

**Elranatamab (Elrexio®)
w nawrotowym
lub opornym na leczenie
szpiczaku mnogim**

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2024

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel. +48 (22) 335 61 00
fax +48 (22) 335 61 11

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	9
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	11
3 Metodyka	13
3.1 Populacja	13
3.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	13
3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku	14
3.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	20
3.1.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	21
3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji.....	22
3.2 Perspektywa	22
3.3 Horyzont czasowy	23
3.4 Scenariusze porównywane	23
3.5 Analizowane koszty	24
3.5.1.1 Elranatamab - dawkowanie, koszty nabycia i premedykacja.....	24
3.5.1.2 Skład koszyka terapii (ramię komparatora).....	26
3.5.1.3 Terapie stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po ELR i komparatorze.....	27
3.5.1.4 Dawkowanie leków stosowanych w ramach koszyka terapii oraz w kolejnych liniach leczenia	29
3.5.1.5 Względna intensywność dawki (RDI).....	34
3.5.1.6 Koszty podania leków stosowanych w ramach koszyka terapii oraz w kolejnych liniach leczenia	35
3.5.1.7 Koszty monitorowania.....	37
3.5.1.8 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	38
3.5.1.9 Koszty opieki terminalnej.....	40
3.6 Podsumowanie założeń i parametrów	40
3.7 Dyskontowanie	41
3.8 Analiza wrażliwości	41
3.9 Walidacja modelu	43
4 Wyniki analizy	44
4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	44
4.2 Analiza z RSS	45
4.2.1 Wariant podstawowy.....	45
4.2.2 Wariant minimalny	46
4.2.3 Wariant maksymalny.....	48

4.2.4	Analiza wrażliwości	50
4.3	Analiza bez RSS	51
4.3.1	Wariant podstawowy	51
4.3.2	Wariant minimalny	52
4.3.3	Wariant maksymalny	54
4.3.4	Analiza wrażliwości	56
5	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	58
6	Aspekty etyczne i społeczne	59
7	Ograniczenia i dyskusja	60
8	Podsumowanie i wnioski końcowe	64
9	Aneks	67
9.1	Badanie ankietowe	67
9.2	Aspekty etyczne	71
9.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	73
10	Spis rysunków.....	75
11	Spis tabel	76
12	Piśmiennictwo	78

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	wariant podstawowy (ang. <i>base case</i>)
BEN	bendamustyna
BOR	bortezomib
BP	bendamustyna/prednizon
CD38	antygen różnicowania komórkowego 38 (ang. <i>cluster of differentiation 38</i>)
CD38Moab	przeciwciało anti-CD38
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CD	cyklofosfamid/ deksametazon
CIS	cisplatyna
CTD	cyklofosfamid/talidomid/ deksametazon
CYKLO	cyklofosfamid
DARA	daratumumab
DEX	deksametazon
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOX	doksorubicyna
DRd	daratumumab/ lenalidomid/ deksametazon
DT-PACE	deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd
DVd	daratumumab/bortezomib/deksametazon
ELO	elotuzumab
EloPd	elotuzumab/pomalidomid/deksametazon
ELR	elranatamab
ETO	etopozyd
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
IMID	lek immunomodulujący (ang. <i>immunomodulatory drug</i>)
IRd	iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon
ISA	izatuksymab
IsaPd	izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon
IXA	iksazomib
KAR	karfilzomib
Kd	karfilzomib/deksametazon
KRd	karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon
LEN	lenalidomid
MAX	wariant maksymalny
MIN	wariant minimalny
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MP	melfalan/prednizon
MZ	Minister Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)

OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
Pd	pomalidomid/deksametazon
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PI	inhibitor proteasomów (ang. <i>proteasomu inhibitor</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	program lekowy
POM	pomalidomid
PRE	prednizon
PVd	pomalidomid/bortezomib/deksametazon
Rd	lenalidomid/deksametazon
RDI	względna intensywność dawkowania (ang. <i>relative dose intensity</i>)
RRMM	oporny lub/i nawrotowy szpiczak mnogi (ang. <i>refractory or/and relapsed multiple myeloma</i>)
RSA	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing agreement</i>)
RSS	schematy podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing schemes</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
TAL	talidomid
TCE	z ekspozycją na trzy klasy leków (ang. <i>triple-class exposed</i>)
TCR	z chorobą oporną na trzy klasy leków (ang. <i>triple-class refractory</i>)
VCD	bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
Vd	bortezomib/ deksametazon
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania elranatamabu (Elrexio®, Pfizer; ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący (IMiD) i inhibitor proteasomu (PI) oraz przeciwciało anty-CD38 (CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Przygotowana analiza daje podstawy do oceny obciążeń budżetowych dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku w ramach programu lekowego.

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem elranatamabu do programu lekowego oszacowano zatem na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej (patrz *Analiza ekonomiczna*) – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia). Parametry skuteczności i bezpieczeństwa w modelu pochodzą z badania MagnetisMM-3 dla ELR i LocoMMotion dla koszyka terapii.

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego (koszyk terapii stosowanych w leczeniu TCE/TCR zgodnie z udziałami określonymi na podstawie stanowiska [REDAKTOWANE] ekspertów w dziedzinie hematologii) oraz scenariusza nowego (stosowanie ELR).

Wielkość populacji wskazanej we wniosku została określona na podstawie Uchwał Rady NFZ, założeń przyjętych w oparciu o dane historyczne z raportu NFZ dotyczącego szpiczaka oraz badania RWE [REDAKTOWANE]

¹.

Koszty związane ze stosowaniem ELR szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy (co tydzień w każdym roku analizy).

Zmianę kosztów związanych z utworzeniem nowej grupy limitowej dla elranatamabu i rozszerzeniem istniejącego programu lekowego o stosowanie elranatamabu w monoterapii oszacowano uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne – koszty nabycia leków (przed i

¹ w tym [REDAKTOWANE] z I roku oraz reszta z II roku

wspólnej NFZ i pacjenta) były zbliżone we wszystkich scenariuszach do wyników analizy podstawowej.

Wnioski

Finansowanie elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przedstawionego wariantu analizy. Wprowadzenie finansowania elranatamabu wymaga utworzenia nowej grupy limitowej i rozszerzenia istniejącego programu lekowego. Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do leku o wysokiej skuteczności, stanowiącego nową opcję terapeutyczną dla chorych z RR PCM i dedykowanego chorym z obecnie niezaspokojoną potrzebą medyczną.

Większość pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym doświadcza nawrotu lub oporności choroby na leczenie, często w obliczu zwiększonego nasilenia objawów i zmniejszania szans na dłuższe przeżycie przy każdej kolejnej próbie leczenia. Oferując trwałą odpowiedź kliniczną z ustalonym profilem bezpieczeństwa i wygodą podawania podskórnego, elranatamab zapewnia bardzo potrzebną nową opcję dla leczonych wcześniej pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy zmagają się z nawrotem choroby (Hematoonkologia ELR).

Elranatamab jest jedną z wiodących terapii w rozwoju klinicznym (MSAG 2022). Wymieniany jest w najnowszych wytycznych leczenia opornego i/lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (NCCN 2024 - po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, w tym po przeciwciele monoklonalnym anty-CD38, PI i IMiD). Obecnie trwa praca nad rekomendacjami *National Institute for Health and Care Excellence* dla elranatamabu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 3 terapiach (przewidywana data publikacji: 05 czerwca 2024 r.; NICE leki).

Dostępne wyniki badań klinicznych doprowadziły do szybkiej rejestracji leku przez FDA i EMA – lek ten zaspokaja niezaspokojoną potrzebę medyczną w docelowej populacji chorych. Brak jest w Polsce nowych terapii wskazywanych przez wytyczne w leczeniu chorych na późnym etapie RRMM, po ekspozycji na 3 klasy leków (IMiD, PI i CD38Moab). Leki dostępne w programie lekowym są albo dedykowane chorym po 1-3 liniach leczenia, albo do stosowania po co najmniej 1 lub 2 bez ograniczenia maksymalnej liczby wcześniejszych linii (Obwieszczenie MZ).

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania elranatamabu (Elrexio®, Pfizer; ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy (ang. *plasma cell myeloma*, PCM, *multiple myeloma*, MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący (ang. *immunomodulatory drug*, IMiD) i inhibitor proteasomu (ang. *proteasome inhibitor*, PI) oraz przeciwciało anti-CD38 (ang. *anti CD38 monoclonal antibody*, CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Przygotowana analiza daje podstawy do przeprowadzenia analizy weryfikacyjnej w kontekście wydania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie elranatamabu w monoterapii poprzez rozszerzenie programu lekowego (PL) „leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”, w którym obecnie refundowane są inne leki, niededykowane chorym z ekspozycją na 3 klasy leków.

Dodatkowo analizowano potencjalne implikacje organizacyjne dla systemu ochrony zdrowia oraz aspekty etyczne i społeczne związane z uzyskaniem przez elranatamabu w monoterapii finansowania ze środków publicznych.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Komparator w niniejszej analizie stanowi koszyk różnych standardowych terapii (ang. *Standard of Care*, SoC) stosowanych w analizowanej populacji. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego).

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego, w którym brak jest refundacji elranatamabu w szpiczaku plazmocytozy oraz scenariusza nowego zakładającego refundację elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego.

Dokładną strukturę scenariusza istniejącego i nowego (tj. stosowane schematy terapeutyczne i ich udziały) określono na podstawie badania ankietowego (patrz rozdz. 3.4 i 9.1).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia
Interwencja (I)	elranatamab (Elrexio®, Pfizer) w monoterapii (ELR)
Komparator główny (C)	<ul style="list-style-type: none"> koszyk terapii (SoC)
Horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	brak finansowania ELR w ramach programu lekowego - finansowany koszyk różnych terapii (w oparciu o badanie ankietowe)
Scenariusz nowy	finansowanie ELR w ramach programu lekowego
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją koszyka terapii w ramach scenariusza istniejącego i ELR w ramach scenariusza nowego oraz dodatkowe obciążenia budżetowe lub oszczędności budżetowe dla scenariusza nowego w porównaniu ze scenariuszem istniejącym wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych aspekty etyczne i społeczne

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań programu lekowego B.54 (Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego) o nowe wskazanie refundacyjne: elranatamab w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

Elranatamab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej.

1. **Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do elranatamabu – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).**
2. **Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do elranatamabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).**

Elranatamab jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

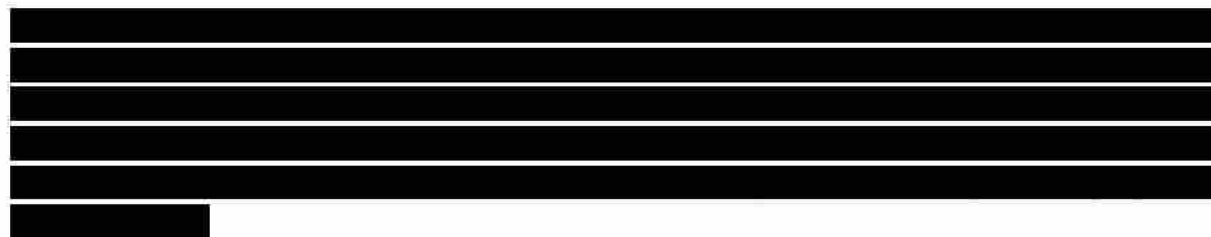
W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie elranatamabu w monoterapii daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do koszyka terapii (wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MAIC wskazują na istotne statystycznie korzyści elranatamabu w porównaniu z koszykiem terapii w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odsetków odpowiedzi) – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto większego opakowania (zgodnie z dawkowaniem leku wg ChPL stosowana będzie głównie dawka 76 mg).

Zgodnie z Ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, elranatamab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).



Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Elrexio® (bez RSS).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Elrexio 76 mg	████████	████████	████████	████████	0,00
Elrexio 44 mg	████████	████████	████████	████████	0,00

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; *** równy cenie hurtowej brutto preparatu, który będzie stanowił podstawę limitu (Elrexio 76 mg).

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing agreement*, RSA). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna).

Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS)



████████████████████ – patrz tabela poniżej.

Tab. 3. Proponowana cena preparatu Elrexio® z RSS.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto#, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Elrexio 76 mg	████████	████████	████████	████████	0,00
Elrexio 44 mg	████████	████████	████████	████████	0,00



3 Metodyka

3.1 Populacja

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (Rozporządzenie MZ), analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- 1) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.1.1),
- 2) docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.1.2),
- 3) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.1.3)

oraz szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (patrz rozdz. 3.1.4).

3.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego elranatamab jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii (Elrexio ChPL).

Wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, pokrywa się zatem z populacją wnioskowaną – dorośli chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia. Szacunki dotyczące liczebności tej populacji przedstawiono w rozdz. 3.1.2.

Wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, została określona na podstawie Uchwał Rady NFZ, założeń przyjętych w oparciu o dane historyczne z raportu NFZ (NFZ szpiczak) dotyczącego szpiczaka oraz badań RWE (Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018, Despiegel 2018, Englhard 2020 i Bruno 2020) na 387 chorych w I roku i 447 w II roku analizy (oraz na 327 chorych w 2024 r., tj. obecnie) - patrz tabela poniżej.

Tab. 4. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

	Obecnie	I ROK	II ROK	Źródło
Łączna liczba chorych kwalifikujących się do leczenia ELR (tj. z RRMM TCE rozpoczynających kolejną linię leczenia, z ECOG 0-2)	327 (295-358)	387 (349-424)	447 (403-490)	Uchwały Rady NFZ, raport NFZ, Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018, Despiegel 2018, Englhard 2020 i Bruno 2020 (patrz rozdz. 3.1.2)

3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

W związku z tym, że wnioskowana populacja dotyczy chorych leczonych wcześniej:

- PI, tj. w warunkach polskich bortezomibem (BOR), karfilzomibem (KAR) lub iksazomibem (IXA),
- IMiD, tj. w warunkach polskich lenalidomidem (LEN), talidomidem (TAL) lub pomalidomidem (POM)
- i CD38Moab, tj. w warunkach polskich daratumumabem (DARA) lub izatuksymabem (IZA), z których IZA refundowanych jest dopiero od 01.07.2023 i w związku z tym brak jest dla niego danych refundacyjnych za pełny rok 2023,

Mając na uwadze sekwencje stosowanych terapii w warunkach polskich (w ramach programu lekowego) przyjęto, że warunkiem ograniczającym stosowanie elranatamabu jest wcześniejsze stosowanie daratumumabu. Dlatego do dalszych obliczeń przyjęto liczebność populacji chorych leczonych daratumumabem jako punkt wyjścia do oszacowania liczebności populacji chorych rozpoczynających leczenie elranatamabem.

Liczbę chorych leczonych daratumumabem oszacowano w oparciu o Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (Uchwały Rady NFZ). W oparciu o okresowe sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2023 rok w ramach programu lekowego B.54 daratumumabem leczonych było 1694 chorych. Ekstrapolując liczebność chorych leczonych daratumumabem w kolejnych latach przyjęto następujące założenia:

- Między rokiem 2022 a 2023 nastąpił gwałtowny wzrost leczonych daratumumabem w związku z objęciem refundacją schematów DRd w 2-4 linii RRMM i DVTd u pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym w I linii leczenia. W kolejnych latach analizy założono brak istotnych zdarzeń wpływających na przejmowanie rynku i tym samym bardziej stabilny wzrost, tj. proporcjonalny jak w latach 2021/2022. Wybór lat przyjęto zakładając, że odpowiadają one wysyceniu rynku (w oparciu o Uchwały Rady NFZ; wcześniejsze dane mogą być zaburzone ze względu na okres pandemii COVID-19 oraz jeszcze niepełne wysycenie rynku DARA).
- W kolejnych latach ekstrapolacji liczebność chorych leczonych daratumumabem założono wyłuszczenie wzrostu leczonych DARA (tj. wysycenie rynku) jako wzrost o różnicę chorych między 2024 a 2023. Liczbę osób leczonych DARA oszacowano na: 2077 w 2024 r., 2459 w 2025 r. i 2842 w 2026 r. – patrz tabela poniżej.

Tab. 5. Chorzy leczeni daratumumabem w ramach programu lekowego B.54. (program lekowy - leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy).

Rok	Liczba osób leczona DARA	Źródło
2023	1694	Uchwały Rady NFZ za II półrocze 2023
2024	2077	założenie wzrostu proporcjonalnie jak na koniec 2022 w stosunku do końca 2021 (Uchwały Rady NFZ)
2025 (I rok)	2459	wyhamowanie wzrostu (wzrost o różnicę chorych między 2024 a 2023 - Uchwały Rady NFZ)
2026 (II rok)	2842	wyhamowanie wzrostu (wzrost o różnicę chorych między 2024 a 2023 - Uchwały Rady NFZ)

Szacowanie populacji oparto na strumieniach pacjentów leczonych DARA analogicznie jak w Zleceniu nr 101/2023 dla teklistamabu we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii”, a więc tożsamym ze wskazaniem wnioskowanym dla elranatamabu (AWA teklistamab).

