji produktu Kyprolis wiązało [redacted] z perspektywy płatnika, wynoszącymi od [redacted] do [redacted] zł łącznie w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Kyprolis (karfilzomib)

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

9 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania karfilzomibu (Kyprolis) w ramach proponowanego programu lekowego leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego **nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami związanymi** np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady zdefiniowane w opisie programu (Załącznik 13.2).

Karfilzomib jest już obecnie refundowany w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego na etapie choroby zaawansowanej (MZ 20/02/2023), dzięki czemu część lekarzy oraz personelu medycznego ma już doświadczenie z jego stosowaniem, co powinno ułatwić wdrożenie terapii schematem KdD po ewentualnym rozszerzeniu wskazań refundacji.

W związku z tym wnioskowana interwencja polega na dołączeniu daratumumabu do już obecnie stosowanego w leczeniu rMM schematu Kd. Refundacja karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem nie powinna istotnie zwiększyć liczby świadczeń zdrowotnych wykorzystywanych przez pojedynczego pacjenta w ramach rozważanej terapii. Przedłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego doprowadzi do zmniejszenia obciążenia systemu ochrony zdrowia w zakresie choroby zaawansowanej, a także opieki końca życia.

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

10 Aspekty etyczne i społeczne

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

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

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 25).

Tabela 25. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Kyprolis.

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

11 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego jaki miałyby pozytywna decyzja dotycząca refundacji leku Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem w ramach wnioskowanego programu lekowego. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący czas trwania wnioskowanej decyzji refundacyjnej. Prognozę wydatków płatnika na terapię szpiczaka plazmocytozowego przeprowadzono w dwóch odrębnych scenariuszach, jednym

Kyprolis (karfilzomib)

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

stanowiącym przedłużenie obecnego stanu refundacyjnego oraz drugim zakładającym refundację karfilzomibu we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do MZ 20/02/2023) w drugiej, trzeciej lub czwartej linii leczenia (analogicznie do schematu KdD) dostępne jest leczenie schematami PVd, DVd, DRd, Kd, KRd, Pd oraz EloPd. W związku z dostępnością w programie innych schematów w tym samym wskazaniu zakłada się, że wprowadzenie refundacji schematu KdD nie spowoduje zmiany łącznej liczby pacjentów leczonych z powodu rrMM w stosunku do scenariusza bez schematu KdD we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów na szpiczaka plazmocytoowego (ICD: C90) w 2019 roku w Polsce chorowało 1 713 pacjentów (KRN 2022). Liczba ta jest jednak z dużym prawdopodobieństwem niedoszacowana, na co wskazują m.in. dane Narodowego Funduszu Zdrowia, zgodnie z którymi w 2016 rok odnotowano 2 582 nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego (NFZ 2019). Na podstawie danych KRN można również wyznaczyć tempo wzrostu zachorowań, które wynosi w przybliżeniu 3,46% rocznie. [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z proponowanym programem lekowym do leczenia schematem KdD kwalifikowani będą pacjenci, u których nie wystąpiła progresja w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzomibem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia. [REDACTED]

W konsekwencji, w wyniku wydania pozytywnej opinii o refundacji schematu KdD w leczeniu rrMM w pierwszym roku od rozpoczęcia refundacji schematu KdD wydatki płatnika publicznego [REDACTED] zł, natomiast w drugim roku [REDACTED] zł. Wyniki wariantów skrajnych i analizy wrażliwości potwierdziły stabilność otrzymanych wyników.

Oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilości zużywanych w trakcie leczenia zasobów (leków, świadczeń opieki zdrowotnej) oparto na wartościach wyznaczonych w ramach przeprowadzonej równoległej analizy ekonomicznej (AE *Kyprolis 2023*), co zapewnia spójność pomiędzy przeprowadzonymi analizami wpływu na budżet i ekonomiczną. W ramach analizy kosztów uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztowe, w tym także koszty ponoszone przez płatnika po progresji choroby – koszty

kolejnych linii leczenia oraz opieki końca życia. Kompleksowe podejście do oszacowania wydatków płatnika pozwoliło na pełną analizę konsekwencji refundacji leku Kyprolis we wnioskowanym wskazaniu dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet należy przez wszystkim zwrócić uwagę na ograniczenia modelu ekonomicznego zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej *AE Kyprolis 2023*, ponieważ odnoszą się one również do modelu wpływu na budżet, co jest konsekwencją bezpośredniego wykorzystania wyników analizy ekonomicznej w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego. Pewnym ograniczeniem jest również wykorzystanie danych od jednego ankietowanego eksperta, jednakże należy zaznaczyć, że przyjęte prognozy wydają się być realne w stosunku do stanu faktycznego.

12 Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją schematu KdD we wskazaniu leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego wydatki płatnika publicznego ██████ w stosunku do stanu istniejącego ██████ zł i ██████ zł w dwóch kolejnych latach refundacji (w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS), w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (01.2024-12.2025). Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych scenariuszy z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją schematu KdD we wnioskowanej populacji wiąże się ze wzrostem wydatków dla budżetu refundacyjnego NFZ.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji produktu Kyprolis w terapii skojarzonej z daratumumabem i deksametazonem we wnioskowanym wskazaniu nie będzie wymagać dodatkowych nakładów związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych czy też zmian zasad diagnostyki.

Wnioskowane objęcie refundacją Kyprolisu w ramach schematu KdD w programie leczenia szpiczaka plazmocytoowego pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach 2-4 linii leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, a biorąc pod uwagę wyższą skuteczność schematu KdD nad komparatorami, przyczyni się do uzyskania w populacji docelowej dodatkowych korzyści zdrowotnych mierzonych w zyskanych latach życia skorygowanego o jakość.

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

13.2 Proponowany program lekowy

Tabela 26. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) karfilzomibem w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem”

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego z wykorzystaniem skojarzonego leczenia karfilzomibem 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>	<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>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>

Kyprolis (karfilzomib)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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 przebyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy; 6) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym; 7) Nadwrażliwość na daratumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą 8) Progresa choroby w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzomibem jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia	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. Deksametazon należy podać w czasie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu 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. Zmiana dawkowania powinna być prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	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. 2. Monitorowanie leczenia Przed każdym cyklem leczenia: <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi ze wzorem odsetkowym; 2) test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego; 3) raz w miesiącu należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi 4) Badania biochemiczne: AST, ALT, bilirubina, kreatynina i klirens kreatyniny Ocena skuteczności: 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)
1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia	UWAGA: Dawkowanie karfilzomibu może być przerywane lub zmniejszane w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
	<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>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. 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.

