

ANALIZA EKONOMICZNA



TALKWETAMAB (TALVEY®) W TERAPII NAWROTOWEGO I OPORNEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Wersja 1.0



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 21 marca 2024 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel.....	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy.....	12
2. METODYKA	13
2.1. Technika analityczna.....	13
2.2. Struktura modelu.....	14
2.3. Populacja docelowa.....	15
2.4. Porównywane interwencje.....	16
2.5. Perspektywa analizy.....	17
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	17
2.7. Efekty zdrowotne.....	17
2.8. Koszty.....	18
2.9. Instrument dzielenia ryzyka.....	18
2.10. Dyskontowanie.....	18
2.11. Korekta połowy cyklu.....	19
2.12. Próg opłacalności.....	19
2.13. Analiza wrażliwości.....	19
3. DANE ŹRÓDŁOWE	22
3.1. Charakterystyka populacji.....	22
3.2. Śmiertelność ogólna.....	23
3.3. Efektywność interwencji.....	24
3.4. Zdarzenia niepożądane.....	45
3.5. Użyteczności stanów zdrowia.....	47
3.6. Rozpowszechnienie terapii.....	51
3.7. Dawkowanie leków.....	53
3.8. Intensywność dawki.....	58
3.9. Koszty.....	58
4. WYNIKI ANALIZY	76
4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	76
4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS.....	76
4.3. Analiza PSA z uwzględnieniem RSS.....	77

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	80
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	80
5.2. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS	81
6. WALIDACJA	86
6.1. Walidacja wewnętrzna	86
6.2. Walidacja konwergencji	86
6.3. Walidacja zewnętrzna.....	86
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	87
8. OGRANICZENIA	89
9. DYSKUSJA	90
10. BIBLIOGRAFIA	93
11. SPIS ELEMENTÓW.....	97
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	101
ANEKS A.	104
A.1. Strategie wyszukiwania	104
A.2. Efektywność terapii – kohorta A i kohorta C	110
A.3. Wyniki bez uwzględnienia RSS	124
A.4. Ceny leków odnalezionych w przetargach i nierefundowanych w analizowanym wskazaniu	129

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCMA	Antygen dojrzewania komórek B (<i>B Cell Maturation Antygen</i>)
BEND	Bendamustyna
BOR	Bortezomib
BP	Bendamustyna + prednizon/prednizolon
BSA	Powierzchnia ciała pacjenta (<i>Body Surface Area</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRS	Zespół uwalniania cytokin (<i>Cytokine Release Syndrome</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DARA	Daratumumab
DEX	Deksametazon
DRd	Daratumumab + lenalidomid + deksametazon
DVd	Daratumumab + bortezomib + deksametazon
ELO	Elotuzumab
EloPd	Elotuzumab +pomalidomid + deksametazon

EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IKS	Iksazomib
IMiD	Leki immunodelujące
IP	Inhibitor proteasomu
IPD	Indywidualne dane pacjenckie (<i>Individual Patient-level Data</i>)
IPTW	Metoda odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia terapii (<i>Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)</i>)
IRd	Iksazomib + lenalidomid + deksametazon
Isa	Izatuksymab (<i>Isatuximab</i>)
IsaPd	Izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
KAR	Karfilzomib
Kd	Karfilzomib + deksametazon
KRd	Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
LEN	Lenalidomid
MDS	Odsetek pominiętych dawek podtrzymujących (<i>Maintenance Doses Skipped</i>)
MM	Szpiczak plazmocytowy (<i>Multiple Myeloma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OAiIT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
OS	Całkowite przeżycie (<i>Overall Survival</i>)
Pd	Pomalidomid + deksametazon
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
PL	Program lekowy
POM	Pomalidomid
PRED	Prednizon / prednizolon
PSM	Model czasu podzielonego (<i>Partitioned Survival Model</i>)
PVd	Pomalidomid + bortezomib + deksametazon
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
QW	Dawkowanie co tydzień
Q2W	Dawkowanie co 2 tygodnie
RDI	Względna intensywność dawki (<i>Relative Dose Intensity</i>)
RRMM	Nawracający i oporny na leczenie szpiczak mnogi (plazmocytowy) (<i>Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
ST	Standardowa terapia (<i>Standard Therapy</i>)
TAL	Talkwetamab
TTD	Czas do przerwania leczenia (<i>Time to Treatment Discontinuation</i>)
TTNT	Czas do następnej terapii (<i>Time To Next Treatment</i>)
WLR	Wykaz Leków Refundowanych

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności talkwetamabu (Talvey®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii, i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii TAL oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego dla TAL, populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (MM, ang. *multiple myeloma*), którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38 i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii, i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego. TAL porównano ze standardową terapią (ST, ang. *standard therapy*), stanowiącą zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Adaptowany model umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie za pomocą 3-stanowego modelu, przy zastosowaniu techniki czasu podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*).

W przypadku terapii TAL dane dotyczące skuteczności leczenia w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) zostały wyznaczone w oparciu o wyniki jednoramiennego badania klinicznego fazy I/II o akronimie MonumenTAL-1. Skuteczność leczenia w ramieniu ST wyznaczono w oparciu o inne źródła danych (w analizie podstawowej uwzględniono dane dla ST stosowanej po daratumumabie w ramach randomizowanych badań klinicznych). W celu porównania obu interwencji, przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem. Charakterystykę pacjentów przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów z badania MonumenTAL-1.

Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania MonumenTAL-1 przy uwzględnieniu norm polskich. W analizie wrażliwości użyteczność przyjęto na podstawie danych literaturowych. Uwzględniono także spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia. Dodatkowo w modelu

uwzględniono spadki jakości życia związane z wiekiem, wykorzystując dane dotyczące dostosowanych do wieku i płci wartości użyteczności dla populacji ogólnej.

Uwzględniono koszty terapii TAL (koszty produktu Talvey®, koszty podania leku, koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii), koszty terapii standardowej (koszty leków, koszty podania, monitorowania terapii), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia kolejnych linii oraz koszty opieki terminalnej. Koszty jednostkowe TAL określono na podstawie danych od Zamawiającego. Pozostałe koszty określono na podstawie zarządzeń NFZ, statystyk NFZ, obwieszczenia Ministra Zdrowia, danych NFZ z serwisu Ikar Pro i komunikatów DGL oraz danych z przetargów szpitalnych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnym horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR/QALY) i kosztów-efektywności (CER/LY), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER) oraz ceny progowe. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 190 380 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Wyniki

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted content]

Wyniki ekonomiczne – z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [redacted] [redacted] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (190 380 zł). [redacted]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (bez skorygowania o jakość) [redacted] [redacted] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (190 380 zł). [redacted]

Wyniki ekonomiczne bez RSS przedstawiono w aneksie.

■ Wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie TAL wiąże się z wyższymi kosztami w porównaniu z ST przy jednoczesnej korzyści w zakresie efektów zdrowotnych, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość przewyższa obowiązujący w Polsce próg opłacalności.

Niniejsza analiza dotyczy innowacyjnego produktu, którego zastosowanie pozwala na wydłużenie życia oraz poprawę jego jakości u pacjentów z populacji docelowej. Obecnie w Polsce jest dostępnych wiele innowacyjnych terapii finansowanych w ramach programu lekowego B.54, natomiast większość terapii jest ograniczona do konkretnych linii leczenia. Należy zaznaczyć, że u każdego pacjenta ze szpiczakiem mnogim prędzej czy później dochodzi do nawrotu, a u części i oporności na poprzednio stosowane leczenie. Pacjenci wykazują po każdym kolejnym nawrocie wyraźne skrócenie przeżycia wolnego od progresji choroby, a w konsekwencji pogorszenie rokowania odnośnie przeżycia całkowitego i jakości życia. Tak więc obecnie, pacjenci oporni lub nawracający po leczeniu 3 klasami leków nie mają dostępu do skutecznego leczenia przeciwnowotworowego stwarzającego szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie i poprawę rokowania. W tym kontekście objęcie finansowaniem talkwetamabu w ramach proponowanego PL będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów z populacji docelowej

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności talkwetamabu (Talvey®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii, i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

POPULACJA

Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. multiple myeloma), którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu (IP), lekiem immunomodulującym (IMiD) oraz przeciwciałem anti-CD38 i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii, i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

Talkwetamab (TAL) stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Talvey®.

KOMPARATORY

Standardowa terapia (ST, ang. *standard therapy*)

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),

- współczynniki kosztów-efektywności (CER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1], w ramach której zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów. Metodykę analizy ekonomicznej ustalono na podstawie wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej [2], w ramach której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych dla ocenianej interwencji oraz komparatorów.

W analizie klinicznej we wszystkich przeprowadzonych porównaniach pośrednich z dostosowaniem wykazano, że leczenie TAL w porównaniu z ST wiąże się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*). Uzyskane w ramach analiz wartości hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) wskazują na wysokie różnice na korzyść TAL względem ST w zakresie ww. punktów końcowych.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących TAL względem ST, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [5]. W konsekwencji, w analizie wyznaczono współczynniki CUR oraz ceny progowe, przy których współczynniki CUR dla TAL i ST są równe.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji:

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych pozwalających na porównanie TAL z technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. 1.2). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

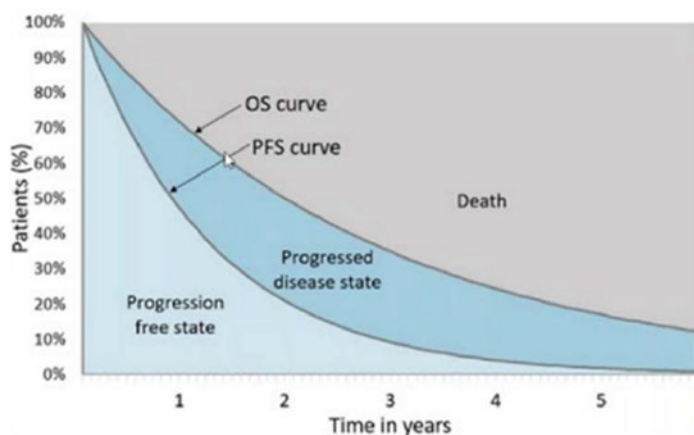
2.2. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą TAL i ST oparto na dostarczonym przez Zamawiającego modelu ekonomicznym, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Adaptowany model, który umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym za pomocą 3-stanów zdrowia, opracowano przy zastosowaniu techniki czasu podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*).

Zastosowana technika PSM jest szeroko stosowana w analizach ekonomicznych dla chorób onkologicznych, w tym w MM. Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) określone dla ocenianych leków. W modelu PSM wyszczególniono trzy stany zdrowia: „brak progresji choroby”, „progresja choroby” i „zgon”. W momencie wejścia pacjentów do modelu PSM, zostaną oni przyporządkowani do stanu „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy w stanie „brak progresji choroby” pozostaje odsetek kohorty wejściowej równy odsetkowi osób, u których nie wystąpiła progresja choroby zgodnie z krzywą PFS. Do stanu „progresja choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS, natomiast pozostała część kohorty zostaje przypisana do stanu „zgon”.

Rysunek 1.
Struktura modelu PSM



Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień w całym horyzoncie czasowym analizy. Do każdego stanu zdrowia przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.8) oraz użyteczności (rozdz. 3.5). Całkowite koszty oraz efekty kliniczne związane z zastosowaniem analizowanych terapii wyznaczono przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztu danego stanu oraz przypisanej mu użyteczności.

2.3. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie MM, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38 i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii, i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie interwencji ocenianej (TAL) stosowanej w ramach programu lekowego (PL) ze standardową terapią (ST), stanowiącą zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce. Zgodnie z informacjami uzyskanymi od polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii w ramach ST stosowane są następujące schematy:

- Kd (karfilzomib + deksametazon),
- KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon),
- Pd (pomalidomid + deksametazon),
- PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon),
- IRd (iksazomib + lenalidomid + deksametazon),
- EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon),
- IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon),
- DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon),
- DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon),
- BP (bendamustyna + prednizon/prednizolon) – wybrany jako najczęściej stosowany schemat spośród finansowanych w ramach katalogu chemioterapii.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

Dawkowanie TAL może być prowadzone według dwóch schematów dawkowania, które w dalszej części oznaczono jako 0,4 mg/kg QW (dawkowanie co tydzień) i 0,8 mg/kg Q2W (dawkowanie co 2 tygodnie). Szczegóły dawkowania opisano w rozdz. 3.7.1.

W badaniu MonumentAL-1 pacjenci stosujący schemat 0,4 mg/kg QW należeli do kohorty A, natomiast pacjenci stosujący schemat 0,8 mg/kg Q2W należeli do kohorty C. W niniejszej analizie analiza podstawowa opiera się na łącznej populacji z badania, tj. kohorcie A+C. W obliczeniach uwzględniono średnie koszty TAL dla obydwu schematów dawkowania oraz dane dla efektywności terapii, częstości zdarzeń niepożądanych i użyteczności stanów zdrowia uzyskane dla łącznej populacji z badania. W badaniu MonumentAL-1 143 osoby stosowały schemat 0,4 mg/kg QW i 145 osób stosowało schemat 0,8 mg/kg Q2W. W obliczeniach przyjęto zgodnie z tą proporcją, że ok. 49,65% chorych stosowało schemat 0,4 mg/kg QW, a pozostali 0,8 mg/kg Q2W.

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w których 100% pacjentów stosuje jeden lub drugi ze schematów (scenariusze D-1 i D-2). W świetle powyżej opisanego wpływu wybranego schematu dawkowania na dane uwzględnione w analizie, w ramach tych scenariuszy oprócz dawkowania leków uwzględniono również stosowne dane dot. efektywności terapii, częstości zdarzeń niepożądanych oraz użyteczności stanów zdrowia.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy obejmującej podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz świadczeniobiorcę (pacjenta).

Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjenta przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są koszty deksametazonu i prednizonu/prednizolonu stosowanych w ramach ST oraz w schematach kolejnych linii, a także koszty leków przeciwbólowych stosowanych w ramach leczenia po progresji choroby.

Uwzględnione koszty pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów NFZ ponoszonych na leczenie analizowanej jednostki chorobowej i w związku z tym wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki należy uznać jako wyniki dodatkowe, dlatego wyniki z perspektywy NFZ + pacjent przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 40-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywoźnym. Dożywoźni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej (choroba przewlekła) i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych.

W ramach analizy wrażliwości, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] przetestowano krótszy horyzont czasowy. W celu zmniejszenia niepewności ekstrapolacji danych poza okres obserwacji w badaniach klinicznych przetestowano wpływ skrócenia horyzontu czasowego na wyniki analizy do 5 lat – scenariusz H.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [2]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*),
- czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*),
- czas do przerwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*),
- jakość życia,

- występowanie zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące przeżycia zostały skorygowane o dane dotyczące przeżycia w populacji ogólnej (określonego na podstawie tablic trwania życia). Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.3.

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badania MonumenTAL-1 oraz przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.5 i A.1.2.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków: TAL lub ST oraz leków stosowanych w premedykacji,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia kolejnych linii,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka

W analizie uwzględniono proponowane przez Zamawiającego zasady umowy podziału ryzyka, ■

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów. W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz Disc).

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie, pomimo względnie krótkiej długości cyklu wynoszącej 1 tydzień, uwzględniono korektę połowy cyklu. Podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [3].

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 190 380 zł [6].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 905 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (190 380 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, odchylenie standardowe określano na podstawie danych z odnalezionych badań lub przyjmowano ją na poziomie 10% wartości średniej):

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (wiek, masa ciała, powierzchnia ciała), czasu trwania zdarzeń niepożądanych oraz czasu trwania kolejnej linii terapii przyjęto rozkład normalny; zmienna ta skupiona jest symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych;
- dla parametrów określających strukturę (np. rozkład poszczególnych substancji stosowanych w ramach terapii standardowej oraz w kolejnych liniach), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1, przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla użyteczności, odsetka pacjentów stosujących bortezomib i daratumumab we wstrzyknięciu podskórnym, odsetka pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia odsetka chorych, u których wystąpi zdarzenie niepożądane przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;

- dla kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych zaczerpniętych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- średniej powierzchni ciała pacjentów,
- efektywności interwencji i komparatora
- dawkowania TAL,
- kosztów terapii ST,
- użyteczności stanów zdrowia.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W analizie określono charakterystyki początkowe populacji obejmujące:

- średni wiek pacjentów i odsetek kobiet – parametry determinujące prawdopodobieństwo zgonu,
- masę ciała – parametr determinujący wielkość dawki talkwetamabu (TAL),
- powierzchnię ciała – parametr determinujący wielkość dawki niektórych leków stosowanych w ramach ST.

Powyższe parametry zaczerpnięto z badania MonumentAL-1.

W celu określenia wpływu przyjętego założenia w zakresie masy ciała na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze MC-1 i MC-2 zakładające przyjęcie wartości średniej

W celu określenia wpływu przyjętego założenia w zakresie powierzchni ciała na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość w oparciu o dane przedstawione w analizie ekonomicznej dla daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym MM (analiza dla Darzalex®) [7] (scenariusz PC-1).

Tabela 1.
Charakterystyki początkowe populacji

Parametr	Scenariusz	Wartość	Źródło
Średni wiek (SD)	Analiza podstawowa	██████████	MonumentAL-1
Odsetek kobiet	Analiza podstawowa	██████	
Średnia masa ciała (SD)	Analiza podstawowa	██████████	
	Analiza wrażliwości (scenariusz MC-1)	██████████	
	Analiza wrażliwości (scenariusz MC-2)	██████████	
Średnia powierzchnia ciała (SD)	Analiza podstawowa	██████████	Analiza dla Darzalex®
	Analiza wrażliwości (scenariusz PC-1)	██████████	

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

3.2. Śmiertelność ogólna

W analizie przyjęto, że w każdym cyklu śmiertelność pacjentów z populacji docelowej będzie nie niższa niż śmiertelność w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy. W celu określenia tygodniowego cyklu prawdopodobieństwa zgonu pacjentów skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2022 roku [8].

Tabela 2.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2022)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,41%	0,33%	50	0,65%	0,24%
1	0,03%	0,03%	51	0,72%	0,26%
2	0,02%	0,02%	52	0,79%	0,29%
3	0,02%	0,02%	53	0,86%	0,32%
4	0,02%	0,01%	54	0,94%	0,36%
5	0,01%	0,01%	55	1,03%	0,39%
6	0,01%	0,01%	56	1,13%	0,43%
7	0,01%	0,01%	57	1,24%	0,48%
8	0,01%	0,01%	58	1,35%	0,53%
9	0,01%	0,01%	59	1,48%	0,59%
10	0,01%	0,01%	60	1,62%	0,66%
11	0,01%	0,01%	61	1,77%	0,73%
12	0,01%	0,01%	62	1,94%	0,81%
13	0,02%	0,02%	63	2,12%	0,90%
14	0,02%	0,02%	64	2,32%	0,99%
15	0,03%	0,02%	65	2,53%	1,08%
16	0,03%	0,02%	66	2,74%	1,18%
17	0,04%	0,03%	67	2,97%	1,29%
18	0,05%	0,03%	68	3,19%	1,42%
19	0,06%	0,03%	69	3,42%	1,55%
20	0,07%	0,03%	70	3,66%	1,71%
21	0,08%	0,03%	71	3,91%	1,88%
22	0,08%	0,03%	72	4,19%	2,07%
23	0,09%	0,03%	73	4,49%	2,29%
24	0,10%	0,03%	74	4,83%	2,54%
25	0,10%	0,03%	75	5,21%	2,81%
26	0,10%	0,03%	76	5,63%	3,11%
27	0,11%	0,03%	77	6,11%	3,46%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
28	0,12%	0,04%	78	6,65%	3,86%
29	0,13%	0,04%	79	7,26%	4,32%
30	0,14%	0,04%	80	7,97%	4,87%
31	0,15%	0,04%	81	8,77%	5,50%
32	0,16%	0,05%	82	9,69%	6,26%
33	0,17%	0,05%	83	10,74%	7,16%
34	0,19%	0,06%	84	11,93%	8,19%
35	0,20%	0,06%	85	13,24%	9,37%
36	0,21%	0,06%	86	14,65%	10,69%
37	0,23%	0,07%	87	16,16%	12,14%
38	0,24%	0,08%	88	17,71%	13,71%
39	0,25%	0,08%	89	19,33%	15,39%
40	0,27%	0,09%	90	21,03%	17,19%
41	0,29%	0,10%	91	22,77%	19,11%
42	0,31%	0,11%	92	24,62%	21,16%
43	0,34%	0,12%	93	26,51%	23,33%
44	0,37%	0,13%	94	28,54%	25,64%
45	0,40%	0,14%	95	30,53%	28,04%
46	0,44%	0,16%	96	32,74%	30,57%
47	0,49%	0,18%	97	34,79%	33,14%
48	0,54%	0,19%	98	37,17%	35,79%
49	0,59%	0,21%	99	39,23%	38,46%
			100	41,67%	41,16%

Dane kliniczne, na podstawie których modelowana jest śmiertelność pacjentów z populacji docelowej, przedstawiono w kolejnym rozdziale.

3.3. Efektywność interwencji

Dane odnośnie do efektywności TAL zaczerpnięto z badania MonumenTAL-1 (punkt odcięcia danych 17 stycznia 2023 r.). W modelu istnieje możliwość wyboru populacji leczonej schematem 0,4 mg/kg QW (kohorta A), populacji leczonej schematem 0,8 mg/kg Q2W (kohorta C) i populacji łącznej (kohorta A+C), dla której efekty i koszty zostały określone z uwzględnieniem sumy/średniej ważonej populacji z kohorty A i kohorty C.

Wyniki analizy podstawowej zostały sporządzone dla populacji łącznej (kohorta A+C), w której 49,7% stanowiła kohorta A (zgodnie z udziałem tej kohorty w badaniu MonumenTAL-1). W ramach analizy wrażliwości w scenariuszach D-1 i D-2 uwzględniono z osobna wyniki dla kohorty A i kohorty C.

Ze względu na fakt, iż badanie MonumenTAL-1 jest badaniem jednoramiennym, efektywność ST określono w oparciu o dane z innych badań odnalezionych w analizie klinicznej.

Do analizy klinicznej [2] włączono 3 porównania pośrednie z dostosowaniem, w ramach których źródłem danych dla komparatora ST było:

- badanie Oriol 2023 przeprowadzone w większości poza Stanami Zjednoczonymi; uwzględniające pacjentów uczestniczących wcześniej w 4 badaniach klinicznych,
- badania efektywności rzeczywistej LocoMMotion oraz MoMMent przeprowadzone prospektywnie, w większości w ośrodkach europejskich;
- badanie efektywności rzeczywistej oparte na danych z amerykańskiej bazy Flatiron.

Badanie Oriol 2023 i badanie oparte na danych z amerykańskiej bazy Flatiron miały charakter analiz retrospektywnych, a badania LocoMMotion + MoMMent były analizami prospektywnymi. W ww. źródłach do porównania pośredniego włączono od 172 (LocoMMotion + MoMMent) do 449 (Oriol 2023) pacjentów, którzy spełniali kryteria odpowiadające kryteriom włączenia do badania MonumenTAL-1 tj. poddani zostali leczeniu co najmniej 3 uprzednimi liniami leczenia, w tym z zastosowaniem 3 różnych klas leków (IMiD, IP oraz przeciwciałem anti-CD38).