Chorych tych przydzielona do 6 możliwych ścieżek terapeutycznych w zależności od linii leczenia schematem z DARA:

- schematem DARA w 1. linii, tj. DARA w schemacie DVTd – chorych tych nie ujęto w szacunkach wielkości populacji dla ELR, ponieważ są to chorzy kwalifikujący się do przeszczepu ASCT;
 - Schemat DVTd został objęty refundacją w 2023 r., stąd, w związku z długimi PFS (CASSIOPEIA 2019, CASSIOPEIA 2021, Bhatt 2023), nie będzie tych chorych na odpowiednim etapie leczenia dla ELR w analizowanym horyzoncie czasowym. Od stycznia 2024 r. możliwość stosowania również DRd w I linii, ale chorzy Ci również nie będą TCE w analizowanym horyzoncie czasowym (nie było ich w Uchwałach Rady NFZ za 2023 r., stąd ich nie odejmowano) - strumień 1 (niewłączany do szacunków populacji docelowej);
- schematem DARA w 2. linii (strumień 2a):
 - po schemacie w 1. linii zawierającym zarówno bortezomib, jak i talidomid;
 - w 2. linii DARA;
 - w 3. linii dowolny schemat;
 - w 4. linii możliwość stosowania ELR - strumień 2a;
- schematem DARA w 2. linii (strumień ba):
 - po schemacie w 1. linii zawierającym bortezomib, ale bez talidomidu;
 - w 2. linii DARA;
 - w 3. linii schemat zawierający IMiD;
 - w 4. linii możliwość stosowania ELR.
- schematem DARA w 2. linii (strumień 2c):

- po schemacie w 1. linii zawierającym bortezomib, ale bez talidomidu;
- w 2. linii DARA;
- w 3. linii schemat niezawierający IMiD;
- w 4. linii schemat zawierający IMiD dopiero;
- **w 5. linii możliwość stosowania ELR.**
- schematem DARA w 3. linii (strumień 3):
 - linie 1-2 przy zastosowaniu IMiD, PI;
 - w 3. linii DARA;
 - **w 4. linii możliwość stosowania ELR.**
- schematem DARA w 4. linii (strumień 4):
 - linie 1-3 przy zastosowaniu IMiD, PI;
 - w 4. linii DARA;
 - **w 5. linii możliwość stosowania ELR.**

W celu oszacowania ich odsetka wykorzystano dane z Uchwał Rady NFZ - w 2022 r. leczonych DARA było 494 pacjentów, a w 2023 r. - 1694. Ten gwałtowny wzrost leczonych daratumumabem jest wynikiem głównie objęciem refundacją schematów DRd w 2-4 linii RRMM i DVTd u pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym w I linii leczenia.

Biorąc pod uwagę dane z poprzednich lat dla DARA, założono, że wzrost o 23% z 403 na 494 chorych odpowiada ostatecznemu wysyceniu rynku. Przyjęto, stabilizację wzrostu w kolejnych latach na poziomie 91 chorych. Zatem w 2023 r. założono, że 585 (494+91) chorych jest objętych leczeniem DARA we historycznie refundowanych wskazaniach, a 1109 (1694-585) jest leczonych w ramach nowych refundowanych wskazań. Przyjęto podział po 50% między DVTd a DRd. Liczba chorych leczonych DVTd wyniosłaby zatem 555 chorych, tj. 33% z całości (z 1694 chorych). Tych chorzy nie włączono do dalszych obliczeń.

W związku z niepewnością odsetka chorych wykluczonych z analizy (tj. powyższych 33%) przyjęto arbitralnie jego odchylenie o $\pm 20\%$. Większy odsetek DVTd przekłada się na mniejszą populację docelową dla ELR, stąd wariant ten stanowi wariant minimalny analizy. Z kolei mniejszy odsetek DVTd przekłada się na większą populację docelową dla ELR, stąd wariant ten stanowi wariant minimalny analizy.

Podział na pozostałe poszczególne strumienie określono w oparciu o dane historyczne z raportu NFZ dotyczącego szpiczaka oraz badania RWE (Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018 i Bruno 2020) – patrz tabela poniżej. Szczegółowy opis sposobu uzyskania wymienionych w tabeli odsetków opisano w tekście za tabelą.

Tab. 6. Chorzy leczeni daratumumabem – podział na strumienie.*

Strumień	Odsetek			Źródło
	BC	MIN**	MAX***	
1	33%	39% (tj. 33%*(1+20%))	26% (tj. 33%*(1-20%))	Uchwały Rady NFZ + założenia arbitralne (patrz opis nad tabelą)
2a	16%	14%	17%	udział DARA w 2 linii oszacowany w oparciu o odsetek chorych przechodzących do kolejnych linii leczenia RRMM (wg średniej ważonej z badań RWE Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018 i Bruno 2020), następnie uwzględniono odsetek leczonych BOR i TAL w 1 linii wg raportu NFZ szpiczak
2b	11%	10%	12%	udział DARA w 2 linii oszacowany w oparciu o odsetek chorych przechodzących do kolejnych linii leczenia RRMM (wg średniej ważonej z badań RWE Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018 i Bruno 2020), następnie uwzględniono odsetek leczonych BOR bez TAL w 1 linii wg raportu NFZ szpiczak i podzielono na 2 (między strumień 2b i 2c)
2c	11%	10%	12%	
3	21%	19%	23%	udział oszacowany w oparciu o odsetek chorych przechodzących do kolejnych linii leczenia RRMM (wg średniej ważonej z badań RWE Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018 i Bruno 2020)
4	9%	8%	9%	udział oszacowany w oparciu o odsetek chorych przechodzących do kolejnych linii leczenia RRMM (wg średniej ważonej z badań RWE Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018 i Bruno 2020)

* uwzględniono go upraszczająco do wszystkich lat analizy; ** większy odsetek DVTd przekłada się na mniejszą populację docelową dla ELR, stąd wariant ten stanowi wariant minimalny analizy; *** mniejszy odsetek DVTd przekłada się na większą populację docelową dla ELR, stąd wariant ten stanowi wariant minimalny analizy.

W przypadku pozostałych strumieni uwzględniono odsetek chorych przechodzących do kolejnych linii leczenia RRMM w oparciu o średnią ważoną z badań RWE Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018 i Bruno 2020 do oszacowania odsetka DARA w liniach 2, 3 i 4.

Podział chorych leczonych DARA w 2-4 liniach przy zastosowaniu powyższych danych oszacowano na: 56% w 2 linii (x wyliczone z równania $x+57\%*x+41\%*57\%*x=100\%$), 32% w 3 linii ($57\%*56\%$) i 13% w 4 linii ($41\%*32\%$), co przy przeskalowaniu na 67% w wariacie podstawowym analizy (pominięcie 33% populacji leczonych DARA w 1 linii; patrz wyżej) odpowiada 37%, 21% i 9% chorym.

Tab. 7. Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podstawie zagranicznych rejestrów (Darzalex BIA, AOTMiT BIP).

Etap terapii	Europa Zachodnia*	Europa Środkowo-Wschodnia**	Czechy [#]	USA ^{##}	Średnia ważona
1. → 2. linia	64%	59%	46%	-	55%
2. → 3. linia	62%	55%	49%	40%	57%
3. → 4. linia	39%	46%	41%	41%	41%
4. → 5. linia	7%	50%	38%	39%	20%

* Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Szwajcaria i Wielka Brytania, N=4997 (Yong 2016); ** Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Polska, Rumunia i Słowacja, N=522 (Coriu 2018); [#] N=2446 (Hajek 2018), ^{##} N=456 (Bruno 2020).

W celu rozbicia DARA w 2. linii na strumienie 2a, 2b i 2c, tak jak we wspomnianym wyżej Zleceniu nr 101/2023 dla teklistamabu (AWA teklistamab), przyjęto podział pomiędzy schemat w 1 linii zawierający bortezomib i talidomid do schematu zawierającego bortezomib, ale nie talidomid na 42% do 58% na podstawie raportu NFZ (NFZ Szczeklik; $46\% \cdot 42\% = 20\%$ - strumień 2a, $46\% \cdot 58\%$ - strumienie 2b i 2c łącznie, które następnie podzielono upraszczająco na 2 równe części).

Tab. 8. Schematy chemioterapii zawierające bortezomib z talidomidem lub bez wykorzystywane jako pierwszy schemat leczenia rozpoznanych pacjentów.

BOR w 1. linii	Liczba (Szpiczak NFZ)	Odsetek
VTd	435	42%
VCd	252	58%
MPV	173	
Vd	165	
Łącznie	1025	100%

MPV - melfalan, prednizon, bortezomib; VCd - bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; Vd - bortezomib, deksametazon; VTd - bortezomib, talidomid, deksametazon;

Oszacowano w sposób powyższy liczbę chorych leczonych DARA w poszczególnych strumieniach analizy w roku obecnym oraz w I i II roku analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 9. Liczba chorych leczonych daratumumabem w podziale na poszczególne strumienie.

Rok	Strumień 1	Strumień 2a	Strumień 2b	Strumień 2c	Strumień 3	Strumień 4
Wariant podstawowy analizy						
2024	680	330	224	224	441	179
2025	805	390	265	265	522	212
2026	930	451	306	306	603	245
Wariant minimalny analizy						
2024	816	298	202	202	398	161
2025	966	352	239	239	471	191
2026	1116	407	276	276	545	221

Rok	Strumień 1	Strumień 2a	Strumień 2b	Strumień 2c	Strumień 3	Strumień 4
Wariant maksymalny analizy						
2024	544	362	245	245	484	196
2025	644	428	291	291	573	232
2026	744	495	336	336	662	269

Następnie oszacowano liczbę chorych przechodzących do co najmniej 4 linii leczenia po IMiD, PI i CD38Moab, uwzględniając odsetki chorych przechodzących do kolejnych linii leczenia RRMM w oparciu o średnią ważoną z badań RWE Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018 i Bruno 2020 jak w Tab. 7.

Tab. 10. Przepływ chorych do kolejnych linii leczenia po daratumumabie*.

Chorzy rozpoczynający	Strumień 2a	Strumień 2b	Strumień 2c	Strumień 3	Strumień 4
3. linię	57%	57%	57%	nie dotyczy	nie dotyczy
4. linię	41%**	41%**	41%	41%**	nie dotyczy
5. linię			20%**		20%**

* w oparciu o średnią ważoną z badań RWE Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018 i Bruno 2020 jak w Tab. 7; ** chorzy przechodzący do co najmniej 4 linii leczenia po IMiD, PI i CD38Moab.

Liczbę chorych przechodzących do co najmniej 4 linii leczenia po IMiD, PI i DARA, tj. chorych z RMM TCE, oszacowano łącznie na 370 chorych obecnie oraz 453 i 555 odpowiednio w I i II roku analizy – patrz tabela poniżej.

Tab. 11. Liczba chorych przechodzących do co najmniej 4 linii leczenia po IMiD, PI i CD38Moab.

Rok	Strumień 2a	Strumień 2b	Strumień 2c	Strumień 3	Strumień 4	ŁĄCZNIE
Wariant podstawowy analizy						
2024	76	51	10	179	36	353
2025	90	61	12	212	43	418
2026	104	70	14	245	50	483
Wariant minimalny analizy						
2024	69	46	9	161	33	319
2025	81	55	11	191	39	377
2026	94	64	13	221	45	436
Wariant maksymalny analizy						
2024	83	56	11	196	40	387
2025	99	67	14	232	47	459
2026	114	77	16	269	54	530

Następnie chorych tych zawężono do kwalifikujących się do leczenia elranatamabem - upraszczająco przyjęto, że będą to chorzy z wcześniej oszacowanej populacji ze stopniem sprawności wg ECOG 0-2 (główne kryterium zawężające programu lekowego chorych z TCE dla ELR). Odsetek ECOG 0-2 przyjęto jako średnią ważoną dla odsetka ECOG 0-2 u chorych w

liniach 4/4+ z badań RWE Hajek 2018, Despiegel 2018 i Englhardt 2020, tj. na 62,4% – patrz tabela poniżej.

Tab. 12. Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podstawie zagranicznych rejestrów (Darzalex BIA, AOTMiT BIP).

Etap terapii	Czechy (Hajek 2018)	Francja (Despiegel 2018)	Niemcy (Englhardt 2020)
ECOG 0-2	130	78	90
Total	136	88	98
%	95,6%	88,6%	91,8%
Średnia ważona	92,5%		

* Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Szwajcaria i Wielka Brytania, N=4997 (Yong 2016); ** Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Polska, Rumunia i Słowacja, N=522 (Coriu 2018); # N=2446 (Hajek 2018), ## N=456 (Bruno 2020).

W związku z kryteriami włączenia do programu lekowego wielkość populacji docelowej dla elranatamabu w monoterapii oszacowano zatem na 387 (349-424) chorych w I roku i 447 (403-490) w II roku analizy - patrz tabela poniżej.

Tab. 13. Liczebność populacji docelowej.

	Obecnie*	I ROK*	II ROK*	Źródło
Łączna liczba chorych kwalifikujących się do leczenia ELR (tj. z RRMM TCE rozpoczynających kolejną linię leczenia, z ECOG 0-2)	327 (295-358)	387 (349-424)	447 (403-490)	Uchwały Rady NFZ, raport NFZ, Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018, Despiegel 2018, Englhardt 2020 i Bruno 2020**

w tabeli podano wartości zaokrąglone; * BC (MIN-MAX); ** poszczególne kroki szacowania populacji opisane powyżej.

3.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Tab. 14. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	█	█

3.1.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Wielkość populacji docelowej (określona na podstawie Uchwał Rady NFZ, założeń przyjętych w oparciu o dane historyczne z raportu NFZ dotyczącego szpiczaka oraz badań RWE) oszacowano na 387 (349-424) chorych w I roku i 447 (403-490) w II roku analizy (oraz na 327 (295-358) chorych w 2024 r., tj. obecnie) - patrz rozdz. 3.1.2.

██ od wprowadzenia do analizy - wariant podstawowy analizy.

W związku z kryteriami włączenia do programu lekowego i dostępnością innych refundowanych schematów leczenia RR PCM leczenie elranatamabem w monoterapii byłoby zatem dedykowane grupie około ██████████ nowych pacjentów w I roku oraz ██████████ nowych pacjentów w II roku.

Mediana PFS dla elranatamabu zgodnie z najnowszymi doniesieniami przekracza rok (wynosi 17,2 mies.; Tomasson 2023) – w analizie przyjęto zatem zjawisko kumulacji pacjentów, analogicznie jak raporcie AOTMiT dla teklistamabu we wskazaniu: „do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii” (TLI teklistamab).

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, określona na podstawie Uchwał Rady NFZ, założeń przyjętych w oparciu o dane historyczne z raportu NFZ dotyczącego szpiczaka oraz badań RWE i ██████████

██ (patrz tabela poniżej).

W szacunkach kosztów przyjęto założenie stopniowego rozpoczynania leczenia przez chorych w ciągu roku (patrz rozdz. 3.5).

Tab. 15. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

	I ROK*	II ROK*	Źródło
Liczba osób kwalifikujących się do leczenia ELR	387 (349-424)	447 (403-490)	patrz rozdz. 3.1.2
Przejmowanie rynku	████	████	████████████████████
Populacja leczona ELR w kolejnych latach od wprowadzenia do PL**	████████████████	████████████████	iloczyn powyższych

w tabeli podano wartości zaokrąglone; BC - wariant podstawowy analizy wpływu na budżet (ang. *base case*); MAX - wariant maksymalny analizy wpływu na budżet MIN - wariant minimalny analizy wpływu na budżet; * BC (MIN-MAX); * tj. w I i II roku analizy (obecnie brak refundacji - 0 chorych); # nowi chorzy; ## ██████████

3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 16. Podsumowanie szacunków liczebności populacji dla ELR.

Populacja	Obecnie*	I rok*	II rok*	Rozdział
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	327 (295-358)	387 (349-424)	447 (403-490)	3.1.1
populacja docelowa wskazana we wniosku	327 (295-358)	387 (349-424)	447 (403-490)	3.1.2
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	█	█	█	3.1.3
populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji	0	█	█	3.1.4

w tabeli podano wartości zaokrąglone; * BC (MIN-MAX); ** nowi chorzy; *** w tym █

3.2 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” (Wytyczne AOTMiT). W związku z tym, że większość z analizowanych leków finansowana jest w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest praktycznie tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. W związku z powyższym analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta rozpatrywana jest jedynie w ramach analizy wrażliwości.

W niniejszej analizie uwzględniono koszty zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych (90% zachorowań występuje po 60 roku życia; KRN raporty). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniu MagnetisMM-3 (a także w badaniu LocomMotion) wyniosła 68 lat (Lesokhin 2023, Mateos 2022).

3.3 Horyzont czasowy

Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla leków, dla których wydawana jest pierwsza decyzja administracyjna o objęciu refundacją, wynosi 2 lata (Art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy refundacyjnej; Ustawa refundacyjna). Ze względu na zaawansowaną postać choroby oraz założenie ułatwionego dostępu do leku w ramach finansowania terapii w ramach programu lekowego, krótki (2-letni) horyzont czasowy będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku zmiany sposobu finansowania leku ze środków publicznych. Przyjęto upraszczająco, że jest to w przybliżeniu rok 2025 i 2026.

Horyzont czasowy przyjęty w niniejszej analizie jest zgodny z minimalnymi wymaganiami MZ oraz Wytycznymi AOTM (Rozporządzenie MZ, AOTMiT 2016).

3.4 Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, zakładającego brak finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w populacji docelowej (brak kosztów dla NFZ lub pacjenta);²
- scenariusza nowego - finansowanie elranatamabu w monoterapii w ramach rozszerzenia istniejącego programu lekowego.³

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, określona na podstawie Uchwał Rady NFZ, założeń przyjętych w oparciu o dane historyczne z raportu NFZ dotyczącego szpiczaka oraz badań RWE i ██████████

██████████. Są to chorzy, którzy w scenariuszu nowym będą leczeni ELR. Strukturę leczenia tych chorych w scenariuszu istniejącym określono w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród ██████████ ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytozy (patrz rozdz. 9.1; afiliacje zebrano w osobnym dokumencie; odpowiedzi poszczególnych ekspertów patrz zakładka „Poland” w modelu ekonomicznym) i zebrano w Tab. 21 w rozdz. 3.5.1.2.

² Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

³ Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

3.5 Analizowane koszty

W analizie wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej (patrz Analiza ekonomiczna) – wzrost kosztów związany z leczeniem chorych w scenariuszu istniejącym i nowym oszacowano na podstawie wyników kosztów dla odpowiednich schematów w I i II roku modelu ekonomicznego przy założeniu braku dyskontowania (opis modelu patrz Analiza ekonomiczna). Takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia).