13.3 [Redacted]

13.3.1 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

13.3.2 [Redacted]

[Redacted]

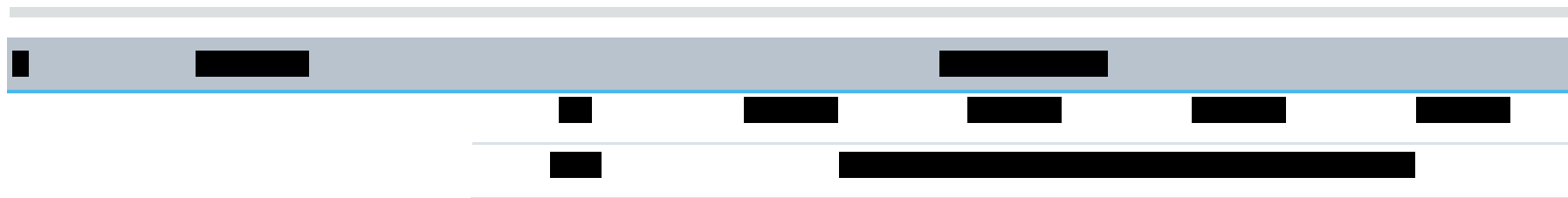
[Redacted]

[Redacted]

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

Kyprolis (karfilzomib)

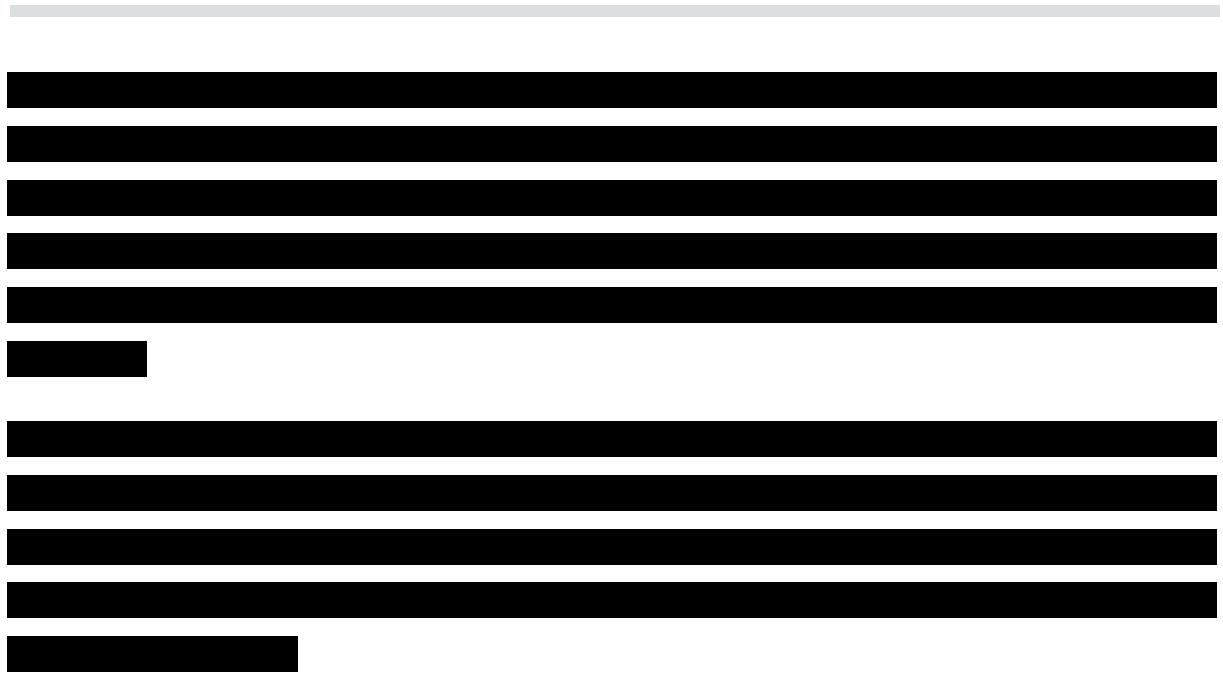
w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem
w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego



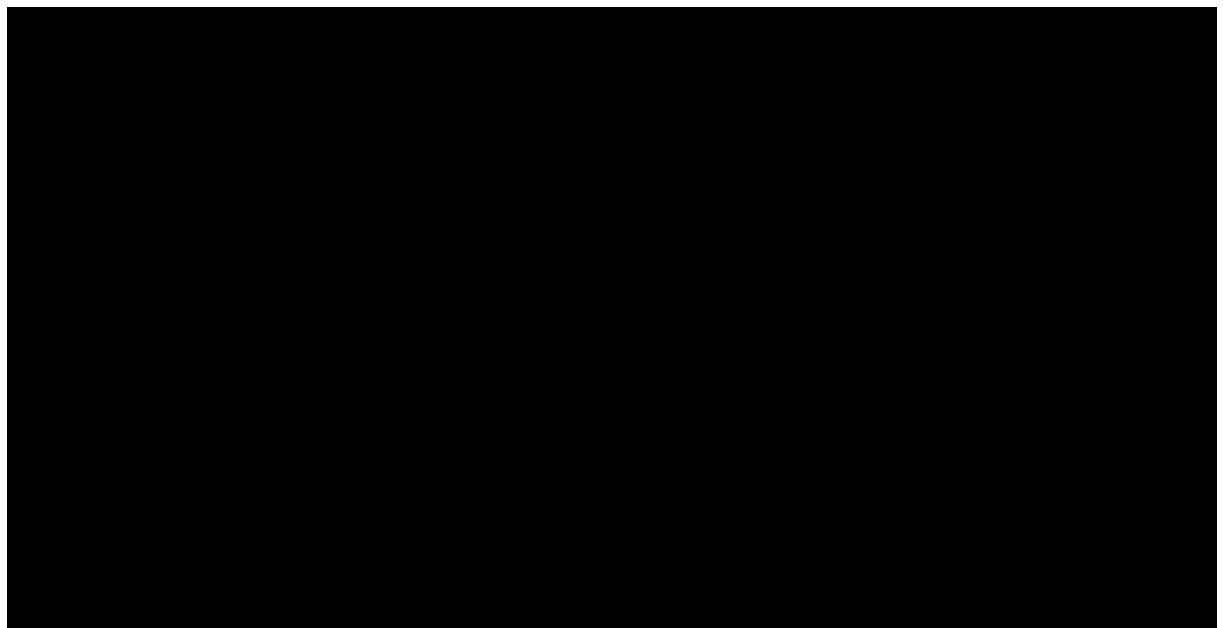
Kyprolis (karfilzomib)