W badaniu Oriol 2023 uwzględniono wyniki leczenia pacjentów z MM uczestniczących wcześniej w 4 badaniach klinicznych dla przeciwciała anti-CD38 daratumumabu, tj. w:

- badaniu randomizowanym III fazy POLLUX, w ramach którego oceniano schemat DRd,
- badania randomizowanym III fazy CASTOR, w ramach którego oceniano schemat DVd,
- badania randomizowanym III fazy APOLLO, w ramach którego oceniano schemat DPd,
- nierandomizowanym badaniu klinicznym fazy I EQUULEUS, w ramach którego oceniano stosowanie schematów DVd, DMVP, DVTd, DKRd.

Przeprowadzona analiza charakterystyk powyższych źródeł oraz analiza homogeniczności badań dla ST i badania MonumenTAL-1 wykazały, że badanie Oriol 2023 odpowiada praktyce leczenia MM. Co więcej, jedynie badanie Oriol 2023 obejmuje pacjentów o zbliżonych cechach do populacji pacjentów badania MonumenTAL-1 – w obu przypadkach pacjenci pochodzą z badań klinicznych o kontrolowanych warunkach, a nie z doniesień dot. efektywności rzeczywistej (badania obserwacyjne).

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje chorych po przebytym leczeniu anti-CD38 – w Polsce od lipca 2019 roku refundowany jest daratumumab. Drugi lek z tej grupy tj. izatuksymab został objęty refundacją stosunkowo niedawno tj. w lipcu 2023 roku. W badaniach LocoMMotion + MoMMent i nie podano informacji odnośnie odsetka pacjentów, którzy przebyli wcześniej leczenie z zastosowaniem daratumumabu lub izatuksymabu. W badaniu Flatiron leczenie z zastosowaniem daratumumabu stosowało 14%, a z zastosowaniem izatuksymabu 2% pacjentów. W przypadku badania Oriol 2023

wszyscy włączeni pacjenci przebyli leczenie z zastosowaniem daratumumabu w ramach badań klinicznych.

W związku z powyższym wyniki porównania pośredniego opartego na pracy Oriol 2023 były podstawą do wnioskowania dla porównania TAL vs ST.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane z badań LocoMMotion + MoMMent (scenariusz E-1).

PFS, OS i TTD modelowano przez dopasowanie krzywych przeżycia. Proces dopasowywania krzywych został wykonany przez autorów oryginalnego modelu. Przeprowadzone obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodne z rozkładami: wykładniczym, Weibulla, Gompertza, log-normalnym, log-logistycznym, gamma i uogólnionym gamma. Wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium Schwarza (BIC, ang. *Bayes Information Criterion*), wizualną ocenę dopasowania krzywych oraz ocenę kliniczną zasadności wyboru danego rozkładu.

Ryzyko zgonu w każdym cyklu korygowano, przyjmując maksymalne ryzyko na cykl pomiędzy śmiertelnością w populacji ogólnej a ryzykiem wynikającym z ekstrapolacji parametrycznej (tj. przewidywane przeżycie nie mogło przekroczyć przeżycia populacji ogólnej).

W kolejnych rozdziałach przedstawiono założenia dotyczące krzywych przeżycia dla TAL i ST dla kohorty A+C (analiza podstawowa i odpowiadające jej scenariusze analizy wrażliwości). Analogiczne założenia przyjęto dla kohorty A i kohorty C (scenariusze D-1 i D-2 analizy wrażliwości), a szczegóły w skróconej formie przedstawiono w aneksie (rozd. A.2).

3.3.1. Efektywność TAL

3.3.1.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI

Poniższy wykres (Wykres 1) przedstawia krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla kohorty A+C dla pacjentów poddanych terapii TAL. Na wykresie widoczne są także analogiczne krzywe dla pacjentów poddanych terapii ST na podstawie badań LocoMMotion + MoMMent, wykorzystanych w oryginalnej wersji modelu i przedstawionych w jego opisie. Dane z tych badań zostały wykorzystane w analizie wrażliwości (dlatego nie usuwano ich z wykresu); należy jednak mieć na uwadze, że w analizie podstawowej dla oceny efektywności ST wykorzystano dane opisane w rozdziale 3.3.2.



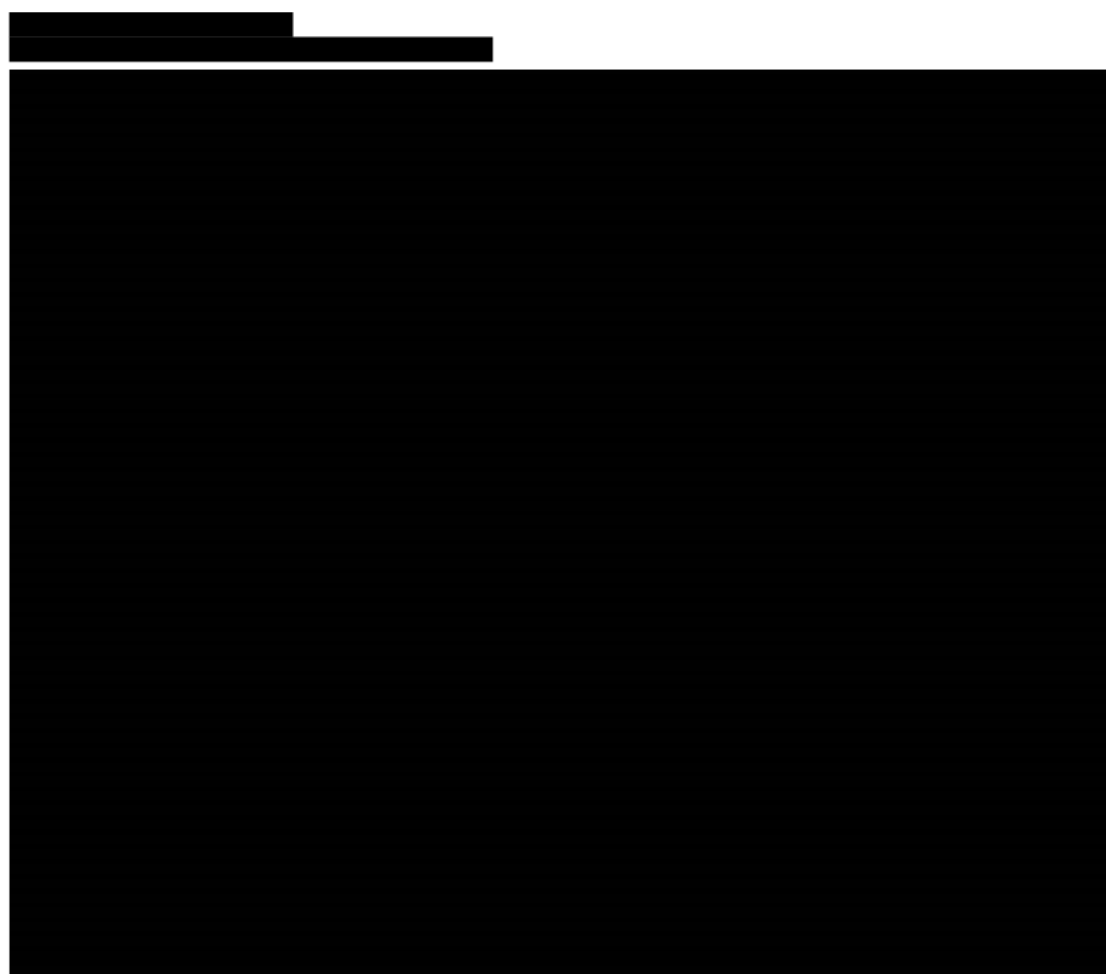
Na kolejnych wykresach przedstawiono dopasowane krzywe PFS dla kohorty A+C. W przypadku pierwszego wykresu dopasowanie zostało przedstawione w krótkim horyzoncie czasowym, w przypadku drugiego wykresu przedstawiono ekstrapolację w długim horyzoncie czasowym. Wartości kryteriów informacyjnych oceniających zgodność dopasowania oszacowanych krzywych zamieszczono w tabeli poniżej.

[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 3.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS dla TAL, kohorta A+C

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████



3.3.1.2. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

Poniższy wykres (Wykres 5) przedstawia krzywe Kaplana-Meiera dla OS dla kohorty A+C. Kolejne wykresy (Wykres 6, Wykres 7) przedstawiają dopasowane krzywe OS w krótkim i długim horyzoncie czasowym. Wartości kryteriów informacyjnych oceniających zgodność dopasowania oszacowanych krzywych zamieszczono w tabeli poniżej.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 4.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla TAL, kohorta A+C

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████



3.3.1.3. CZAS DO PRZERWANIA LECZENIA

W analizie podstawowej przyjęto, że pacjenci są leczeni zgodnie z krzywą TTD. W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że pacjenci leczeni są do progresji choroby, tj. krzywą TTD utożsamiano z krzywą PFS (scenariusz TTD).

Krzywe parametryczne dopasowane do danych dotyczących TTD dla kohorty A+C przedstawiono na wykresach poniżej. Wartości kryteriów informacyjnych oceniających zgodność dopasowania oszacowanych krzywych zamieszczono w tabeli poniżej.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]



Tabela 5.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTD dla TAL, dla kohorty A+C

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████

3.3.2. Efektywność ST

3.3.2.1. BADANIA DLA DARATUMUMABU

W analizie wykorzystano dane z długoterminowej obserwacji w ramach czterech badań klinicznych dla daratumumabu (DARA) w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie MM – POLLUX, CASTOR, EQUULEUS i APOLLO. Badania dostarczyły indywidualnych danych pacjenckich (IPD, ang. *individual patient-level data*) dla dużej kohorty pacjentów leczonych zgodnie z wyborem lekarza po przerwaniu leczenia.

Krzywe parametryczne zostały wyznaczone na podstawie IPD z ww. badań, po uprzednim dostosowaniu do populacji z badania MonumentAL-1. Dostosowanie przeprowadzono oddzielnie dla każdej kohorty z badania MonumentAL-1 (A, C i A+C), w wyniku czego otrzymano trzy różne kohorty pacjentów z badań dla DARA. Porównania pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metody IPTW (ang. *inverse probability of treatment weighting*).

3.3.2.1.1. Przeżycie wolne od progresji

Poniższe wykresy przedstawiają krzywą Kaplana-Meiera dla PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne i ich ekstrapolacje w czasie. Wartości kryteriów informacyjnych oceniających dopasowania oszacowanych krzywych zamieszczono w tabeli poniżej.

[Redacted content]





Tabela 6.
Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą A+C

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████

3.3.2.1.2. *Przeżycie całkowite*

Poniższe wykresy przedstawiają krzywą Kaplana-Meiera dla OS oraz dopasowane krzywe parametryczne i ich ekstrapolacje w czasie. Wartości kryteriów informacyjnych oceniających dopasowania oszacowanych krzywych zamieszczono w tabeli poniżej. ██████████



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

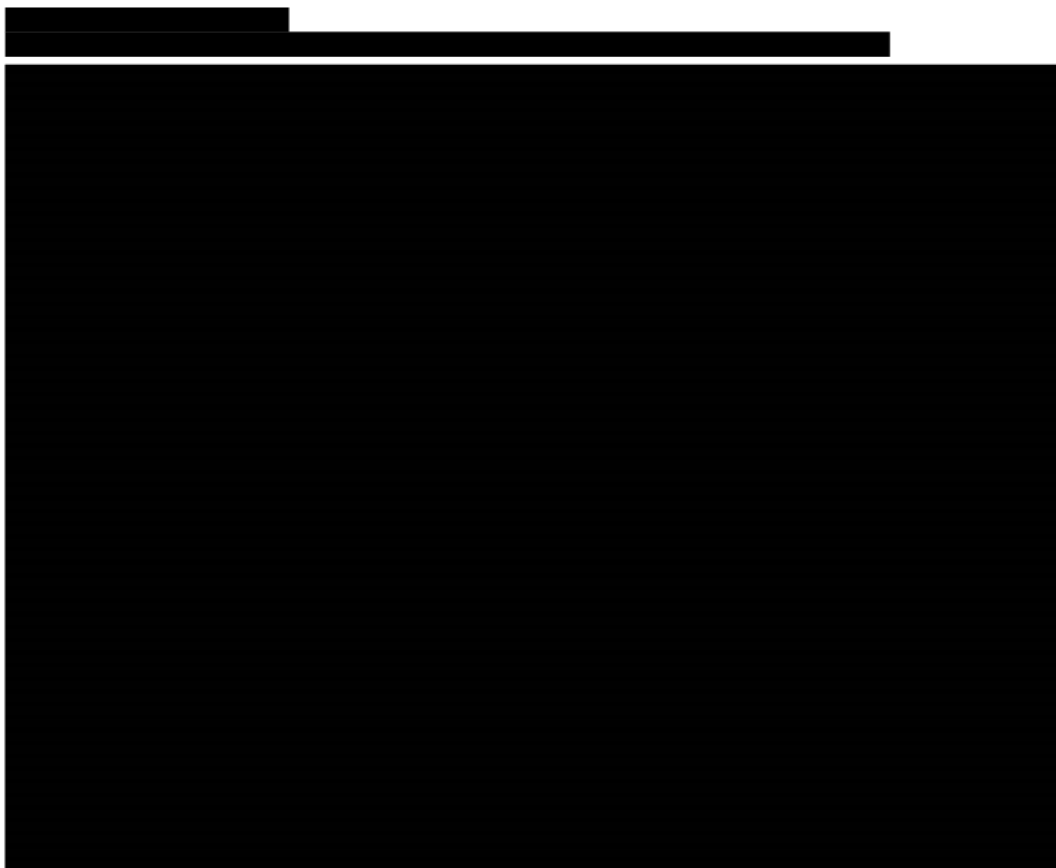


Tabela 7.
Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą A+C

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████

3.3.2.1.3. Czas do przerwania leczenia

Dane dotyczące TTD w badaniach POLLUX, CASTOR, EQUULEUS i APOLLO były niedostępne. W związku z tym krzywą TTD utożsamiono z krzywą PFS.

3.3.2.2. BADANIE LOCOMMOTION I MOMMENT

W ramach analizy uwzględniono również dane dotyczące efektywności z badania LocoMMotion+MoMMent.

Modele parametryczne dopasowano do IPD z badań LocoMMotion+MoMMent, które skorygowano wagowo (metoda IPTW) dla każdej kohorty MonumenTAL-1 oddzielnie (A, C i A+C), w wyniku czego otrzymano trzy różne kohorty LocoMMotion+MoMMent.

Dane dotyczące efektywności z badania LocoMMotion+MoMMent dopasowane do kohorty A+C zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości (scenariusz E-1).

3.3.2.2.1. Przeżycie wolne od progresji

Poniższy wykres przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne. Wartości kryteriów informacyjnych oceniających zgodność dopasowania oszacowanych krzywych zamieszczono w tabeli poniżej.



[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 9.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla ST (na podst. badania LocoMMotion+ MoMMent), dla populacji zgodnej z kohortą A+C

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████



3.3.2.2.3. Czas do przerwania leczenia

Poniższe wykresy przedstawiają krzywą Kaplana-Meiera dla TTD oraz dopasowane krzywe parametryczne. Wartości kryteriów informacyjnych oceniających zgodność dopasowania oszacowanych krzywych zamieszczono w tabeli poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

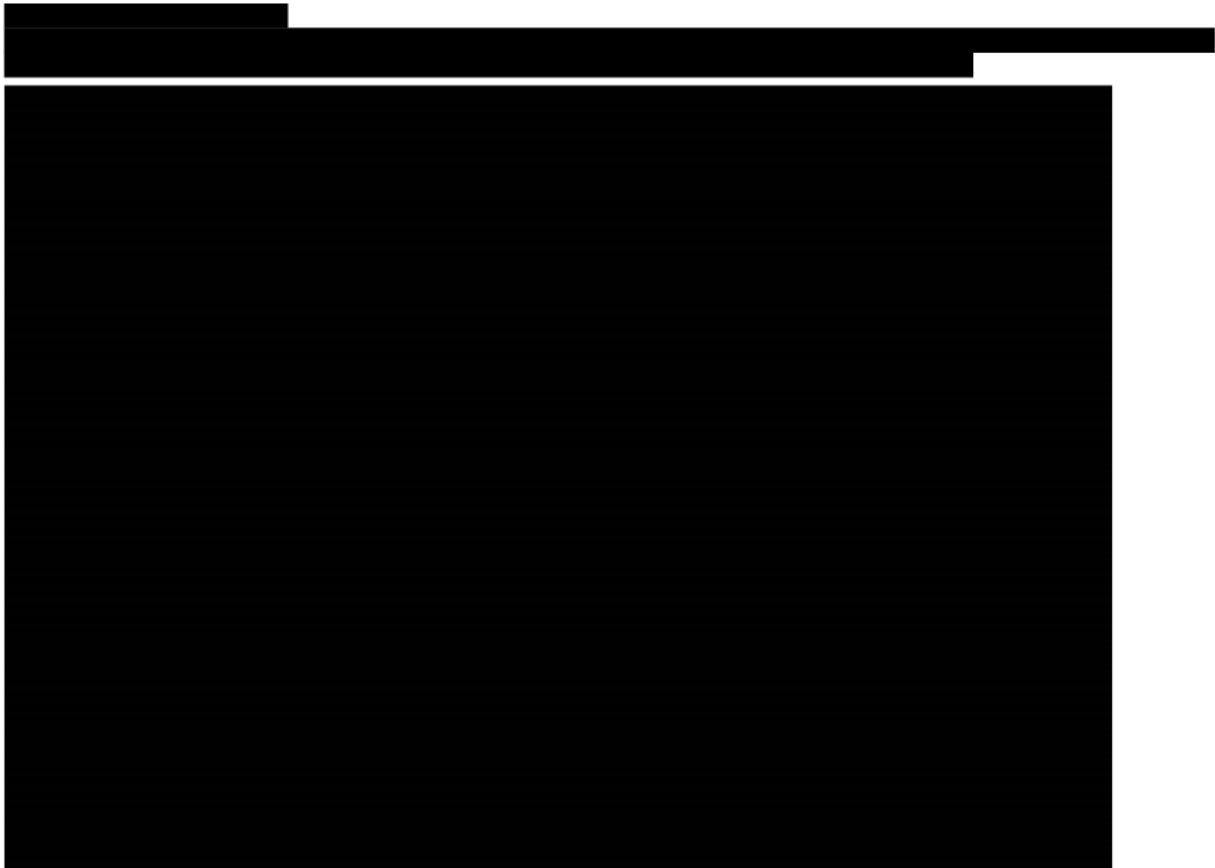


Tabela 10.
Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania LocoMMotion – TTD

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████

3.3.3. Podsumowanie

W tabelach poniżej przedstawiono podsumowanie założeń dotyczących efektywności TAL i ST.

Tabela 11.
Podsumowanie założeń dotyczących efektywności TAL

Scenariusz analizy	Punkt końcowy	Rozkład
Analiza podstawowa	PFS	[REDACTED]
	OS	[REDACTED]
	TTD	[REDACTED]
Scenariusz TAL-PFS-1	PFS	[REDACTED]
Scenariusz TAL-PFS-2	PFS	[REDACTED]
Scenariusz TAL-OS-1	OS	[REDACTED]
Scenariusz TAL-OS-2	OS	[REDACTED]
Scenariusz TTD	TTD	[REDACTED]
Scenariusz TAL-TTD-1	TTD	[REDACTED]
Scenariusz TAL-TTD-2	TTD	[REDACTED]

Tabela 12.
Podsumowanie założeń dotyczących efektywności ST

Scenariusz analizy	Punkt końcowy	Rozkład
Analiza podstawowa	PFS	[REDACTED]
	OS	[REDACTED]
	TTD	[REDACTED]
Scenariusz ST-PFS-1	PFS	[REDACTED]
Scenariusz ST-PFS-2	PFS	[REDACTED]
Scenariusz ST-OS-1	OS	[REDACTED]
Scenariusz ST-OS-2	OS	[REDACTED]
Scenariusz E-1	PFS	[REDACTED]
	OS	[REDACTED]
	TTD	[REDACTED]

3.4. Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ występujących u przynajmniej 5% pacjentów stosujących TAL (kohorta A+C) lub ST oraz dodatkowo neurotoksyczności i zespołu uwalniania cytokin (CRS, ang. *cytokine release syndrome*). Jeśli dane zdarzenie spełniało kryteria włączenia choćby dla jednego ramienia, zostało ono włączone do niniejszej analizy. W przypadku wystąpienia CRS oraz neurotoksyczności uwzględniono zarówno zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 oraz 3+, bez względu na częstość występowania tych zdarzeń.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących wśród pacjentów leczonych TAL określono w oparciu o wyniki badania klinicznego MonumentAL-1. W ramieniu ST odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane określono zgodnie z modelem oryginalnym, na podstawie informacji dotyczących przepisywania schematów Pd i PanVd (panobinostat + bortezomib + deksametazon) w Stanach Zjednoczonych [9, 10].

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 13.
Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu

Zdarzenie niepożądane	TAL (%)			ST (%)
	Analiza podstawowa (kohorta A+C)	Scenariusz D-1 (kohorta A)	Scenariusz D-2 (kohorta C)	
Anemia	29,5%	31,5%	27,6%	4,0%
Astenia i zmęczenie	3,8%	5,6%	2,1%	12,0%
CRS stopnia 1-2	75,3%	76,9%	73,8%	0,0%
CRS stopnia 3+	1,4%	2,1%	0,7%	0,0%
Biegunka	1,4%	2,1%	0,7%	6,4%
Gorączka neutropeniczna	1,7%	2,8%	0,7%	7,3%
Hipokaliemia	4,2%	2,8%	5,5%	7,1%
Hipofosfatemia	7,3%	7,0%	7,6%	4,4%
Leukopenia	10,1%	7,7%	12,4%	12,1%
Limfopenia	26,4%	25,9%	26,9%	11,7%
Neurotoksyczność stopnia 1-2	27,1%	29,4%	24,8%	0,0%
Neurotoksyczność stopnia 3+	3,1%	1,4%	4,8%	0,0%
Neutropenia	26,4%	30,8%	22,1%	45,2%
Zapalenie płuc	2,8%	3,5%	2,1%	12,2%
Trombocytopenia	19,4%	20,3%	18,6%	31,9%

Koszty i spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych naliczane są w modelu jednorazowo, w pierwszym cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów stosujących TAL lub komparator.