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych. Kategorie kosztów w modelu obejmowały: koszty nabycia leków i koszty ich podania (dotyczy elranatamabu, terapii wchodzących w skład komparatora, tj. koszyka terapii oraz terapii stosowanych po progresji), koszty premedykacji w przypadku stosowania elranatamabu (upraszczająco brak kosztów prewencji w przypadku komparatora złożonego), standardowego monitorowania, opieki terminalnej i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy (co 1 tydzień zgodnie z długością cyklu w modelu – dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy).

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród ■ ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytozy, zlecenia dotyczące leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy złożone do AOTMiT, Zarządzenia Prezesa NFZ, Uchwały Rady NFZ, Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL), Statystyki JGP, Informator o Umowach NFZ i Obwieszczenie MZ oraz dane Wnioskodawcy.

Dawkowanie leków przyjęto w oparciu o program lekowy (PL) leczenia szpiczaka mnogiego lub charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), a w razie braku dawkowania dla rozpatrywanych schematów w tych źródłach, szukano ich w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej czy na stronie Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT).

Średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała oraz względna intensywność dawki pochodzą z badania klinicznego MagnetisMM-3 (patrz rozdz. 4.4.2 w Analizie ekonomicznej i 3.5.1.5).

Wszystkie koszty są podawane w PLN i są aktualne na kwiecień 2024 r.

Do obliczeń przyjęto, że rok ma 365,25 dni.

3.5.1.1 Elranatamab - dawkowanie, koszty nabycia i premedykacja

Elranatamab – dawkowanie i koszty

Dawkowanie elranatamabu przyjęto, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, według Charakterystyki Produktu Leczniczego dla elranatamabu (Elrexio ChPL).

Zalecane dawki to dawki stopniowo zwiększane – 12 mg w 1. dniu i 32 mg w 4. dniu, a następnie pełna dawka terapeutyczna wynosząca 76 mg podawana raz na tydzień od 2. tygodnia do 24. tygodnia.

W przypadku pacjentów, którzy zostali poddani co najmniej 24-tygodniowemu leczeniu i u których uzyskano odpowiedź na leczenie (częściową zgodnie z Lesokhin 2023), odstęp między dawkami należy zmienić na co dwa tygodnie. [REDACTED]

[REDACTED] Zakłada się, że pacjenci, którzy nie zmienili dawkowania w badaniu albo naruszyli protokół, mieli długofalową przerwę w dawkowaniu, albo nie odpowiedzieli na leczenie według badacza lub BICR (zaślepiąca ocena centralna przeprowadzona przez niezależny zespół ekspertów, ang. *blinded independent central review*) i nie kontynuują już leczenia (przerwywanie odzwierciedlone krzywymi skuteczności - patrz rozdz. 4.4.3.1 w *Analizie ekonomicznej*). Należy zauważyć, że brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia stanowi kryterium wykluczenia w programie lekowym.

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (patrz krzywe OS, PFS i TTD w rozdz. 4.4.3.1 *Analizy ekonomicznej*).

Tab. 17. Elranatamab – dawkowanie.

Etap	Lek	Dawka, mg	Liczba podań w cyklu	Długość cyklu, dni	Źródło
Zwiększania dawki	Elranatamab - 1. tydzień 1. cyklu	12 mg w 1. dniu i 32 mg w 4. dniu	1 podanie 12 mg i 1 podanie 32 mg	7*	Elrexio ChPL
	Elranatamab - po 1. tyg. w 1. cyklu	76 mg QW	3 podania 76 mg	21*	Elrexio ChPL
Dawkowanie cotygodniowe	Elranatamab - od cyklu 2.	76 mg QW	4 podania 76 mg w cyklu	28	Elrexio ChPL
Dawkowanie co w tygodnie	Elranatamab - od cyklu 27., jeżeli dopuszczalna jest zmiana dawkowania**	76 mg Q2W	2 podania 76 mg w cyklu	28	Elrexio ChPL

* łącznie tworzą pierwszy 28-dniowy cykl; ** [REDACTED].

Koszty jednostkowe elranatamabu przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy (patrz rozdz. 2).

Tab. 18. Koszty jednostkowe nabycia elranatamabu (dane Wnioskodawcy).

Zawartość opakowania	Koszt NFZ*, PLN/opak. - analiza bez RSS	Koszt NFZ*, PLN/opak. - analiza z RSS
Elrexio 76 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Elrexio 44 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

* tożsamy z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta.

Elranatamab – premedykacja

Zalecane produkty lecznicze stosowane w premedykacji przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla elranatamabu (Elrexio ChPL).

Na około 1 godzinę przed podaniem pierwszych trzech dawek elranatamabu, aby zmniejszyć ryzyko CRS, należy podać:

- paracetamol 500 mg doustnie (lub odpowiednik),
- deksametazon 20 mg doustnie lub dożylnie (lub odpowiednik),
- difenhydramina 25 mg doustnie (lub odpowiednik).

Tab. 19. Elranatamab – premedykacja CRS uwzględniona w modelu.

Lek	Dawka, mg*	Liczba podań**	Źródło
paracetamol	500	3	Elrexio ChPL
deksametazon	20	3	Elrexio ChPL
difenhydramina	25	3	Elrexio ChPL

* RDI założono 100% w związku z brakiem danych; ** w 1. cyklu podania elranatamabu.

Koszty jednostkowe leków nierefundowanych, tj. paracetamolu i difenhydraminy, przyjęto zgodnie z Indeksami Leków MP - jak dla preparatu z najniższą ceną za tabletkę zawierającą 500 mg paracetamolu i 25 mg difenhydraminy. W przypadku deksametazonu w postaci doustnej przyjęto jako średnią ważoną sprzedaną liczbą mg (sprzedaż i udział poszczególnych preparatów ustalony w oparciu o najnowszy Komunikat DGL, tj. za styczeń 2024 r.; Komunikaty DGL sprzedaż) mniejszego z jednostkowych kosztów poszczególnych preparatów pomiędzy Obwieszczenia MZ a Komunikatu DGL. Koszty jednostkowe leków stosowanych w premedykacji zebrano w poniższej tabeli.

W przypadku leków z katalogu A1 (DEX) i preparatów nierefundowanych (paracetamol + difenhydramina) podawanych drogą doustną założono brak kosztu podania leku (leki te przepisywane są przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej, w związku z czym ich podanie/wydanie nie generuje dodatkowych kosztów).

Tab. 20. Koszty jednostkowe nabycia leków stosowanych w premedykacji (Indeks Leków MP).*

Zawartość opakowania	Koszt NFZ, PLN	Koszt NFZ+pacjenta**, PLN	Źródło
paracetamol + difenhydramina	0 PLN/tabł.	0,73 PLN/tabł.	Indeks leków MP - cena minimalna
deksametazon p.o.	0,64 PLN/mg	0,75 PLN/mg	mniejsze z kosztów z Obwieszczenia MZ i Komunikatu DGL dla poszczególnych preparatów ważone liczbą sprzedanych mg wg Komunikatów DGL

* koszty podania 0 PLN; ** inny niż w perspektywie wspólnej NFZ i pacjenta, ale dotyczy tylko 3 podań, więc pomijalny.

3.5.1.2 Skład koszyka terapii (ramię komparatora)

Skład koszyka terapii stosowanych w populacji docelowej dla elranatamabu (chorych z TCE RRMM) w Polsce określono w oparciu o badanie ankietowe (przeprowadzone w [REDAKTOWANE] wśród [REDAKTOWANE] ekspertów klinicznych zajmujących się na co dzień leczeniem szpiczaka mnogiego)

– patrz tabela poniżej (badanie ankietowe patrz rozdz. 9.1 w aneksie; afiliacje zebrano w osobnym dokumencie).

Tab. 21. Struktura leczenia w populacji chorych z TCE RRMM w oparciu o badanie ankietowe.

Schemat terapeutyczny	Odsetek chorych*
Schematy z programu lekowego:	
PVd, %	█
DVd, %	█
DRd, %	█
Kd, %	█
KRd, %	█
IRd, %	█
Pd, %	█
EloPd, %	█
IsaPd, %	█
Inne:	
Rd, %	█
Vd, %	█
schematy oparte na bendamustynie - BEN lub BP	█
schematy oparte na bendamustynie - CD, CTD, VCD	█
DT-PACE	█
MP	█
badanie kliniczne**	█
Łącznie, %	100%

* dotyczy terapii, które byłyby zastępowane przez ELR w przypadku jego refundacji; ** koszty leków stosowanych w ramach badań klinicznych pominięto (niemożliwe do określenia oraz nieponoszone przez NFZ czy pacjenta); BEN - bendamustyna w monoterapii; BP - bendamustyna/ prednizon; CD - cyklofosfamid/ deksametazon; CTD - cyklofosfamid/ talidomid/ deksametazon; DRd - daratumumab/ lenalidomid/ deksametazon; DT-PACE - deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd; DVd - daratumumab/ bortezomib/ deksametazon; EloPd - elotzumab/ pomalidomid/ deksametazon; ELR - elranatamab; IRd - iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon; IsaPd - izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon; Kd - karfilzomib/ deksametazon; KRd - karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon; MP (melfalan, prednizon); Pd - pomalidomid/ deksametazon; PVd - pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon; Rd - lenalidomid/ deksametazon; VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon); Vd - bortezomib/ deksametazon.

3.5.1.3 Terapie stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po ELR i komparatorze

Terapie stosowane po progresji (upraszczająco bez podziału na kolejne linie leczenia) po elranatamabie i koszyku terapii w Polsce określono w oparciu o badanie ankietowe (przeprowadzone w █ wśród █ ekspertów klinicznych zajmujących się na co dzień leczeniem szpiczaka mnogiego) – patrz tabela poniżej (badanie ankietowe patrz rozdz. 9.1 w aneksie; afiliacje zebrano w osobnym dokumencie).

Tab. 22. Struktura leczenia po progresji po elranatamabie i koszyku terapii stosowanych w populacji chorych z TCE RRMM w oparciu o badanie ankietowe.

Schemat terapeutyczny	Odsetek chorych po ELR	Odsetek chorych po koszyku terapii
Brak aktywnego leczenia	■	■
Schematy z programu lekowego:		
Pd, %	■	■
EloPd, %	■	■
IsaPd, %	■	■
Inne:		
Rd, %	■	■
Vd, %	■	■
schematy oparte na bendamustynie - BEN lub BP	■	■
schematy oparte na bendamustynie - CD, CTD, VCD	■	■
DT-PACE	■	■
MP	■	■
badanie kliniczne**	■	■
Łącznie, %	100%	100%

* uzupełniono w związku z niesumowaniem się do 100% w ankietach; koszty BSC pominięto (założenie upraszczające); ** koszty leków stosowanych w ramach badań klinicznych pominięto (niemożliwe do określenia oraz nieponoszone przez NFZ czy pacjenta).

Koszty kolejnych linii leczenia, zarówno nabycia leków (patrz wyżej), jak i ich podania (patrz rozdz. 3.5.1.6), naliczane są jako koszt jednorazowy oszacowany w oparciu o koszty jednostkowe oraz medianę czasu trwania leczenia. Koszt ten naliczany jest w momencie progresji nowo progresujących chorych.

Jak wynika z danych z badania MagnetisMM-3, spośród tych pacjentów z nowo rozpoznaną progresją dalsze leczenie zastosowano u ■■■■■ pacjentów, jednakże w ramach tego leczenia w modelu uwzględniono jedynie drogie nowe leki (przeciwnowotworowe przeciwciała monoklonalne; karfilzomib, cyklofosfamid, deksamazon; bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; karfilzomib, daratumumab, deksametazon; karfilzomib, deksametazon, selineksor; belantamab mafodotin; karfilzomib, deksametazon; karfilzomib; daratumumab, pomalidomid, deksametazon; selineksor, bortezomib, deksametazon; selineksor, pomalidomid, deksametazon) z jedynie dwoma wyjątkami (bortezomib, cisplatyna, cyklofosfamid, deksametazon, etoposide; bortezomib, deksametazon) (■■■■■). W związku z tym, że w badaniu ankietowym (patrz rozdz. 3.5.1.3) nowe leki stanowią niewielki udział w wymienionych terapiach stosowanych w kolejnych liniach leczenia (■■■■■); ■■■■■; uwzględnione brak aktywnego leczenia czy badania kliniczne za 0 PLN w koszyku) założono, że wymieniony koszyk stosowany jest u wszystkich chorych (a w analizie wrażliwości przyjęto stosowanie leczenia u ■■■■■ chorych po progresji).

Mediana czasu trwania dalszego leczenia w kohorcie A lekiem MagnetisMM-3 wyniosła ■■■■■ - jest to zatem wartość docelowa dla ELR - dla koszyka terapii przyjętą tę samą wartość (założenie, brak danych z badania LocoMMotion). Rzeczywisty czas trwania każdego kolejnego leczenia stosowany w obliczeniach jest jednakże ograniczony długością modelowanego PPS, stąd może być krótszy ■■■■■. W modelu ponadto jest możliwość stosowania leczenia po progresji do zgonu, co uwzględniono jako analizę wrażliwości.

Podsumowując, w analizie podstawowej założono, że wszyscy pacjenci otrzymają dalsze leczenie po progresji przez maksymalnie [REDAKTOWANE] (ale nie dłużej niż czas trwania PPS). Wykonane analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 23. Kolejne linie leczenia - parametry.*

Analiza	Odsetek chorych	Długość leczenia
BC	100%	max [REDAKTOWANE] (ograniczone PPS)
SA	[REDAKTOWANE]	max [REDAKTOWANE] (ograniczone PPS)
SA	100%	do zgonu
SA	[REDAKTOWANE]	do zgonu

* opis źródeł w tekście.

3.5.1.4 Dawkowanie leków stosowanych w ramach koszyka terapii oraz w kolejnych liniach leczenia

Poniżej przedstawiono dawkowanie leków wchodzących w skład koszyka terapii (ramię komparatora, patrz rozdz. 3.5.1.2) i w skład terapii stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia po ELR i komparatorze (terapię jak w koszyku terapii z wyjątkiem tych niefinansowanych w dalszych liniach; patrz rozdz. 3.5.1.3).

Dawkowanie schematów finansowanych w ramach programu lekowego B.54: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego (Obwieszczenie MZ). W przypadku pozostałych schematów dawkowanie oparto na Zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskracji plazmocytozy na rok 2022/23 (PGSz 2022/23) lub na rekomendowanych schematach terapeutycznych wg Instytutu Hematologii i Transfuzjologii⁴ (IHIT).

Tab. 24. Dawkowanie leków stosowanych w ramach koszyka terapii oraz w kolejnych liniach leczenia.

Substancja czynna	Długość cyklu i dawkowanie	Źródło
PVd	długość cyklu 21 dni	program lekowy B.54
pomalidomid	4 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1-14	
bortezomib	1,3 mg/m ² pc. raz na dobę, dożylnie lub podskórnie [^] w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu w cyklach 1-8, a następnie w dniach 1. i 8. każdego kolejnego cyklu	
deksametazon	20 mg (10 mg u chorych >75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. w cyklach 1-8, a następnie w dniach 1., 2., 8. i 9. każdego kolejnego cyklu	

⁴ gdy brak było danych dla tych schematów w PGSz 2022/23 lub w PGSz 2022/23 dotyczyły leczenia indukującego u chorych kwalifikujących się do transplantacji a w IHIT leczenia chorych niekwalifikujących się do transplantacji

Substancja czynna	Długość cyklu i dawkowanie	Źródło
DVd	Od 1. tygodnia do 24. tygodnia każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie) = pierwsze 8 cykli. Od 25. tygodnia każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie)	program lekowy B.54
daratumumab	16 mg/kg mc. i.v. lub 1800 mg/podanie s.c.^, raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie	
bortezomib	1,3 mg/m ² pc. dożylnie lub podskórnie^ w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli	
deksametazon	20 mg doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli (tj. w dawce 80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat^^)	
DRd	długość cyklu 28 dni	program lekowy B.54
daratumumab	16 mg/kg mc. i.v. lub 1800 mg/podanie s.c.^, raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie	
lenalidomid	25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu	
deksametazon	40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat)	
Kd	długość cyklu 28 dni	program lekowy B.54
karfilzomib	dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu w dawce: początkowej 20 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. cyklu 1., a następnie^^: 70 mg/m ² pc. w dniu 8. i 15. cyklu 1., i w dawce 70 mg/m ² pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu	
deksametazon	40 mg doustnie lub dożylnie^ w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklach 1-9, a następnie w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu (deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu)	
KRd	długość cyklu 28 dni (w tym KAR max 18 cykli, potem samo Rd)	program lekowy B.54
karfilzomib	dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dawce: początkowej 20 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. i 2. cyklu 1., a następnie^^: 27 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniu 8., 9., 15. i 16. cyklu 1., a następnie: w dawce 27 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w cyklach 2-12, a następnie: w dawce 27 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 15. i 16. w cyklach 13-18. Dawka 20/27 mg/ m ² pc. jest podawana przez 10 minut.	
lenalidomid	25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu	

Substancja czynna	Długość cyklu i dawkowanie	Źródło
deksametazon	40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu	
IRd	długość cyklu 28 dni	program lekowy B.54
iksazomib	4 mg doustnie w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu	
lenalidomid	25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu	
deksametazon	40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu	
Pd	długość cyklu 28 dni	program lekowy B.54
pomalidomid	4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu	
deksametazon	40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu	
EloPd	długość cyklu 28 dni	program lekowy B.54
elotuzumab	10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1. i 2., a następnie w dawce 20 mg/kg mc. w 1. dniu każdego kolejnego cyklu	
pomalidomid	4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu elotuzumabu, gdy podawane są w tym samym dniu	
deksametazon	<u>Deksametazon w dniach, w których podawany jest elotuzumab:</u> u pacjentów w wieku ≤ 75 lat: zalecana dawka deksametazonu: 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu, u pacjentów w wieku >75 lat: zalecana dawka deksametazonu to 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu. <u>Deksametazon w dniach, w których nie jest podawany elotuzumab, a w których zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu, tj. w dniach 8., 15. i 22. każdego cyklu od 3. cyklu:</u> u pacjentów w wieku ≤ 75 lat: w dawce 40 mg doustnie, u pacjentów w wieku > 75 lat: w dawce 20 mg doustnie	
IsaPd	długość cyklu 28 dni	program lekowy B.54
isatuksymab	10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1., a następnie w dniach 1. i 15. każdego kolejnego cyklu	
pomalidomid	4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu	
deksametazon	40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie lub dożylnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu	
Rd	długość cyklu 28 dni	
lenalidomid	25 mg p.o., dni podawania w cyklu 1-21, 1, 8, 15, 22	PGSz 2022/2023 Tabela 8.1. Schematy leczenia chorych RR
deksametazon	40 mg p.o., dni podawania w cyklu 1-4, 9-12, 17-20 (1-4 od 5 cyklu)	