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

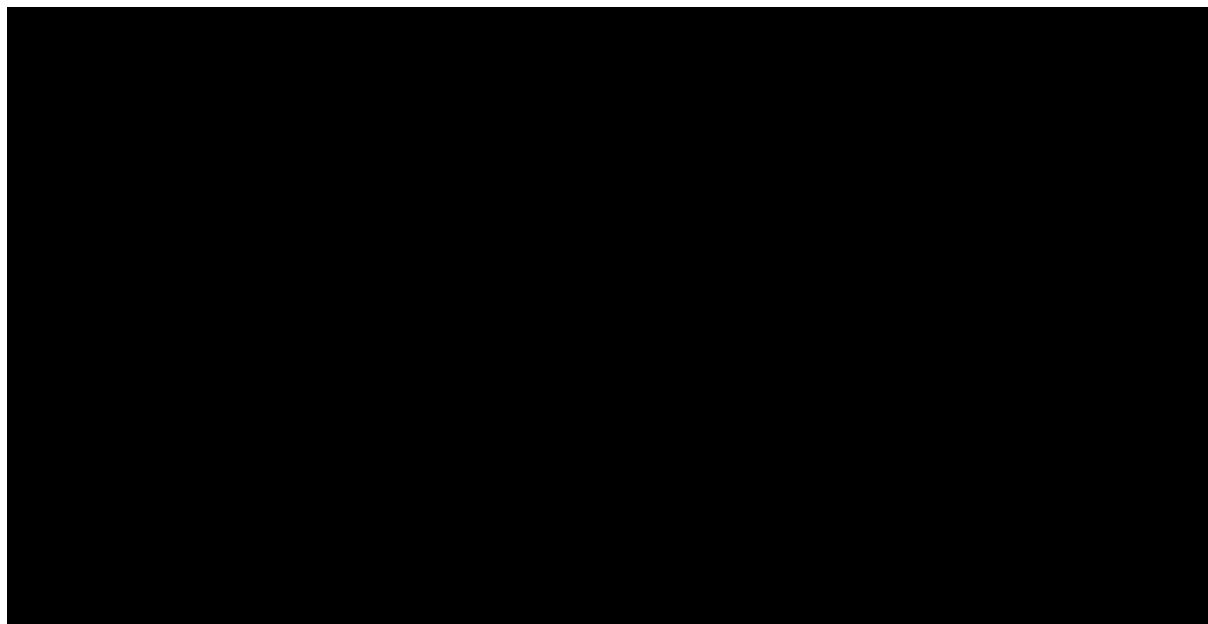




Wykres 11. [Redacted]



Wykres 12.

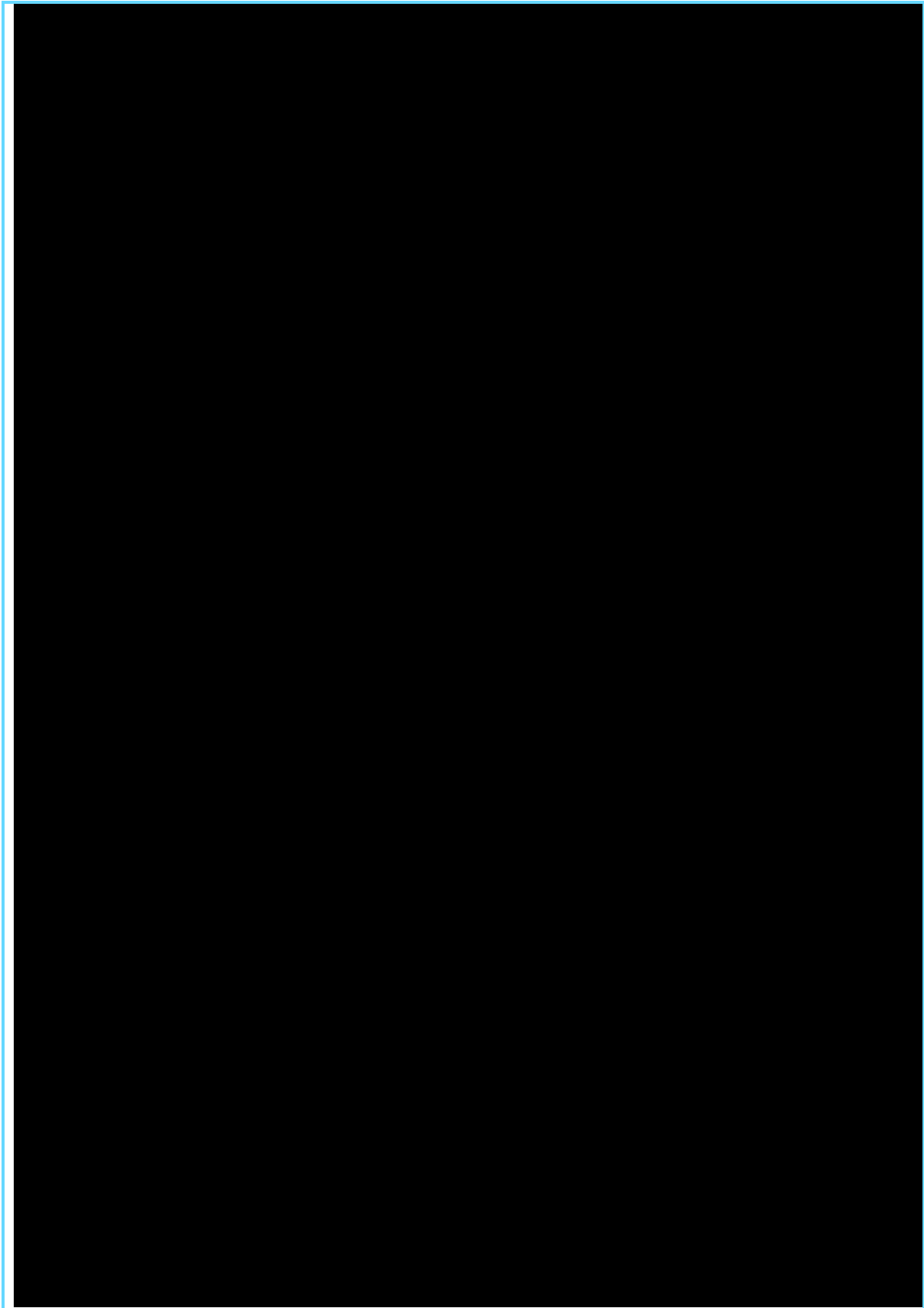


13.3.3

Kyprolis (karfilzomib)