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

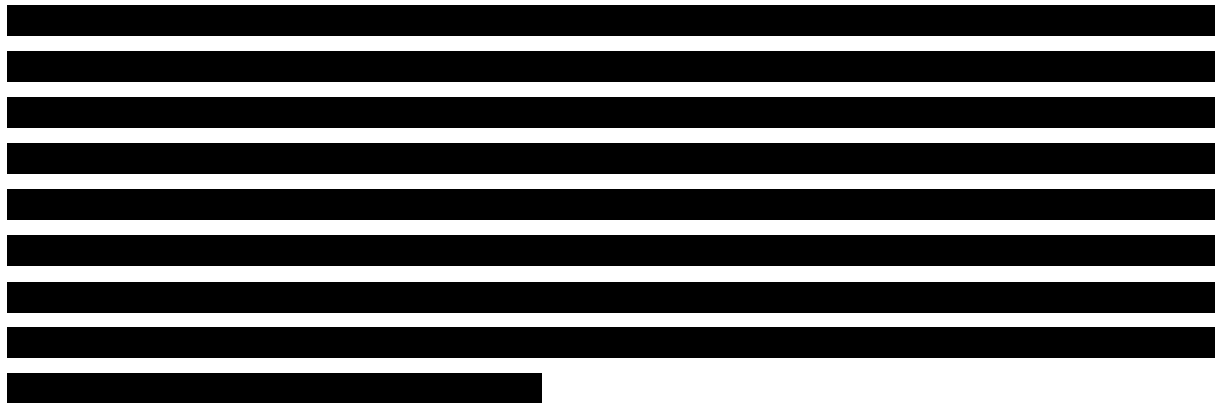
3.5.1. Stany zdrowia

3.5.1.1. DANE Z BADANIA MONUMENTAL-1

Użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia określono na podstawie analizy danych od pacjentów. W badaniu MonumentAL-1 pacjenci wypełniali kwestionariusze dotyczące ich stanu zdrowia, w tym kwestionariusz specyficzny dla chorób nowotworowych EORTC-QLQ-C30, kwestionariusz *Patient Global Impression of Severity* (PGIS) oraz EuroQoL 5L (EQ-5D-5L).

Użyteczności uzyskano na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L. Pacjenci wypełniali kwestionariusze przed przeprowadzeniem u nich jakichkolwiek badań czy konsultacji, aby nie wpływać na postrzeganie przez nich swojego stanu zdrowia. Dane były zbierane w następujących punktach czasowych:

- w dniu włączenia do badania (po podpisaniu przez pacjenta świadomej zgody uczestnictwa w badaniu, zanim zostały przeprowadzone jakiegokolwiek procedury),
- 1. dnia każdego nieparzystego cyklu terapii (cykl 3., 5., 7., itd.),
- co 16 tygodni (± 2 tygodnie) po wystąpieniu progresji choroby lub po zakończeniu leczenia, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej.



Wartości użyteczności zostały przeliczone przez autorów oryginalnego modelu zgodnie z normami polskimi, przedstawionymi w publikacji Golicki 2019 [11], co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT w tym zakresie. Wartości użyteczności wyznaczono łącznie dla kohorty A+C (na potrzeby analizy podstawowej) oraz oddzielnie dla kohorty A i kohorty C (na potrzeby analiz wrażliwości przeprowadzonych w poszczególnych kohortach). Wartości dla poszczególnych stanów zdrowia z badania MonumentAL-1 zamieszczono w tabelach poniżej. W analizie podstawowej dla stanu „brak progresji” przyjęto użyteczności zależne od czasu. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz Util-1) przyjęto jedną wartość użyteczności niezależną od czasu.

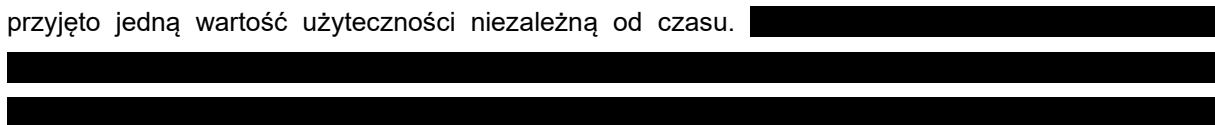


Tabela 14.
Użyteczności dla stanu „brak progresji” zależne od czasu

Cykl	Średnia użyteczność (SE)		
	Analiza podstawowa (kohorta A+C)	Scenariusz D-1 (kohorta A)	Scenariusz D-2 (kohorta C)
0			
1			
3			
5			
7			
9			
11			
13			
15			
17			
19			
21			

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)
a) ze względu na krótszy okres obserwacji przyjęto wartość jak dla cyklu 15

Tabela 15.
Użyteczności dla stanu „po progresji” w wariancie uwzględniającym użyteczności dla stanu „brak progresji” zależne od czasu

Stan zdrowia	Średnia użyteczność (SE)		
	Analiza podstawowa (kohorta A+C)	Scenariusz D-1 (kohorta A)	Scenariusz D-2 (kohorta C)
Progresja choroby			

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

Tabela 16.
Użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia (wartości niezależne od czasu)

Stan zdrowia	Średnia użyteczność (SE)		
	Kohorta A+C (scenariusz Util-1)	Kohorta A	Kohorta C
Brak progresji			
Progresja choroby			

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

3.5.1.2. DANE ZIDENTYFIKOWANE W RAMACH PRZEGLĄDU LITERATURY

W celu zidentyfikowania opublikowanych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z MM dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej dla DARA stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem [7] (opis przeszukania przedstawiono w aneksie - rozdz. A.1.2).

Do analizy pełnych tekstów włączono 13 publikacji odnalezionych w ramach pierwotnego przeglądu i 1 publikację odnalezioną w ramach aktualizacji.

W niniejszej analizie nie uwzględniono publikacji znalezionych w ramach pierwotnego przeglądu, ze względu na brak raportowanych wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia w modelu lub ze względu na liczbę otrzymanych linii leczenia. Wyniki tych 13 publikacji przedstawiono w charakterze uzupełniającym w aneksie (rozdz. A.1.2).

Po analizie pełnych tekstów włączono jedną publikację odnalezioną w ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu. Publikacja Fonseca 2023 [12] to przegląd systematyczny literatury przeprowadzony 14 stycznia 2022 roku. Został on wykonany w celu analizy wpływu progresji choroby, linii leczenia i odpowiedzi klinicznej na jakość życia pacjentów z MM. Kryteria włączenia do przeglądu obejmowały pacjentów w wieku powyżej 18 lat ze zdiagnozowanym MM, zarówno nowo zdiagnozowanych, jak i w stanie nawrotowym lub opornym choroby. Wśród 30 publikacji opisujących jakość życia w odniesieniu do progresji choroby w 22 raportowano dane dotyczące użyteczności. Spośród tych publikacji autorzy przeglądu wybrali 15 analiz, na podstawie których możliwe było ustalenie wartości użyteczności przed i po progresji z uwzględnieniem rodzaju populacji (nowo zdiagnozowani lub nawrotowi pacjenci) i obliczyli średnie wartości dla tych stanów (tj. przed i po progresji) – w przypadku pacjentów z opornym lub nawrotowym MM wartości te wyniosły odpowiednio 0,79 i 0,68.

Wartości użyteczności raportowane w odnalezionym przeglądzie systematycznym, przedstawionym w Fonseca 2023, uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 17.
Użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia (wartości niezależne od czasu) na podstawie Fonseca 2023

Publikacja	Metoda pomiaru	Wyróżnione stany zdrowia	Wartości użyteczności
Fonseca 2023	EQ-5D	przed progresją po progresji	0,79 0,68

Wartości zaczerpnięte z publikacji Fonseca 2023 zostały wykorzystane w analizie wrażliwości w scenariuszu Util-2

Tabela 18.
Wartości użyteczności uwzględnione w analizie wrażliwości

Scenariusz analizy	Brak progresji choroby	Progresja choroby
Util-2	0,79	0,68

3.5.2. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono spadki użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Wykorzystano dane przedstawione w modelu ekonomicznym dostarczonym od Zamawiającego. Czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z badania MonumentAL-1. Zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu spadki użyteczności naliczane są jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące spadków użyteczności wykorzystanych w modelu.

Tabela 19.
Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności		Czas trwania AE (dni)
	Wartość	Źródło	
Anemia	-0,31	Brown 2013 [13], Partial Review TA171 (Bacelar 2014) [14]	■
Astenia i zmęczenie	-0,12	Lloyd 2006 [15]	■
CRS stopnia 1-2+	-0,1109	CARTITUDE-1	■
CRS stopnia 3+	-0,8114	Wartość jak użyteczność stanu PFS w chwili t=0; założenie, że w momencie wystąpienia CRS użyteczność stanu zdrowia wynosi 0	■
Biegunka	-0,10	Lloyd 2006 [15]	■
Gorączka neutropeniczna	-0,390	TA 510 (Launois 1996 [16])	■
Hipokalemia	-0,2000	TA 510 (Launois 1996 [16])	■
Hipofosfatemia	-0,15	TA559 (2018) [17]	■
Leukopenia	-0,07	Brown 2013 [13], Partial Review TA171 (Bacelar 2014) [14]	■
Limfopenia	-0,07	Brown 2013 [13], Partial Review TA171 (Bacelar 2014) [14]	■
Neurotoksyczność stopnia 1-2	0,00	Spadek uwzględniony w związku z wystąpieniem CRS	■
Neurotoksyczność stopnia 3+	0,00	Spadek uwzględniony w związku z wystąpieniem CRS	■
Neutropenia	-0,15	Brown 2013 [13], Partial Review TA171 (Bacelar 2014) [14]	■
Zapalenie płuc	-0,19	Brown 2013 [13], Partial Review TA171 (Bacelar 2014) [14]	■
Trombocytopenia	-0,31	Brown 2013 [13], Partial Review TA171 (Bacelar 2014) [14]	■

3.5.3. Zmiana jakości życia związana z wiekiem

Zgodnie z założeniami przyjętymi w modelu oryginalnym, oprócz przypisania wartości użyteczności dla stanów zdrowia oraz zdarzeń niepożądanych, w analizie istnieje również możliwość uwzględnienia zmiany (spadku) jakości życia związanej z wiekiem.

W oryginalnym modelu w tym celu wykorzystano dane dotyczące dostosowanych do wieku i płci wartości użyteczności populacji ogólnej Wielkiej Brytanii, raportowane w publikacji Ara 2010 [18].

W ramach dostosowania modelu do warunków polskich oryginalne wartości zastąpiono danymi z publikacji Golicki 2021 [19], które dostarczają polskich danych dotyczących wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D w wersji 5L.

Wartości użyteczności raportowane w publikacji Golicki 2021 oraz spadki użyteczności związane z wiekiem zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Polski zestaw norm EQ-5D-5L – dostosowanie do wieku

Wiek [lata]	Użyteczności		Procentowy spadek użyteczności uwzględniony w modelu*
	Mężczyźni	Kobiety	
18-24	0,985	0,981	-
25-34	0,978	0,973	-
35-44	0,969	0,966	-
45-54	0,947	0,924	-
55-64	0,89	0,908	-
65-74	0,88	0,845	-
75 i więcej	0,78	0,749	-11,4%

* Wiek początkowy pacjentów wynosi 65,05 lat (rozdz. 3.1), kobiety stanowią 44,1% populacji docelowej

3.6. Rozpowszechnienie terapii

3.6.1. Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ramach ST

Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ramach ST określono zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie wpływu na budżet (szczegóły w dokumencie źródłowym) [20]. W analizie wpływu na budżet rozpowszechnienie schematów oszacowano w oparciu o opinie polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii, którzy określili, jakie terapie są stosowane w 4. i kolejnych liniach leczenia wśród pacjentów z populacji docelowej.

W poniższej tabeli przedstawiono udziały poszczególnych schematów stosowanych u pacjentów z populacji docelowej, które reprezentują standard postępowania w analizowanej populacji pacjentów. Przyjęte założenia dotyczące udziałów mają wpływ na oszacowane koszty terapii ST (średni koszt ST jest wyznaczany przez średnią ważoną kosztów leczenia poszczególnymi schematami). Efekty zdrowotne modelowano dla ST łącznie, w oparciu o wyniki opisane w rozdz. 3.3.2, więc pozostają one takie same niezależnie od przyjętych udziałów poszczególnych schematów.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano dwa scenariusze, w których uwzględniono najtańszą lub najdroższą opcję terapeutyczną stosowaną w ramach ST (scenariusz ST-1, ST-2). Wyboru opcji do tych scenariuszy dokonano w oparciu o wartości niezdyskontowane rocznych kosztów ich stosowania (zestawienie zaprezentowano w Tabela 22 w oparciu o dane kosztowe przedstawione w rozdz. 3.9.1.2).

Tabela 21.
Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych stosowanych w ramach ST

Schemat leczenia	Analiza podstawowa	Scenariusz ST-1	Scenariusz ST-2
Pd	■	■	■
PVd	■	■	■
Kd	■	■	■
IRd	■	■	■
KRd	■	■	■
EloPd	■	■	■
IsaPd	■	■	■
DVd	■	■	■
DRd	■	■	■
BP	■	■	■
Łącznie	100%	100%	100%

Tabela 22.
Roczne koszty leków dla poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w ramach ST

Schemat leczenia	Koszty leków dla pełnego roku leczenia (bez uwzględnienia przerywania terapii)		Koszty leków z uwzględnieniem przerywania leczenia w modelu – zgodnie z krzywą PFS dla ST	
	I rok	Kolejne lata	I rok	II rok
IsaPd	522 126 zł	499 675 zł	■	■
EloPd	398 282 zł	372 913 zł	■	■
DRd	284 858 zł	162 797 zł	■	■
DVd	259 211 zł	158 680 zł	■	■
Kd	233 032 zł	237 352 zł	■	■
Pd	207 805 zł	207 805 zł	■	■
PVd	189 787 zł	188 346 zł	■	■

Schemat leczenia	Koszty leków dla pełnego roku leczenia (bez uwzględnienia przerywania terapii)		Koszty leków z uwzględnieniem przerywania leczenia w modelu – zgodnie z krzywą PFS dla ST	
	I rok	Kolejne lata	I rok	II rok
KRd	180 226 zł	50 779 zł	■	■
IRd	141 561 zł	141 561 zł	■	■
BP	8 377 zł	8 377 zł	■	■

3.6.2. Rozpowszechnienie terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia

Zgodnie z zapisami aktualnego PL B.54 w ramach kolejnej linii leczenia, tzn. po wystąpieniu progresji u pacjentów z populacji docelowej (5. i kolejne linie) mogą być stosowane schematy: Pd, IRd, IsaPd oraz EloPd. Nie ma przeciwwskazań do zastosowania także schematu BP, więc przyjęto, że również ten schemat będzie stosowany u pacjentów z populacji docelowej. Ze względu na brak danych dotyczących rozpowszechnienia wymienionych terapii przyjęto, że częstość ich stosowania jest taka jaka sama, jak w 4. linii leczenia. Udziały wskazane przez ekspertów przeskalowano tak, aby sumowały się do 100%. Rozpowszechnienie schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych stosowanych w kolejnych liniach leczenia

Schematy	5. i kolejne linie leczenia
Pd	■
IRd	■
EloPd	■
IsaPd	■
BP	■
Łącznie	100,0%

3.7. Dawkowanie leków

3.7.1. Dawkowanie TAL

Dawkowanie Talvey® określono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) [21], zgodnie z którą można zastosować jeden z dwóch schematów, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 24.
Schematy dawkowania Talvey®

Schemat dawkowania	Faza	Dzień	Dawka Talvey®
Schemat dawkowania co tydzień	Faza wstępna stopniowego zwiększania dawki	Dzień 1	0,01 mg/kg
		Dzień 3	0,06 mg/kg
		Dzień 5	0,4 mg/kg
	Faza leczenia	Następnie raz w tygodniu	0,4 mg/kg
Schemat dawkowania co dwa tygodnie	Faza wstępna stopniowego zwiększania dawki	Dzień 1	0,01 mg/kg
		Dzień 3	0,06 mg/kg
		Dzień 5	0,4 mg/kg
		Dzień 7	0,8 mg/kg
	Faza leczenia	Następnie co 2 tygodnie	0,8 mg/kg

W schemacie dawkowania co tydzień, w fazie wstępnej podaje się talkwetamab trzykrotnie, co dwa dni, w dawkach odpowiednio 0,01 mg/kg; 0,06 mg/kg; 0,4 mg/kg. Następnie raz w tygodniu podaje się dawkę 0,4 mg/kg.

W alternatywnym schemacie dawkowania co dwa tygodnie, w fazie wstępnej podaje się talkwetamab czterokrotnie, co dwa dni w dawkach odpowiednio 0,01 mg/kg; 0,06 mg/kg; 0,4 mg/kg; 0,8 mg/kg. Następnie co dwa tygodnie podaje się dawkę 0,8 mg/kg.

W badaniu MonumenTAL-1, pacjenci stosujący dawkowanie 0,4 mg/kg QW należeli do kohorty A, natomiast pacjenci stosujący dawkowanie 0,8 mg/kg Q2W należeli do kohorty C.

W analizie podstawowej wyliczenia i wyniki wykonano dla kohorty A+C, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w których 100% pacjentów stosuje jeden lub drugi ze schematów (scenariusze D-1 i D-2).

3.7.2. Dawkowanie schematów składających się na ST oraz stosowanych w kolejnych liniach leczenia

Dawkowanie leków w schematach Pd, KRd, Kd, DVd, IRd, PVd, EloPd, DVd, DRd, IsaPd określono w oparciu o zapisy programu lekowego B.54 [22]. Natomiast dawkowanie schematu BP określono na podstawie ChPL Bendamustyna Accord [23]. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

W niektórych schematach zawierających DEX dawkowanie tej substancji różni się w zależności od wieku pacjenta (poniżej/powyżej 75 lat). Ze względu na średni wiek pacjentów w analizie (65,05 lat) w analizie uwzględniono dawkę dla pacjentów poniżej 75 lat. Z uwagi na niski koszt DEX założenie to pozostaje bez znaczącego wpływu na wyniki analizy.

Bortezomib oraz daratumumab mogą być podawane dożylnie lub podskórnie. Zgodnie z analizą dla leku Darzalex®, ocenianą przez AOTMiT [24], przyjęto że odsetek pacjentów przyjmujących BOR we wstrzyknięciu dożylnym wynosi ■■■, pozostali pacjenci będą przyjmować BOR we wstrzyknięciu podskórnym. W przypadku DARA założono, że odsetek pacjentów przyjmujących lek w formie dożylnej wyniesie 1,5%, zgodnie z danymi sprzedażowymi obejmującymi I połowę 2023 [25].

Dawkowanie leków w ramach schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia jest takie samo, jak w przypadku schematów składających się na ST.

Tabela 25.
Dawkowanie schematów stosowanych w ramach ST

Schemat	Substancja	Dawka	Liczba podań na cykl terapii	Długość cyklu terapii [dni]	Cykl
Pd	POM	4 mg	21	28	Wszystkie
	DEX (doustnie)	40 mg ^a	4	28	Wszystkie
PVd	POM	4 mg	14	21	Wszystkie
	BOR (i.v. lub sc.)	1,3 mg/m ²	4	21	1-8
		1,3 mg/m ²	2	21	≥9
	DEX (doustnie)	20 mg ^b	8	21	1-8
		20 mg ^b	4	21	9 i kolejne
KRd	KAR	20 mg/m ²	2	28	1 (1. i 2. dzień)
		27 mg/m ²	4	28	1 (dni: 8., 9., 15. i 16)
		27 mg/m ²	6	28	2-18
	LEN	25 mg	21	28	Wszystkie
	DEX (doustnie)	40 mg ^a	4	28	Wszystkie
Kd	KAR	20 mg/m ²	1	28	1 (1. dzień)
		70 mg/m ²	2	28	1 (dni: 8. i 15.)
		70 mg/m ²	3	28	2 i kolejne
	DEX (doustnie)	40 mg	4	28	1-9
		40 mg	3	28	10 i kolejne
IRd	IKS	4 mg	3	28	wszystkie
	LEN	25 mg	21	28	wszystkie
	DEX (doustnie)	40 mg	4	28	wszystkie

Schemat	Substancja	Dawka	Liczba podań na cykl terapii	Długość cyklu terapii [dni]	Cykl
EloPd	ELO	10 mg/kg mc.	4	28	1-2
		20 mg/kg mc.	1	28	2 i kolejne
	POM	4 mg	21	28	Wszystkie
	DEX (podanie w dniach, w których podawany jest Elo)	28 mg (doustnie) + 8 mg (dożylnie) ^c	4	28	1-2
			1	28	3 i kolejne
DEX (doustnie, podanie w dniach, w których nie jest podawany Elo)	40 mg ^a	3	28	3 i kolejne	
DVd	DARA	1800 mg lub 16 mg/kg mc.	3	21	1-3
		1800 mg lub 16 mg/kg mc.	1	21	4-8
		1800 mg lub 16 mg/kg mc.	1	28	9 i dalsze
	BOR (i.v. lub sc.)	1,3 mg/m ²	4	21	1-8
	DEX (doustnie)	20 mg ^d	8	21	1-8
DRd	DARA	1800 mg lub 16 mg/kg mc.	4	28	1-2
		1800 mg lub 16 mg/kg mc.	2	28	3-6
		1800 mg lub 16 mg/kg mc.	1	28	7 i dalsze
	LEN	25 mg	21	28	Wszystkie
	DEX (doustnie)	40 mg ^a	4	28	Wszystkie
IsaPd	Isa	10 mg/kg mc.	4	28	1
		10 mg/kg mc.	2	28	2 i kolejne
	POM	4 mg	21	28	Wszystkie
	DEX (doustnie lub dożylnie)	40 mg ^a	4	28	Wszystkie
BP	BEND	120 mg/m ²	2	28	Wszystkie
	PRED	60 mg/m ²	4	28	Wszystkie

POM – pomalidomid, DEX – deksametazon, BOR – bortezomib, LEN – lenalidomid, KAR – karfilzomib, IKS – Iksazomib, ELO – elotuzumab, DARA – daratumumab, BEND – bendamustyna, PRED – prednizon/prednizolonm, Isa – izatuksymab

i.v. – podanie dożylnie, sc. – podanie podskórne, mc. – masa ciała

a) Dawka dla pacjentów <75 lat, dla pacjentów powyżej 75 lat: 20 mg; b) Dawka dla pacjentów <75 lat, dla pacjentów powyżej 75 lat: 10 mg;

c) Dawka dla pacjentów <75 lat, dla pacjentów powyżej 75 lat: 8 mg + 8 mg; d) Dawka dla pacjentów <75 lat, dla pacjentów powyżej 75 lat: 5 mg

3.7.3. Dawkowanie leków stosowanych w premedykacji

W przypadku niektórych schematów uwzględnionych w analizie konieczne jest zastosowanie dodatkowych leków w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (DVd, DRd, EloPd, IsaPd) [26–28] bądź w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (TAL) [21]. W tabeli poniżej zestawiono zalecenia dotyczące premedykacji.

Zgodnie z ChPL Darzalex, gdy w schemacie podstawowym znajduje się deksametazon, przyjęto, że jego dawka terapeutyczna będzie zastępować premedykację w dniach infuzji produktu leczniczego.

Analogicznie założono w przypadku deksametazonu stosowanego przed podaniem elotuzumabu w schemacie EloPd i izatuksymabu w schemacie IsaPd.

Ze względu na brak dostępności ranitydyny przyjęto, że pacjenci będą otrzymywać famotydynę w równoważnej dawce tj. w dawce 40 mg [29]. W przypadku paracetamolu i difenhydraminy, dla których podano zakres możliwej do zastosowania dawki, przyjęto średnią z podanego zakresu. Deksametazon może być podawany doustnie lub dożylnie. Refundacja dotyczy wyłącznie produktów zawierających DEX w postaci doustnej, więc tylko postać doustna została uwzględniona w analizie.