Substancja czynna	Długość cyklu i dawkowanie	Źródło
Vd	cykl 21 dni do 8 cykli	PGSz 2022/2023 Tabela 8.1. Schematy leczenia chorych RR
bortezomib	1,3 mg/m ² , i.v. lub s.c. [^] , dni podawania w cyklu 1, 4, 8, 11	
deksametazon	20 mg p.o., dni podawania w cyklu 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
BP	długość cyklu 28 dni do 10 cykli	jak BTP w RRPCM wg PGSz 2022/2023 Tabela 8.1. Schematy leczenia chorych RR
bendamustyna	70 mg/m ² , i.v., dni podawania w cyklu 1, 2	
prednizon	100 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1, 8, 15, 22	
B	długość cyklu 28 dni do 10 cykli	jak BTP w RRPCM PGSz 2022/2023 Tabela 8.1. Schematy leczenia chorych RR
bendamustyna	70 mg/m ² , i.v., dni podawania w cyklu 1, 2	
CD	długość cyklu 21 dni, 5 cykli***	jak CTD wg IHiT*
cyklofosfamid	50 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1, 8, 15	
deksametazon	40 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1, 4, 12, 15	
CTD	długość cyklu 21 dni, 5 cykli***	IHiT - I linia leczenia u chorych młodszych/ w dobrym stanie ogólnym**
cyklofosfamid	50 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1, 8, 15	
talidomid	125 mg (50-200 mg), p.o., dni podawania w cyklu 1-21	
deksametazon	40 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1, 4, 12, 15	wg IHiT - leczenie nawrotowej/ progresującej postaci choroby
VCD	długość cyklu 21 dni (max 8 cykli)	
bortezomib	1,3 mg/m ² , i.v., 1, 4, 8, 11	
cyklofosfamid	500 mg, p.o., 1, 8, 15	
deksametazon	20 mg, p.o., 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	PGSz 2022/2023 Tabela 8.1. Schematy leczenia chorych RR, liczba cykli i rodzaj DOX wg Zlecenia dla Sarclisa (AWA Sarclisa; w PGSz napisano, że krótkotrwałe stosowanie)
DT-PACE	Cykl 28-dniowy, 2 cykle	
deksametazon	40 mg i.v. 1-4	
talidomid	400 mg p.o. stosowanie ciągłe	
cisplatyna	10 mg i.v. 1-4	
doksorubicyna	10 mg/m ² i.v. 1-4	
cyklofosfamid	400 mg/m ² i.v. 1-4	
etopozyd	40 mg/m ² i.v. 1-4	
MP	długość cyklu 28 dni, 6 cykli*	jak z MPT wg PGSz 2022/2023 Tabela 5.1. Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji lub jak z MPT wg IHiT (I linia u chorych starszych i w gorszym stanie ogólnym**)
melfalan	4 mg/m ² , p.o., dni podawania w cyklu 1-7	
prednizon	40 mg/m ² , p.o., dni podawania w cyklu 1-7	

p.o. - doustnie; i.v. - dożylnie; s.c. - podskórnie; ^ DEX i.v. refundowany jest w innych wskazaniach plus generuje duże koszty podania i niewygodę dla pacjenta - założono podanie doustne; DARA i BOR - w analizie podstawowej założono podanie podskórne u 50% pacjentów i dożylnie u 50% pacjentów (założenie arbitralne) a do analiz wrażliwości przyjęto wartości skrajne - 100% s.c. w jednej analizie i 100% i.v. w drugiej; ^^ upraszczająco wszyscy chorzy; ^^ upraszczająco uwzględniono tylko warunek dotyczący wieku; * przyjęto element wspólny wskazany w PGSz 2022/2023 (6-12 cykli) i IHiT (4-6 cykli); ** zgodnie z opisem „Chorzy nie będący kandydatami do leczenia za pomocą auto-HSCT powinni otrzymywać w pierwszym rzucie schemat lekowy zawierający talidomid: CTD lub

MPT (melfalan, prednison, talidomid).” założono, że CTD i MPT podane na stronie IHIT dotyczą chorych niekwalifikujących się do transplantacji; *** średnia z 4-6 cykli.

Koszty leków w ramach koszyka terapii

Koszty leków finansowanych w ramach programu lekowego B.54: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (tj. POM, DARA, KAR, IXA, ELO, ISA) oszacowano w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań wg Uchwał Rady NFZ za rok 2023 (Uchwały Rady NFZ) i kwotę refundacji wg danych sprzedażowych DGL za rok 2023 (Komunikaty DGL sprzedaż).

Koszt talidomidu przyjęto na podstawie Załącznika Nr 1t do zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. (Zarządzenia Prezesa NFZ). Z najnowszego Komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii uzyskano koszt jednostkowe dla: LEN, BEN, BOR, CIS, ETO, DOX.

Koszty jednostkowe leków nier refundowanych, tj. DEX i.v., przyjęto zgodnie z Indekssem Leków MP (wybrano najniższą cenę za mg). Dla cyklofosfamidu i.v. (2 preparaty w katalogu C), cyklofosfamidu p.o. (1 preparat w katalogu C i 1 w A1) oraz melfalanu (1 preparat w katalogu C i 1 w A1) przyjęto niższą cenę za mg (w katalogu A1 uwzględniono niższą cenę z Obwieszczenia MZ luz danych sprzedażowych NFZ - Komunikaty DGL sprzedaż). W przypadku prednizonu i deksametaoznu mających wiele prezentacji, dla każdej z nich analogicznie jak powyżej przyjęto niższą cenę za mg i następnie obliczono z kosztów wszystkich prezentacji leku średnią ważoną sprzedaną liczbą mg (sprzedaż i udział poszczególnych preparatów ustalony w oparciu o najnowszy Komunikat DGL, tj. za styczeń 2024 r.; Komunikaty DGL sprzedaż; szczegółowe wyliczenia w zakładce Poland w modelu ekonomicznym).

Tab. 25. Koszty jednostkowe nabycia leków stosowanych w ramach koszyka terapii

Zawartość opakowania	Koszt NFZ, PLN/mg	Koszt NFZ+pacjenta*, PLN/mg	Źródło
DARA i.v.	10,93	10,93	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
DARA s.c.	7,29	7,29	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
ELO	8,40	8,40	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
IXA	871,78	871,78	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
ISA	14,84	14,84	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
KAR	52,48	52,48	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
POM	825,27**	825,27**	Uchwały rady NFZ + Komunikaty DGL sprzedaż
TAL	0,08	0,08	Zarządzenie Prezesa NFZ
BEN	1,32	1,32	średni koszt wg NFZ
BOR i.v., s.c.	25,10	25,10	średni koszt wg NFZ (<i>BOR parenteral</i>)
CIS	0,49	0,49	średni koszt wg NFZ
DOX	0,62	0,62	średni koszt wg NFZ
DOX PEG	27,33	27,33	średni koszt wg NFZ
ETO	0,15	0,15	średni koszt wg NFZ

Zawartość opakowania	Koszt NFZ, PLN/mg	Koszt NFZ+pacjenta*, PLN/mg	Źródło
LEN	0,38	0,38	średni koszt wg NFZ
DEX i.v.	0,00	0,89	minimalna z Indeksu Leków MP
CYKLO p.o.	0,03	0,03	najniższa cena NFZ za mg z Obwieszczenia MZ (i danych sprzedażowych NFZ dla A1) - minimalna jest dla 1 z C
CYKLO i.v.	0,06	0,06	najniższa cena NFZ za mg z Obwieszczenia MZ (katalog C)
DEX p.o.	0,64	0,75	niższa z Obwieszczenia MZ i DGL - średnia ważona wg danych sprzedażowych NFZ
MEL	2,29	2,29	najniższa cena NFZ za mg z Obwieszczenia MZ (i danych sprzedażowych NFZ dla A1) - minimalna jest dla 1 z C
PRE	0,06	0,08	prednizon nowotwory złośliwe, niższa z Obwieszczenia MZ i DGL - średnia ważona wg danych sprzedażowych NFZ

* w większości przypadków tożsamy z kosztem z perspektywy NFZ (różnicę dotyczą tylko kilku tanich leków, stąd nie mają istotnego wpływu na wyniki analizy); ** PLN/dawkę (nie za mg).

3.5.1.5 Względna intensywność dawki (RDI)

Względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*, RDI) elranatamabu oparto na badaniu MagnetisMM-3 - uwzględniono dane z kohorty A (pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymywali terapii ukierunkowanej na BCMA). W związku z brakiem odnalezienia danych na temat RDI dla koszyka terapii (brak danych w badaniu LocoMMotion) w analizie podstawowej przyjęto RDI dla koszyka terapii jak dla interwencji (założenie konserwatywne) a w analizie wrażliwości - brak RDI (tj. przyjęto pełne dawkowanie dla koszyka terapii). Ponadto analizowano również w ramach analizy wrażliwości wpływ braku uwzględnienia RDI zarówno dla elranatamabu i koszyka terapii na wyniki analizy. W poniższej tabeli przedstawiono względne intensywności dawki przyjęte w modelu.

Tab. 26. Względna intensywność dawki uwzględniona w modelu.

Analiza	ELR/ koszyk terapii	Źródło
RDI dla interwencji i koszyka terapii* - analiza podstawowa	78%/78%	Na podstawie 15-miesięcznych danych z MagnetisMM-3 (kohorta A; ██████████) / jak dla ELR (założenie konserwatywne)
brak RDI dla interwencji i koszyka terapii* - analiza wrażliwości	100%/100%	Uwzględnienie pełnego dawkowania (założenie skrajnie pesymistyczne)
RDI dla interwencji i brak RDI dla koszyka terapii* - analiza wrażliwości	78%/100%	Dla ELR jak w BC, dla SoC uwzględnienie pełnego dawkowania w związku z brakiem odnalezienia danych na temat RDI dla koszyka terapii

* dotyczy leków stosowanych przed progresją (tj. komparatora) jak i koszyka terapii po progresji.

3.5.1.6 Koszty podania leków stosowanych w ramach koszyka terapii oraz w kolejnych liniach leczenia

Poniżej przedstawiono koszty podania leków wchodzących w skład koszyka terapii (ramię komparatora, patrz rozdz. 3.5.1.2) i w skład terapii stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia po ELR i komparatorze (terapię jak w koszyku terapii z wyjątkiem tych niefinansowanych w dalszych liniach; patrz rozdz. 3.5.1.3).

Wyceny punktowe podania leków w programie lekowym przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczącego rozliczania w ramach programów lekowych), a pozostałych leków wchodzących w skład koszyka terapii - w oparciu o Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczącego rozliczania chemioterapii; Zarządzenia Prezesa NFZ).

Dla leków podawanych dożylnie założono podanie w ramach hospitalizacji, dla leków podawanych podskórnym w ramach ambulatorium - koszty te dotyczą każdego dnia podania leku. Dla leków podawanych doustnie założono wydanie leku w ramach wizyty ambulatoryjnej – przyjęto, że lek wydawany jest na okres 6 mies. (Komunikat NFZ; analogicznie jak w Zleceniu 44/2022; AOTMiT BIP). W przypadku leków z katalogu A1 (DEX/PRE) podawanych drogą doustną założono brak kosztu podania leku (leki te albo wydawane są przy okazji innych leków w schemacie, albo przepisywane są przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej, w związku z czym ich podanie/wydanie nie generuje dodatkowych kosztów).

Ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz zakładka „Poland” w modelu).

Pacjenci leczeni elranatamabem powinni być obserwowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych codziennie przez 48 godzin po podaniu pierwszych 2 stopniowo zwiększanych dawek, które podawane są w 1. i 4. dniu analizy (Elrexio ChPL), w związku z czym w pierwszym tygodniu przyjęto 5-dniową hospitalizację dla podania elranatamabu (dni 1-5; analogicznie jak w pierwotnym modelu globalnym). Następne podania elranatamabu mają już miejsce w warunkach ambulatoryjnych, zgodnie z założeniem miejsca podania leku podskórnego.

Część leków podawana jest w analizowanych schematach terapeutycznych w tych samych dniach (patrz rozdz. 3.5.1.2 i 3.5.1.3) – rozliczane jest wtedy podanie jednego z nich. W związku z czym, żeby nie przeszacować kosztów ich podania przyjęto następujące założenia:

- w przypadku podania w danym schemacie w jednym dniu leku z programu, chemioterapii i innych (apteczne) naliczany jest tylko koszt podania leku w programie lekowym, a w przypadku podania w danym schemacie w jednym dniu chemioterapii i innych leków (apteczne) naliczany jest tylko koszt podania leku w chemioterapii - kolejność ważności jest zatem następująca: program>chemioterapia>inne;
- w ramach każdego z typów podań (tj. np. w ramach programu lekowego) ważniejsze jest podanie i.v./s.c. od p.o., tj. jeśli tego samego dnia podawane są leki z programu i.v. i p.o. to naliczone zostanie tylko podanie leku i.v.

Koszty jednostkowe podania leków uwzględnionych w analizie zebrano w poniższej tabeli.

W związku z możliwością negocjacji kontraktów z NFZ (wyceny punktów) w ramach analizy wrażliwości koszty te odchyłono o $\pm 10\%$ (założenie arbitralne) w celu sprawdzenia ich wpływu na wyniki.

Tab. 27. Koszty jednostkowe podania elranatamabu i leków w ramach koszyka terapii.

Typ podania	Lek	Koszt, PLN*	Komentarz
Dożylne w ramach programu lekowego	elranatamab (w 1. tygodniu), daratumumab i.v., karfilzomib, elotuzumab, isatyksymab	798,22 PLN (486,72 pkt x 1,64 PLN/pkt) na 1 podanie	Zarządzenia Prezesa NFZ (hospitalizacja związana z wykonaniem programu lub hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu wg Zarządzenia nr 7/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)
Doustne w ramach programu lekowego	elranatamab (po 1. tygodniu), daratumumab s.c., iksazomib, pomalidomid,	177,38 PLN (108,16 pkt x 1,64 PLN/pkt) na 6 mies.	Zarządzenia Prezesa NFZ (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu wg Zarządzenia nr 7/2024/DGL) - wydanie leku na 6 mies. (NFZ rozliczanie) i Umowy NFZ (wycena punktu)
Dożylne w ramach chemioterapii (w przypadku wydawania w dniach następujących po sobie - dla dni 1-3)	BEN, DOX, ETO, CYKLO i.v.	1125,04 PLN (686,00 pkt x 1,64 PLN/pkt) na 6 mies.	Zarządzenia Prezesa NFZ (hospitalizacja hematologiczna u dorosłych, dni 1, 2, 3 wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)
Dożylne w ramach chemioterapii (w przypadku wydawania w dniach następujących po sobie - dla dni 4+)	DOX, ETO, CYKLO i.v.	1004,88 PLN (612,73 pkt x 1,64 PLN/pkt) na 6 mies.	Zarządzenia Prezesa NFZ (hospitalizacja hematologiczna u dorosłych, dni 4+ wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)
Dożylne w ramach chemioterapii (w przypadku wydawania w dniach nie następujących po sobie)	BOR i.v.	639,60 PLN (390,00 pkt x 1,64 PLN/pkt) na 6 mies.	Zarządzenia Prezesa NFZ (hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)
Podskórne w ramach chemioterapii	BOR s.c.	513,32 PLN (313,00 pkt x 1,64 PLN/pkt) na 6 mies.	Zarządzenia Prezesa NFZ (kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)
Doustne w ramach chemioterapii	lenalidomid, CYKLO p.o., TAL, MEL	296,84 PLN (181,00 pkt x 1,64 PLN/pkt) na 6 mies.	Zarządzenia Prezesa NFZ (podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)

Typ podania	Lek	Koszt, PLN*	Komentarz
Doustne dla leków z katalogu A1	deksametazon, prednizon	0,00	przepisywane przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ), wydawanie przy okazji innych leków w schemacie
Inne	DEX i.v.	0,00	przyjęto podawanie razem z elotuzumabem

* koszty podania są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - koszty w całości ponoszone są przez NFZ.

3.5.1.7 Koszty monitorowania

Wyceny punktowe monitorowania w programie lekowym (ELR i część schematów w ramieniu komparatora oraz część schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia) przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczącego rozliczania w ramach programów lekowych), a pozostałych leków wchodzących w skład koszyka terapii - w oparciu o Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczącego rozliczania chemioterapii; Zarządzenia Prezesa NFZ).

Monitorowanie leczenia w 1. roku jest droższe niż w kolejnych w programie lekowym – świadczenie „diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego - 1 rok” jest wycenione wyżej niż świadczenie „diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego - 2. i kolejny rok terapii”.

Również monitorowanie stosowania pozostałych terapii wchodzących w skład koszyka terapii zróżnicowano na 1. i kolejne lata leczenia – w 1. roku leczenia przyjęto wykonywanie okresowej oceny skuteczności chemioterapii raz na miesiąc a w kolejnych latach raz na 3 mies. (zgodnie z zapisem w Zarządzeniu świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” wykonywane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące).