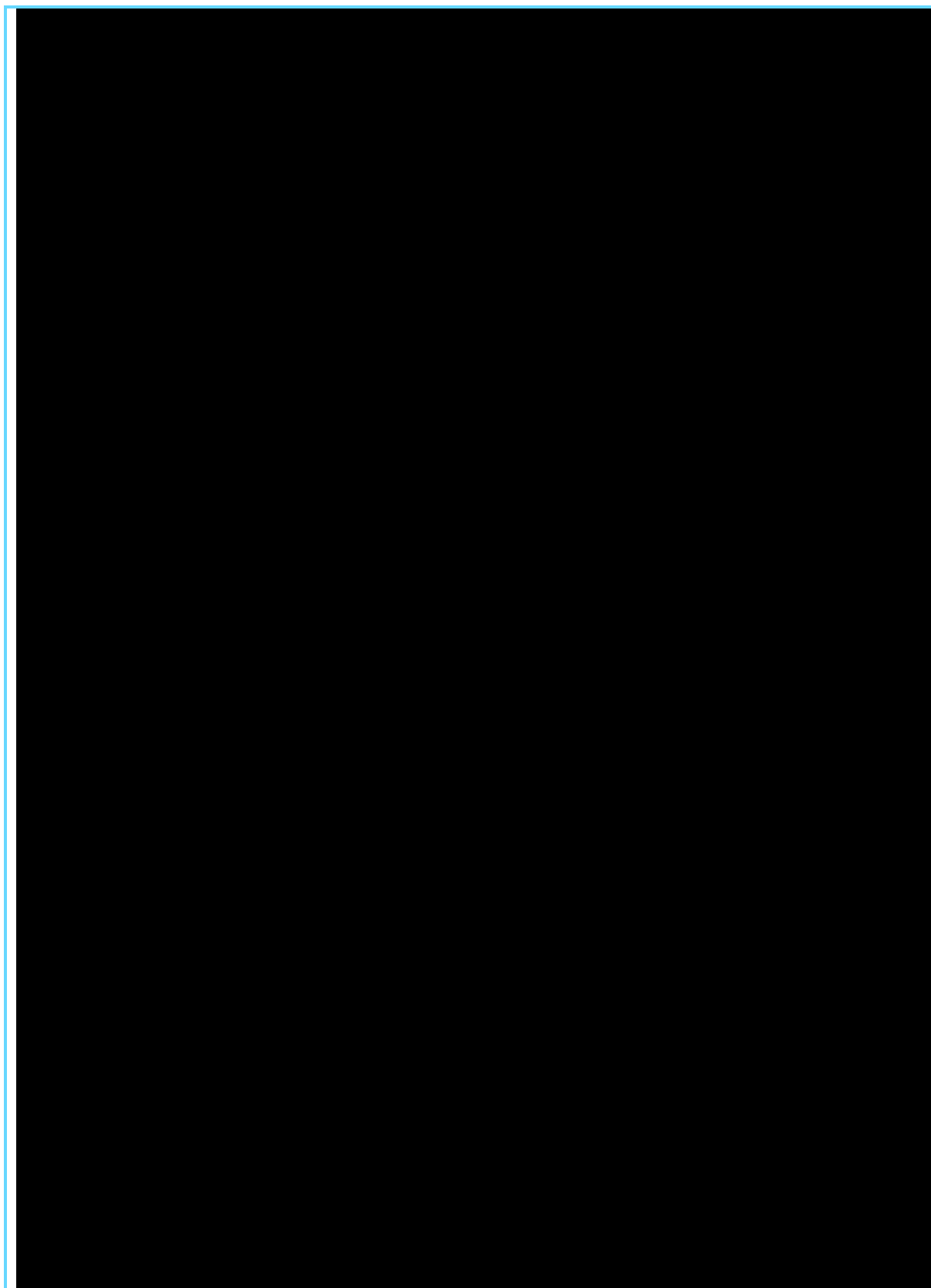
w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem
w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego

Wykres 13. [REDACTED]



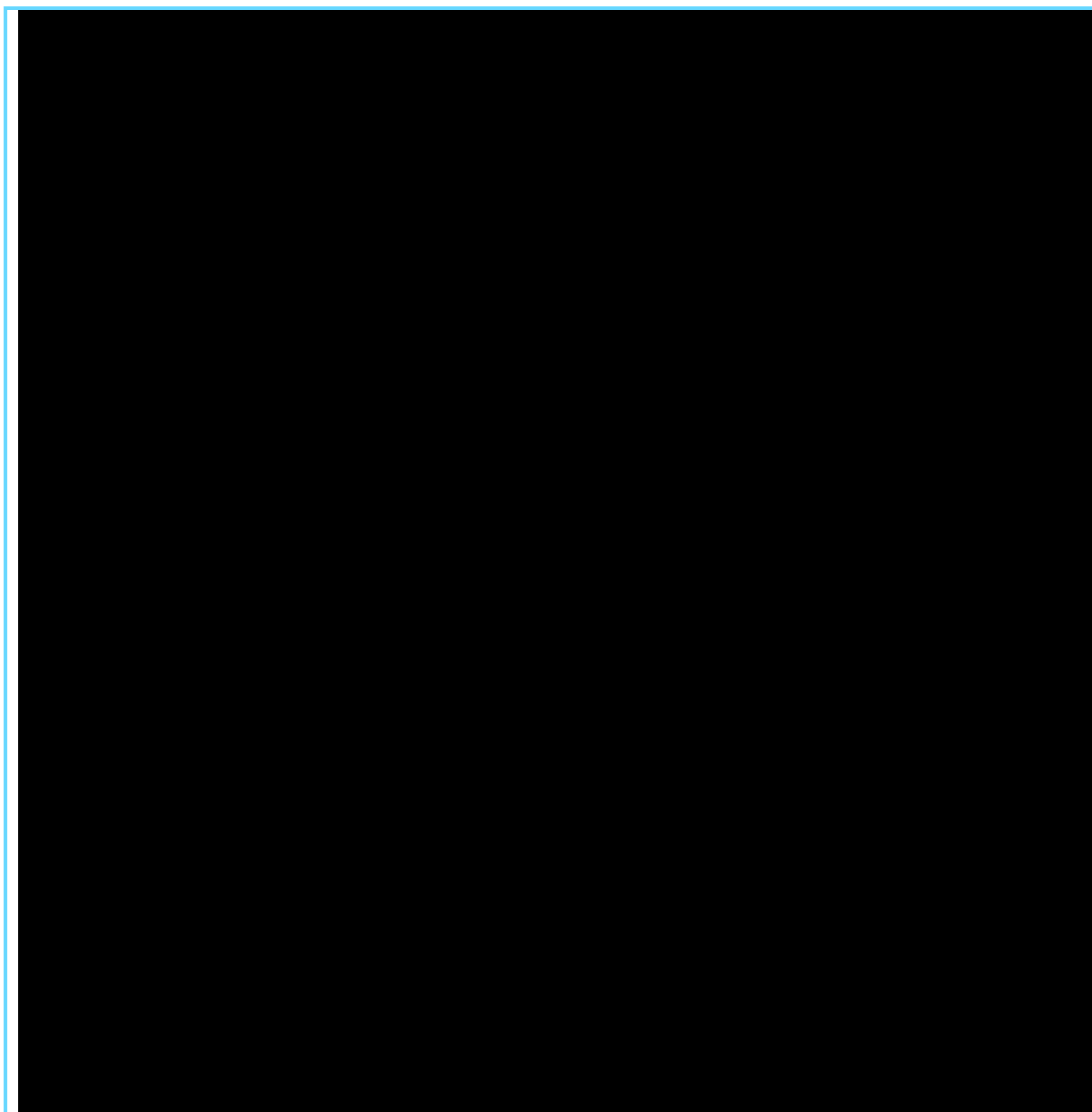
Kyprolis (karfilzomib)