Tabela 26.
Dawkowanie leków stosowanych w premedykacji

Schemat	Substancja	Dawkowanie wg ChPL	Dawka przyjęta w analizie	Częstotliwość dawkowania
TAL	Deksametazon	16 mg doustnie lub dożylnie	16 mg doustnie	Przed każdą dawką produktu Talvey®
	Difenhydramina	50 mg doustnie lub dożylnie	50 mg doustnie	
	Paracetamol	650–1 000 mg doustnie lub dożylnie	825 mg doustnie	
EloPd	Deksametazon	8 mg dożylnie	0 mg	Przed każdym podaniem wlewu produktu Empliciti
	Difenhydramina	25–50 mg doustnie lub dożylnie	37,5 mg doustnie	
	Ranitydyna	50 mg dożylnie lub 150 mg doustnie bądź równoważną ilość innego antagonisty receptora H2	Famotydyna 40 mg doustnie	
	Paracetamol	650–1 000 mg doustnie	825 mg doustnie	
DVd	Deksametazon	20 mg	20 mg doustnie od 9 cyklu	1-3 godzin przed każdą infuzją/wstrzyknięciem produktu leczniczego DARZALEX
	Paracetamol	650–1 000 mg doustnie	825 mg doustnie	
	Difenhydramina	25 do 50 mg doustnie lub dożylnie	37,5 mg doustnie	
	Metyloprednizolon	≤20 mg	20 mg	
DRd	Deksametazon	20 mg	0 mg	1-3 godzin przed każdą infuzją/wstrzyknięciem produktu leczniczego DARZALEX
	Paracetamol	650–1 000 mg doustnie	825 mg doustnie	
	Difenhydramina	25 do 50 mg doustnie lub dożylnie	37,5 mg doustnie	
	Metyloprednizolon	≤20 mg	20 mg	
IsaPd	Deksametazon	40 mg doustnie	0 mg	15-60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego SARCLISA
	Paracetamol	650–1 000 mg doustnie	825 mg doustnie	
	Difenhydramina	25 do 50 mg doustnie lub dożylnie	37,5 mg doustnie	

3.8. Intensywność dawki

Zarówno w badaniach klinicznych, jak i w warunkach rzeczywistych, pacjenci nie zawsze otrzymują pełne dawki przepisanej terapii. W związku z tym dane z badań klinicznych odzwierciedlają skuteczność dawki otrzymanej, a nie dawki zaplanowanej do podania. Ekspozycję pacjenta na leczenie odzwierciedla w modelu parametr RDI - względna intensywność dawki, która mówi o tym, jaki odsetek z zaplanowanych dawek podtrzymujących został podany pacjentowi. Z drugiej strony, parametr MDS – odsetek pominiętych dawek podtrzymujących, mówi o tym ile z zaplanowanych dawek podtrzymujących zostało pominiętych. W badaniu MonumenTAL-1, w przypadku chorych z kohorty A+C odsetek pominiętych dawek wyniósł około [REDACTED]. Ze względu na brak danych dotyczących intensywności dawki dla pozostałych schematów uwzględnionych w analizie, wartość tą przyjęto dla wszystkich schematów, a dokładniej dla wszystkich substancji czynnych podawanych drogą inną niż doustna.

Tabela 27.
Względna intensywność dawki

Parametr	Kohorta A+C
Odsetek pominiętych podań (MDS)	[REDACTED]
Względna intensywność dawki (RDI)	[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości rozważono jeszcze dwa warianty:

- RDI-1, w którym względna intensywność dawki wynosi 100% dla TAL i pozostałych schematów – czyli scenariusz zakładający, że pacjenci otrzymują pełne dawki w ramach przepisanej terapii,
- RDI-2, w którym na podstawie badania MonumenTAL-1 założono, że intensywność dawki dla TAL wyniosła [REDACTED] a dla pozostałych schematów wynosi 100% – czyli scenariusz zakładający, że dla pozostałych schematów pacjenci otrzymują pełne dawki w ramach przepisanej terapii.

3.9. Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty u pacjentów leczonych z zastosowaniem TAL lub ST:

- koszty leków,
- koszty podania leków.
- koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty monitorowania po progresji choroby,
- koszty leczenia kolejnych linii,

- koszty opieki terminalnej.

3.9.1. Koszty leków

3.9.1.1. KOSZT PRODUKTU TALVEY®

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

3.9.1.2. KOSZTY TERAPII ST

Na potrzeby analizy konieczne było określenie kosztów jednostkowych dla leków zawierających następujące substancje czynne:

- substancje dostępne w ramach programów lekowych:
 - karfilzomib (KAR),
 - pomalidomid (POM),
 - iksazomib (IKS),
 - daratumumab (DARA),
 - elotuzumab (Elo),
 - izatuksymab (Isa)
- substancje dostępne w katalogu chemioterapii:
 - bortezomib (BOR),
 - lenalidomid (LEN),

- bendamustyna (BEND),
- substancje znajdujące się na wykazie otwartym:
 - deksametazon (DEX),
 - prednizon/prednizolon (PRED).

W celu określenia kosztów substancji dostępnych w ramach programów lekowych lub katalogu chemioterapii:

1. sprawdzono, czy są dostępne dane dotyczące realnego kosztu tych substancji w ramach komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [30] – dane takie dostępne są dla leków finansowanych w ramach programów lekowych lub katalogu chemioterapii i posiadających odpowiedniki (BEND, BOR, LEN),
2. jeżeli nie odnaleziono danych w kroku pierwszym, tj. dla leków nieposiadających odpowiedników, poszukiwano przetargów na zakup leków oraz danych dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań (w serwisie IkarPro [25]),
3. sprawdzono, czy ceny jednostkowe leków określone w ramach kroku pierwszego lub drugiego zawierających daną substancję czynną nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania, przedstawiony na wykazie leków refundowanych [22].

W opublikowanym przez NFZ komunikacie DGL [30] odnaleziono dane dotyczące średniego kosztu rozliczenia dla trzech substancji czynnych: bendamustyny, bortezomibu i lenalidomidu. W analizie przyjęto średni realny koszt tych substancji czynnych na podstawie danych z grudnia 2023 r. (ostatni miesiąc, dla którego są dostępne dane w komunikacie DGL). Średni koszt stosowania substancji czynnych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 29.
Ceny jednostkowe BEND, BOR i LEN zaczerpnięte z komunikatu DGL

Substancja	Cena NFZ za mg
BEND	1,358 zł
BOR	25,609 zł
LEN	0,391 zł

W celu oszacowania średniej ceny za kapsułkę POM wykorzystano dane z serwisu IkarPro (agregującego m.in. dane DGL), obejmujące kwotę refundacji opakowań leków oraz liczbę opakowań zrefundowanych przez NFZ. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia, oficjalne ceny hurtowe zależą tylko od liczby kapsułek w opakowaniu, a nie dawki/zawartości substancji czynnej w opakowaniu. Dane z serwisu IkarPro wskazują wartości realnych cen, które są niższe niż w przypadku cen oficjalnych i wynoszą około 760 zł w przeliczeniu na kapsułkę (bez względu na dawkę).

Uwzględniając informacje o wielkości sprzedaży z okresu od czerwca 2023 do listopada 2023 (najbardziej aktualne dostępne dane) obliczono średnią ważoną rzeczywistego kosztu kapsułki.

Tabela 30.
Średni koszt tabletki POM ważony liczbą sprzedanych opakowań

Nazwa, postać, dawka leku i zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Średni koszt za kaps. z Obw. MZ	Średni koszt za kaps. z DGL/IkarPro
Imnovid, kaps. twarda, 4 mg, 21 kaps.	39 234,24	39 234,24	1 868,30	755,84
Imnovid, kaps. twarda, 3 mg, 21 kaps.	39 234,24	39 234,24	1 868,30	756,03
Imnovid, kaps. twarda, 2 mg, 21 kaps.	39 234,24	39 234,24	1 868,30	756,06
Imnovid, kaps. twarda, 1 mg, 21 kaps.	39 234,24	19 617,12	934,15	756,17
Imnovid, kaps. twarda, 4 mg, 14 kaps.	26 199,13	26 156,16	1 868,30	756,14
Imnovid, kaps. twarda, 3 mg, 14 kaps.	26 199,13	26 156,16	1 868,30	756,06
Imnovid, kaps. twarda, 2 mg, 14 kaps.	26 199,13	26 156,16	1 868,30	756,06
Imnovid, kaps. twarda, 1 mg, 14 kaps.	26 199,13	13 078,08	934,15	-
Średnia ważona wielkością sprzedaży (kaps.)				755,90 zł

Średni rzeczywisty koszt za kapsułkę POM jest niższy niż wynikałoby to z aktualnego wykazu leków refundowanych [22]. Dodatkowo przeanalizowano dane z przetargów na zakup leków. Średnią cenę za kapsułkę obliczono jako średnią arytmetyczną cen z pojedynczych przetargów.

Tabela 31.
Ceny jednostkowe POM odnalezione w przetargach

Substancja	Cena NFZ za kapsułkę	
	Przetargi	Limit finansowania
POM (2 mg, 3 mg, 4 mg)	1 868,30 zł	1 868,30 zł
POM (1 mg)		934,15 zł

Dane z przetargów wskazują na cenę równą limitowi finansowania przez NFZ. Jednocześnie wyznaczona cena POM jest wyższa niż wynika to z danych DGL zagregowanych w IkarPro. Zatem najprawdopodobniej ceny w przetargach nie uwzględniają pełnego mechanizmu dzielenia ryzyka dla POM. W konsekwencji w analizie przyjęto koszty POM w oparciu o dane DGL.

Dla karfilzomibu, iksazomibu, daratumumabu, elotuzumabu i izatuksymabu poszukiwano informacji o realnych cenach substancji w przetargach na zakup leków oraz w IkarPro i skonfrontowano je z limitem finansowania. W obliczeniach uwzględniono te spośród cen, które miały najniższe wartości.

Tabela 32.
Ceny jednostkowe KAR, Elo, Isa, IKS oraz DARA odnalezione w przetargach

Substancja	Cena NFZ za mg		
	IkarPro	Przetargi	Limit finansowania
KAR	49,56 zł	46,21 zł	77,20 zł
IKS	881,05 zł	1693,99 zł	1643,56 zł

Substancja	Cena NFZ za mg		
	IkarPro	Przetargi	Limit finansowania
Elo	8,40 zł	22,13 zł	22,13 zł
Isa	b/d	14,84 zł	22,47 zł
DARA – forma dożylna	10,91 zł	10,92 zł	18,15 zł
DARA – forma podskórna	7,28 zł	6,77 zł	17,24 zł

Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości uwzględnione w obliczeniach

Koszt jednostkowy deksametazonu i prednizonu/prednizolonu dostępnych w ramach wykazu otwartego oszacowano na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych (WLR), zaczerpniętych z serwisu IkarPro, jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 12.2022 r. – 11.2023 r. [25].

Tabela 33.
Ceny jednostkowe DEX i PRED znajdujących się na wykazie A WLR

Substancja	Cena NFZ za mg	Cena NFZ+pacjenta za mg
DEX	0,695 zł	0,807 zł
PRED	0,078 zł	0,101 zł

3.9.1.3. KOSZTY PREMEDYKACJI

W przypadku niektórych schematów uwzględnionych w analizie konieczne jest zastosowanie dodatkowych leków w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (DVd, DRd, EloPd, IsaPd) [26–28] bądź w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (TAL) [21]. Dawkowanie poszczególnych substancji przedstawiono w rozdziale 3.7.3.

Zgodnie z ChPL Darzalex, gdy w schemacie podstawowym znajduje się deksametazon, przyjęto, że jego dawka terapeutyczna będzie zastępować premedykację w dniach infuzji produktu leczniczego. Analogicznie założono w przypadku deksametazonu stosowanego przed podaniem elotuzumabu w schemacie EloPd.

Koszt jednostkowy deksametazonu, famotydyny i metyloprednizolonu dostępnych w ramach wykazu otwartego oszacowano na podstawie aktualnie obowiązującego WLR, jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 12.2022 r. – 11.2023 r. [25]. Difenhydramina i paracetamol nie są refundowane, więc ich koszt zaczerpnięto z serwisu Medycyna Praktyczna [31] i aptek internetowych [32].

Tabela 34.
Leki stosowane w premedykacji znajdujące się na wykazie A

Substancja	Cena NFZ za mg	Cena NFZ+pacjenta za mg
Deksametazon	0,695 zł	0,807 zł

Substancja	Cena NFZ za mg	Cena NFZ+pacjenta za mg
Famotydyna	0,008 zł	0,011 zł
Metylprednizolon	0,047 zł	0,076 zł

Tabela 35.
Leki stosowane w premedykacji nierefundowane w analizowanym wskazaniu

Substancja	Cena NFZ za mg	Cena pacjenta za mg
Difenhydramina	0,000 zł	0,0352 zł
Paracetamol	0,000 zł	0,00053 zł

3.9.2. Koszty podania leków

Produkt leczniczy Talvey® podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym. Leczenie produktem leczniczym Talvey® powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu szpiczaka mnogiego [21]. W związku z tym koszt podania TAL przyjęto na podstawie świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*.

KAR podawany jest w formie wlewu dożylnego trwającego 10 minut (schemat KRd) lub 30 minut (schemat Kd). W związku z tym koszt podania KAR przyjęto na podstawie świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Elo i Isa również podawane są w postaci roztworu do infuzji. Koszt podania Elo i Isa także przyjęto na podstawie świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*.

DARA powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, a pierwsza dawka powinna zostać podana w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji [26]. Założono zatem, że pierwsze podanie DARA odbywać się będzie w ramach świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym* związana z wykonaniem programu niezależnie od tego, czy lek jest podawany w postaci wlewu dożylnego, czy we wstrzyknięciu podskórnym. Każde kolejne podanie będzie się odbywać w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*, zarówno dla leku podawanego dożylnie, jak i podskórnym.

Wycenę świadczeń dla leków dostępnych w ramach programów lekowych zaczerpnięto z zarządzenia nr 175/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z późniejszymi zmianami) [33].

LEN, IKS, POM, DEX oraz PRED przyjmowane są w formie tabletek. W analizie przyjęto, iż wydawanie leków doustnych jest prowadzone i rozliczane w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych, dlatego nie naliczono dodatkowych kosztów podania w przypadku stosowania tych leków.

BOR dostępny jest w ramach katalogu chemioterapii. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego BOR podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w 21-dniowym cyklu leczenia [34]. Między podaniem kolejnych dawek BOR powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Zgodnie z analizą dla leku Darzalex® ocenianą przez AOTMiT [24] przyjęto, że odsetek pacjentów przyjmujących BOR we wstrzyknięciu dożylnym będzie na poziomie ■ i podanie to będzie rozliczane w ramach świadczenia: *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków*. Pozostali pacjenci będą otrzymywali BOR we wstrzyknięciu podskórnym, a podanie będzie rozliczane jako *podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*. Koszt podania BOR stosowanego w ramach katalogu chemioterapii został oszacowany na podstawie Zarządzenia Nr 10/2024/DGL z dnia 25 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [35].

Bendamustynę podaje się we wstrzyknięciu dożylnym. W związku z tym w analizie przyjęto, że podanie będzie rozliczane w ramach świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków*.

Wyceny punktowe poszczególnych świadczeń oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [36]). Jednostkowe koszty podania leków uwzględnionych w analizie zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Koszty jednostkowe świadczeń uwzględnione w analizie – podanie leków

Kod produktu	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,51 zł	736,14 zł
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,51 zł	163,59 zł
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	1,51 zł	586,98 zł
5.08.05.0000173	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00	1,50 zł	271,83 zł

Leki stosowane w premedykacji podawane są przed lub w niedługim czasie (do 3 godzin) po podaniu wybranych schematów terapeutycznych. W związku z tym nie naliczono dodatkowo kosztów ich podania.

Podsumowanie kosztów podania leków zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Koszty podania leków

Substancja	Koszt jednostkowy podania
TAL	163,59 zł

Substancja	Koszt jednostkowy podania
KAR	163,59 zł
BOR	281,28 zł ^a
DEX	0,00 zł
POM	0,00 zł
LEN	0,00 zł
IKS	0,00 zł
Elo	163,59 zł
DARA	Pierwsze podanie: 736,14 zł
	Kolejne podania: 163,59 zł
Isa	163,59 zł
BEND	586,98 zł
PRED	0,00 zł

3.9.3. Koszt kwalifikacji do PL i monitorowania terapii

Aktualnie kwalifikacja i monitorowanie leczenia pacjentów z MM (monitorowanie leczenia schematami: Pd, KRd, Kd, IRd, PVd, EloPd, DvD oraz DRd) rozliczane jest świadczeniem: *Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego*. Wartość punktową świadczenia przyjęto zgodnie z nr 175/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z późniejszymi zmianami). Wycenę punktu zaczerpnięto z informatora o umowach.

Tabela 38.
Wycena świadczenia diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktową	Koszt punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego – 1 rok terapii	2590,00	1,51 zł	3 917,23 zł	75,07 zł
5.08.08.0000195	Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego – 2 i kolejny rok terapii	768,00			

Podczas kwalifikacji do leczenia TAL w ramach proponowanego programu lekowego wykonywane będą następujące badania:

- morfologia krwi z rozmazem,
- stężenie wapnia w surowicy,
- AspAT, AlAT,
- stężenie bilirubiny,

- stężenie kreatyniny,
- klirens kreatyniny,
- stężenie białka M w surowicy lub moczu,
- niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza),
- test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml wykonany w dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku.

Badania wykonywane podczas kwalifikacji do leczenia TAL zawierają się w badaniach wykonywanych podczas kwalifikacji do istniejącego PL B.54, w związku z tym koszty kwalifikacji dla płatnika nie ulegną zmianie względem aktualnie ponoszonych w PL B.54.

W ramach monitorowania leczenia TAL, przed każdym cyklem leczenia trwającym 28 dni należy wykonać:

- morfologia krwi z rozmazem,
- test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml,
- stężenie wapnia w surowicy,
- AspAT, AIAT,
- stężenie bilirubiny,
- stężenie kreatyniny,
- klirens kreatyniny,
- stężenie immunoglobulin IgG.

Wymienione badania (nie licząc stężenia immunoglobulin IgG) także pokrywają się z badaniami wykonywanymi podczas monitorowania leczenia w istniejącym PL B.54.

W związku z powyższym przyjęto, że koszt monitorowania leczenia TAL jest taki sam jak koszt monitorowania schematami dostępnymi w ramach istniejącego PL B.54.

Powyższego założenia nie zmienia fakt, że w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:

- morfologia krwi z rozmazem,
- AspAT, AIAT,
- stężenie bilirubiny,
- stężenie mocznika;
- stężenie kreatyniny;
- stężenie elektrolitów;
- stężenie CRP;
- stężenie ferrytyny;
- aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- APTT;
- czasu protrombinowego (PT);

- stężenie fibrynogenu;
- stężenie D-dimerów.

O częstotliwości wykonywania badań pod kątem monitorowania CRS decyduje lekarz, są one wykonywane tylko w uzasadnionych przypadkach, nie przed każdym cyklem i nie u wszystkich pacjentów, w części pokrywają się ze standardowymi badaniami podczas monitorowania. W związku z powyższym przyjęto, że koszt monitorowania w programie lekowym nie zmieni się.

Koszt monitorowania leczenia schematem BP oszacowano na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia odnośnie do wyceny punktowej świadczenia 5.08.05.0000008 - *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* [35]. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ ocena nie może odbywać się częściej niż 1 raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto zatem, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące.

Tabela 39.
Wycena świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,51 zł	408,46 zł	46,97 zł

Średni koszt monitorowania pacjentów otrzymujących ST zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Średni koszt monitorowania pacjentów otrzymujących ST

Schemat	Udziały	Koszt monitorowania na tydzień	
		1-szy rok	Kolejne lata
Pd	████	75,07 zł	22,26 zł
PVd	████	75,07 zł	22,26 zł
KRd	████	75,07 zł	22,26 zł
Kd	████	75,07 zł	22,26 zł
IRd	████	75,07 zł	22,26 zł
IsaPd	████	75,07 zł	22,26 zł
EloPd	████	75,07 zł	22,26 zł
DVd	████	75,07 zł	22,26 zł
DRd	████	75,07 zł	22,26 zł
BP	████	46,97 zł	46,97 zł
Średni koszt		████	████

3.9.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+, które wystąpiły u przynajmniej 5% pacjentów leczonych TAL lub ST. Wyjątek stanowi występowanie CRS i neurotoksyczności – uwzględniono zarówno zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 oraz 3+, bez względu na częstość występowania tych zdarzeń. Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.3.3.

Przyjęto, że leczenie **anemii, leukopenii, trombocytopenii, nadciśnienia, hipofosfatemii, limfopenii i zapalenia płuc** wiąże się z hospitalizacją. Koszty leczenia analizowanych zdarzeń wyznaczono w oparciu o średnią wartość jednostek hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2022). Wyboru grup JGP dokonano w oparciu o przypisane do nich kody ICD-10, tak by w możliwie największym stopniu odpowiadały one rozpatrywanym zdarzeniom niepożądanym. Wycenę punktową hospitalizacji zaczerpnięto z informatora o umowach [36]

Tabela 41.
Koszty leczenia anemii, leukopenii, trombocytopenii, nadciśnienia, hipofosfatemii, limfopenii i zapalenia płuc

AE	Grupa JGP / nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu	Średni koszt NFZ
Anemia, leukopenia, trombocytopenia	S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >10 dni	38 826	11 494,04		
	S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >1 dnia	55 009	4 015,56	1,62 zł	9 884,09 zł
	S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony <2 dni	18 218	797,27		
Hipofosfatemia	K27 – Zaburzenia odżywienia	24 317	2 885,89	1,61 zł	4 641,65 zł
Limfopenia	S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	18 218	797,27	1,62 zł	1 295,34 zł
Zapalenie płuc	D48 – Zapalenie płuc	26 881	2 309,04	1,61 zł	3 713,84 zł

W przypadku wystąpienia **zmęczenia** przyjęto, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną 1-go typu. Wartość punktową świadczenia zaczerpnięto z zarządzenia 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późniejszymi zmianami) [37].

Wycenę punktu obliczono na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2023 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie hematologii [38].

Tabela 42.
Koszty leczenia zmęczenia

AE	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
Zmęczenie	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,58 zł	69,42 zł

Koszty związane z wystąpieniem **neutropenii** i **biegunki** oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [39]. Dane w publikacji oszacowano w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2023 [40]. Koszty **gorączki neutropenicznej** przyjęto na poziomie wyznaczonych kosztów neutropenii – obu zdarzeniom towarzyszy znaczny spadek liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Tabela 43.
Koszt leczenia biegunki, neutropenii i gorączki neutropenicznej

AE	Ługowska 2012	Koszt NFZ
Biegunka	2 860,00 zł	3 797,04 zł
Neutropenia, gorączka neutropeniczna	5 771,29 zł	7 662,17 zł

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla Talvey® w momencie wystąpienia **CRS stopnia ≥2**, pacjentowi podaje się tocilizumab w dawce 8 mg/kg masy ciała dożylnie przez 1 godzinę, maksymalnie 4 dawki, natomiast w przypadku CRS stopnia 1. można rozważyć podanie tocilizumabu. Tocilizumab jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, tzn. w innym wskazaniu niż analizowane. Koszt terapii tym lekiem nie będzie zatem ujęty w koszcie hospitalizacji związanej z podaniem TAL, stąd koniecznym jest uwzględnienie dodatkowo kosztów terapii tocilizumabem. W celu oszacowania kosztu stosowania tocilizumabu porównano ceny za 1 mg leku wyznaczone w oparciu o dane z przetargów oraz aktualnie obowiązujący wykaz leków refundowanych. W obliczeniach uwzględniono niższą z cen, tj. uzyskaną na podstawie przetargów. Następnie wyznaczono koszt podania 4 dawek tocilizumabu (zgodnie z zapisami ChPL Talvey®), przy uwzględnieniu średniej masy ciała pacjenta z ocenianej populacji chorych (por. rozdz. 3.1). Założono tym samym, że koszt tocilizumabu stosownego w leczeniu CRS i w obrębie wskazań, w których jest on obecnie refundowany w Polsce, jest taki sam.