W przypadku monitorowania onkologicznego poza leczeniem aktywnym (czyli dla BSC) przyjęto wycenę punktową wizyty specjalistycznej 1-go typu (W11) wg Zarządzenia nr 57/2023/DSOZ - założono arbitralnie 1 wizytę na miesiąc.

Ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz zakładka „Poland” w modelu).

W związku z możliwością negocjacji kontraktów z NFZ (wyceny punktów) w ramach analizy wrażliwości koszty te odchyłono o $\pm 10\%$ (założenie arbitralne) w celu sprawdzenia ich wpływu na wyniki.

Tab. 28. Koszty monitorowania.

Typ podania	Lek	Koszt jednostkowy, PLN*	Komentarz	Koszt tygodniowy, PLN
Monitorowanie w ramach programu lekowego - 1. rok	ELR, Pd, PVd, EPd, Kd, KRd, DVd, DRd, IsaPd, IRd - w 1. roku	4247,60 PLN/rok (2590,00 pkt x 1,64 PLN/pkt)	Zarządzenia Prezesa NFZ (diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego - 1 rok terapii wg Zarządzenia	81,41

Typ podania	Lek	Koszt jednostkowy, PLN*	Komentarz	Koszt tygodniowy, PLN
			nr 7/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)	
Monitorowanie w ramach programu lekowego - lata kolejne	ELR, Pd, PVd, EPd, Kd, KRd, DVd, DRd, IsaPd, IRd - w kolejnych latach	1259,62 PLN/rok (768,00 pkt x 1,64 PLN/pkt)	Zarządzenia Prezesa NFZ (diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy - 2 i kolejny rok terapii wg Zarządzenia nr 7/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)	24,14
Monitorowanie chemioterapii	Rd, Vd, BP, BEN, CD, CTD, VCD, DT-PACE, MP	443,46 PLN (170,40 pkt x 1,64 PLN/pkt)	Zarządzenia Prezesa NFZ (okresowa ocena skuteczności chemioterapii wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)	101,99 w 1. roku i 34,00 w kolejnych latach**
Monitorowanie onkologiczne poza leczeniem	w przypadku zakończenia aktywnego leczenia lub BSC wchodzące w skład leczenia kolejnej linii po ELR	74,27 PLN (44,00 pkt x 1,69 PLN/pkt***)	Zarządzenia Prezesa NFZ (W11 - wizyta specjalistyczna 1-go typu wg Zarządzenia nr 57/2023/DSOZ) i Umowy NFZ (wycena punktu); założono raz na miesiąc	17,08

* koszty podania są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - koszty w całości ponoszone są przez NFZ; ** założono okresową ocenę skuteczności chemioterapii raz na miesiąc w pierwszym roku a następnie raz na 3 mies.; założono 1 wizytę W11 w miesiącu; *** świadczenia w zakresie onkologii.

3.5.1.8 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu naliczane są jako koszt jednorazowy w pierwszym cyklu.

Do zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 uwzględnionych w modelu (patrz rozdz. 4.4.5 w *Analizie ekonomicznej*) przypisano wartości punktowe hospitalizacji dla wybranych jednorodnych grup pacjentów (JGP; wg Zarządzenia nr 37/2024/DSOZ), a dla zdarzeń niepożądanych stopnia 1 lub 2 – wycenę wizyty specjalistycznej 1-go typu (wg Zarządzenia nr 57/2023/DSOZ; Zarządzenia Prezesa NFZ).

Wycenę punktu przyjęto jako 1,72 PLN/pkt dla hospitalizacji w ramach JGP, na podstawie Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 4 grudnia 2023 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie sposobu ustalania ryczałtu systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej (Wycena JGP).

Koszty leczenia ZN ponosi NFZ (są one tożsame z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta).

W związku z możliwością negocjacji kontraktów z NFZ (wyceny punktów) w ramach analizy wrażliwości koszty te odchyłono o $\pm 10\%$ (założenie arbitralne) w celu sprawdzenia ich wpływu na wyniki.

Tab. 29. Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 uwzględnionych w modelu.

Zdarzenia niepożądane (3/4 stopnia)		Kod JGP	Wartość punktowa (Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ)	Koszt jednostkowy, PLN**
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Anemia	S05-S07	4951,82*	8517,12
	Neutropenia	S05-S07	4951,82*	8517,12
	Trombocytopenia	S05-S07	4951,82*	8517,12
	Limfopenia	S05-S07	4951,82*	8517,12
	Leukopenia	S05-S07	4951,82*	8517,12
Infekcje i zakażenia	Infekcja	C57	1299,00	2234,28
	Zapalenie płuc	D48	1602,00	2755,44
	Sepsa	S56	8266,00	14217,52
Badania	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	G16	3425,00	5891,00
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	Hipokaliemia	K25	2957,00	5086,04
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Zaburzenia nerek i układu moczowego	L07	1417,00	2437,24
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	E88	2867,00	4931,24
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	Neurotoksyczność	A31	1771,00	3046,12
	CRS	S05-S07	4951,82*	8517,12

A31 Choroby nerwów obwodowych; C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa; D48 Zapalenie płuc; E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.; G16 Ostre choroby wątroby; JGP - jednorodna grupa pacjentów; K25 Zaburzenia odżywiania i zaburzenia wodno-elektrolitowe; L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych; S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni; S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia; S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni; S56 Posocznica o ciężkim przebiegu; * średnia ważona liczbą hospitalizacji w 2022 r. (Statystyki JGP); ** wartość punktowa x 1,72 PLN/pkt (Wycena JGP); koszty leczenia ZN ponosi NFZ (są one tożsame z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta).

Tab. 30. Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych stopnia 1 lub 2 uwzględnionych w modelu.

	Wycena W11*, pkt	Wycena punktu**, PLN/pkt	Koszt jednostkowy***, PLN
Neurotoksyczność	44	1,71	75,24
CRS	44	1,72	75,59

* W11 - wizyta specjalistyczna 1-go typu wg Zarządzenia nr 57/2023/DSOZ; ** ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz zakładka „Poland” w modelu). - świadczenia w zakresie neurologii dla neurotoksyczności oraz świadczenia w zakresie hematologii dla CRS; *** koszty leczenia ZN ponosi NFZ (są one tożsame z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta).

3.5.1.9 Koszty opieki terminalnej

Opieka końca życia została uwzględniona w modelu jako jednorazowy naliczany w pierwszym cyklu modelu (założenie upraszczające). Koszt opieki terminalnej przyjęto w oparciu o najnowsze zlecenie w leczeniu szpiczaka plazmocytowego (tj. o Zlecenie nr 101/2023 dla teklistamabu; AOTMiT BIP).

W ramach analizy wrażliwości pominięto koszty opieki terminalnej.

Tab. 31. Koszt opieki końca życia.

Koszt, PLN	Źródło danych
11 345,02 * (BC)/ 0 (SA)	Koszt wg Zlecenia nr 101/2023

* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

3.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- przyjęto 2-letni horyzont czasowy;
- liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie Uchwał Rady NFZ, założeń przyjętych w oparciu o dane historyczne z raportu NFZ (NFZ szpiczak) dotyczącego szpiczaka oraz badań RWE (Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018, Despiegel 2018, Englhard 2020 i Bruno 2020), a także założeń Wnioskodawcy (patrz rozdz. 3.1.1, 3.1.2, 3.1.4 i 3.4);
- strukturę leczenia w ramach scenariusza istniejącego (w nowym stosowany ELR) oszacowano na podstawie stanowiska ■ ekspertów w dziedzinie hematologii (patrz rozdz. 9.1, 3.4 i 3.5.1.2);
- założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy (co tydzień – dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy);
- ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym oraz dostępność kolejnych linii leczenia, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia i wyniki (niezdyskontowane) analizy ekonomicznej; parametry skuteczności i bezpieczeństwa

w modelu pochodzą z badań MagnetisMM-3 i LocoMMotion (Lesokhin 2023, Mateos 2022);

- zmianę kosztów związaną z rozszerzeniem istniejącego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia);
- w analizie uwzględniono: koszty nabycia leków i koszty ich podania (przed i po progresji), koszty premedykacji (dla ELR), standardowego monitorowania, opieki terminalnej i leczenia zdarzeń niepożądanych;
- analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ (oraz z perspektywy NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości);
- do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytozowego, zlecenia dotyczących leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego złożone do AOTMiT, Zarządzenia Prezesa NFZ, Uchwały Rady NFZ, Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL), Statystyki JGP, Informator o Umowach NFZ i Obwieszczenie MZ oraz dane Wnioskodawcy;
- dawkowanie leków przyjęto w oparciu o program lekowy (PL) leczenia szpiczaka mnogiego lub charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), a w razie braku dawkowania dla rozpatrywanych schematów w tych źródłach, szukano ich w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej czy na stronie Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT);
- średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała oraz względna intensywność dawki pochodzą z badania klinicznego MagnetisMM-3.

3.7 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

3.8 Analiza wrażliwości

Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny (patrz rozdz. 3.1.2). Ponadto analizowano warianty analizy wrażliwości jak w analizie ekonomicznej (z pominięciem wariantów nie mających wpływu na analizę wpływu na budżet płatnika, jak alternatywne wartości użyteczności, dyskontowanie czy horyzont czasowy dłuższy niż 2 lata).

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 4.2.4 i 4.3.4.

Tab. 32. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
MIN	liczebność populacji docelowej dla ELR - wariant minimalny			3.1.4
MAX	liczebność populacji docelowej dla ELR - wariant maksymalny			3.1.4
SA 1	perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	3.2
SA 2	masa ciała i powierzchnia ciała	(MagnetisMM-3)	75 kg i 1,71 m ² (Zlecenie nr 121/2022)	4.4.2 Analizy ekonomicznej
SA 3	modelowanie OS dla ELR	indywidualne dopasowania parametryczne - Weibull	indywidualne dopasowania parametryczne - logarytmiczno-normalny	4.4.3.1 i 4.4.3.3 Analizy ekonomicznej
SA 4			indywidualne dopasowania parametryczne - wykładniczy	
SA 5	modelowanie OS dla koszyka terapii	na podstawie danych HR uzyskanych z MAIC	indywidualne dopasowania parametryczne (porównanie naiwne) - Weibull	4.4.3.2 i 4.4.3.3 Analizy ekonomicznej
SA 6	modelowanie PFS dla ELR	indywidualne dopasowania parametryczne - Weibull	indywidualne dopasowania parametryczne - uogólniony gamma	4.4.3.1 i 4.4.3.3 Analizy ekonomicznej
SA 7			indywidualne dopasowania parametryczne - logarytmiczno-normalny	
SA 8	modelowanie PFS dla koszyka terapii	na podstawie skorygowanej krzywej MAIC (Weibull)	indywidualne dopasowania parametryczne (porównanie naiwne) - Weibull	4.4.3.2 i 4.4.3.3 Analizy ekonomicznej
SA 9	względna intensywność dawkowania (RDI)	ELR 78% (MagnetisMM-3), koszyk 78%* (jak dla ELR)	RDI ELR 100% i koszyk 100%* (założenie skrajnie pesymistyczne)	3.5.1.5
SA 10			ELR 78% (MagnetisMM-3), koszyk 100%* (założenie)	
SA 11	podanie DARA i BOR	podanie podskórne u 50% pacjentów i dożylnie u 50% pacjentów (założenie arbitralne)	100% s.c. (wartości skrajne)	3.5.1.4
SA 12			100% i.v. (wartości skrajne)	

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 13	leczenie po progresji	odsetek chorych leczonych po progresji 100%, długość leczenia max ██████ (ograniczona PPS)	odsetek chorych leczonych po progresji 100%, długość leczenia do zgonu	3.5.1.3
SA 14			odsetek chorych leczonych po progresji ██████ długość leczenia do zgonu	
SA 15			odsetek chorych leczonych po progresji ██████ długość leczenia max ██████ (ograniczona PPS)	
SA 16	koszty podania	zgodnie z obecnymi wycenami	pomniejszone o 10% (założenie arbitralne)	3.5.1.6
SA 17			powiększone o 10% (założenie arbitralne)	
SA 18	koszty monitorowania	zgodnie z obecnymi wycenami	pomniejszone o 10% (założenie arbitralne)	3.5.1.7
SA 19			powiększone o 10% (założenie arbitralne)	
SA 20	koszty leczenia ZN	zgodnie z obecnymi wycenami	pomniejszone o 10% (założenie arbitralne)	3.5.1.8
SA 21			powiększone o 10% (założenie arbitralne)	
SA 22	koszty opieki terminalnej	10 129,82 (Zlecenia nr 246/2020)	brak (założenie)	3.5.1.9

* dotyczy leków stosowanych przed progresją (tj. komparatora) jak i koszyka terapii po progresji.

3.9 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

4 Wyniki analizy

W rozdz. 4.1 przedstawiono aktualne roczne wydatki NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia. Wyniki przedstawiono z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS), jak i bez jego uwzględnienia (bez RSS).

4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ).

Wnioskowane jest finansowanie stosowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

W ramach szacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ liczebność docelowej populacji chorych i strukturę leczenia w kolejnych latach analizy przyjęto jak dla scenariusza istniejącego (założenie).

Aktualne roczne wydatki NFZ odpowiadają zatem kosztom oszacowanym dla scenariusza istniejącego – patrz tabela poniżej. Obecnie elranatamab nie jest refundowany w Polsce, stąd brak jest składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii. Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ i pacjenta.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano na 7,7 mln PLN w I roku i 13,1 mln PLN w II roku analizy (koszty zbliżone z perspektywy NFZ oraz perspektywy łącznej NFZ i pacjenta) – patrz tabela poniżej.

Tab. 33. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Kategoria kosztu	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ i pacjenta	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków przed progresją*	3 989 707	6 907 580	4 004 065	6 931 949
Koszty podania leków przed progresją	494 676	807 175	494 676	807 175
Koszty monitorowania przed progresją	79 522	134 159	79 522	134 159
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	366 362	423 352	366 362	423 352

Kategoria kosztu	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ i pacjenta	
Koszty zakupu leków po progresji	2 163 974	3 573 564	2 168 938	3 581 760
Koszty podania leków po progresji	344 407	568 750	344 407	568 750
Koszty monitorowania po progresji	29 149	109 759	29 149	109 759
Koszty opieki końca życia	275 897	617 558	275 897	617 558
Łącznie	7 743 695	13 141 895	7 763 016	13 174 460

* brak kosztu elranatamabu (niestosowany schemat ELR).

4.2 Analiza z RSS

4.2.1 Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym analizie docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, oszacowano na [REDAKTOWANE], leczonych w scenariuszu istniejącym koszykiem terapii a w scenariuszu nowym elranatamabem w monoterapii.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 7,7 mln PLN i 13,1 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym, w tym większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu elranatamabu w monoterapii wyniesie odpowiednio [REDAKTOWANE]). W ramach scenariusza nowego również większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku analizy.

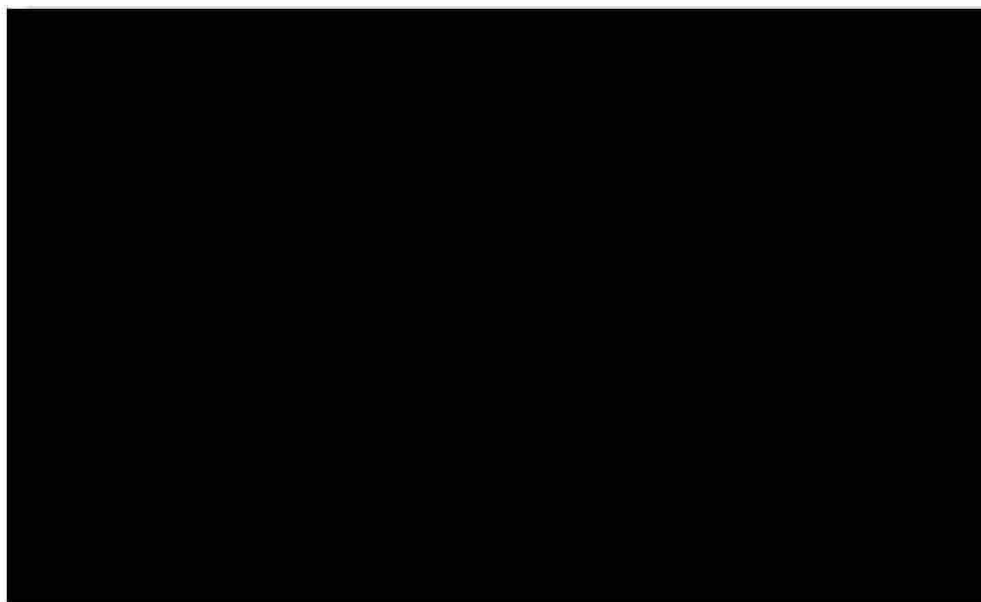
Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 34. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy. Analiza z uwzględnieniem RSS.

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków przed progresją	3 989 707	6 907 580	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty podania leków przed progresją	494 676	807 175	313 459	373 915	-181 217	-433 259

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I	II	I	II	I	II
Koszty monitorowania przed progresją	79 522	134 159	112 775	220 606	33 252	86 446
Koszty premedykacji ELR	0	0	3 230	3 732	3 230	3 732
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	366 362	423 352	1 194 003	1 379 737	827 641	956 385
Koszty zakupu leków po progresji	2 163 974	3 573 564	435 987	799 835	-1 727 987	-2 773 729
Koszty podania leków po progresji	344 407	568 750	56 458	103 574	-287 949	-465 176
Koszty monitorowania po progresji	29 149	109 759	13 554	39 480	-15 595	-70 279
Koszty opieki końca życia	275 897	617 558	185 577	452 025	-90 321	-165 533
Łącznie	7 743 695	13 141 895	██████████	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt zakupu elranatamabu	0	0	██████████	██████████	██████████	██████████

Ryc. 1. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy. Analiza z uwzględnieniem RSS.