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



Kyprolis (karfilzomib)

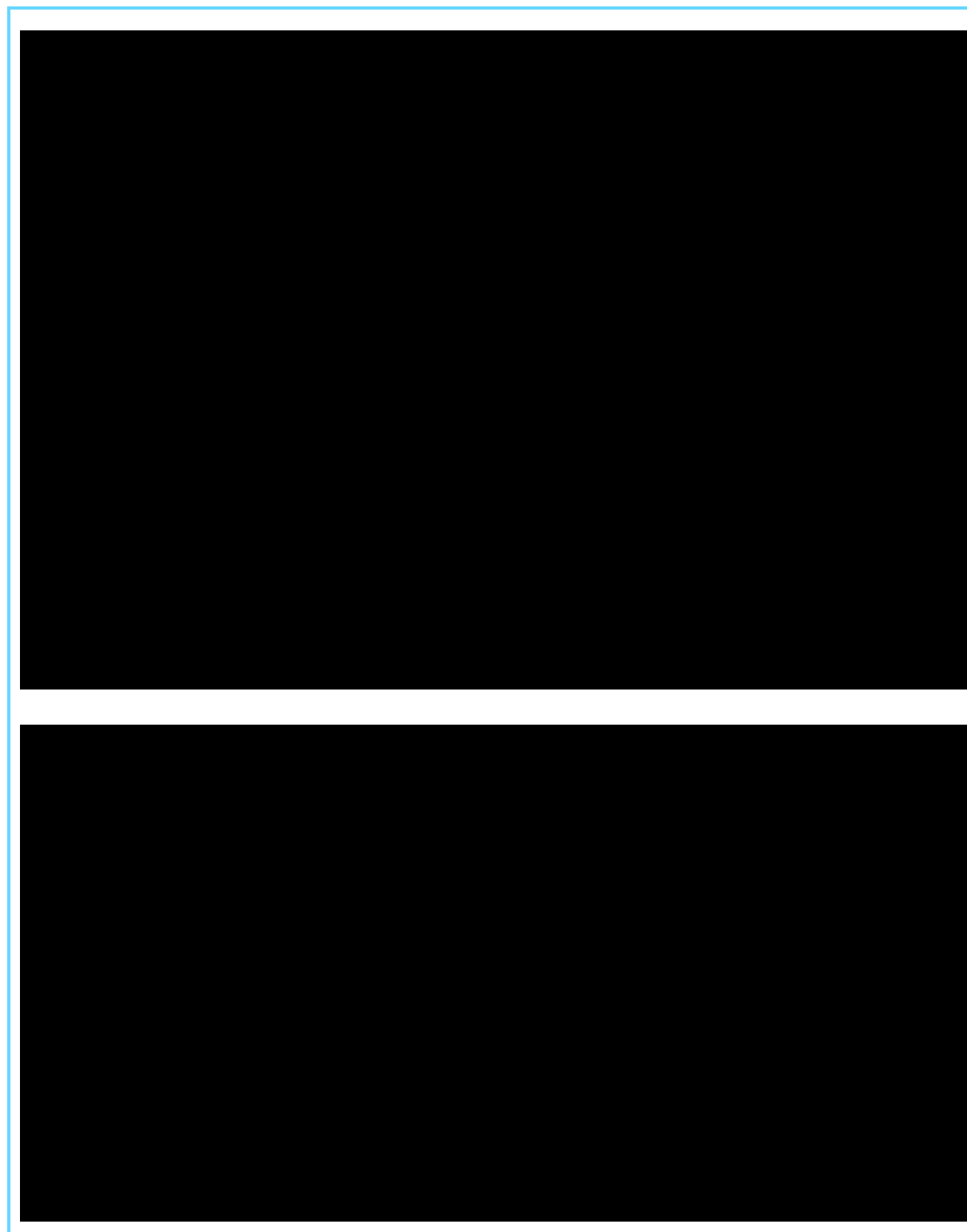
w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem
w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego



Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 14. [REDACTED]



Kyprolis (karfilzomib)

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

13.4 Wektory kosztowe

Tabela 28. Wektory kosztowe wykorzystywane w analizie – dane dla schematu KdD, z uwzględnieniem RSS.

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją							Stan po progresji				
	koszt karfilzomibu (K)	koszt daratumumabu (D)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji K	koszt administracji D	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia	
1	██████	54 473 zł	85 zł	401 zł	137 zł	0 zł	112 zł	264 zł	0 zł	0 zł	670 zł	
2	██████	52 591 zł	81 zł	385 zł	132 zł	0 zł	108 zł	255 zł	0 zł	0 zł	403 zł	
3	██████	25 241 zł	77 zł	365 zł	0 zł	0 zł	105 zł	246 zł	0 zł	0 zł	383 zł	
4	██████	23 871 zł	72 zł	340 zł	0 zł	0 zł	101 zł	238 zł	0 zł	0 zł	367 zł	
5	██████	22 262 zł	66 zł	312 zł	0 zł	0 zł	97 zł	239 zł	0 zł	0 zł	302 zł	
6	██████	20 513 zł	60 zł	282 zł	0 zł	0 zł	91 zł	266 zł	0 zł	0 zł	242 zł	
7	██████	9 339 zł	53 zł	252 zł	0 zł	0 zł	85 zł	290 zł	0 zł	0 zł	235 zł	
8	██████	8 402 zł	47 zł	221 zł	0 zł	0 zł	81 zł	304 zł	0 zł	0 zł	229 zł	
9	██████	7 471 zł	40 zł	191 zł	0 zł	0 zł	77 zł	318 zł	12 zł	3 zł	230 zł	
10	██████	6 565 zł	26 zł	163 zł	0 zł	0 zł	74 zł	320 zł	44 zł	10 zł	244 zł	
11	██████	5 702 zł	22 zł	137 zł	0 zł	0 zł	72 zł	319 zł	63 zł	15 zł	251 zł	
12	██████	4 896 zł	18 zł	114 zł	0 zł	0 zł	70 zł	316 zł	69 zł	16 zł	216 zł	
13	██████	4 157 zł	15 zł	93 zł	0 zł	0 zł	67 zł	317 zł	81 zł	19 zł	187 zł	
14	██████	3 494 zł	12 zł	75 zł	0 zł	0 zł	65 zł	318 zł	100 zł	24 zł	196 zł	
15	██████	2 909 zł	9 zł	60 zł	0 zł	0 zł	63 zł	212 zł	117 zł	28 zł	204 zł	
16	██████	2 403 zł	7 zł	47 zł	0 zł	0 zł	61 zł	207 zł	140 zł	33 zł	217 zł	
17	██████	1 972 zł	6 zł	37 zł	0 zł	0 zł	60 zł	204 zł	169 zł	40 zł	233 zł	