Tabela 44.
Cena jednostkowa tocilizumabu odnaleziona w przetargach

Substancja	Cena NFZ za mg	
	Przetargi	Limit finansowania
Tocilizumab	3,672 zł	4,1785 zł

Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości uwzględnione w obliczeniach

Tabela 45.
Koszt terapii tocilizumabem

Terapia	Dawka	Maksymalna liczba podań	Koszt NFZ	
			za mg TOC	za 4 dawki TOC
Tocilizumab	8 mg/kg m.c.	4	3,672 zł	8 888,00 zł

Koszt wyznaczono przy założeniu średniej masy ciała 75,64 kg.

Przyjęto, że leczenie **CRS stopnia 3+** będzie się dodatkowo wiązało z pobytem pacjenta na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAIIT). Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu przyjęto, że czas pobytu na OAIIT wynosi [] (na podstawie długości występowania zdarzenia niepożądanego z badania MonumentAL-1). Koszt pobytu na OAIIT oszacowano jako średnią wycenę leczenia w OAIIT dla dorosłych dla wszystkich ocen według skali TISS. W ramach analizy wrażliwości nie uwzględniono kosztów leczenia na OAIIT (scenariusz K-1).

Tabela 46.
Koszt OAIIT związany z leczeniem CRS stopnia 3+

Parametr	Średnia liczba punktów	Liczba dni	Wycena punktu	Całkowity koszt
Leczenie w OAIIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 / OAIIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28	3363,39	[]	1,67 zł	16 837,79 zł

Przyjęto, że koszt leczenia **neurotoksyczności stopnia 1-2 i stopnia 3+** jest ujęty w koszcie leczenia CRS odpowiednio stopnia 1-2 lub 3+. W związku z tym koszt wynosi 0,00 zł.

Tabela 47.
Koszt leczenia CRS i neurotoksyczności

AE	Kategoria	Koszt NFZ
CRS stopnia 1-2	Tocilizumab 8 mg/kg m.c., 4 dawki	8 888,00 zł
CRS stopnia 3+	Tocilizumab 8 mg/kg m.c., 4 dawki i pobyt na OAIIT przez 3 dni	25 725,79 zł
Neurotoksyczność stopnia 1-2	Uwzględnione w koszcie leczenia CRS stopnia 1-2	0,00 zł
Neurotoksyczność stopnia 3+	Uwzględnione w koszcie leczenia CRS stopnia 3+	0,00 zł

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczane są w modelu jednorazowo w momencie rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem danej terapii.

Tabela 48.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie

Interwencja	Analiza podstawowa
TAL	15 882,34 zł
ST	9 827,22 zł

3.9.5. Koszty leczenia kolejnych linii

Zgodnie z zapisami aktualnego PL B.54 oraz zapisy dotyczące leków stosowanych w ramach katalogu chemioterapii, w ramach kolejnej linii leczenia, tzn. po wystąpieniu progresji u pacjentów z populacji docelowej (5. i kolejne linie) mogą być stosowane schematy: Pd, IRd, EloPd oraz IsaPd. Nie ma przeciwwskazań do zastosowania także schematu BP, więc przyjęto, że również ten schemat będzie stosowany u pacjentów z populacji docelowej. Powyższe schematy leczenia są także stosowane w populacji docelowej w ramach ST. W związku z tym oszacowanie kosztów substancji wchodzących w ich skład oraz ich podania, a także jednostkowe koszty monitorowania są zgodne z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziałach 3.9.1.2 i 3.9.2 oraz 3.9.3. Udziały terapii stosowanych w ramach leczenia kolejnych linii przedstawiono w rozdziale 3.6.2.

Ze względu na konstrukcję modelu, w analizie kolejne linie leczenia mają wpływ tylko na generowane koszty, bez wpływu na obliczane efekty zdrowotne. Koszty leczenia kolejnych linii naliczane są w modelu jednorazowo u pewnego odsetka pacjentów, którzy weszli do stanu „progresja choroby” przez określony czas. Zgodnie z podejściem przyjętym w oryginalnym modelu w analizie podstawowej, odsetek pacjentów, którzy otrzymali kolejne linie leczenia, zaczerpnięto z badania Djebbari 2019 [41], w którym 52,6% (20/38) brytyjskich pacjentów leczonych bortezomibem otrzymało kolejną linię leczenia. Odsetek ten zastosowano zarówno w ramieniu TAL, jak i ST (podejście konserwatywne). W scenariuszu K-2 uwzględniono dane z badania MonumenTAL-1 i LocoMMotion+MoMMent odpowiednio w ramieniu TAL i ST (██████████). Czas trwania terapii w analizie podstawowej określono na podstawie badania Yong 2016 [42], będącym wieloośrodkowym badaniem dotyczącym pacjentów z MM. W badaniu tym 5. linię leczenia pacjenci otrzymywali średnio przez 4 miesiące. Przyjęto, że w ramieniu TAL terapia kolejnej linii trwa średnio 4 miesiące. Dla pacjentów leczonych ST założono krótszy o połowę czas trwania terapii kolejnej linii. Podejście to jest zgodne z oryginalną wersją modelu i stanowi założenie konserwatywne, gdyż nalicza niższe koszty dla ST niż dla TAL.

Tabela 49.
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia i czas trwania terapii

Interwencja	Analiza podstawowa		Scenariusz K-2	
	Odsetek pacjentów	Czas trwania	Odsetek pacjentów	Czas trwania
TAL	52,6%	4,0 mies.	██████	4,0 mies.
ST	52,6%	2,0 mies.	██████	2,0 mies.

3.9.6. Koszty leczenia po progresji

W analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji pacjenci, którzy nie otrzymują aktywnego leczenia, poddawani są monitorowaniu.

Kategoria		Koszt NFZ		Koszt NFZ + pacjent	
Procedury		368,06 zł		368,06 zł	
Leki		83,15 zł		92,72 zł	
Łącznie		451,20 zł		460,78 zł	

Wyznaczony tygodniowy koszt monitorowania po progresji obejmujący leki i procedury przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52.
Tygodniowy koszt monitorowania po progresji bez aktywnego leczenia

Kategoria	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Procedury	368,06 zł	368,06 zł
Leki	83,15 zł	92,72 zł
Łącznie	451,20 zł	460,78 zł

3.9.7. Koszty opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że w przypadku pacjentów, u których wystąpi zgon w analizowanym horyzoncie czasowym, naliczany będzie jednorazowy koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Przyjęto, że czas prowadzenia takiej opieki trwa 28 dni.

Koszt jednego osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w hospicjum domowym oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ) oraz informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 196/2021/DSOZ

Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (z późniejszymi zmianami) [45].

Tabela 53.
Koszt opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Srednia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	95,72 zł	6,10
Osobodzeń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	93,47 zł	1,00

Wartość jednostkową oraz sumaryczny koszt opieki terminalnej przedstawiono w tabeli poniżej. Koszt ten jest naliczany w modelu jednorazowo wszystkim pacjentom, u których wystąpił zgon.

Tabela 54.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktów	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	583,88	8 900 630,11	57,23%	28	16 348,62 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	93,47 zł	6 650 506,41	42,77%	28	2 617,05 zł
	Średni koszt				10 476,26 zł

4. Wyniki analizy

4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania TAL zamiast ST [Redacted] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (190 380 zł). [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (bez skorygowania o jakość) w przypadku zastosowania TAL zamiast ST [Redacted] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (190 380 zł). [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 57.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmianyany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
P	Perspektywa (NFZ)	NFZ+Pacjent	[REDACTED]	Rozdz. 2.5
D-1	Kohorta (A+C)	Kohorta A (dawkowanie 0,4 mg/kg QW)	[REDACTED]	Rozdz. 3.3
D-2		Kohorta C (dawkowanie 0,8 mg/kg Q2W)	[REDACTED]	
H	Horyzont czasowy (40)	5 lat	[REDACTED]	Rozdz. 2.6
Disc	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	[REDACTED]	Rozdz. 2.9
MC-1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 3.1
MC-2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
PC-1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 3.1
ST-1	Rozpowszechnienie schematów stosowanych ramach ST (na podstawie opinii ekspertów)	Najtańszy schemat (BP 100%)	[REDACTED]	Rozdz. 3.6.1
ST-2		Najdroższy schemat (IsaPd 100%)	[REDACTED]	
E-1	Dane dotyczące efektywności ST z badań dla daratumumabu, rozkład log-normalny dla PFS, OS, krzywą TTD utożsamiono z krzywą PFS	Dane dotyczące efektywności ST z badania LocoMMotion, rozkład log-normalny dla PFS, OS, TTD	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.2.2 i 3.3.3
TAL-PFS-1	Rozkład log-logistyczny dla PFS TAL	Rozkład wykładniczy	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.1.1
TAL-PFS-2		Rozkład log-normalny	[REDACTED]	
TAL-OS-1	Rozkład log-logistyczny dla OS TAL	Rozkład wykładniczy	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.1.2
TAL-OS-2		Rozkład log-normalny	[REDACTED]	
TTD	Modelowanie na podstawie krzywej TTD	Modelowanie na podstawie krzywej PFS	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.1.3
TAL-TTD-1	Rozkład log-logistyczny dla TTD TAL	Rozkład wykładniczy	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.1.3

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
TAL-TTD-2	Rozkład log-logistyczny dla TTD TAL	Rozkład log-normalny	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.1.3
ST-PFS-1	Rozkład log-normalny	Rozkład log-logistyczny	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.2.1.1
ST-PFS-2		Rozkład uogólniony gamma	[REDACTED]	
ST-OS-1	Rozkład log-normalny	Rozkład log-logistyczny	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.2.1.2
ST-OS-2		Rozkład uogólniony gamma	[REDACTED]	
Util-1	Użyteczności dla stanu „brak progresji” zależne od czasu	Użyteczność dla stanu „brak progresji” [REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 3.5.1.1
Util-2	Użyteczności dla stanów „brak progresji” [REDACTED] „progresja choroby” [REDACTED] na podstawie badania MonumenTAL-1	Użyteczności dla stanu „brak progresji” 0,78; „progresja choroby” 0,68 na podstawie Fonseca 2023	[REDACTED]	Rozdz. 3.5.1.2
K-1	Uwzględniono koszt pobytu na OAiT w ramach leczenia CRS stopnia 3+	Nie uwzględniono kosztu pobytu na OAiT w ramach leczenia CRS stopnia 3+ (koszt jak dla stopnia 2)	[REDACTED]	Rozdz. 3.9.4
K-2	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia – badanie Djebbari 2019	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia – badanie MonumenTAL-1 i badanie LocoMMotion+MoMMent	[REDACTED]	Rozdz. 3.9.5
RDI-1	Względna intensywność dawki wynosi [REDACTED]	Względna intensywność dawki wynosi 100% dla TAL i ST	[REDACTED]	Rozdz. 3.8
RDI-2			[REDACTED]	

5.2. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS dla porównania TAL vs ST.

W żadnym scenariuszu jednokierunkowej analizy wrażliwości nie dochodzi do zmiany wniosku o opłacalności technologii ocenianej względem komparatora w porównaniu ze scenariuszem podstawowym. We wszystkich przypadkach wyniki analizy jednokierunkowej wskazują na przekroczenie przyjętego progu opłacalności.

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Błędy podczas walidacji wewnętrznej nie zostały wykryte.

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienie ich przyczyn. W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę PubMed (w tym MEDLINE) oraz strony agencji HTA pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami opracowanego modelu. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w aneksie (rozdz. A.1.1). W wyniku wyszukania nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających TAL, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy. W konsekwencji odstąpiono do przeprowadzenia walidacji konwergencji.

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Nie zidentyfikowano badań pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

7. Podsumowanie i wnioski

WYNIKI W ZAKRESIE EFEKTÓW ZDROWOTNYCH

[REDACTED]

WYNIKI EKONOMICZNE Z UWZGLĘDNIENIEM RSS

[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania TAL zamiast ST [REDACTED] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (190 380 zł). [REDACTED]

[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (bez skorygowania o jakość) w przypadku zastosowania TAL zamiast ST [REDACTED] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (190 380 zł). [REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie TAL wiąże się z wyższymi kosztami w porównaniu z ST przy jednoczesnej korzyści w zakresie efektów zdrowotnych, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość przewyższa obowiązujący w Polsce próg opłacalności.

Niniejsza analiza dotyczy innowacyjnego produktu, którego zastosowanie pozwala na wydłużenie życia oraz poprawę jego jakości u pacjentów z populacji docelowej. Obecnie w Polsce jest dostępnych wiele innowacyjnych terapii finansowanych w ramach programu lekowego B.54, natomiast większość terapii jest ograniczona do konkretnych linii leczenia. Należy zaznaczyć, że u każdego pacjenta ze szpiczakiem mnogim prędzej czy później dochodzi do nawrotu, a u części i oporności na poprzednio stosowane leczenie. Pacjenci wykazują po każdym kolejnym nawrocie wyraźne skrócenie przeżycia wolnego od progresji choroby, a w konsekwencji pogorszenie rokowania odnośnie przeżycia całkowitego i jakości życia. Tak więc obecnie, pacjenci oporni lub nawracający po leczeniu 3 klasami leków nie mają dostępu do skutecznego leczenia przeciwnowotworowego stwarzającego szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie i poprawę rokowania. W tym kontekście objęcie finansowaniem talkwetamabu w ramach proponowanego PL będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów z populacji docelowej

8. Ograniczenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej w zakresie efektywności stosowanych terapii. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia niniejszego opracowania.
- Analizę przeprowadzono poprzez dostosowanie modelu globalnego dostarczonego przez Zamawiającego do warunków polskich. Wszelkie ograniczenia opracowania pierwotnego stanowią również ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów determinującą koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) oraz śmiertelność populacji ogólnej (wiek początkowy) zaczerpnięto z badania MonumentAL-1. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie.
- Ze względu na brak odpowiednich danych nie było możliwe uwzględnienie skuteczności talkwetamabu i leczenia standardowego określonych na podstawie wyników porównania bezpośredniego. Analizę przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie (z zastosowaniem metody IPTW).
- Krzywe OS, PFS i TTD ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w uwzględnionych badaniach, co obaczone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne scenariusze obliczeniowe.
- Udziały poszczególnych terapii wchodzących w skład ST oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano wpływ przyjętych założeń na wyniki analizy.
- Analizę przeprowadzono przy założeniu, że rozkład kohort stosujący poszczególne schematy dawkowania będzie zgodny z badaniem klinicznym MonumentAL-1, gdzie liczebności determinowane były protokołem badania. W praktyce odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy mogą być inne. W celu przeanalizowania wpływu przyjętego założenia przeprowadzono analizy wrażliwości uwzględniające oddzielnie pacjentów stosujących poszczególne schematy dawkowania.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności talkwetamabu (Talvey®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozy, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii, i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona przeprowadzoną analizą kliniczną, w której oceniono efektywność talkwetamabu w porównaniu z leczeniem standardowym. Wyniki analizy klinicznej wskazują, że talkwetamab jest interwencją o udowodnionej skuteczności w populacji docelowej, która zgodnie z wynikami porównania pośredniego znamienne statystycznie wydłuża przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji w porównaniu do terapii standardowej. W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT oraz z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego. Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na dostarczonej przez Zamawiającego modelu, który dostosowano do warunków polskich.

Adaptowany model, który umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym za pomocą 3-stanów zdrowia, opracowano przy zastosowaniu techniki czasu podzielonego. Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego określone dla ocenianych leków. Zastosowana technika PSM jest szeroko stosowana w analizach ekonomicznych dla chorób onkologicznych, w tym w MM.

Dane odnośnie do efektywności TAL zaczerpnięto z badania MonumentAL-1, jednoramiennego badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TAL w populacji docelowej analizy. W celu określenia długoterminowych efektów konieczna była ekstrapolacja krzywych PFS i OS, która została przeprowadzona z zastosowaniem standardowych metod statystycznych i oceny wizualnej. Efektywność standardowego leczenia określono w oparciu o dane z badań dla daratumumabu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie MM (POLLUX, CASTOR, EQUULEUS i APOLLO) oraz badania LocoMMotion+MoMMent. Badania dostarczyły indywidualnych danych pacjenckich. Krzywe parametryczne zostały wyznaczone na podstawie IPD z ww. badań, po uprzednim dostosowaniu do populacji z badania MonumentAL-1. Przeprowadzono porównania pośrednie z zastosowaniem metody IPTW, jednej z metod statystycznych umożliwiającej porównanie pośrednie z dostosowaniem stosowanych w sytuacji braku możliwości przeprowadzenia

porównania bezpośredniego. Z uwagi na niepewność związaną z ekstrapolacją wyników poprzez zastosowanie parametrycznych krzywych przeżycia, w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu szeregu scenariuszy testujących różne rodzaje krzywych. Jednocześnie przeprowadzono również obliczenia przy uwzględnieniu krótszego, niż dożywni, horyzontu czasowego analiz, niwelując niepewności związane z ekstrapolacją danych, pamiętając jednocześnie o braku uwzględnienia wszystkich różnic w efektach i kosztach, które będą mogły występować u analizowanych pacjentów. Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości wskazują, że zmiana założeń w powyższym zakresie nie prowadzi do zmiany wnioskania.

W analizie wzięto pod uwagę możliwość zastosowania dwóch schematów dawkowania TAL, zgodnie z ChPL oraz projektem programu lekowego. W badaniu MonumenTAL-1 pacjenci stosowali różne schematy dawkowania, przy czym zgodnie z protokołem badania, analizowano oddzielnie dwie niemal równoliczne kohorty pacjentów. Zapisy ChPL oraz projekty programu lekowego nie determinują algorytmu postępowania w zakresie doboru schematu dawkowania, zatem należy oczekiwać, że ostateczna decyzja podejmowana będzie indywidualnie przez lekarza. Brak jest zatem możliwości określenia odsetków pacjentów stosujących poszczególne schematy. W niniejszej analizie wzięto pod uwagę zatem obydwa schematy i w analizie podstawowej uwzględniono dane dla kohorty łącznej, uwzględniającej wszystkich pacjentów z badania, a zatem przyjęto, że schematy stosowane będą niemal równie często (udziały 49,65% : 50,65%). Dla tak określonej kohorty określono parametry kliniczne, tj. efektywność, występowanie AE i użyteczności stanów zdrowia, a także kosztowe związane z kosztem leku i kosztem podania. Należy mieć na uwadze, że dopuszczalne schematy dawkowania nie różnią się istotnie w rozumieniu kosztów pełnego roku terapii, gdyż podawana dawka leku w dwutygodniowych interwałach jest jednakowa, różnice dotyczą częstości podania (niższa dawka podawana co tydzień lub dwukrotnie wyższa dawka podawana co 2 tygodnie). Niemniej jednak, przeprowadzone analizy wrażliwości wskazują, że

W analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników badania MonumenTAL-1 dostosowanych do norm polskich, co oznacza, że uwzględnione wartości w maksymalnie dokładny sposób odzwierciedlają jakość życia polskich pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Uzyskane wartości użyteczności wyznaczone z badania MonumenTAL-1 są stosunkowo wysokie w porównaniu do ogólnej populacji Polski. Zastosowanie wartości użyteczności dostosowanych do polskiej populacji jest jednak zalecane przez wytyczne AOTMiT i w związku z tym to właśnie polskie wartości zostały uwzględnione w obliczeniach. Zastosowane podejście istotnie podwyższa wiarygodność oszacowań w zakresie efektów zdrowotnych. W analizie wrażliwości

testowano alternatywne założenia na podstawie danych z odnalezionej w przeglądzie systematycznym publikacji – Fonseca 2023. [REDACTED]

Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ramach leczenia standardowego określono w oparciu o opinie ekspertów klinicznych, którzy określili, jakie terapie są stosowane w 4. i kolejnych liniach leczenia wśród pacjentów z populacji docelowej. W analizie wrażliwości przetestowano alternatywne scenariusze udziałów leków w ramach leczenia standardowego, w których uwzględniono najtańszy lub najdroższy schemat stosowany w ramach leczenia standardowego.

Zastosowanie talkwetamabu zamiast leczenia standardowego wiąże się z dodatkowymi kosztami i efektami zdrowotnymi, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przewyższa obowiązujący w Polsce próg opłacalności. Warto zwrócić uwagę, że niniejsza analiza dotyczy innowacyjnego produktu, którego zastosowanie pozwala na wydłużenie życia oraz poprawę jego jakości u pacjentów z populacji docelowej. Obecnie w Polsce jest dostępnych wiele innowacyjnych terapii finansowanych w ramach programu lekowego B.54, natomiast większość terapii jest ograniczona do konkretnych linii leczenia. Należy zaznaczyć, że u każdego pacjenta ze szpiczakiem mnogim prędzej czy później dochodzi do nawrotu, a u części i oporności na poprzednio stosowane leczenie. Pacjenci wykazują po każdym kolejnym nawrocie wyraźne skrócenie przeżycia wolnego od progresji choroby, a w konsekwencji pogorszenie rokowania odnośnie przeżycia całkowitego i jakości życia. Tak więc obecnie, pacjenci oporni lub nawracający po leczeniu 3 klasami leków nie mają dostępu do skutecznego leczenia przeciwnowotworowego stwarzającego szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie i poprawę rokowania. W tym kontekście objęcie finansowaniem talkwetamabu w ramach proponowanego PL będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów z populacji docelowej.

10. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Talkwetamab (Talvey) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting 2024.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Talkwetamab (Talvey®) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting 2024.
3. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf.
4. 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. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
5. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 7 kwietnia 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230000826>.
6. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-pozymie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html> (3.11.2023).
7. Analiza ekonomiczna. Daratumumab (Darzalex®) skojarzony z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting 2021 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/AW/180_AW_OT.4231.63.2021_OT.4231.65.2021_AE_Darzalex.pdf.
8. Trwanie życia - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/TrwanieZycia.aspx> (6.10.2023).
9. Highlights of Prescribing Information: Pomalyst® (pomalidomide). US Food and Drug Administration 2017 Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204026s019lbl.pdf.
10. Highlights of Prescribing Information: Farydak® (panobinostat). US Food and Drug Administration 2015 Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205353s000lbl.pdf.
11. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.
12. Fonseca R, Tran D, Laidlaw A, Rosta E, Rai M, Duran J, Ammann E. Impact of Disease Progression, Line of Therapy, and Response on Health-Related Quality of Life in Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 23(6):426-437.e11.
13. Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. (2013) Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *Eur J Health Econ* 14(3):507–514.
14. NICE TA171. Single Technology Appraisal (STA) of lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy with bortezomib (partial review of TA171). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta586/documents/multiple-myeloma-lenalidomide-post-bortezomib-part-rev-ta171-evaluation-report2> ; blob:resource://pdf.js/ec20fdc9-fdb4-4ce7-8c8f-de6d577bb7a6#filename=03%20-%20Manufacturers%20submission.pdf.
15. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 95(6):683–690.
16. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonnetterre J. (1996) A Cost-Utility Analysis of Second-Line Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: Docetaxel versus Paclitaxel versus Vinorelbine. *Pharmacoeconomics* 10(5):504–521.
17. NICE TA559. Single Technology Appraisal Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [ID1115]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6661404973>.

18. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 13(5):509–518.
19. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med* 131(5):484–486.
20. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Talkwetamab (Talvey®) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting 2024.
21. Charakterystyka produktu leczniczego Talvey® (talkwetamab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/talvey-epar-product-information_pl.pdf (8.3.2024).
22. 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. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> (15.3.2024).
23. Charakterystyka produktu leczniczego Bendamustine Accord (bendamustyna). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32942/characteristic>.
24. (2017) Analiza ekonomiczna. Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AW/080_AW_3_OT_4331_12_2018_Darzalex.pdf (7.6.2022).
25. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
26. Charakterystyka produktu leczniczego Darzalex (daratumumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf (1.10.2023).
27. Charakterystyka produktu leczniczego Empliciti (elotuzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information_pl.pdf (30.12.2022).
28. Charakterystyka produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf.
29. Charakterystyka produktu leczniczego Famogast (famotydyna). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/Famogast_tablpowl_2dawki.pdf.
30. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2023 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8562.html> (26.2.2024).
31. Indeks Leków MP. Dostęp: <https://indeks.mp.pl/> (8.3.2024).
32. Apteka internetowa - leki nierefundowane Luminastil. Dostęp: https://www.doz.pl/apteka/p172654-Luminastil_50_mg_tabletki_10_szt. (8.3.2024).
33. Zarządzenie Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe (z późniejszymi zmianami). Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43113/> (15.2.2024).
34. Charakterystyka produktu leczniczego Bortezomib. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-sun-epar-product-information_pl.pdf (30.5.2022).
35. Zarządzenie Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43101/Zarzadzenie-10_2024_DGL (15.2.2024).
36. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> (19.1.2024).
37. Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarzadzenie-57_2023_DSOZ (15.2.2024).
38. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> (18.9.2023).
39. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Anna Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: Epidemiology, Standard of Care and Treatment Related Costs. *Journal of Health Policy and Outcomes Research* (nr 2):41–47.
40. Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> (15.2.2024).

41. Djebbari F, Tatarczuch M, Panitsas F, Vallance G, Sultanova M, Kothari J, Ramasamy K, Peniket A. (2019) Resource implications of bortezomib therapy in a large UK cohort: An evaluation study. *J Oncol Pharm Pract* 25(8):1995–1998.
42. 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.
43. Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne (z późniejszymi zmianami). Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarządzenie-1_2022_DSOZ (4.3.2024).
44. Zarządzenie Nr 30/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 lutego 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (z późniejszymi zmianami). Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1688/Zarządzenie-30_2023_DSOZ (17.10.2023).
45. Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (z późniejszymi zmianami). Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1724/> (19.1.2024).
46. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (29.9.2023).
47. AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/> (23.11.2023).
48. CADTH | Canada's Drug and Health Technology Agency. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (15.11.2022).
49. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (15.11.2022).
50. HAS | Haute Autorité de Santé. Dostęp: <https://www.has-sante.fr/> (15.11.2022).
51. ISPOR | International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Dostęp: <https://www.ispor.org/> (15.11.2022).
52. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (15.11.2022).
53. SMC | Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (15.11.2022).
54. Acaster S, Gaugris S, Velikova G, Yong K, Lloyd AJ. (2013) Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. *Support Care Cancer* 21(2):599–607.
55. Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD, Jordan K, Kyriakou C, Ishak J, Davies FE. (2014) Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health Qual Life Outcomes* 12(1):35.
56. Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F. (2011) Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma: Responsiveness of questionnaires in MM. *European Journal of Haematology* 87(4):330–337.
57. Slovacek L, Slovackova B, Pavlik V, Hrstka Z, Macingova Z, Jebavy L, Horacek JM. (2008) Health-related quality of life in multiple myeloma survivors treated with high dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: a retrospective analysis. *Neoplasma* 55(4):350–355.
58. Uyl-de Groot CA, Buijt I, Gloudemans IJM, Ossenkoppele GJ, Berg HP van den, Huijgens PC. Health related quality of life in patients with multiple myeloma undergoing a double transplantation. *Eur J Haematol* 2005 (74):136–143.
59. Kent EE, Ambs A, Mitchell SA, Clauser SB, Smith AW, Hays RD. (2015) Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers: Data from the SEER-MHOS linkage: HRQOL in Older Adult Cancer Survivors. *Cancer* 121(5):758–765.
60. Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, Higginson IJ. (2016) The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. *BMC Cancer* 16(1):427.
61. Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Gibson CJ, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. (2015) Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 15(9):519–530.
62. Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, Irwin M, Pat V, Solomon H, Wang T, Hon H, Eng L, Mahler M, Thai H, Ho V, i in. (2017) EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient* 10(1):105–115.
63. Moreau P, Kumar S, Boccia R, Iida S, Goldschmidt H, Cocks K, Trigg A, Zahlten-Kumeli A, Yucel E, Panjabi SS, Dimopoulos M. (2019) Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m² vs. twice-weekly 27 mg/m² carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). *Leukemia* 33(12):2934–2946.

64. Tay J, Vij R, Norkin M, Buadi F, Kindwall-Keller TL, Roberts JS, White DJ, Wood RP, Blanthorn-Hazell SE, Rossi AC, Dhanasiri S, Zafar F, Newhouse K, McCurdy AR. (2019) Health related quality of life for multiple myeloma patients according to treatment strategy after autologous stem cell transplant: a cross-sectional study using EORTC, EQ-5D and MY-20 scales. *Leukemia & Lymphoma* 60(5):1275–1282.
65. Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, i in. (2020) Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma* 61(8):1850–1859.
66. Hatswell AJ, Burns D, Baio G, Wadelin F. (2019) Frequentist and Bayesian meta-regression of health state utilities for multiple myeloma incorporating systematic review and analysis of individual patient data. *Health Economics* 28(5):653–665.

11. Spis elementów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Charakterystyki początkowe populacji.....	22
Tabela 2.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2022)	23
Tabela 3.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS dla TAL, kohorta A+C	29
Tabela 4.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla TAL, kohorta A+C	32
Tabela 5.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTD dla TAL, dla kohorty A+C	34
Tabela 6.	Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą A+C	36
Tabela 7.	Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą A+C	38
Tabela 8.	Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS (na podst. badania LocoMMotion+ MoMMent), dla populacji zgodnej z kohortą A+C	40
Tabela 9.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla ST (na podst. badania LocoMMotion+ MoMMent), dla populacji zgodnej z kohortą A+C	42
Tabela 10.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania LocoMMotion – TTD.....	44
Tabela 11.	Podsumowanie założeń dotyczących efektywności TAL	45
Tabela 12.	Podsumowanie założeń dotyczących efektywności ST	45
Tabela 13.	Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu	46
Tabela 14.	Użyteczności dla stanu „brak progresji” zależne od czasu	48
Tabela 15.	Użyteczności dla stanu „po progresji” w wariancie uwzględniającym użyteczności dla stanu „brak progresji” zależne od czasu.....	48
Tabela 16.	Użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia (wartości niezależne od czasu).....	48
Tabela 17.	Użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia (wartości niezależne od czasu) na podstawie Fonseca 2023	49
Tabela 18.	Wartości użyteczności uwzględnione w analizie wrażliwości	50
Tabela 19.	Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych	50
Tabela 20.	Polski zestaw norm EQ-5D-5L – dostosowanie do wieku	51
Tabela 21.	Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych stosowanych w ramach ST	52
Tabela 22.	Roczne koszty leków dla poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w ramach ST	52
Tabela 23.	Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych stosowanych w kolejnych liniach leczenia.....	53
Tabela 24.	Schematy dawkowania Talvey®	54
Tabela 25.	Dawkowanie schematów stosowanych w ramach ST	55
Tabela 26.	Dawkowanie leków stosowanych w premedykacji.....	57
Tabela 27.	Względna intensywność dawki	58
Tabela 28.	Cena produktu Talvey®	59
Tabela 29.	Ceny jednostkowe BEND, BOR i LEN zaczerpnięte z komunikatu DGL	60
Tabela 30.	Średni koszt tabletki POM ważony liczbą sprzedanych opakowań	61
Tabela 31.	Ceny jednostkowe POM odnalezione w przetargach	61
Tabela 32.	Ceny jednostkowe KAR, Elo, Isa, IKS oraz DARA odnalezione w przetargach.....	61
Tabela 33.	Ceny jednostkowe DEX i PRED znajdujących się na wykazie A WLR	62
Tabela 34.	Leki stosowane w premedykacji znajdujące się na wykazie A	62
Tabela 35.	Leki stosowane w premedykacji nierefundowane w analizowanym wskazaniu.....	63

Tabela 36.	Koszty jednostkowe świadczeń uwzględnione w analizie – podanie leków.....	64
Tabela 37.	Koszty podania leków.....	64
Tabela 38.	Wycena świadczenia diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego	65
Tabela 39.	Wycena świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii	67
Tabela 40.	Średni koszt monitorowania pacjentów otrzymujących ST	67
Tabela 41.	Koszty leczenia anemii, leukopenii, trombocytopenii, nadciśnienia, hipofosfatemii, limfopenii i zapalenia płuc	68
Tabela 42.	Koszty leczenia zmęczenia	69
Tabela 43.	Koszt leczenia biegunki, neutropenii i gorączki neutropenicznej.....	69
Tabela 44.	Cena jednostkowa tocilizumabu odnaleziona w przetargach	69
Tabela 45.	Koszt terapii tocilizumabem.....	70
Tabela 46.	Koszt OAIT związany z leczeniem CRS stopnia 3+.....	70
Tabela 47.	Koszt leczenia CRS i neurotoksyczności.....	70
Tabela 48.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie	70
Tabela 49.	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia i czas trwania terapii.....	71
Tabela 50.	Koszty procedur – monitorowanie po progresji bez aktywnego leczenia.....	72
Tabela 51.	Koszty leków – monitorowanie po progresji bez aktywnego leczenia.....	73
Tabela 52.	Tygodniowy koszt monitorowania po progresji bez aktywnego leczenia	74
Tabela 53.	Koszt opieki terminalnej.....	75
Tabela 54.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	75
Tabela 55.	Wyniki oceny klinicznej.....	76
Tabela 56.	Wyniki analizy podstawowej – z uwzględnieniem RSS, perspektywa NFZ	77
Tabela 57.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	80
Tabela 58.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – z uwzględnieniem RSS, perspektywa NFZ	83
Tabela 59.	Wartość ceny progowej (ceny zbytu netto) dla rozpatrywanych scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości – z uwzględnieniem RSS, perspektywa NFZ.....	85
Tabela 60.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku.....	101
Tabela 61.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	104
Tabela 62.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)	104
Tabela 63.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, CRD, HAS, ISPOR, NICE, SMC)	105
Tabela 64.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących jakości życia pacjentów z MM w bazie PubMed (w tym MEDLINE)	107
Tabela 65.	Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeszukania systematycznego dla leku Darzalex®.....	108
Tabela 66.	Użyteczności stanów zdrowia - Fonseca 2023.....	110
Tabela 67.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS dla TAL, kohorta A.....	112
Tabela 68.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla TAL, kohorta A.....	113
Tabela 69.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTD dla TAL, dla kohorty A.....	114
Tabela 70.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS dla TAL, kohorta C.....	116
Tabela 71.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla TAL, kohorta C.....	118
Tabela 72.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTD dla TAL, dla kohorty C.....	119
Tabela 73.	Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą A.....	120
Tabela 74.	Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą A.....	121

Tabela 75. Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą C	122
Tabela 76. Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą C	123
Tabela 77. Wyniki analizy podstawowej – bez uwzględnienia RSS, perspektywa NFZ	124
Tabela 78. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – bez uwzględnienia RSS, perspektywa NFZ	127
Tabela 79. Ceny leków odnalezionych w przetargach.....	129
Tabela 80. Ceny leków nierefundowanych w analizowanym wskazaniu.....	131

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla TAL, kohorta A+C	27
Wykres 2. Dopasowane krzywe PFS dla TAL, kohorta A+C – dopasowanie w krótkim horyzoncie czasowym	28
Wykres 3. Dopasowane krzywe PFS dla TAL, kohorta A+C – dopasowanie w długim horyzoncie czasowym	28
Wykres 4. Wykresy hazardu dla PFS dla TAL, kohorta A+C.....	29
Wykres 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS dla TAL, kohorta A+C	30
Wykres 6. Dopasowane krzywe OS dla TAL, kohorta A+C – dopasowanie w krótkim horyzoncie czasowym	31
Wykres 7. Dopasowane krzywe OS dla TAL, kohorta A+C – dopasowanie w długim horyzoncie czasowym	31
Wykres 8. Wykresy hazardu dla OS dla TAL, kohorta A + C.....	32
Wykres 9. Dopasowane krzywe TTD dla TAL, kohorta A+C – dopasowanie w krótkim horyzoncie czasowym	33
Wykres 10. Dopasowane krzywe TTD dla TAL, kohorta A+C – dopasowanie w długim horyzoncie czasowym	34
Wykres 11. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą A+C	35
Wykres 12. Dopasowane krzywe PFS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą A+C.....	36
Wykres 13. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą A+C	37
Wykres 14. Dopasowane krzywe OS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą A+C	38
Wykres 15. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS dla ST oraz dopasowane krzywe parametryczne (na podst. badania LocoMMotion+ MoMMent), dla populacji zgodnej z kohortą A+C	39
Wykres 16. Wykresy hazardu dla PFS dla ST (na podst. badania LocoMMotion+ MoMMent), dla populacji zgodnej z kohortą A+C.....	40
Wykres 17. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla ST oraz dopasowane krzywe parametryczne (na podst. badania LocoMMotion+ MoMMent), dla populacji zgodnej z kohortą A+C - dopasowanie w krótkim horyzoncie czasowym.....	41
Wykres 18. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla ST oraz dopasowane krzywe parametryczne (na podst. badania LocoMMotion+ MoMMent), dla populacji zgodnej z kohortą A+C - dopasowanie w długim horyzoncie czasowym.....	41
Wykres 19. Wykresy hazardu dla OS dla ST (na podst. badania LocoMMotion+ MoMMent), dla populacji zgodnej z kohortą A+C.....	42
Wykres 20. Krzywa Kaplana-Meiera dla TTD dla ST oraz dopasowane krzywe parametryczne (na podst. badania LocoMMotion+ MoMMent), dla populacji zgodnej z kohortą A+C - dopasowanie w krótkim horyzoncie czasowym.....	43
Wykres 21. Krzywa Kaplana-Meiera dla TTD dla ST oraz dopasowane krzywe parametryczne (na podst. badania LocoMMotion+ MoMMent), dla populacji zgodnej z kohortą A+C - dopasowanie w długim horyzoncie czasowym.....	44
Wykres 22. Płaszczyzna opłacalności dla QALY dla porównania TAL z ST – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	78
Wykres 23. Płaszczyzna opłacalności dla LY dla porównania TAL z ST – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	78

Wykres 24. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TAL z ST – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	79
Wykres 25. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TAL z ST – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	79
Wykres 26. Dopasowane krzywe PFS dla TAL, kohorta A – dopasowanie w krótkim horyzoncie czasowym	111
Wykres 27. Dopasowane krzywe PFS dla TAL, kohorta A – dopasowanie w długim horyzoncie czasowym	111
Wykres 28. Dopasowane krzywe OS dla TAL, kohorta A – dopasowanie w krótkim horyzoncie czasowym	112
Wykres 29. Dopasowane krzywe OS dla TAL, kohorta A – dopasowanie w długim horyzoncie czasowym	113
Wykres 30. Dopasowane krzywe TTD dla TAL, kohorta A – dopasowanie w krótkim horyzoncie czasowym	114
Wykres 31. Dopasowane krzywe TTD dla TAL, kohorta A – dopasowanie w długim horyzoncie czasowym	114
Wykres 32. Dopasowane krzywe PFS dla TAL, kohorta C – dopasowanie w krótkim horyzoncie czasowym	115
Wykres 33. Dopasowane krzywe PFS dla TAL, kohorta C – dopasowanie w długim horyzoncie czasowym	116
Wykres 34. Dopasowane krzywe OS dla TAL, kohorta C – dopasowanie w krótkim horyzoncie czasowym	117
Wykres 35. Dopasowane krzywe OS dla TAL, kohorta C – dopasowanie w długim horyzoncie czasowym	117
Wykres 36. Dopasowane krzywe TTD dla TAL, kohorta C – dopasowanie w krótkim horyzoncie czasowym	118
Wykres 37. Dopasowane krzywe TTD dla TAL, kohorta C – dopasowanie w długim horyzoncie czasowym	119
Wykres 38. Dopasowane krzywe PFS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą A	120
Wykres 39. Dopasowane krzywe OS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą A	121
Wykres 40. Dopasowane krzywe PFS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą C	122
Wykres 41. Dopasowane krzywe OS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą C	123
Wykres 42. Płaszczyzna opłacalności dla QALY dla porównania TAL z ST – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	125
Wykres 43. Płaszczyzna opłacalności dla LY dla porównania TAL z ST – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	125
Wykres 44. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TAL z ST – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	126
Wykres 45. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TAL z ST – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	126

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu PSM	15
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych	106
Rysunek 3. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	108

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 60.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka <p style="text-align: right;">Rozdz. 4</p>
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. <p style="text-align: right;">Rozdz. 1.2, 4</p>
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.9</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. A.1.2</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań 	
<ol style="list-style-type: none"> 2. uzasadnienie zakresów zmienności 	<p style="text-align: right;">Rozdz. 5</p>
<ol style="list-style-type: none"> 3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej 	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 	
<ol style="list-style-type: none"> 2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy 	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.5, 4, 5</p>
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.6</p>
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. A.1</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz danych medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- PubMed (w tym MEDLINE) [46],
- AOTMiT [47],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [48],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) [49],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [50],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [51],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [52],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [53].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 61). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 61.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja: talkwetamab; • Populacja: dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym MM; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia; • Interwencja inna niż talkwetamab.

Tabela 62.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 895 456
#2	talquetamab OR Talvey	31

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 AND #2	0
Data przeszukania: 19 lutego 2024 r.		

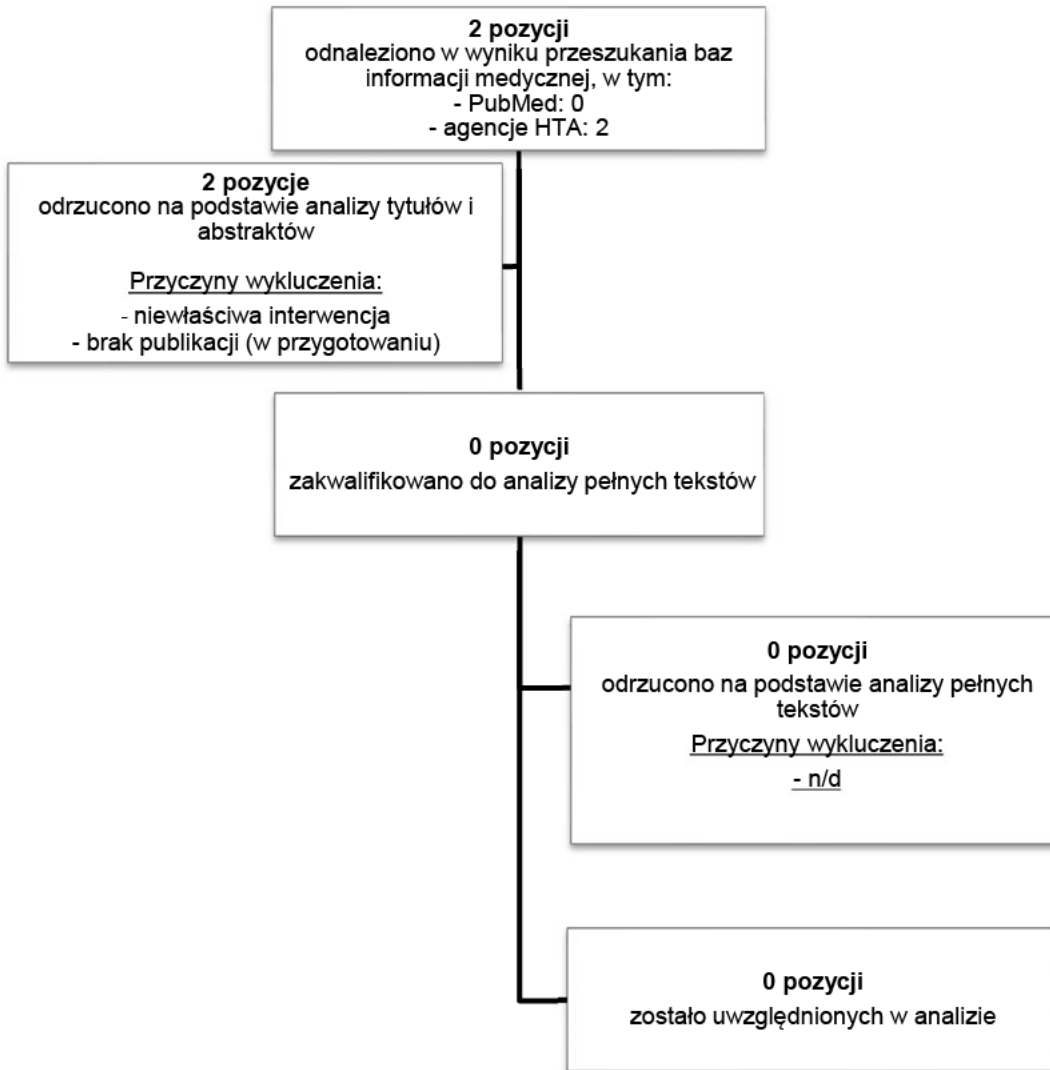
Tabela 63.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, CRD, HAS, ISPOR, NICE, SMC)

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Szukaj: <i>talquetamab, Talvey, talkwetamab</i>	0	0
CADTH	Search <i>talquetamab, Talvey</i> Result type: <i>Reports</i>	0	0
CRD	Search Any field: <i>talquetamab OR Talvey</i>	0	0
HAS	Les médicaments: <i>Talvey</i>	1	0
ISPOR	Keyword: <i>talquetamab, Talvey</i>	0	0
NICE	Search: <i>talquetamab</i> Document type: <i>Guidance</i>	1	0
SMC	Medicines advice: <i>talquetamab</i>	0	0
Łącznie		2	0
Data przeszukania: 19 lutego 2024 r.			