4.2.2 Wariant minimalny

W wariantcie minimalnym analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, oszacowano na

██████████, leczonych w scenariuszu istniejącym koszykiem terapii a w scenariuszu nowym elranatamabem w monoterapii.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 7,0 mln PLN i 11,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym, w tym większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą ██████████ odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu elranatamabu w monoterapii wyniesie odpowiednio ██████████). W ramach scenariusza nowego również większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████ odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 35. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków przed progresją	3 601 415	6 235 311	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty podania leków przed progresją	446 533	728 618	282 953	337 525	-163 580	-391 093
Koszty monitorowania przed progresją	71 783	121 102	101 799	199 136	30 016	78 033
Koszty premedykacji ELR	0	0	2 915	3 369	2 915	3 369
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	330 706	382 150	1 077 799	1 245 456	747 092	863 307
Koszty zakupu leków po progresji	1 953 369	3 225 772	393 556	721 992	-1 559 813	-2 503 780
Koszty podania leków po progresji	310 888	513 397	50 963	93 494	-259 925	-419 903
Koszty monitorowania po progresji	26 312	99 076	12 235	35 637	-14 077	-63 439
Koszty opieki końca życia	249 046	557 455	167 516	408 032	-81 530	-149 423
Łącznie	6 990 052	11 862 881	██████████	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt zakupu elranatamabu	0	0	██████████	██████████	██████████	██████████

Ryc. 2. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.



4.2.3 Wariant maksymalny

W wariantcie maksymalnym analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, oszacowano na [REDACTED], leczonych w scenariuszu istniejącym koszykiem terapii a w scenariuszu nowym elranatamabem w monoterapii.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 8,5 mln PLN i 14,4 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym, w tym większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu elranatamabu w monoterapii wyniesie odpowiednio [REDACTED]). W ramach scenariusza nowego również większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

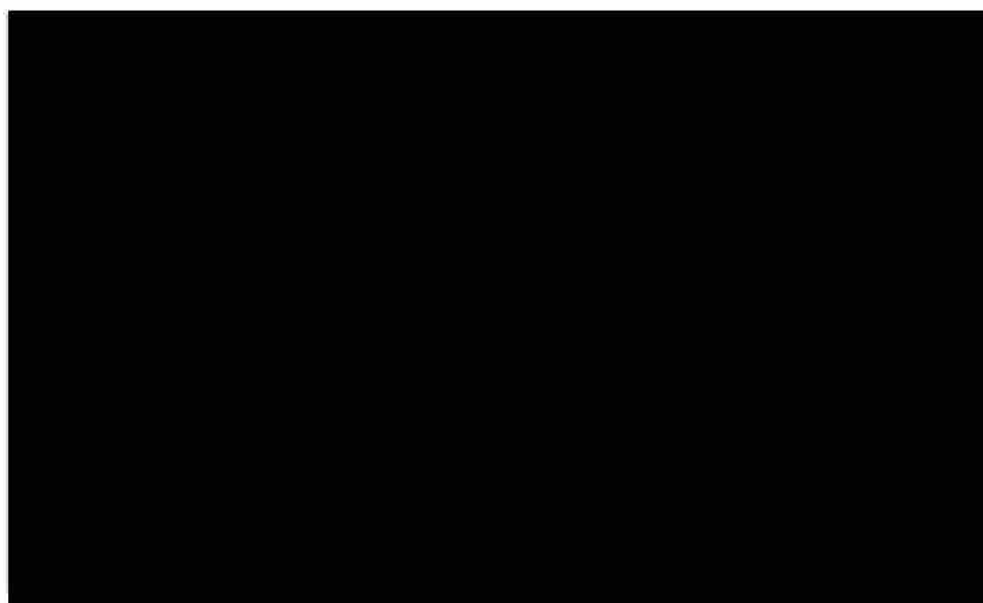
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 36. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków przed progresją	4 377 999	7 579 849	████████	████████	████████	████████
Koszty podania leków przed progresją	542 820	885 732	343 966	410 306	-198 853	-475 425
Koszty monitorowania przed progresją	87 262	147 216	123 750	242 076	36 489	94 860
Koszty premedykacji ELR	0	0	3 544	4 095	3 544	4 095
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	402 018	464 554	1 310 207	1 514 018	908 190	1 049 464
Koszty zakupu leków po progresji	2 374 579	3 921 355	478 419	877 677	-1 896 160	-3 043 677
Koszty podania leków po progresji	377 926	624 102	61 952	113 654	-315 973	-510 448
Koszty monitorowania po progresji	31 986	120 441	14 873	43 322	-17 113	-77 119
Koszty opieki końca życia	302 748	677 660	203 637	496 018	-99 111	-181 643
Łącznie	8 497 337	14 420 909	████████	████████	████████	████████
- w tym koszt zakupu elranatamabu	0	0	████████	████████	████████	████████

Ryc. 3. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.



4.2.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.8. Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Przyjęcie perspektywy łącznej (płatnika i chorego; SA 1) nie zmieniło istotnie oszacowań względem wariantu podstawowego (z perspektywy płatnika).

Duży (20-30%) wpływ na wyniki miało przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii lub przyjęcie braku RDI dla samego koszyka terapii a także zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny. Umiarkowany wpływ (10-20%) wpływ na wyniki miała zmiana długości stosowania leczenia po progresji z ustalonej wartości na do zgonu bez zmiany odsetka stosujących leczenie po progresji oraz z jego zmianą (na 63,9% chorych po progresji). Warianty minimalny i maksymalny powodowały zmianę wyników w porównaniu do wariantu podstawowego o prawie 10%. Pozostałe scenariusze (patrz rozdz. 3.8) miały niewielki (<5%) lub znikomy (<1%) wpływ na wyniki analizy.

Tab. 37. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC		-		-
MIN		-9,7%		-9,7%
MAX		9,7%		9,7%
SA 1		-0,3%		-0,3%
SA 2		1,4%		1,5%
SA 3		19,9%		22,4%
SA 4		-0,5%		-0,3%
SA 5		-0,9%		-0,7%
SA 6		1,6%		0,04%
SA 7		1,2%		0,7%
SA 8		6,4%		2,4%
SA 9		26,5%		27,8%
SA 10		-23,2%		-23,8%
SA 11		-0,1%		-0,1%
SA 12		0,1%		0,1%
SA 13		-14,5%		-14,7%
SA 14		1,5%		1,3%
SA 15		10,8%		10,6%

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
SA 16	████████	0,7%	████████	0,8%
SA 17	████████	-0,7%	████████	-0,8%
SA 18	████████	-0,03%	████████	-0,01%
SA 19	████████	0,03%	████████	0,01%
SA 20	████████	-1,2%	████████	-0,9%
SA 21	████████	1,2%	████████	0,9%
SA 22	████████	1,3%	████████	1,5%

4.3 Analiza bez RSS

4.3.1 Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, oszacowano na ██████████, leczonych w scenariuszu istniejącym koszykiem terapii a w scenariuszu nowym elranatamabem w monoterapii.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 7,7 mln PLN i 13,1 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym, w tym większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 25,3 mln PLN i 42,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu elranatamabu w monoterapii wyniesie odpowiednio 23,0 mln PLN i 39,5 mln PLN). W ramach scenariusza nowego również większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 17,6 mln PLN i 29,8 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

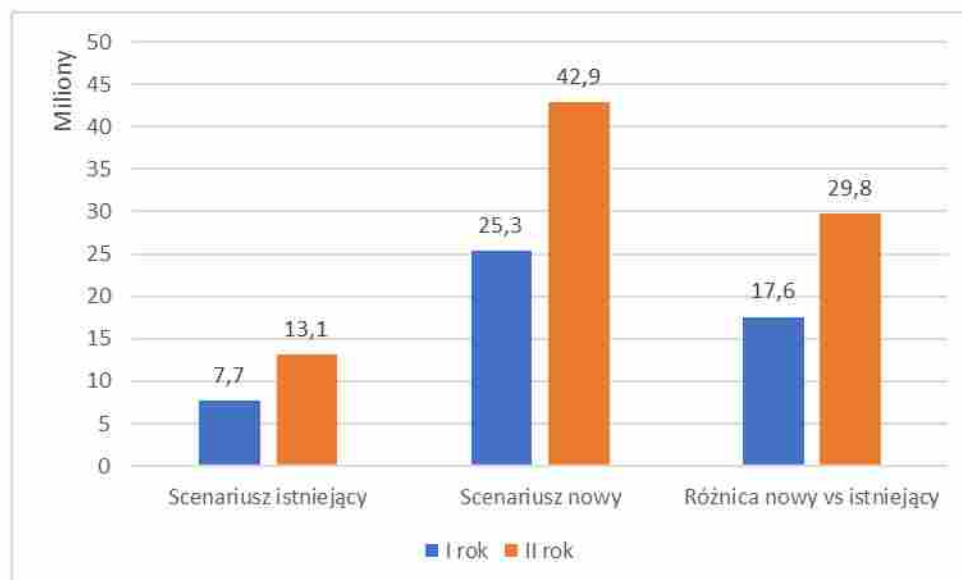
Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 38. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków przed progresją	3 989 707	6 907 580	23 019 743	39 546 643	19 030 036	32 639 063
Koszty podania leków przed progresją	494 676	807 175	313 459	373 915	-181 217	-433 259

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
Koszty monitorowania przed progresją	79 522	134 159	112 775	220 606	33 252	86 446
Koszty premedykacji ELR	0	0	3 230	3 732	3 230	3 732
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	366 362	423 352	1 194 003	1 379 737	827 641	956 385
Koszty zakupu leków po progresji	2 163 974	3 573 564	435 987	799 835	-1 727 987	-2 773 729
Koszty podania leków po progresji	344 407	568 750	56 458	103 574	-287 949	-465 176
Koszty monitorowania po progresji	29 149	109 759	13 554	39 480	-15 595	-70 279
Koszty opieki końca życia	275 897	617 558	185 577	452 025	-90 321	-165 533
Łącznie	7 743 695	13 141 895	25 334 785	42 919 546	17 591 090	29 777 651
- w tym koszt zakupu elranatamabu	0	0	23 019 743	39 546 643	23 019 743	39 546 643

Ryc. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.



4.3.2 Wariant minimalny

W wariantcie minimalnym analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz

przeciwciała anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, oszacowano na [REDACTED], leczonych w scenariuszu istniejącym koszykiem terapii a w scenariuszu nowym elranatamabem w monoterapii.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 7,0 mln PLN i 11,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym, w tym większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 22,9 mln PLN i 38,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu elranatamabu w monoterapii wyniesie odpowiednio 20,8 mln PLN i 35,7 mln PLN). W ramach scenariusza nowego również większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 15,9 mln PLN i 26,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

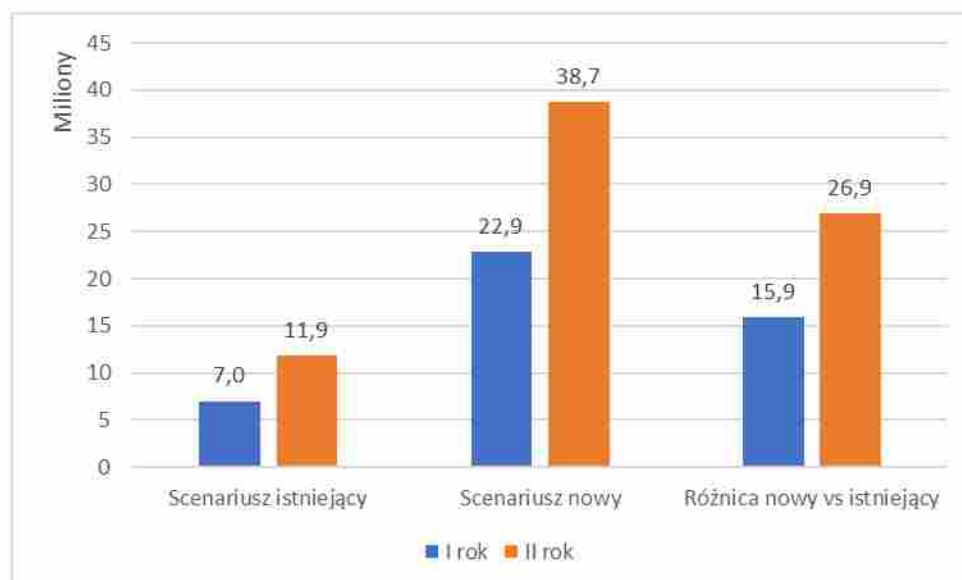
Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 39. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków przed progresją	3 601 415	6 235 311	20 779 384	35 697 830	17 177 968	29 462 519
Koszty podania leków przed progresją	446 533	728 618	282 953	337 525	-163 580	-391 093
Koszty monitorowania przed progresją	71 783	121 102	101 799	199 136	30 016	78 033
Koszty premedykacji ELR	0	0	2 915	3 369	2 915	3 369
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	330 706	382 150	1 077 799	1 245 456	747 092	863 307
Koszty zakupu leków po progresji	1 953 369	3 225 772	393 556	721 992	-1 559 813	-2 503 780
Koszty podania leków po progresji	310 888	513 397	50 963	93 494	-259 925	-419 903
Koszty monitorowania po progresji	26 312	99 076	12 235	35 637	-14 077	-63 439
Koszty opieki końca życia	249 046	557 455	167 516	408 032	-81 530	-149 423
Łącznie	6 990 052	11 862 881	22 869 118	38 742 471	15 879 066	26 879 589

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
- w tym koszt zakupu elranatamabu	0	0	20 779 384	35 697 830	20 779 384	35 697 830

Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.



4.3.3 Wariant maksymalny

W wariantcie maksymalnym analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, oszacowano na [REDAKTOWANE], leczonych w scenariuszu istniejącym koszykiem terapii a w scenariuszu nowym elranatamabem w monoterapii.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 8,5 mln PLN i 14,4 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym, w tym większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 27,8 mln PLN i 47,1 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu elranatamabu w monoterapii wyniesie odpowiednio 25,3 mln PLN i 43,4 mln PLN). W ramach scenariusza nowego również większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

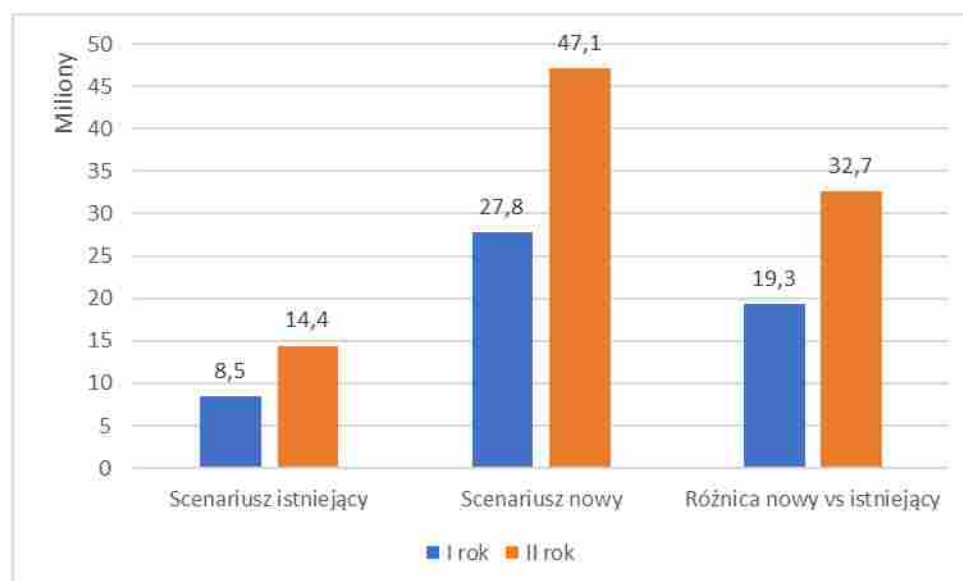
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 19,3 mln PLN i 32,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 40. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków przed progresją	4 377 999	7 579 849	25 260 102	43 395 456	20 882 103	35 815 607
Koszty podania leków przed progresją	542 820	885 732	343 966	410 306	-198 853	-475 425
Koszty monitorowania przed progresją	87 262	147 216	123 750	242 076	36 489	94 860
Koszty premedykacji ELR	0	0	3 544	4 095	3 544	4 095
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	402 018	464 554	1 310 207	1 514 018	908 190	1 049 464
Koszty zakupu leków po progresji	2 374 579	3 921 355	478 419	877 677	-1 896 160	-3 043 677
Koszty podania leków po progresji	377 926	624 102	61 952	113 654	-315 973	-510 448
Koszty monitorowania po progresji	31 986	120 441	14 873	43 322	-17 113	-77 119
Koszty opieki końca życia	302 748	677 660	203 637	496 018	-99 111	-181 643
Łącznie	8 497 337	14 420 909	27 800 452	47 096 622	19 303 115	32 675 713
- w tym koszt zakupu elranatamabu	0	0	25 260 102	43 395 456	25 260 102	43 395 456

Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.



4.3.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.8. Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Przyjęcie perspektywy łącznej (płatnika i chorego; SA 1) nie zmieniło istotnie oszacowań względem wariantu podstawowego (z perspektywy płatnika).

Duży (20-30%) wpływ na wyniki miało przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii. Warianty minimalny i maksymalny powodowały zmianę wyników w porównaniu do wariantu podstawowego o prawie 10%. Ponadto zmianę wyników pomiędzy 5 a 10% powodowało przyjęcie braku RDI dla samego koszyka terapii, zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny oraz zmiana długości stosowania leczenia po progresji z ustalonej wartości na do zgonu bez zmiany odsetka stosujących leczenie po progresji. Pozostałe scenariusze (patrz rozdz. 3.8) miały niewielki (<5%) lub znikomy (<1%) wpływ na wyniki analizy.