Kyprolis (karfilzomib)

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

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją							Stan po progresji			
	koszt karfilzomibu (K)	koszt daratumumabu (D)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji K	koszt administracji D	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia
18	██████	1 611 zł	5 zł	29 zł	0 zł	0 zł	58 zł	209 zł	196 zł	46 zł	247 zł
19	██████	1 313 zł	4 zł	22 zł	0 zł	0 zł	55 zł	223 zł	221 zł	52 zł	261 zł
20	██████	1 068 zł	3 zł	17 zł	0 zł	0 zł	53 zł	229 zł	244 zł	58 zł	273 zł
21	██████	871 zł	2 zł	13 zł	0 zł	0 zł	52 zł	227 zł	265 zł	63 zł	284 zł
22	██████	713 zł	2 zł	11 zł	0 zł	0 zł	50 zł	231 zł	285 zł	67 zł	295 zł
23	██████	589 zł	1 zł	8 zł	0 zł	0 zł	48 zł	234 zł	303 zł	72 zł	304 zł
24	██████	492 zł	1 zł	7 zł	0 zł	0 zł	47 zł	231 zł	320 zł	76 zł	313 zł
25	██████	417 zł	1 zł	5 zł	0 zł	0 zł	46 zł	225 zł	335 zł	79 zł	321 zł
26	██████	358 zł	1 zł	4 zł	0 zł	0 zł	45 zł	225 zł	350 zł	83 zł	328 zł

Tabela 29. Wektory kosztowe wykorzystywane w analizie – dane dla schematu KdD, bez uwzględnienia RSS.

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją							Stan po progresji			
	koszt karfilzomibu (K)	koszt daratumumabu (D)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji K	koszt administracji D	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia
1	██████	54 473 zł	85 zł	401 zł	137 zł	0 zł	112 zł	264 zł	0 zł	0 zł	670 zł
2	██████	52 591 zł	81 zł	385 zł	132 zł	0 zł	108 zł	255 zł	0 zł	0 zł	403 zł
3	██████	25 241 zł	77 zł	365 zł	0 zł	0 zł	105 zł	246 zł	0 zł	0 zł	383 zł
4	██████	23 871 zł	72 zł	340 zł	0 zł	0 zł	101 zł	238 zł	0 zł	0 zł	367 zł
5	██████	22 262 zł	66 zł	312 zł	0 zł	0 zł	97 zł	239 zł	0 zł	0 zł	302 zł

Kyprolis (karfilzomib)

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

Cykl 4-tygodniowy	koszt karfilzomibu (K)	Stan przed progresją					Stan po progresji				
		koszt daratumumabu (D)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji K	koszt administracji D	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia
6	██████	20 513 zł	60 zł	282 zł	0 zł	0 zł	91 zł	266 zł	0 zł	0 zł	242 zł
7	██████	9 339 zł	53 zł	252 zł	0 zł	0 zł	85 zł	290 zł	0 zł	0 zł	235 zł
8	██████	8 402 zł	47 zł	221 zł	0 zł	0 zł	81 zł	304 zł	0 zł	0 zł	229 zł
9	██████	7 471 zł	40 zł	191 zł	0 zł	0 zł	77 zł	318 zł	12 zł	3 zł	230 zł
10	██████	6 565 zł	26 zł	163 zł	0 zł	0 zł	74 zł	320 zł	44 zł	10 zł	244 zł
11	██████	5 702 zł	22 zł	137 zł	0 zł	0 zł	72 zł	319 zł	63 zł	15 zł	251 zł
12	██████	4 896 zł	18 zł	114 zł	0 zł	0 zł	70 zł	316 zł	69 zł	16 zł	216 zł
13	██████	4 157 zł	15 zł	93 zł	0 zł	0 zł	67 zł	317 zł	81 zł	19 zł	187 zł
14	██████	3 494 zł	12 zł	75 zł	0 zł	0 zł	65 zł	318 zł	100 zł	24 zł	196 zł
15	██████	2 909 zł	9 zł	60 zł	0 zł	0 zł	63 zł	212 zł	117 zł	28 zł	204 zł
16	██████	2 403 zł	7 zł	47 zł	0 zł	0 zł	61 zł	207 zł	140 zł	33 zł	217 zł
17	██████	1 972 zł	6 zł	37 zł	0 zł	0 zł	60 zł	204 zł	169 zł	40 zł	233 zł
18	██████	1 611 zł	5 zł	29 zł	0 zł	0 zł	58 zł	209 zł	196 zł	46 zł	247 zł
19	██████	1 313 zł	4 zł	22 zł	0 zł	0 zł	55 zł	223 zł	221 zł	52 zł	261 zł
20	██████	1 068 zł	3 zł	17 zł	0 zł	0 zł	53 zł	229 zł	244 zł	58 zł	273 zł
21	██████	871 zł	2 zł	13 zł	0 zł	0 zł	52 zł	227 zł	265 zł	63 zł	284 zł
22	██████	713 zł	2 zł	11 zł	0 zł	0 zł	50 zł	231 zł	285 zł	67 zł	295 zł
23	██████	589 zł	1 zł	8 zł	0 zł	0 zł	48 zł	234 zł	303 zł	72 zł	304 zł
24	██████	492 zł	1 zł	7 zł	0 zł	0 zł	47 zł	231 zł	320 zł	76 zł	313 zł

Kyprolis (karfilzomib)

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

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją							Stan po progresji			
	koszt karfilzomibu (K)	koszt daratumumabu (D)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji K	koszt administracji D	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia
25	■	417 zł	1 zł	5 zł	0 zł	0 zł	46 zł	225 zł	335 zł	79 zł	321 zł
26	■	358 zł	1 zł	4 zł	0 zł	0 zł	45 zł	225 zł	350 zł	83 zł	328 zł

Tabela 30. Wektory kosztowe wykorzystywane w analizie – dane dla schematu Kd.