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu oraz przyczyny wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych (Rysunek 2). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 rekordy. Do analizy na poziomie pełnych tekstów nie dopuszczono żadnej publikacji.

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród chorych na MM dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej dla leku Darzalex® skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego MM [7]. W przeszukaniu przeprowadzonym w ramach analizy dla leku Darzalex® wykluczono badania, które dotyczyły jedynie chorych wcześniej nieleczonych, z nowozdiagnozowanym MM lub w których nie wydzielono wyników dla MM albo oceniano jedynie pojedynczych chorych z MM oraz badania mające na celu ocenę specyficznych podgrup chorych z MM, np. z dodatkowymi schorzeniami. W strategii wyszukiwania uwzględniono terminy dotyczące

rozpatrywanego problemu zdrowotnego, oraz terminy pozwalające zawęzić przeszukiwanie do publikacji oceniającej ich jakość życia.

W ramach aktualizacji przeszukania oprócz powyżej wymienionych kryteriów wykluczenia publikacji dodatkowo wykluczono badania, w których nie raportowano wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia w modelu. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

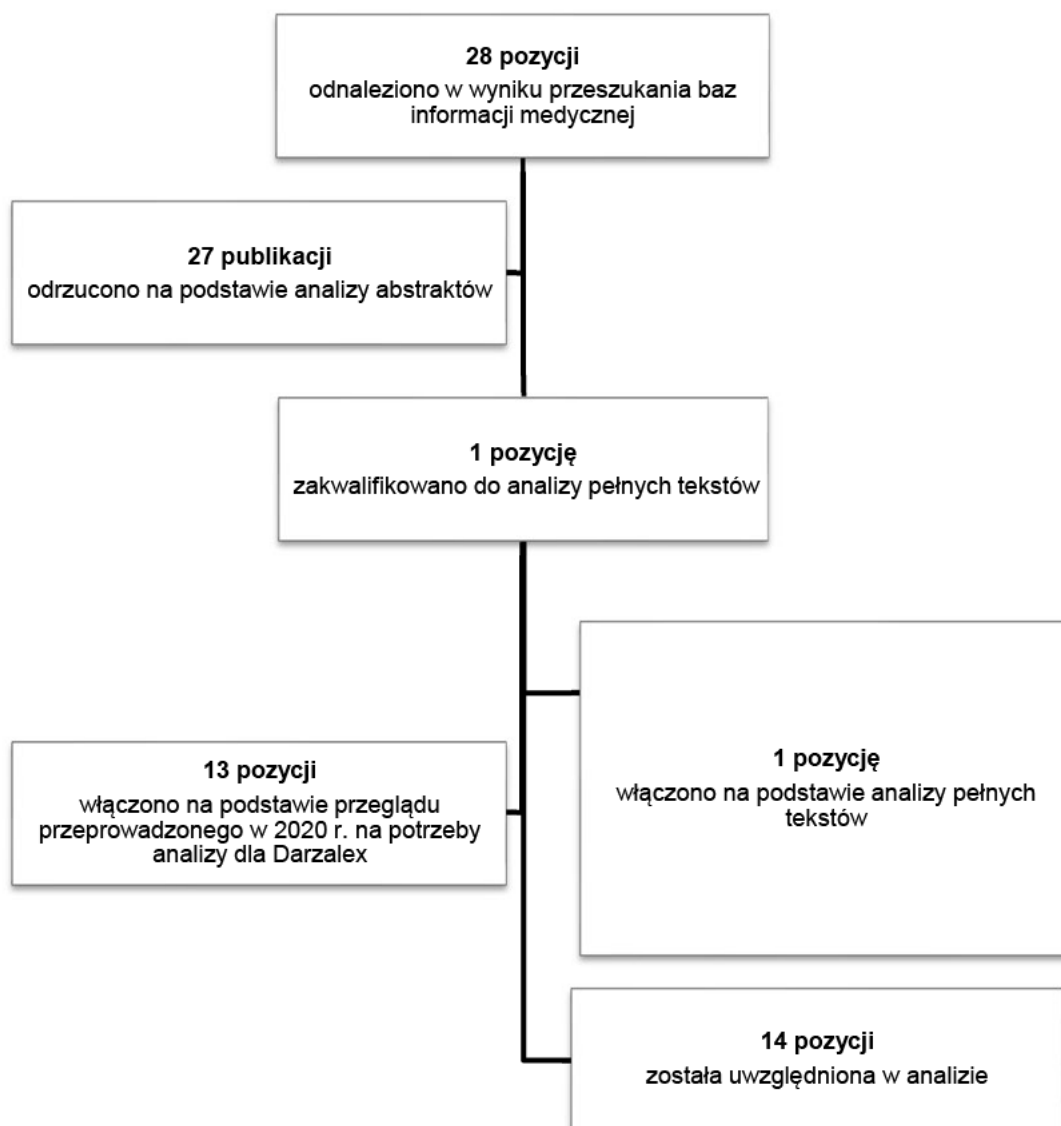
Tabela 64.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących jakości życia pacjentów z MM w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	multiple myeloma	63 649
#2	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	837 239
#3	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utility Index" OR "Health Utilities Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	142 725
#4	#1 AND #2 AND #3	89
#5	#4 Filters: Publication date from 2020/12/18 to 2024/02/20	28
Data przeszukania: 20 lutego 2023 r.		

W wyniku aktualizacji przeszukania bazy PubMed odnaleziono 28 publikacji. Po dokonaniu selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów włączono jedną publikację, będącą przeglądem systematycznym literatury z 2023 roku. Dodatkowo do analizy pełnych tekstów włączono 13 badań odnalezionych w ramach przeglądu przeprowadzonego w analizie dla leku Darzalex®.

Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia



W tabeli poniżej przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w badaniach, które włączono do analizy na podstawie przeglądu przeprowadzonego dla leku Darzalex®.

Tabela 65.
Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeszukania systematycznego dla leku Darzalex®

Publikacja	Metoda pomiaru	Wyróżnione stany zdrowia	Wartości użyteczności
Acaster 2013 [54]	EQ-5D	Chorzy z MM otrzymujący: 1. linię leczenia 2. linię leczenia 3. dalsze linie	N=12: 0,63 (0,26) N=59: 0,67 (0,25) N=122: 0,63 (0,29)

Publikacja	Metoda pomiaru	Wyróżnione stany zdrowia	Wartości użyteczności
Proskorovsky 2014 [55]	EQ-5D	Dorośli chorzy z MM: bez objawów z lekkimi objawami o umiarkowanym przebiegu choroby o ciężkim przebiegu choroby	N=154: 0,7 (0,3) N=17: 0,923 N=48: 0,806 N=50: 0,675 N=39: 0,501
Kvam 2011 [56]	EQ-5D	Średnia zmiana użyteczności w 3-miesięcznej obserwacji, MM – pogorszenie stanu zdrowia MM – poprawa stanu zdrowia	N=49: -0,10 N=79: 0,08
Slovacek 2007 [57]	EQ-5D VAS	Chorzy z MM po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych w wieku: 40-49 50-59 60-69 70-79	N=32: 0,666 N=2: 0,775 N=13: 0,673 N=13: 0,604 N=4: 0,712
Uyl-de Groot 2005 [58]	EQ-5D	Dorośli pacjenci z MM w różnym stadium choroby	N=25: 0,52 (0,33)
Kent 2014 [59]	SF-6D/VR-6D	Dorośli pacjenci z MM (brak szczegółowych danych)	N=192, 0,63 (95%CI: 0,62-0,65)
Ramsenthaler 2016 [60]	EQ-5D Index score/ EQ-5D VAS	Chorzy z nawrotowym MM	N=184, średnia: 0,59 (SD=0,29)
Weisel 2015 [61]	EQ-5D	Chorzy z MM otrzymujący trzecią lub dalsze linie leczenia - w grupie POM + DEX - w grupie DEX	N=302, 0,61 N=153, 0,59
Naik 2017 [62]	EQ-5D	Dorośli pacjenci z MM (brak szczegółowych danych)	N=52, 0,78 (Kanada), 0,79 (Stany Zjednoczone), 0,72 (Wielka Brytania)
Moreau 2019 [63]	EQ-5D Index score/ EQ-5D VAS	Chorzy na MM nawrotowy lub oporny na leczenie (RRMM), wcześniej leczeni 2-3 liniami, leczeni karfilzomibem (Kd): - raz w tygodniu w dawce 70 mg/m ² - dwa razy w tygodniu 27 mg/m ²	N=235, średnia: 0,768 (0,196) N=234, średnia: 0,769 (0,213)
Tay 2019 [64]	EQ-5D	Dorośli pacjenci z MM po 1 autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT): - 30-100 dni po ASCT, którzy nie rozpoczęli żadnego leczenia podtrzymującego - >100 dni po ASCT i otrzymujący dowolną terapię podtrzymującą - >100 dni po ASCT i nieotrzymujący leczenia podtrzymującego	N=84, 0,77 N=141, 0,81 N=78, 0,79
Weisel 2020 [65]	EQ-5D	Chorzy z MM po 1-3 linii leczenia - w grupie POM + BOR + DEX - w grupie DEX	N=240, 0,71 N=209, 0,73
Hatswell 2019 [66]	EQ-5D	Nowo zdiagnozowani Liczba otrzymanych linii leczenia: 1. linia leczenia 2. linia leczenia 3. linia leczenia ≥4. linia leczenia	0,530 0,620 0,590 0,578 0,469

W ramach aktualizacji przeszukania odnaleziono przegląd systematyczny Fonseca 2023 przeprowadzony w styczniu 2022 roku. Przegląd systematyczny nie budzi wątpliwości metodologicznych co do systematyczności wyszukiwania i zawiera użyteczności stanów zdrowia wyróżnione w modelu.

Przegląd systematyczny Fonseca 2023 miał na celu identyfikację danych, które pozwoliły odzwierciedlić relację pomiędzy HRQoL a progresją choroby, linią leczenia oraz odpowiedzią na leczenie w populacji pacjentów z MM. Przeszukanie zostało przeprowadzone 14 stycznia 2022 roku w bazach informacji medycznych tj. EMBASE, MEDLINE oraz COCHRANE. Odnalezione publikacje dotyczyły zarówno pacjentów z noworozpoznanym MM, jak i pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MM (populacja docelowa niniejszej analizy). Wartości użyteczności były niższe dla pacjentów w stanie zdrowia po progresji choroby, niż przed progresją choroby i kształtowały się na poziomie 0,79 stan przed progresją choroby oraz 0,68 stan po progresji choroby dla pacjentów z RRMM.

Tabela 66.
Użyteczności stanów zdrowia - Fonseca 2023

Publikacja	Metoda pomiaru	Wyróżnione stany zdrowia	Wartości użyteczności
Fonseca 2023	EQ-5D	przed progresją po progresji	0,79 0,68

W związku z brakiem wartości użyteczności stanów zdrowia wyszczególnionych w modelu w odnalezionych publikacjach w ramach analizy dla leku Darzalex oraz w związku z odnalezieniem przeglądu systematycznego Fonseca 2023 spełniającego wszystkie niezbędne, określone w wytycznych AOTMiT kryteria, odstąpiono od dalszego poszukiwania wartości użyteczności.

A.2. Efektywność terapii – kohorta A i kohorta C

W niniejszym rozdziale przedstawiono wykresy krzywych przeżycia oraz zestawiono wartości AIC i BIC dla dopasowanych krzywych dla kohorty A i kohorty C (na potrzeby analizy wrażliwości, scenariusze D-1 i D-2). Do analizy wybrano te same rodzaje krzywych, jak w przypadku kohorty A+C. Uzasadnienia wyboru krzywych przedstawione w rozdz. 3.3 mają zastosowanie również w przypadku kohorty A i kohorty C.

A.2.1. Efektywność dla TAL

A.2.1.1 KOHORTA A

Przeżycie wolne od progresji

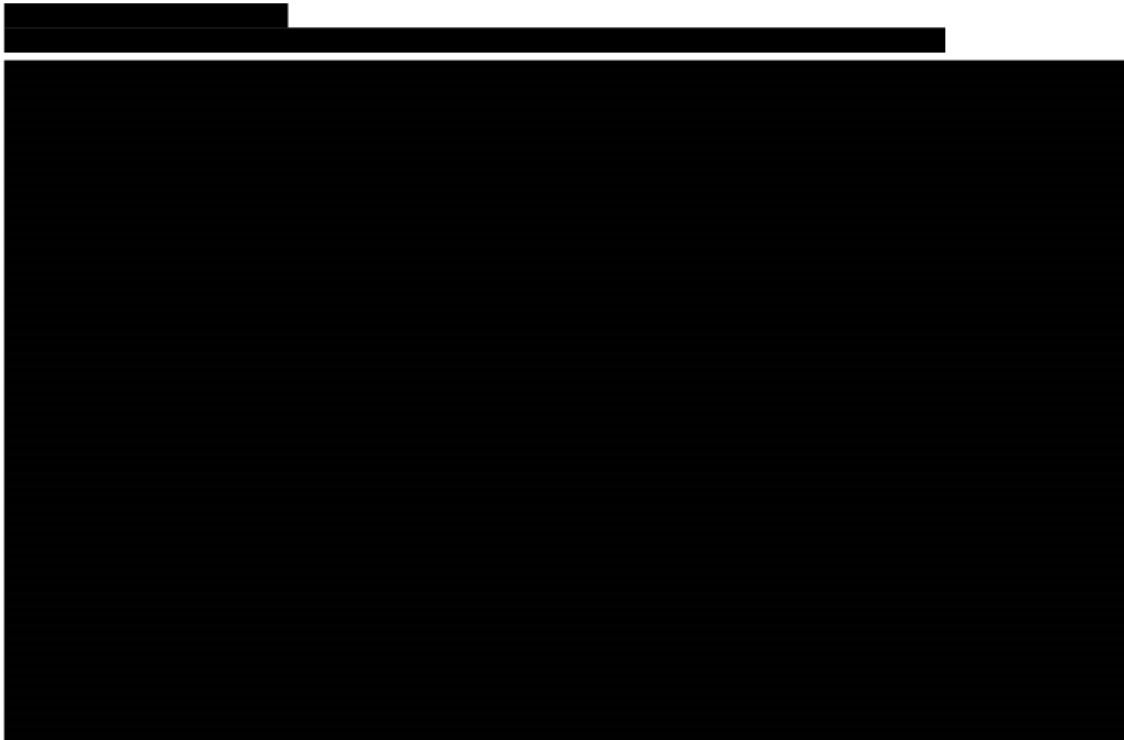
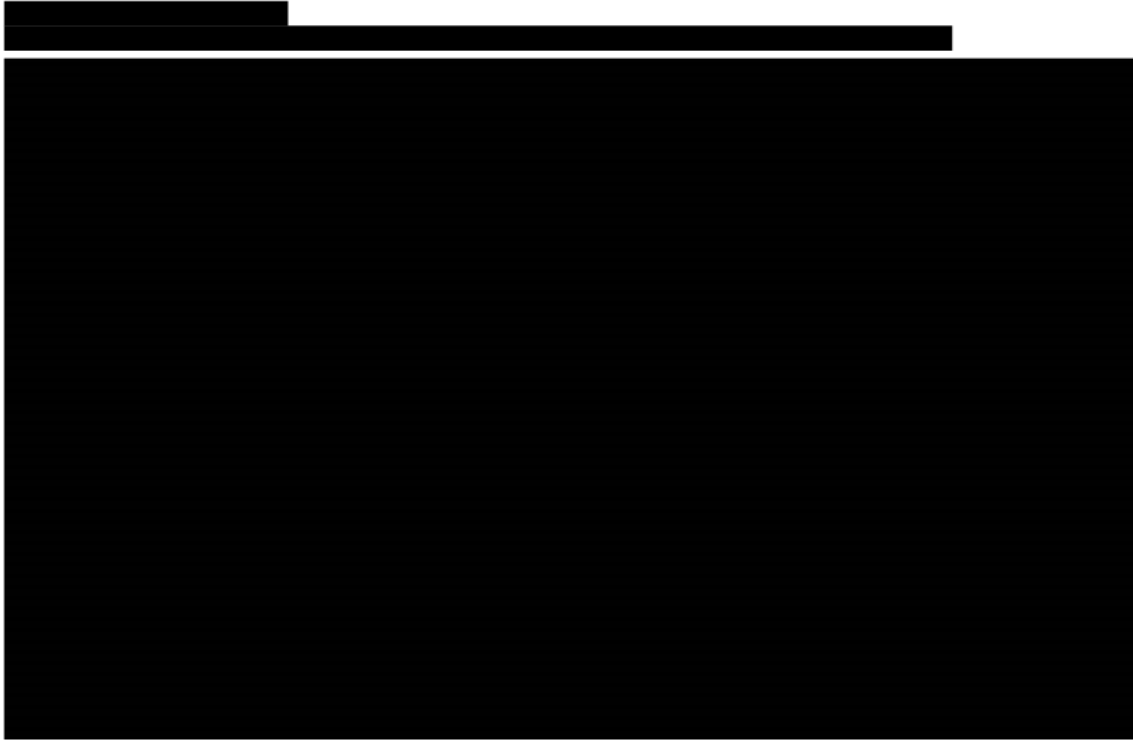


Tabela 67.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS dla TAL, kohorta A

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████

Przeżycie całkowite

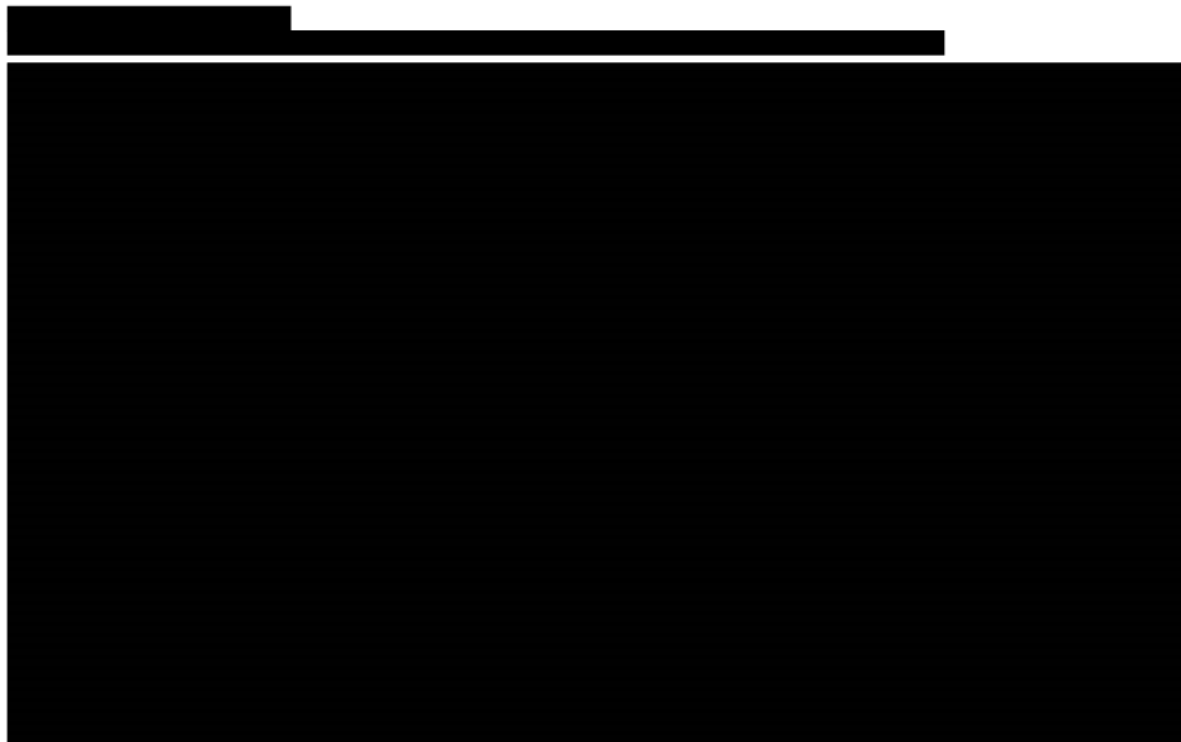




Tabela 68.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla TAL, kohorta A

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

Czas do przerwania leczenia



Tabela 69.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTD dla TAL, dla kohorty A

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	██████	██████

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████

A.2.1.2 KOHORTA C

Przeżycie wolne od progresji





Tabela 70.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS dla TAL, kohorta C

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

Przeżycie całkowite



Tabela 71.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla TAL, kohorta C

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████

Czas do przerwania leczenia



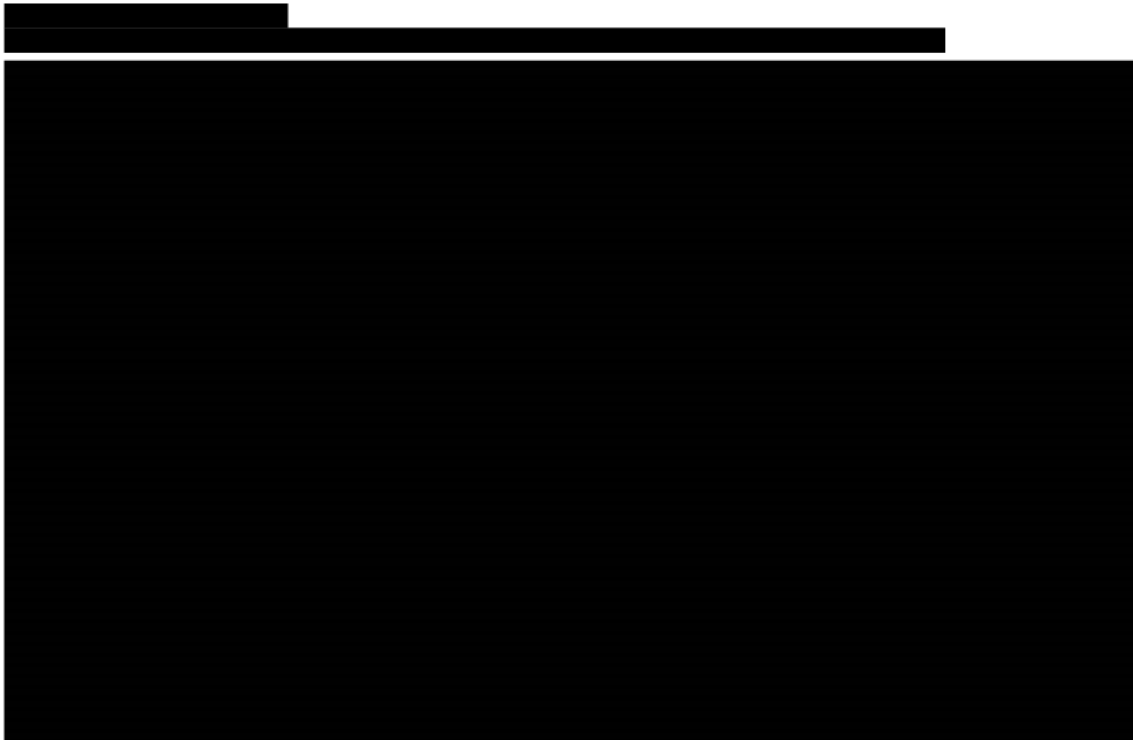


Tabela 72.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTD dla TAL, dla kohorty C