Tab. 41. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	17 591 090	-	29 777 651	-
MIN	15 879 066	-9,7%	26 879 589	-9,7%
MAX	19 303 115	9,7%	32 675 713	9,7%
SA 1	17 573 196	-0,1%	29 747 240	-0,1%
SA 2	17 684 993	0,5%	29 950 742	0,6%
SA 3	18 945 928	7,7%	32 299 797	8,5%
SA 4	17 556 807	-0,2%	29 745 470	-0,1%
SA 5	17 526 914	-0,4%	29 693 384	-0,3%
SA 6	17 720 011	0,7%	29 807 958	0,1%
SA 7	17 695 025	0,6%	29 884 474	0,4%
SA 8	18 029 599	2,5%	30 049 607	0,9%
SA 9	22 372 065	27,2%	38 030 166	27,7%
SA 10	16 011 153	-9,0%	27 102 472	-9,0%
SA 11	17 582 187	-0,1%	29 764 564	-0,04%
SA 12	17 599 994	0,1%	29 790 739	0,04%
SA 13	16 606 189	-5,6%	28 131 194	-5,5%
SA 14	17 695 121	0,6%	29 920 180	0,5%
SA 15	18 322 634	4,2%	30 965 340	4,0%
SA 16	17 638 007	0,3%	29 867 495	0,3%

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
SA 17	17 544 174	-0,3%	29 687 808	-0,3%
SA 18	17 589 325	-0,01%	29 776 035	0,0%
SA 19	17 592 856	0,01%	29 779 268	0,0%
SA 20	17 508 326	-0,5%	29 682 013	-0,3%
SA 21	17 673 855	0,5%	29 873 290	0,3%
SA 22	17 681 411	0,5%	29 943 184	0,6%

5 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Zwiększy się dostępność analizowanej interwencji u tych chorych, nie wpływając jednocześnie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia i na zmianę organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego” (załącznik B.54 do Obwieszczenia) u pacjentów wcześniej leczonych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym refundowane są obecnie schematy: PVd (pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem), DVd (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem), DRd (daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem), Kd (karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem), KRd (karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem), IRd (iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem), Pd (pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem), EloPd (elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem), IsaPd (izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem) – żaden z nich nie jest dedykowany docelowej populacji (Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.54 patrz *Analiza problemu decyzyjnego*).

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie rozszerzenie istniejącego programu lekowego.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem elranatamabu, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia; KRN). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniu MagnetisMM-3 (a także w badaniu LocoMMotion) wyniosła 68 lat (Lesokhin 2023, Mateos 2022).

6 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest udostępnienie elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Nie zidentyfikowano dziedzin życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania elranatamabu w analizowanym wskazaniu.

Jak każde leczenie, również terapia elranatamabem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Elrexio ChPL).

Istnieje w Polsce program lekowy „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ) w ramach którego poza schematami refundowanymi u pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozy w I linii leczenia, refundowane są schematy terapeutyczne u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy – żaden z nich nie jest jednakże dedykowany docelowej populacji (Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.54 patrz *Analiza problemu decyzyjnego*).

Wprowadzenie finansowania elranatamabu w monoterapii w analizowanym wskazaniu nie wymaga zatem utworzenia nowego programu lekowego, a jedynie rozszerzenia obecnego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)” i utworzenia nowej grupy limitowej (Obwieszczenie MZ).

Nie zidentyfikowano żadnych innych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania elranatamabu w monoterapii w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający ze zwiększonego dostępu do nowoczesnej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (patrz *Analiza problemu decyzyjnego*) opcji terapeutycznej, stanowiącej jedną z aktywnych opcji leczniczych we wnioskowanej populacji.

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji elranatamabu w monoterapii na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; patrz rozdz. 9.2).

7 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Szpiczak plazmocytozy jest chorobą hematologiczną. Stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych (KRN raporty, Szczeklik 2022) i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego (Szczeklik 2022). Zgony z powodu szpiczaka mnogiego stanowią 1,2% wszystkich zgonów nowotworowych (KRN raporty).

Szpiczak plazmocytozy mimo stosowania nowoczesnych terapii pozostaje chorobą nieuleczalną i nawrotową (PGSz 2022/2023).

Nie ma jednego standardowego schematu postępowania (MSAG 2022). Wybór sposobu leczenia nawrotu/progresji powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie: jego skuteczność, toksyczność, czas utrzymywania się odpowiedzi oraz stan biologiczny chorego i jego preferencje (PGSz 2022/23, PTOK 2020).

U większości choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia (MP szpiczak). Przebyta terapia usuwając kłony lekowrażliwe, zwalnia zasoby niszy szpikowej dla klonów agresywnych, czemu towarzyszy kumulacja aberracji wywołana niestabilnością genomu, co implikuje konieczność sekwencyjnego stosowania wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka (PGSz 2022/2023). Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze (Szczeklik 2022) i coraz mniej chorych dochodzi do kolejnych linii leczenia (Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018, Bruno 2020). Szpiczak mnogi leczony trzema klasami leków (TCE MM) stanowi niewielki podzbiór całej populacji MM (IQWiG 2022). Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów opornych na więcej niż trzy klasy leków może być nawet ponad dwukrotnie niższa niż u pacjentów opornych tylko na jedną klasę leków (Goel 2023), podczas gdy różnice w medianie przeżycia wolnego od progresji choroby mogą być jeszcze większe (Costa 2023). **Ekspozycja lub oporność na wcześniejsze klasy terapii jest kluczowym wyznacznikiem wyników pacjentów i kluczowym czynnikiem niezaspokojonej potrzeby w MM.**

Dostęp do innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy jest w Polsce suboptymalny (Carita 2020). Żadna z terapii dedykowana chorym mocno zaawansowanym nie jest refundowana w Polsce, pomimo oceny części terapii przez AOTMiT w ramach listy technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny pod kątem przyznania statusu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) – żaden z tych leków nie trafił do wykazu TLI (AOTMiT BIP, Obwieszczenie MZ). Średni czas od momentu rejestracji danego leku na terenie Unii Europejskiej (a tym samym w Polsce) do momentu objęcia refundacją w Polsce wynosi 24-36 miesięcy. Oznacza to 3-letnie opóźnienie i okres 3 lat bez możliwości stosowania wysoko efektywnych terapii (NIK 2018), co przy krótkich przeżyciach u zaawansowanych chorych ma szczególne znaczenie.

Elranatamab otrzymał status terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy Designation*) od FDA w listopadzie 2022 r. do leczenia RRMM na podstawie tymczasowych danych z badania fazy 2 MagnetisMM-3, obejmującego populację, która wcześniej otrzymywała co najmniej trzy klasy terapii, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anty-CD. Otrzymał również status leku sierocego od FDA i EMA, a także status przyspieszonej ścieżki (ang. *Fast Track Designation*) od FDA i został wymieniony jako lek priorytetowy w ramach programu PRIME (EMA) do leczenia pacjentów z RRMM (Pfizer 2022).

Elranatamab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, określona na podstawie Uchwał Rady NFZ, założeń przyjętych w oparciu o dane historyczne z raportu NFZ dotyczącego szpiczaka oraz badań RWE i [REDACTED]

[REDACTED] (warianty minimalny i maksymalny adresują niepewność wyników).

Analizę wpływu na budżet w 2-letnim horyzoncie przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i pacjenta, bardzo zbliżoną do perspektywy NFZ (patrz wyniki analizy wrażliwości - rozdz. 4.2.4 i 4.3.4; większość z analizowanych leków finansowana jest w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii a współpłacenia pacjenta dotyczy tylko tanich leków spoza programu i katalogi chemioterapii).

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego (stosowanie koszyka terapii) oraz scenariusza nowego (stosowanie elranatamabu).

Strukturę leczenia chorych w scenariuszu istniejącym określono w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród [REDACTED] ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytozy (nie zidentyfikowano innych danych, które dawałyby możliwość wiarygodnej oceny struktury rynku). Jest to najbardziej wiarygodne dostępne źródło danych.

Zmianę kosztów związanych z wprowadzeniem finansowania elranatamabu oszacowano uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne – koszty nabycia leków i koszty ich podania (dotyczy leków stosowanych przed i po progresji), koszty premedykacji (dla ELR), monitorowania (przed i po progresji), leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia.

Nie uwzględniono kosztów niemedycejskich i pośrednich ze względu na wiek chorych - większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia; KRN). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniu MagnetisMM-3 (a także w badaniu LocoMMotion) wyniosła 68 lat (Lesokhin 2023, Mateos 2022).

Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym oraz dostępność kolejnych linii leczenia, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia i wyniki (niezdyskontowane) analizy ekonomicznej. Parametry skuteczności i bezpieczeństwa w modelu pochodzą z badań

MagnetisMM-3 i LocoMMotion (Lesokhin 2023, Mateos 2022). Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem elranatamabu do programu lekowego oszacowano zatem na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej (patrz *Analiza ekonomiczna*) – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia).

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród ■ ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytowego, zlecenia dotyczących leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego złożone do AOTMiT, Zarządzenia Prezesa NFZ, Uchwały Rady NFZ, Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL), Statystyki JGP, Informator o Umowach NFZ i Obwieszczenie MZ oraz dane Wnioskodawcy.

Dawkowanie leków przyjęto w oparciu o program lekowy (PL) leczenia szpiczaka mnogiego lub charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), a w razie braku dawkowania dla rozpatrywanych schematów w tych źródłach, szukano ich w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej czy na stronie Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT).

Średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała oraz względna intensywność dawki pochodzą z badania klinicznego MagnetisMM-3.

[Redacted text block]

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania elrantamabu w monoterapii w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy oraz uwzględniania lub nie RSS.

W przypadku analizy z RSS w wariantcie podstawowym przewidywane dodatkowe obciążenia budżetowe, które poniesie NFZ w związku z wprowadzeniem finansowania elrantamabu w monoterapii w analizowanym wskazaniu wyniosą ■ odpowiednio w I i II roku analizy (w wariantcie minimalnym ■, a w wariantcie maksymalnym ■).

W przypadku analizy bez RSS w wariantcie podstawowym przewidywane dodatkowe obciążenia budżetowe, które poniesie NFZ w związku z wprowadzeniem finansowania elrantamabu w monoterapii w analizowanym wskazaniu wyniosą 17,6 mln PLN i 29,8 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (w wariantcie minimalnym 15,9 mln PLN i 26,9 mln PLN, a w wariantcie maksymalnym 19,3 mln PLN i 32,7 mln PLN).

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów oraz perspektywy analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

W przypadku analizy z RSS duży wpływ na wyniki miało przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii lub przyjęcie braku RDI dla samego koszyka terapii a także zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny. Umiarkowany wpływ na wyniki miała zmiana długości stosowania leczenia po progresji z ustalonej wartości na do zgonu bez zmiany odsetka stosujących leczenie po progresji oraz

z jego zmniejszeniem. Wyniki uzyskane w pozostałych scenariuszach analizy wrażliwości (w tym dla perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta) były zbliżone we wszystkich scenariuszach do wyników analizy podstawowej.

W przypadku analizy bez RSS duży wpływ na wyniki miało przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii. Małą zmianę wyników powodowało przyjęcie braku RDI dla samego koszyka terapii, zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny oraz zmiana długości stosowania leczenia po progresji z ustalonej wartości na do zgonu bez zmiany odsetka stosujących leczenie po progresji. Wyniki uzyskane w pozostałych scenariuszach analizy wrażliwości (w tym dla perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta) były zbliżone we wszystkich scenariuszach do wyników analizy podstawowej.

8 Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w perspektywie 2 kolejnych lat.

Koszty związane ze stosowaniem elranatamabu w monoterapii i koszyka terapii oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej (patrz *Analiza ekonomiczna*) – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia).

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, określona na podstawie Uchwał Rady NFZ, założeń przyjętych w oparciu o dane historyczne z raportu NFZ dotyczącego szpiczaka oraz badań ██████████

Strukturę leczenia różnymi schematami terapeutycznymi w ramach analizowanych scenariuszy przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego. Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

Poniżej przedstawiono wyniki

1) analizy z RSS:

- Dla wariantu **podstawowego (najbardziej prawdopodobnego)** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████ odpowiednio w I i II roku analizy (w tym różnica w koszcie zakupu elranatamabu pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym wyniesie odpowiednio ██████████).
- Dla wariantu **minimalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████ odpowiednio w I i II roku analizy (w tym różnica w koszcie zakupu elranatamabu pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym wyniesie odpowiednio ██████████).
- Dla wariantu **maksymalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████ odpowiednio w I i II roku analizy (w tym różnica w koszcie zakupu elranatamabu pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym wyniesie odpowiednio ██████████).

- Duży wpływ na wyniki miało przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii lub przyjęcie braku RDI dla samego koszyka terapii a także zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny. Umiarkowany wpływ na wyniki miała zmiana długości stosowania leczenia po progresji z ustalonej wartości na do zgonu bez zmiany odsetka stosujących leczenie po progresji oraz z jego zmniejszeniem. Wyniki uzyskane w pozostałych scenariuszach analizy wrażliwości (w tym dla perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta) były zbliżone we wszystkich scenariuszach do wyników analizy podstawowej.

2) analizy bez RSS:

- Dla wariantu **podstawowego (najbardziej prawdopodobnego)** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 17,6 mln PLN i 29,8 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (w tym różnica w koszcie zakupu elranatamabu pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym wyniesie odpowiednio 23,0 mln PLN i 39,5 mln PLN).
- Dla wariantu **minimalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 15,9 mln PLN i 26,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (w tym różnica w koszcie zakupu elranatamabu pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym wyniesie odpowiednio 20,8 mln PLN i 35,7 mln PLN).
- Dla wariantu **maksymalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 19,3 mln PLN i 32,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (w tym różnica w koszcie zakupu elranatamabu pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym wyniesie odpowiednio 25,3 mln PLN i 43,4 mln PLN).
- Duży wpływ na wyniki miało przyjęcie braku RDI dla ELR i koszyka terapii. Małą zmianę wyników powodowało przyjęcie braku RDI dla samego koszyka terapii, zmiana rozkładu parametrycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu ELR na logarytmiczno-normalny oraz zmiana długości stosowania leczenia po progresji z ustalonej wartości na do zgonu bez zmiany odsetka stosujących leczenie po progresji. Wyniki uzyskane w pozostałych scenariuszach analizy wrażliwości (w tym dla perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta) były zbliżone we wszystkich scenariuszach do wyników analizy podstawowej.

Finansowanie elranatamabu w monoterapii w ramach programu lekowego w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przedstawionego wariantu analizy. Wprowadzenie finansowania elranatamabu w monoterapii wymaga utworzenia nowej grupy limitowej i rozszerzenia istniejącego programu lekowego. Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do trójlekowej terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej (patrz *Analiza problemu decyzyjnego*).

Większość pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym doświadcza nawrotu lub oporności choroby na leczenie, często w obliczu zwiększonego nasilenia objawów i zmniejszania szans na dłuższe przeżycie przy każdej kolejnej próbie leczenia. Oferując trwałą odpowiedź kliniczną z ustalonym profilem bezpieczeństwa i wygodą podawania podskórnego, elranatamab zapewnia bardzo potrzebną nową opcję dla leczonych wcześniej pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy zmagają się z nawrotem choroby (Hematoonkologia ELR).

Elranatamab jest jedną z wiodących terapii w rozwoju klinicznym (MSAG 2022). Elranatamab wymieniany jest w najnowszych wytycznych leczenia opornego i/lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (NCCN 2024 - po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, w tym po przeciwciele monoklonalnym anti-CD38, PI i IMiD). Obecnie trwa praca nad rekomendacjami *National Institute for Health and Care Excellence* dla elranatamabu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 3 terapiach (przewidywana data publikacji: 05 czerwca 2024 r.; NICE leki).

Elranatamab stanowi nową opcję terapeutyczną i uzupełnia luki względem zalecanych schematów terapeutycznych leczenia RRMM.

9 Aneks

9.1 Badanie ankietowe

**Zużycie zasobów medycznych w leczeniu chorych
z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym
oraz szacowanie populacji docelowej dla elranatamabu**

BADANIE ANKIETOWE

Szanowni Państwo,

celem niniejszego badania jest zebranie opinii i doświadczeń ekspertów w dziedzinie hematologii dotyczących struktury leczenia w Polsce dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym (RRMM), u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy linie leczenia (TCE), w tym: lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

Zebrane dane zostaną wykorzystane do oceny ekonomicznych skutków stosowania elranatamabu (ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej:

co najmniej trzy terapie, w tym: lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją na ostatnią linię leczenia.

W tym celu prosimy modyfikację i/lub uzupełnienie wartości XXXXXXXXXX.

Prosimy o nie zostawianie pustych miejsc - w przypadku, gdy uważają Państwo, że któreś z pól nie dotyczy danej kategorii prosimy o wstawienie wartości zerowej.

Odpowiedzi prosimy wpisywać w wyznaczone pola.

Imię i nazwisko, tytuł naukowy	
Nazwa reprezentowanego ośrodka	
Podpis	

SEKCJA I. Struktura leczenia w populacji docelowej

Populacja docelowa: dorośli chorzy z RRMM, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy linie leczenia (w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38), i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

Struktura leczenia w populacji docelowej - stan na dziś

Prosimy o określenie struktury „koszyka” terapii stosowanych obecnie w liniach 4+ z TCE (tj. po leczeniu IMiD, PI i CD38Moab) poprzez uzupełnienie poniższej tabeli.