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją					Stan po progresji				
	koszt karfilzomibu(K)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji K	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia	
1	■	89	399	0	137	278	0	0	681	
2	■	84	378	0	127	306	0	0	411	
3	■	78	351	0	118	340	0	0	389	
4	■	71	320	0	108	368	21	3	377	
5	■	64	286	0	100	389	61	8	324	
6	■	56	250	0	93	406	128	17	284	
7	■	48	214	0	86	418	218	28	310	
8	■	40	180	0	80	426	314	41	337	
9	■	33	148	0	74	431	438	57	371	
10	■	20	120	0	70	433	584	75	409	
11	■	16	95	0	65	433	723	93	444	
12	■	12	74	0	61	431	856	111	475	

Kyprolis (karfilzomib)

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

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją					Stan po progresji			
	koszt karfilzomibu(K)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji K	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia
13	■	9	56	0	58	428	977	126	504
14	■	7	42	0	54	423	1 077	139	529
15	■	5	31	0	51	349	1 167	151	552
16	■	4	23	0	49	346	1 248	161	572
17	■	3	16	0	46	343	1 321	171	590
18	■	2	12	0	44	338	1 387	179	606
19	■	1	8	0	42	333	1 446	187	620
20	■	1	6	0	40	328	1 498	194	632
21	■	1	4	0	38	322	1 544	200	642
22	■	1	3	0	36	316	1 585	205	651
23	■	0	2	0	35		1 621	210	658
24	■	0	2	0	33		1 652	214	664
25	■	0	1	0	32		1 679	217	669
26	■	0	1	0	31		1 612	208	676

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 31. Wektory kosztowe wykorzystywane w analizie – dane dla schematu DVd.

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją						Stan po progresji				
	koszt daratumumabu (D)	koszt bortezomibu (V)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji D	koszt administracji V	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia
1	58 601 zł	339 zł	142 zł	577 zł	385 zł	0 zł	253 zł	269 zł	0 zł	0 zł	459 zł
2	56 853 zł	330 zł	138 zł	560 zł	373 zł	0 zł	245 zł	269 zł	0 zł	0 zł	281 zł
3	27 286 zł	317 zł	132 zł	269 zł	493 zł	0 zł	237 zł	269 zł	0 zł	0 zł	269 zł
4	17 204 zł	299 zł	125 zł	169 zł	508 zł	0 zł	229 zł	268 zł	5 zł	1 zł	265 zł
5	16 079 zł	280 zł	117 zł	158 zł	475 zł	0 zł	222 zł	268 zł	17 zł	4 zł	317 zł
6	14 853 zł	258 zł	108 zł	146 zł	439 zł	0 zł	209 zł	267 zł	33 zł	8 zł	383 zł
7	10 172 zł	0 zł	0 zł	100 zł	0 zł	0 zł	193 zł	265 zł	57 zł	14 zł	411 zł
8	9 183 zł	0 zł	0 zł	90 zł	0 zł	0 zł	180 zł	263 zł	83 zł	20 zł	427 zł
9	8 195 zł	0 zł	0 zł	81 zł	0 zł	0 zł	169 zł	260 zł	167 zł	40 zł	469 zł
10	7 231 zł	0 zł	0 zł	71 zł	0 zł	0 zł	159 zł	257 zł	304 zł	73 zł	543 zł
11	6 308 zł	0 zł	0 zł	62 zł	0 zł	0 zł	150 zł	253 zł	411 zł	98 zł	595 zł
12	5 442 zł	0 zł	0 zł	54 zł	0 zł	0 zł	142 zł	249 zł	489 zł	117 zł	581 zł
13	4 645 zł	0 zł	0 zł	46 zł	0 zł	0 zł	134 zł	245 zł	563 zł	134 zł	573 zł
14	3 925 zł	0 zł	0 zł	39 zł	0 zł	0 zł	126 zł	241 zł	633 zł	151 zł	616 zł
15	3 287 zł	0 zł	0 zł	32 zł	0 zł	0 zł	119 zł	149 zł	700 zł	167 zł	654 zł
16	2 731 zł	0 zł	0 zł	27 zł	0 zł	0 zł	113 zł	149 zł	771 zł	184 zł	694 zł
17	2 256 zł	0 zł	0 zł	22 zł	0 zł	0 zł	107 zł	149 zł	846 zł	202 zł	735 zł
18	1 855 zł	0 zł	0 zł	18 zł	0 zł	0 zł	101 zł	149 zł	916 zł	219 zł	771 zł
19	1 521 zł	0 zł	0 zł	15 zł	0 zł	0 zł	96 zł	148 zł	981 zł	234 zł	803 zł

Kyprolis (karfilzomib)

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

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją							Stan po progresji				
	koszt daratumumabu (D)	koszt bortezomibu (V)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji D	koszt administracji V	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia	
20	1 246 zł	0 zł	0 zł	12 zł	0 zł	0 zł	91 zł	147 zł	1 038 zł	248 zł	831 zł	
21	1 022 zł	0 zł	0 zł	10 zł	0 zł	0 zł	86 zł	146 zł	1 085 zł	259 zł	857 zł	
22	843 zł	0 zł	0 zł	8 zł	0 zł	0 zł	82 zł	144 zł	1 125 zł	269 zł	880 zł	
23	700 zł	0 zł	0 zł	7 zł	0 zł	0 zł	78 zł	143 zł	1 153 zł	275 zł	900 zł	
24	588 zł	0 zł	0 zł	6 zł	0 zł	0 zł	74 zł	141 zł	1 177 zł	281 zł	919 zł	
25	501 zł	0 zł	0 zł	5 zł	0 zł	0 zł	71 zł	139 zł	1 143 zł	273 zł	938 zł	
26	433 zł	0 zł	0 zł	4 zł	0 zł	0 zł	67 zł	137 zł	1 056 zł	252 zł	960 zł	

Tabela 32. Wektory kosztowe wykorzystywane w analizie – dane dla schematu PVd.

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją							Stan po progresji				
	koszt pomalidomidu (P)	koszt bortezomibu (V)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji K	koszt administracji R	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia	
1	13 502 zł	311 zł	115 zł	0 zł	3 431 zł	0 zł	508 zł	270 zł	0 zł	0 zł	738 zł	
2	12 916 zł	298 zł	110 zł	0 zł	3 281 zł	0 zł	480 zł	271 zł	0 zł	0 zł	447 zł	
3	12 251 zł	283 zł	104 zł	0 zł	3 112 zł	0 zł	455 zł	272 zł	0 zł	0 zł	423 zł	
4	11 364 zł	262 zł	97 zł	0 zł	2 887 zł	0 zł	429 zł	272 zł	16 zł	4 zł	414 zł	
5	10 336 zł	238 zł	88 zł	0 zł	2 626 zł	0 zł	405 zł	272 zł	52 zł	12 zł	393 zł	
6	9 245 zł	213 zł	79 zł	0 zł	2 349 zł	0 zł	381 zł	271 zł	94 zł	22 zł	384 zł	
7	8 134 zł	94 zł	35 zł	0 zł	1 033 zł	0 zł	356 zł	269 zł	150 zł	35 zł	414 zł	

Kyprolis (karfilzomib)