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████

A.2.2. Efektywność dla ST – badania dla DARA

A.2.2.1 KOHORTA A

Przeżycie wolne od progresji

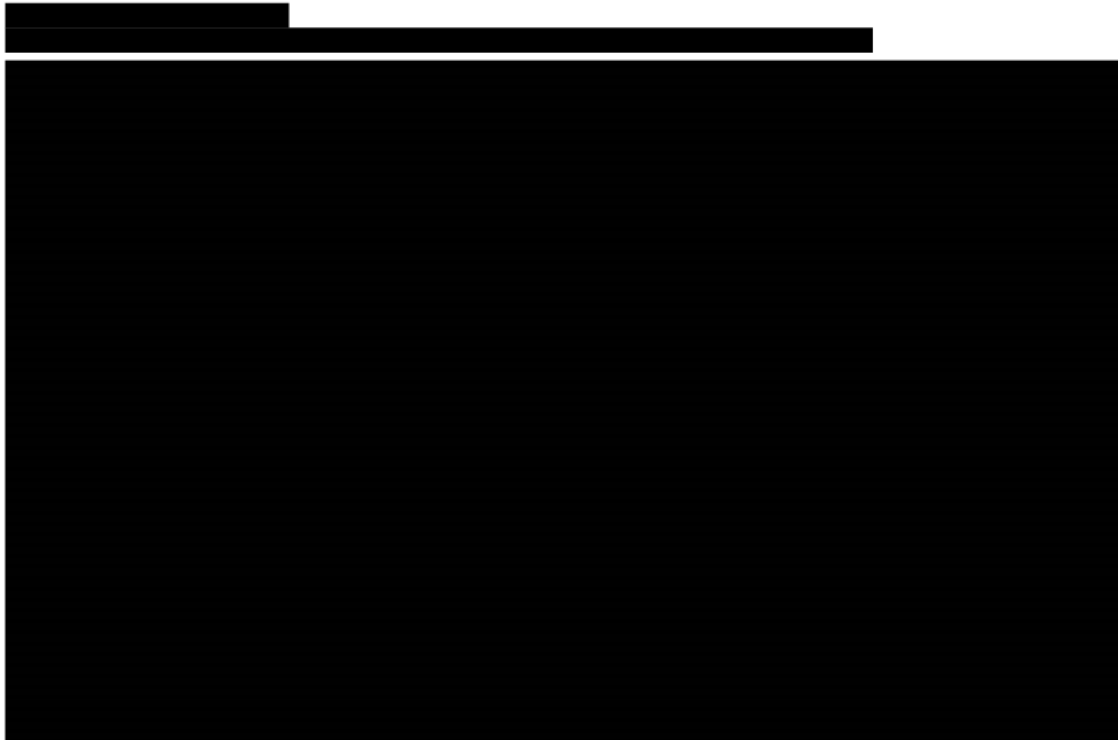


Tabela 73.
Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą A

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████

Przeżycie całkowite

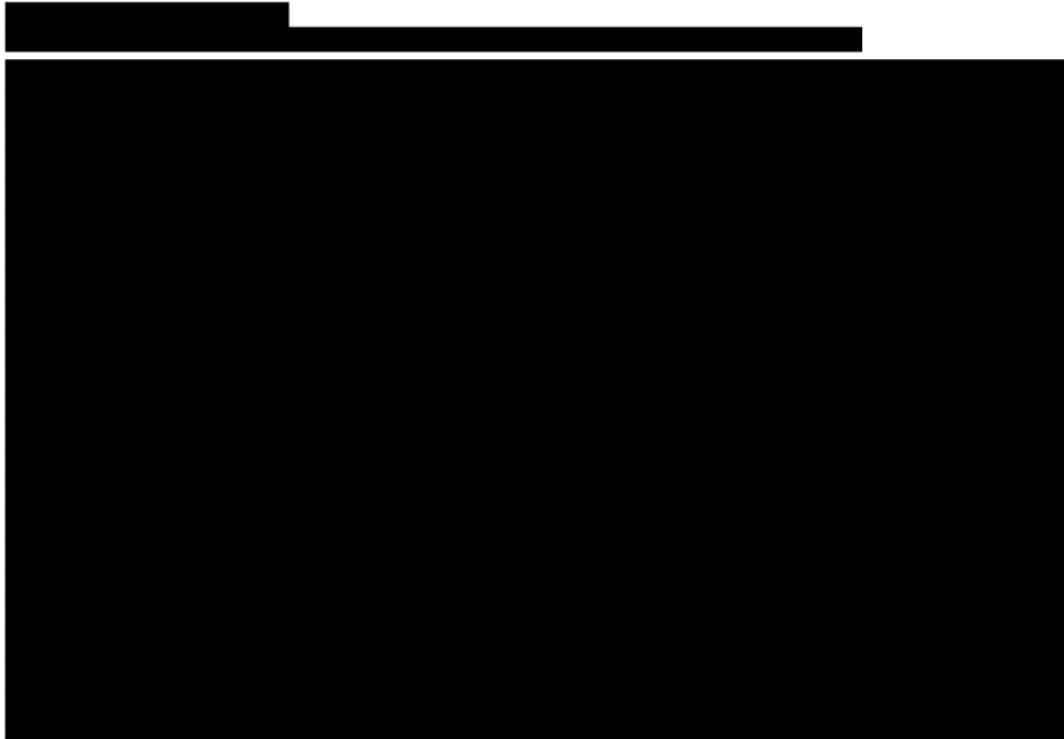


Tabela 74.
Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą A

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████

A.2.2.2 KOHORTA C

Przeżycie wolne od progresji

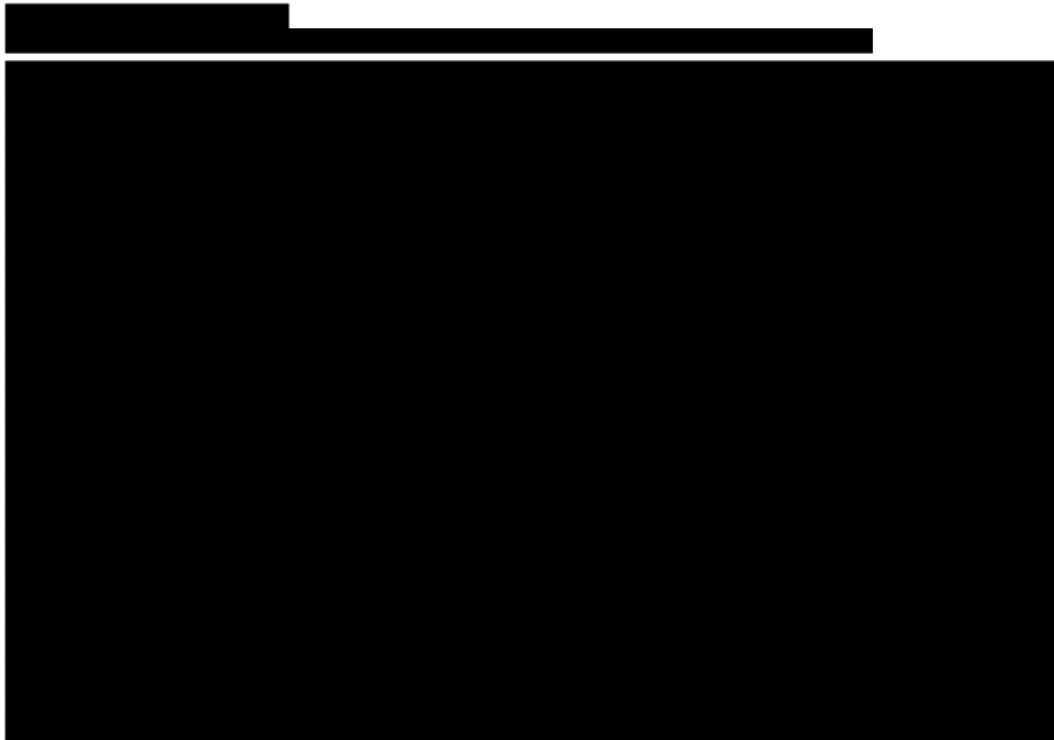


Tabela 75.
Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą C

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████

Przeżycie całkowite

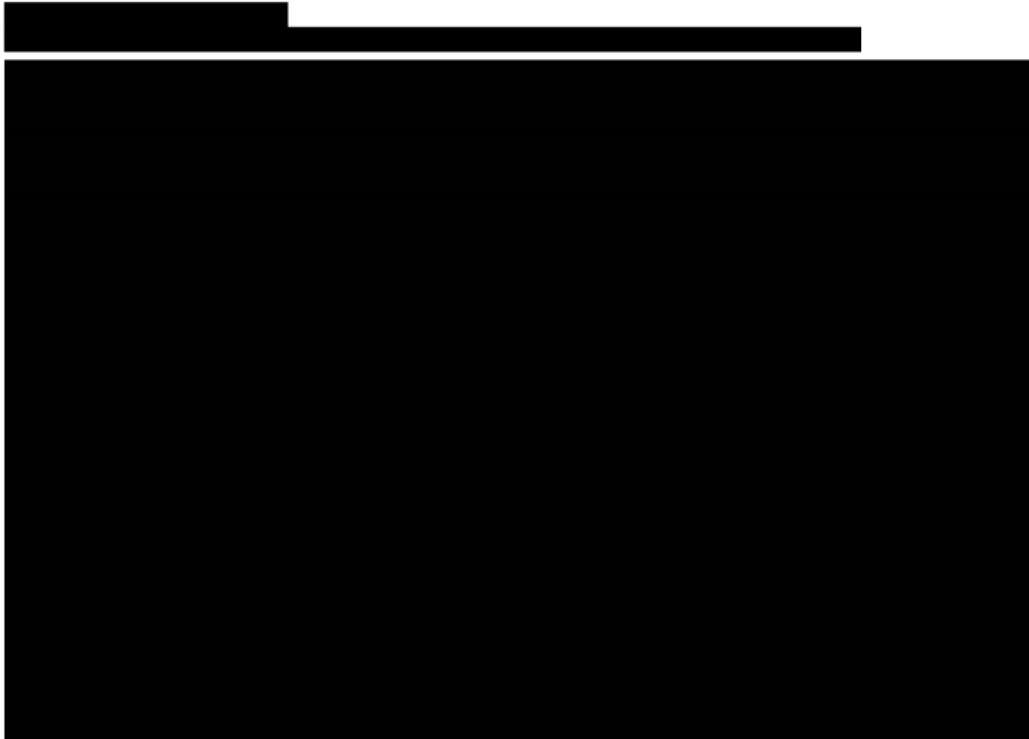


Tabela 76.
Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla ST, z badań dla DARA dla populacji zgodnej z kohortą C

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████

A.3. Wyniki bez uwzględnienia RSS

A.3.1. Wyniki ekonomiczne

Tabela 77.
Wyniki analizy podstawowej – bez uwzględnienia RSS, perspektywa NFZ

Kategoria	TAL	ST	TAL vs ST
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (QALY)	-	-	427 038 zł
ICER (LY)	-	-	362 251 zł
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

A.3.2. Analiza PSA

[Redacted content]

[Redacted content]



A.3.3. Analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS, z perspektywy NFZ. Wartości ceny progowej dla poszczególnych wariantów analizy bez uwzględnienia RSS są zgodne z wartościami cen progowych dla wariantów analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS przedstawionymi w Tabela 59.

Tabela 78.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – bez uwzględnienia RSS, perspektywa NFZ

Scenariusz	TAL					ST					TAL vs ST				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	ICUR (zł/QALY)	ICER (zł/LY)
Podst.														427 038	362 251
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															
19															
20															

Scenariusz	TAL					ST					TAL vs ST				
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	ICUR (zł/QALY)	ICER (zł/LY)
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

A.4. Ceny leków odnalezionych w przetargach i nierefundowanych w analizowanym wskazaniu

Tabela 79.
Ceny leków odnalezionych w przetargach

Substancja	Zamawiający	Data otwarcia ofert	Wartość przetargu (brutto)	Wielkość zamówienia	Średnia cena za jednostkę
Karfilzomib	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	2023.12.11	2 772 597,60 zł	6000 opak. po 10 mg	46,21 zł
Karfilzomib	Zamojski Szpital Niepubliczny Sp. z o.o.	2023.11.21	434 373,62 zł	100 opak. po 10 mg, 40 opak. po 30 mg, 120 opak. po 60 mg	46,21 zł
Karfilzomib	Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	2023.11.14	623 834,46 zł	150 opak. po 30 mg, 150 opak. po 60 mg	46,21 zł
Karfilzomib	Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Bizuela w Bydgoszczy	2023.08.17	249 533,78 zł	90 opak. po 60 mg	46,21 zł
Karfilzomib	Specjalistyczny Szpital im. dra Alfreda Sokolowskiego	2023.07.20	1 913 092,35 zł	300 opak. po 10 mg, 220 opak. po 30 mg, 530 opak. po 60 mg	46,21 zł
Iksazomib	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	2023.12.15	853 791,84 zł	12 opak. po 2,3 mg; 12 opak. po 3 mg; 24 opak. po 4 mg	1 783,19 zł
Iksazomib	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	2023.12.11	944 460,00 zł	50 opak. po 4 mg	1 574,10 zł
Iksazomib	Zamojski Szpital Niepubliczny Sp. z o.o.	2023.11.21	56 667,60 zł	3 opak. po 4 mg	1 574,10 zł
Iksazomib	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. A. Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	2023.11.20	944 460,00 zł	75 opak. po 3 mg; 75 opak. po 4 mg	1 798,97 zł
Iksazomib	Państwowy Instytut Medyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji	2023.11.06	283 338,00 zł	45 opak. po 4 mg	1 574,10 zł
Tocilizumab	Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny im. L. Zamenhofa w Białymstoku	2024.01.09	117 504,00 zł	400 opak. po 80 mg	3,6720 zł

Substancja	Zamawiający	Data otwarcia ofert	Wartość przetargu (brutto)	Wielkość zamówienia	Średnia cena za jednostkę
Tocilizumab	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	2023.12.05	114 272,64 zł	24 opak. po 80 mg; 50 opak. po 200 mg; 48 opak. po 400 mg	3,6720 zł
Tocilizumab	Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Zdroje"	2023.11.27	277 603,20 zł	320 opak. po 80 mg; 250 opak. po 200 mg	3,6720 zł
Tocilizumab	WOJEWÓDZKI SZPITAL DZIECIĘCY IM. J. BRUDZIŃSKIEGO W BYDGOSZCZY	2023.10.06	248 374,08 zł	105 opak. po 400 mg; 105 opak. po 200 mg; 58 opak. po 80 mg	3,6720 zł
Tocilizumab	Samodzielny Szpital Wojewódzki im. Mikołaja Kopernika w Piotrkowie Trybunalskim	2023.09.14	121 616,64 zł	33120 mg	3,6720 zł
Tocilizumab	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi	2023.08.24	225 460,80 zł	135 opak. po 200 mg, 50 opak. po 400 mg, 180 opak. po 80 mg	3,6720 zł
Tocilizumab	Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	2023.07.24	73 440,00 zł	100 opak. po 200 mg	3,6720 zł
Daratumumab s.c+i.v.	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu		87 383,88 zł	20 opak. po 400 mg	10,9230 zł (i.v.)
Daratumumab s.c+i.v.	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu		21 846,02 zł	20 opak. po 100 mg	10,9230 zł (i.v.)
Daratumumab s.c+i.v.	Zamojski Szpital Niepubliczny Sp. z o.o.		27 307,48 zł	5 opak. po 100 mg; 5 opak. po 400 mg	10,9230 zł (i.v.)
Daratumumab s.c+i.v.	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Poznaniu, im. prof. Ludwika Bierkowskiego		9 470 220,24 zł	4 opak. po 100 mg; 4 opak. po 400 mg; 480 opak. po 1800 mg	10,9356 zł (i.v.)
Daratumumab s.c+i.v.	Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu	2023.07.03	879 299,77 zł	5 opak. po 100 mg, 50 opak. po 400 mg, 50 opak. po 1800 mg	10,92 zł (i.v.)
Daratumumab s.c+i.v.	Szpital Uniwersytecki im. K.Marcinkowskiego w Zielonej Górze sp. z o.o.	2023.04.28	4 281 806,88 zł	40 opak. po 100 mg, 40 opak. po 400 mg, 310 opak. po 1800 mg	10,92 zł (i.v.)
Daratumumab s.c+i.v.	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie (dawniej: Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie)	2023.03.21	4 696 879,88 zł	40 opak. po 100 mg, 15 opak. po 400 mg, 350 opak. po 1800 mg	10,92 zł (i.v.)
Pomalidomid	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	2023.12.11	5 885 136,00 zł	150x21x4mg	1 868,30 zł

Substancja	Zamawiający	Data otwarcia ofert	Wartość przetargu (brutto)	Wielkość zamówienia	Średnia cena za jednostkę
Pomalidomid	Zamojski Szpital Niepubliczny Sp. z o.o.	2023.11.21	392 342,40 zł	10x21x4mg	1 868,30 zł
Pomalidomid	Mazowiecki Szpital Specjalistyczny Sp. z o. o.	2023.11.13	274 639,68 zł	5x21x4mg, 2x21x3mg	1 868,30 zł
Elotuzumab	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM JANA MIKULICZA - RADECKIEGO WE WROCŁAWIU	2023.12.11	1 505 029,79 zł	170 opak. po 400 mg	22,1328 zł
Elotuzumab	Zamojski Szpital Niepubliczny Sp. z o.o.	2023.11.21	327 565,40 zł	36 opak. po 300 mg, 10 opak. po 400 mg	22,1328 zł
Elotuzumab	SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	2023.11.09	6 374 246,40 zł	360 opak. po 300 mg, 450 opak. po 400 mg	22,1328 zł
Izatuksymab	Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej	2024.01.04	747 986,66 zł	144 opak. po 100 mg, 72 opak. po 500 mg	14,8410 zł
Izatuksymab	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM JANA MIKULICZA - RADECKIEGO WE WROCŁAWIU	2023.12.11	1 009 190,45 zł	680 opak. po 100 mg	14,8410 zł
Izatuksymab	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM JANA MIKULICZA - RADECKIEGO WE WROCŁAWIU	2023.12.11	2 522 968,78 zł	340 opak. po 500 mg	14,8410 zł
Izatuksymab	Zamojski Szpital Niepubliczny Sp. z o.o.	2023.11.21	133 569,00 zł	15 opak. po 500 mg, 15 opak. po 100 mg	14,8410 zł
Izatuksymab	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	2023.10.26	765 795,90 zł	72 opak. po 500 mg, 156 opak. po 100 mg	14,8410 zł

Źródło: [25]

Karfilizomib – cena za mg; Iksazomib – cena za mg; Tocilizumab – cena za mg; Daratumumab – cena za mg wyznaczona oddzielnie dla formy dożylniej i podskórnej; Pomalidomid – cena za tabletkę 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg; Elotuzumab – cena za mg; Izatuksymab – cena za mg

Tabela 80.
Ceny leków nier refundowanych w analizowanym wskazaniu

Substancja	Nazwa handlowa	Dawka/skład	Liczba mg	Cena opakowania	Cena za mg
Difenhydramina	Luminastil	Tabletki; 50 mg; 10 tabl.	500	17,59 zł	0,0352 zł
Metoklopramid	Metoclopramidum Polpharma	tabletki; 10 mg; 50 tabl.	500	23,90 zł	0,05 zł
Aspiryna	Abrea	tabletki dojelitowe; 75 mg; 90 tabl.	6750	9,80 zł	0,0015 zł
Aspiryna	Acard	tabletki dojelitowe; 75 mg; 120 tabl.	9000	19,31 zł	0,0021 zł
Aspiryna	Acard	tabletki dojelitowe; 75 mg; 30 tabl.	2250	10,14 zł	0,0045 zł
Aspiryna	Acard	tabletki dojelitowe; 75 mg; 60 tabl.	4500	10,60 zł	0,0024 zł

Substancja	Nazwa handlowa	Dawka/skład	Liczba mg	Cena opakowania	Cena za mg
Aspiryna	Anacard medica protect	tabletki dojelitowe; 75 mg; 60 tabl.	4500	9,50 zł	0,0021 zł
Aspiryna	Aspicont	tabletki dojelitowe; 75 mg; 120 tabl.	9000	8,73 zł	0,0010 zł
Aspiryna	Aspicont	tabletki dojelitowe; 75 mg; 60 tabl.	4500	6,40 zł	0,0014 zł
Aspiryna	Polocard	tabletki dojelitowe; 75 mg; 120 tabl.	9000	26,50 zł	0,0029 zł
Aspiryna	Polocard	tabletki dojelitowe; 75 mg; 30 tabl.	2250	15,50 zł	0,0069 zł
Aspiryna	Polocard	tabletki dojelitowe; 75 mg; 60 tabl.	4500	17,20 zł	0,0038 zł
Paracetamol	Paracetamol Biofarm	tabletki; 500 mg; 10 tabl.	5000	3,41 zł	0,0007 zł
Paracetamol	Paracetamol Biofarm	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	10000	4,39 zł	0,0004 zł
Paracetamol	Paracetamol Biofarm	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	25000	9,98 zł	0,0004 zł
Paracetamol	Paracetamol Filofarm	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	10000	3,99 zł	0,0004 zł
Paracetamol	Paracetamol Filofarm	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	25000	8,29 zł	0,0003 zł
Paracetamol	Paracetamol Biofarm	tabletki powlekane; 1 g; 10 tabl.	10000	8,39 zł	0,0008 zł
Paracetamol	Paracetamol Hasco	tabletki powlekane; 500 mg; 30 tabl.	15000	10,25 zł	0,0007 zł
Paracetamol	Paracetamol DOZ	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	10000	5,99 zł	0,0006 zł
Paracetamol	Paracetamol DOZ	tabletki; 500 mg; 60 tabl.	30000	14,99 zł	0,0005 zł
Paracetamol	Paracetamol Filofarm	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	10000	3,99 zł	0,0004 zł
Paracetamol	Paracetamol Filofarm	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	25000	8,29 zł	0,0003 zł
Paracetamol	Paracetamol Biofarm	tabletki powlekane; 1 g; 10 tabl.	10000	8,39 zł	0,0008 zł
Paracetamol	Paracetamol Hasco	tabletki powlekane; 500 mg; 30 tabl.	15000	10,25 zł	0,0007 zł
Paracetamol	Paracetamol DOZ	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	10000	5,99 zł	0,0006 zł
Paracetamol	Paracetamol DOZ	tabletki; 500 mg; 60 tabl.	30000	14,99 zł	0,0005 zł
Paracetamol	Paracetamol Accord	tabletki; 500 mg; 100 tabl.	50000	12,10 zł	0,0002 zł
Paracetamol	Paracetamol Accord	tabletki; 500 mg; 24 tabl.	12000	5,66 zł	0,0005 zł

Substancja	Nazwa handlowa	Dawka/skład	Liczba mg	Cena opakowania	Cena za mg
Paracetamol	Paracetamol Accord	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	25000	7,89 zł	0,0003 zł
Paracetamol	Paracetamol Aurovitas	tabletki; 500 mg; 10 tabl.	5000	1,81 zł	0,0004 zł
Paracetamol	Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol	tabletki; 500 mg; 10 tabl.	5000	4,95 zł	0,0010 zł
Paracetamol	Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	10000	6,50 zł	0,0007 zł
Paracetamol	Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	25000	11,00 zł	0,0004 zł

Źródło: [31], [32]