Terapie stosowane w liniach 4+ z TCE (tj. po leczeniu IMiD, PI i CD38Moab)	Stan na dziś
PVd, %	■
DVd, %	■
DRd, %	■
Kd, %	■
KRd, %	■
IRd, %	■
Pd, %	■
EloPd, %	■
IsaPd, %	■
Rd*, %	■
Vd*, %	■
Schematy oparte na bendamustynie* (np. BEN w monoterapii lub schemat BP), %	■
Schematy oparte na cyklofosfamidzie* (np. CD, CTD, VCD), %	■
DT-PACE, %	■
MP, %	■
Udział w badaniach klinicznych	■
Łącznie	100%

BEN - bendamustyna; BP - bendamustyna, prednizon; CD - cyklofosfamid, deksametazon; CTD - cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; DRd - daratumumab/ lenalidomid/ deksametazon; DT-PACE - deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd; DVd - daratumumab/ bortezomib/ deksametazon; EloPd - elotzumab/ pomalidomid/ deksametazon; ELR - elranatamab; IRd - iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon; IsaPd - izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon; Kd - karfilzomib/ deksametazon; KRd - karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon; MP - melfalan, prednizon; Pd - pomalidomid/ deksametazon; pl - program lekowy; PVd - pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon; Rd - lenalidomid/ deksametazon; VCD - bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; Vd - bortezomib/ deksametazon; * schematy spoza programu lekowego.

Komentarz:.....

Struktura leczenia w populacji docelowej - prognoza przejmowania rynku

Prosimy o określenie struktury „koszyka” terapii stosowanych w liniach 4+ z TCE (tj. po leczeniu IMiD, PI i CD38Moab), które zostałyby zastąpione przez elranatamab w przypadku jego finansowania.

Prosimy o komentarz, czy można upraszczająco założyć, że przejmowanie rynku przez ELR będzie proporcjonalne względem wszystkich terapii z tabelki powyżej (tj. tabeli dotyczącej stanu na dziś). Jeśli nie, to prosimy o uzupełnienie poniższej tabeli.

Odpowiedź:.....

TERAPIE, KTÓRE BYŁYBY ZASTĘPOWANE PRZEZ ELR	I/II ROK
PVd, %	■
DVd, %	■
DRd, %	■
Kd, %	■
KRd, %	■
IRd, %	■
Pd, %	■
EloPd, %	■
IsaPd, %	■
Rd*, %	■
Vd*, %	■
Schematy oparte na bendamustynie* (np. B w monoterapii lub schemat BP), %	■
Schematy oparte na cyklofosfamidzie* (np. CD, CTD, VCD), %	■
DT-PACE, %	■
MP, %	■
Udział w badaniach klinicznych	■
Łącznie	100%

B - bendamustyna; BP - bendamustyna, prednizon; CD - cyklofosfamid, deksametazon; CTD - cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; DRd - daratumumab/ lenalidomid/ deksametazon; DT-PACE - deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd; DVd - daratumumab/ bortezomib/ deksametazon; EloPd - elotuzumab/ pomalidomid/ deksametazon; ELR - elranatamab; IRd - iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon; IsaPd - izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon; Kd - karfilzomib/ deksametazon; KRd - karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon; MP - melfalan, prednizon; Pd - pomalidomid/ deksametazon; pl - program lekowy; PVd - pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon; Rd - lenalidomid/ deksametazon; VCD - bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; Vd - bortezomib/ deksametazon; * schematy spoza programu lekowego.

Komentarz:.....

SEKCJA II. Kolejne linie leczenia

Struktura leczenia po progresji

W celu ustalenia zużycia zasobów związanych z terapiami stosowanymi w kolejnych liniach (po progresji) po pierwszym leczeniu zastosowanym w populacji docelowej, tj. po „koszyku” terapii standardowych z poprzedniej tabeli w przypadku braku refundacji ELR lub po elranatamabie w przypadku jego dostępności w programie lekowym, prosimy o komentarz, czy można upraszczająco założyć, że po leczeniu ELR oraz po „koszyku” terapii stosowanych w przypadku braku refundacji elranatamabu, kolejne linie będą takie jak „koszyk” terapii określony w tabeli dotyczącej stanu na dziś (z wykluczeniem PVd, DVd,

DRd, Kd i KRd nier refundowanych w liniach 5+ i proporcjonalnym przeliczeniem odsetków pozostałych terapii tak, aby sumowały się do 100%).

Jeśli po leczeniu ELR lub „koszyku” terapii stosowanych w przypadku braku refundacji elranatamabu spodziewana jest (w odległych liniach) zmiana struktury leczenia kolejnych linii, to prosimy o uzupełnienie poniższej tabeli. W poniższej tabeli zużycie zasobów po progresji choroby przyjęto upraszczająco bez podziału na kolejne linie leczenia po progresji.

Odpowiedź:.....

Terapie	Po elranatamabie (tj. w przypadku jego refundacji w programie lekowym*)	Po koszyku terapii stosowanych w przypadku braku refundacji ELR* (patrz tabela wyżej)
IRd	■	■
Pd	■	■
EloPd	■	■
IsaPd	■	■
Rd	■	■
Vd	■	■
Schematy oparte na bendamustynie (np. B w monoterapii lub schemat BP), %	■	■
Schematy oparte na cyklofosfamidzie (np. CD, CTD, VCD), %	■	■
DT-PACE, %	■	■
MP, %	■	■
Udział w badaniach klinicznych	■	■

* w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją na ostatnią linię leczenia (w trakcie lub po);

B - bendamustyna; BP - bendamustyna, prednizon; CD - cyklofosfamid, deksametazon; CTD - cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; DT-PACE - deksametazon, talidomid, cisplatyna, dokсорubicyna, cyklofosfamid, etopozyd; EloPd - elotuzumab/pomalidomid/ deksametazon; ELR - elranatamab; IRd - iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon; IsaPd - izatuksymab/pomalidomid/ deksametazon; MP - melfalan, prednizon; Pd - pomalidomid/ deksametazon; pl - program lekowy; Rd - lenalidomid/ deksametazon; VCD - bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; Vd - bortezomib/ deksametazon.

Komentarz:.....

Dziękujemy za udział w ankiecie!

9.2 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po ostatniej terapii, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji docelowej.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Dostęp do technologii lekowej ograniczony będzie do dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po ostatniej terapii, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po ostatniej terapii, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. W analizowanym wskazaniu refundowane są obecnie (choć niededykowane takim chorym) inne opcje terapeutyczne.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do nowoczesnej, skutecznej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące ptci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Wprowadzenie finansowania elranatamabu w monoterapii w analizowanym wskazaniu nie wymaga utworzenia nowego programu lekowego, a jedynie rozszerzenia obecnego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)” i utworzenia nowej grupy limitowej. Nie zidentyfikowano innych regulacji prawnych wymagających zmian.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

9.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Tab. 42. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.1.1	Tak
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.1.2	Tak
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.1.3	Tak
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	Tak
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	4.1	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.2.2, 4.2.3, 4.3.2, 4.3.3	Tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5	Tak
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji	3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8	Tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?		
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	Dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.3	Tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.1, 4	Tak
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	-	Nie dotyczy (rozdz. 3.1)
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	4.2	Tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	4.3	Tak
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	Tak
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

10 Spis rysunków

Ryc. 1. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy. Analiza z uwzględnieniem RSS.	46
Ryc. 2. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.	48
Ryc. 3. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.	49
Ryc. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.	52
Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.	54
Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.	55

11 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.	10
Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Elrexio® (bez RSS).....	12
Tab. 3. Proponowana cena preparatu Elrexio® z RSS.....	12
Tab. 4. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	13
Tab. 5. Chorzy leczeni daratumumabem w ramach programu lekowego B.54. (program lekowy - leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego).	15
Tab. 6. Chorzy leczeni daratumumabem – podział na strumienie.*	17
Tab. 7. Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podstawie zagranicznych rejestrów (Darzalex BIA, AOTMiT BIP).....	18
Tab. 8. Schematy chemioterapii zawierające bortezomib z talidomidem lub bez wykorzystywane jako pierwszy schemat leczenia rozpoznanych pacjentów.	18
Tab. 9. Liczba chorych leczonych daratumumabem w podziale na poszczególne strumienie.	18
Tab. 10. Przepływ chorych do kolejnych linii leczenia po daratumumabie*.....	19
Tab. 11. Liczba chorych przechodzących do co najmniej 4 linii leczenia po IMiD, PI i CD38Moab.	19
Tab. 12. Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podstawie zagranicznych rejestrów (Darzalex BIA, AOTMiT BIP).	20
Tab. 13. Liczebność populacji docelowej.	20
Tab. 14. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	20
Tab. 15. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	21
Tab. 16. Podsumowanie szacunków liczebności populacji dla ELR.	22
Tab. 17. Elranatamab – dawkowanie.	25
Tab. 18. Koszty jednostkowe nabycia elranatamabu (dane Wnioskodawcy).	25
Tab. 19. Elranatamab – premedykacja CRS uwzględniona w modelu.	26
Tab. 20. Koszty jednostkowe nabycia leków stosowanych w premedykacji (Indeks Leków MP).*	26
Tab. 21. Struktura leczenia w populacji chorych z TCE RRMM w oparciu o badanie ankietowe.	27
Tab. 22. Struktura leczenia po progresji po elranatamabie i koszyku terapii stosowanych w populacji chorych z TCE RRMM w oparciu o badanie ankietowe.	28
Tab. 23. Kolejne linie leczenia - parametry.*	29
Tab. 24. Dawkowanie leków stosowanych w ramach koszyka terapii oraz w kolejnych liniach leczenia.....	29
Tab. 25. Koszty jednostkowe nabycia leków stosowanych w ramach koszyka terapii.....	33
Tab. 26. Względna intensywność dawki uwzględniona w modelu.....	34
Tab. 27. Koszty jednostkowe podania elranatamabu i leków w ramach koszyka terapii.....	36

Tab. 28. Koszty monitorowania.	37
Tab. 29. Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 uwzględnionych w modelu.	39
Tab. 30. Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych stopnia 1 lub 2 uwzględnionych w modelu.	40
Tab. 31. Koszt opieki końca życia.	40
Tab. 32. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.	42
Tab. 33. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	44
Tab. 34. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy. Analiza z uwzględnieniem RSS.	45
Tab. 35. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.	47
Tab. 36. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.	49
Tab. 37. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.	50
Tab. 38. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.	51
Tab. 39. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.	53
Tab. 40. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.	55
Tab. 41. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.	56
Tab. 42. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).	73

12 Piśmiennictwo

- Analiza ekonomiczna** ██████████ Elranatamab (Elrexio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2024.
- Analiza kliniczna** ██████████ Elranatamab (Elrexio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Elranatamab (Elrexio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 09.04.2024 r.]
- AWA teklistamab** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Tecvayli (teklistamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.423.1.34.2023, Data ukończenia: 3 stycznia 2024 r, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/AWA/101_AWA_OT.423.1.34.2023_Tecvayli_BIP_REOPTR2.pdf
- Bhatt 2023** Bhatt P, et al. Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Review of Available Therapies and Clinical Scenarios Encountered in Myeloma Relapse. *Curr Oncol.* 2023 Feb 15;30(2):2322-2347. doi: 10.3390/curroncol30020179.
- Bruno 2020** Bruno AS, Willson JL, Opalinska JM, Nelson JJ, Lunacsek OE, Stafkey-Mailey DR, Willey JP. (2020) Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Review of Hematology* 13(9):1017-1025.
- Carita 2020** Fundacja Carita im. Wiesławy Adamiec. Dostęp do nowoczesnych terapii lekowych w szpiczaku plazmocytoowym. Polska vs Europa. Maj 2020, <http://debata-szpiczak.pl/raport-szpiczak.pdf> [dostęp 05.08.2021 r.].
- CASSIOPEIA 2019** Moreau P, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019 Jul 6;394(10192):29-38. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1. Epub 2019 Jun 3.
- CASSIOPEIA 2021** Moreau P, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Oct;22(10):1378-1390. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00428-9. Epub 2021 Sep 13
- Coriu 2018** Coriu D, Dytfeld D, Niepel D, Spicka I, Markuljak I, Mihaylov G, Kolonic SO, Fink L, Toka KS, Björklöf K. (2018) Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in six Central and Eastern European countries. *Polish Archives of Internal Medicine.*
- Costa 2023** Costa, Luciano J., Godby, K.N., Ravi, G., Giri, S., Bal, S., 2023. Drug class refractoriness, not number of prior lines of therapy, properly classify patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *BJ Haem* 200, 824-827.
- Darzalex BIA** HTA Consulting. Analiza wpływu na budżet. Daratumumab (Darzalex®) stosowany podskórnym w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. Wersja 2.0. Kraków - grudzień 2020, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/AW/64_AW_OT.4231.18.2021_Darzalex_BIA.pdf

Despiegel 2018	Despiégel, N., Touboul, C., Flinois, A., Saba, G., Suzan, F., Gonzalez-McQuire, S., Bonnetain, F., 2019. Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. <i>Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 19, e13-e28.
Elrexio ChPL	European Medicines Agency. Elrexio (elranatamab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/ [dostęp: 09.04.2024 r.]
Englhard 2020	Engelhardt M, Ihorst G, Singh M, Rieth A, Saba G, Pellan M, Lebioda A. (2021) Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany. <i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i> 21(2):e160-e175
Goel 2023	Goel, U., Charalampous, C., Kapoor, P., Binder, M., Buadi, F.K., Dingli, D., Dispenzieri, A., Fonder, A., Gertz, M.A., Gonsalves, W.I., Hayman, S.R., Hobbs, M.A., Hwa, Y.L., Kourelis, T., Lacy, M.Q., Leung, N., Lin, Y., Warsame, R.M., Kyle, R.A., Rajkumar, S.V., Kumar, S.K., 2023. Defining drug/drug class refractoriness vs lines of therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Blood Cancer J.</i> 13, 1-4.
Hajek 2018	Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J, Gregora E, Kessler P, Sýkora M, Fraňková H, Campioni M, DeCosta L, Treur M, Gonzalez-McQuire S, Bouwmeester W. (2018) Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. <i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i> 18(6):e219-e240.
Hematoonkologia ELR	Polska Grupa Szpiczakowa, hematoonkologia.pl . Elranatamab otrzymał przyspieszone zatwierdzenie w leczeniu opornego i nawrotowego szpiczaka plazmocytozy. https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/id/6309-elranatamab-otrzymal-przyspieszone-zatwierdzenie-w-leczeniu-opornego-i-nawrotowego-szpiczak [dostęp 29.02.2024 r.].
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Rekomendowane schematy terapeutyczne., https://ihit.waw.pl/o-nas/dzialalnosc-instytutu/dzialalnosc-naukowa/rekomendacje-ihit/szpiczak-plazmocytowy [dostęp: 02.04.2024 r.].
Informator o umowach NFZ	Informator o umowach NFZ, https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search [dostęp 02.04.2024 r.].
IQWiG 2022	IQWiG, 2022. Idecabtagen vicleucel (multiple myeloma) Evaluation according to § 35a paragraph 1 sentence 11 SGB V [IQWiG Reports - No. 1320].
Komunikat NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności Centrali, Programy lekowe a COVID-19. Komunikat dotyczący realizacji i rozliczania świadczeń w rodzaju Leczenie szpitalne - programy lekowe oraz Leczenie szpitalne - chemioterapia w związku z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ [dostęp: 03.04.2024 r.]
Komunikaty DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ [dostęp 02.04.2024 r.].
Komunikaty DGL sprzedaż	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat o refundacji aptecznej / programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-grudzień 2020, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ [dostęp 02.04.2024 r.].
KRN raporty	Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 09.04.2024 r.]
Lesokhin 2023 (MagnetisMM-3)	Lesokhin, A. M., et al. (2023). "Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results." <i>Nat Med</i> 29(9): 2259-2267.

- Mateos 2022 (LocoMMotion)** Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2022;36(5):1371-1376. DOI: 10.1038/s41375-022-01531-2
- MP szpiczak** Medycyna praktyczna, interna. Giannopoulos K, Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi, MM). 12 sierpnia 2019. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15>. [dostęp 09.04.2024 r.]
- MSAG 2022** Medical Scientific Group (MSAG) to the Myeloma Foundation Australia (MFA). Quach H, Prince HM, Harrison S on behalf of MSAG. Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, Update June 2022.
- NCCN 2024** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 3.2024. <http://www.nccn.org> [dostęp: 09.04.2024 r.]
- NFZ szpiczak** Narodowy Fundusz Zdrowia. Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. 31.12.2019. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=55> [dostęp 02.04.2024 r.].
- NICE leki** National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/search?q=myeloma&ndt=Guidance> [dostęp 09.04.2024 r.]
- NIK 2018** Najwyższa Izba Kontroli. Dostępność i efekty leczenia NOWOTWORÓW. Informacja o wynikach kontroli. KZD.462.001.2017 Nr ewid. 175/2017/megainfo/KZD. Warszawa 2018, <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/jak-skuteczniej-zapobiegac-i-leczyc-nik-o-walce-z-nowotworami.html> [dostęp 09.04.2024 r.].
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp 02.04.2024 r.].
- Pfizer 2022** Pfizer's Elranatamab Receives FDA and EMA Filing Acceptance, <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-elranatamab-receives-fda-and-ema-filing-acceptance> [dostęp 27.06.2023 r.]
- PGSz 2022/23** Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2022/23. Polska Grupa Szpiczakowa 2023.
- PTOK 2020** Giannopoulos K i in. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2019 rok. Jamroziak K. Szpiczak plazmocytowy. Publikacja w dniu 26.05.2020. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp 06.08.2021 r.].
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
- Szczeklik 2022** Interna Szczeklika 2022. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2022.
- TLI teklistamab** Analiza Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Tecvayli (teklistamab) we wskazaniu: do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych

pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. Opracowanie analityczne. Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023. Nr: 27/2023. Data ukończenia: 10.03.2023.

- Tomasson 2023** Tomasson M. Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. SUN-3385, ASH 2023. 653. Multiple Myeloma: Prospective Therapeutic Trials: Poster II. Presented at the 65th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting December 9-12, 2023 San Diego, CA, USA.
- Uchwały Rady NFZ** Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/> [dostęp: 15.04.2024 r.].
- Ustawa refundacyjna** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm [dostęp 12.09.2023 r.].
- Yong 2016** Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos M-V, Raab MS, Schoen P, Cavo M. (2016) Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Br J Haematol 175(2):252-264.
- Zarządzenia Prezesa NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/> [dostęp 02.04.2024 r.].