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

Cykl 4-tygodniowy	Stan przed progresją						Stan po progresji				
	koszt pomalidomidu (P)	koszt bortezomibu (V)	koszt deksametazonu (d)	koszt administracji K	koszt administracji R	koszt administracji d	koszt AEs	koszt monitorowania	koszt kolejnych linii leczenia	koszt podania kolejnych linii leczenia	koszt monitorowania i opieki końca życia
8	7 040 zł	81 zł	30 zł	0 zł	894 zł	0 zł	335 zł	266 zł	209 zł	50 zł	438 zł
9	5 995 zł	69 zł	25 zł	0 zł	762 zł	0 zł	318 zł	264 zł	285 zł	68 zł	467 zł
10	5 022 zł	58 zł	21 zł	0 zł	638 zł	0 zł	303 zł	261 zł	363 zł	86 zł	507 zł
11	4 140 zł	48 zł	18 zł	0 zł	526 zł	0 zł	288 zł	258 zł	416 zł	99 zł	532 zł
12	3 359 zł	39 zł	14 zł	0 zł	427 zł	0 zł	274 zł	254 zł	447 zł	106 zł	501 zł
13	2 684 zł	31 zł	11 zł	0 zł	341 zł	0 zł	261 zł	251 zł	485 zł	115 zł	477 zł
14	2 114 zł	24 zł	9 zł	0 zł	269 zł	0 zł	248 zł	247 zł	531 zł	126 zł	502 zł
15	1 644 zł	19 zł	7 zł	0 zł	209 zł	0 zł	237 zł	158 zł	572 zł	135 zł	524 zł
16	1 264 zł	15 zł	5 zł	0 zł	161 zł	0 zł	226 zł	158 zł	617 zł	146 zł	549 zł
17	964 zł	11 zł	4 zł	0 zł	122 zł	0 zł	216 zł	158 zł	665 zł	158 zł	576 zł
18	730 zł	8 zł	3 zł	0 zł	93 zł	0 zł	206 zł	158 zł	709 zł	168 zł	600 zł
19	551 zł	6 zł	2 zł	0 zł	70 zł	0 zł	197 zł	157 zł	749 zł	177 zł	622 zł
20	415 zł	5 zł	2 zł	0 zł	53 zł	0 zł	188 zł	156 zł	785 zł	186 zł	642 zł
21	313 zł	4 zł	1 zł	0 zł	40 zł	0 zł	180 zł	155 zł	817 zł	194 zł	659 zł
22	238 zł	3 zł	1 zł	0 zł	30 zł	0 zł	173 zł	154 zł	846 zł	200 zł	674 zł
23	183 zł	2 zł	1 zł	0 zł	23 zł	0 zł	165 zł	153 zł	872 zł	207 zł	688 zł
24	143 zł	2 zł	1 zł	0 zł	18 zł	0 zł	158 zł	151 zł	895 zł	212 zł	699 zł
25	114 zł	1 zł	0 zł	0 zł	14 zł	0 zł	152 zł	150 zł	862 zł	204 zł	714 zł
26	92 zł	1 zł	0 zł	0 zł	12 zł	0 zł	146 zł	148 zł	807 zł	191 zł	728 zł

Kyprolis (karfilzomib)

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

Spis Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji produktu leczniczego Kyprolis.	14
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib).....	15
Tabela 3. Prognoza liczby rozpoznań szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w latach 2022-2025.	20
Tabela 4. Pacjenci z chorobą oporną lub nawrotową, którzy otrzymują pierwszą lub kolejną linię leczenia rrMM.	21
Tabela 5. Pacjenci z chorobą oporną lub nawrotową, którzy otrzymują pierwszą lub kolejną linię leczenia rrMM, bez progresji po leczeniu daratumumabem lub karfilzomibem.	21
Tabela 6. Oszacowanie populacji docelowej – wyniki badania ankietowego.	22
Tabela 7. Udziały schematów leczenia rrMM, bez progresji w trakcie leczenia daratumumabem w ostatniej linii leczenia – scenariusz istniejący.....	25
Tabela 8. Udziały schematów leczenia rrMM, bez progresji w trakcie leczenia daratumumabem w ostatniej linii leczenia – scenariusz nowy.	26
Tabela 9. Udziały w wariantach minimalnym i maksymalnym.....	26
Tabela 10. Koszty uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej.	29
Tabela 11. Udziały opakowań leku Kyprolis (DGL 01/03/2023).....	31
Tabela 12. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym.	31
Tabela 13. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	32
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS.....	34
Tabela 15. Prognoza zużycia leku Kyprolis w leczeniu rrMM w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	36
Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS.....	36
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant minimalny z uwzględnieniem RSS.....	38
Tabela 18. Prognoza zużycia leku Kyprolis w leczeniu rrMM w scenariuszu nowym (wariant minimalny).....	39
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant minimalny bez uwzględnienia RSS.....	40
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant maksymalny z uwzględnieniem RSS.....	42
Tabela 21. Prognoza zużycia leku Kyprolis w leczeniu rrMM w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).	43
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet – bilans wydatków płatnika, wariant maksymalny bez uwzględnienia RSS.....	44
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.....	46
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.....	47

Piśmiennictwo

- AE Kisqali 2018** Rybocyklib (Kisqali®) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, Z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. Analiza ekonomiczna HTA Consulting 2018.
- AE Kyprolis 2023** Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Analiza Ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków 2023.
- AKL Kyprolis 2023** Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Analiza Kliniczna. Aestimo s.c. Kraków 2022.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- APD Kyprolis 2023** Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Analiza Problemu Decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków 2022.
- ChPL Kyprolis** Charakterystyka produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib). Dostęp on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1060.htm>
Data ostatniego dostępu: 22.03.2023 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 programu lekowe oraz § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8351.html>
Data ostatniego dostępu: 20.03.2023 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 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 programu 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/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-442022dgl,7511.html>
Data ostatniego dostępu: 30.01.2023 r.
- Giannopoulos 2021** Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Bogdan Małkowski, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskracji plazmocytowych na rok 2021.

- Jamroziak 2020** Jamroziak K. 2.9. Szpiczak plazmocytowy. W: Krzakowski M, Warzocha K. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Gdańsk, Via Medica. Wersja online, aktualizacja w dniu 2.05.2020, dostępna pod adresem: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
Data ostatniego dostępu: 18.02.2023 r.
- KRN 2022** Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępny on-line: <http://onkologia.org.pl/raporty/>
Data ostatniego dostępu: 18.01.2023 r.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 20/02/2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 r.
- NFZ 2019** Dytfeld D, Gałązka-Sobotka M, Giannopoulos K, Gryglewicz J, Jamroziak K, Koń B, Lech-Marańda, Więckowska B. Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Warszawa, grudzień 2019. Dostęp online:
<https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/szpiczak-plazmocytowy>
Data ostatniego dostępu: 18.01.2023 r.
- 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/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv,6608.html>
Data ostatniego dostępu: 01.02.2023r.