

## **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**



# **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: [REDACTED]

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:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[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

[REDACTED]  
[REDACTED]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE.....</b>	<b>7</b>
<b>1. WPROWADZENIE DO ANALIZY .....</b>	<b>10</b>
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Stan aktualny.....	10
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	13
1.4. Założenia analizy.....	13
<b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>16</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	16
2.2. Forma analizy.....	17
2.3. Perspektywa analizy.....	17
2.4. Horyzont czasowy .....	17
2.5. Populacja docelowa.....	18
2.6. Udział leków opcji terapeutycznych w populacji docelowej .....	42
2.7. Zużycie zasobów i dane kliniczne.....	44
2.8. Koszty.....	44
2.9. Analiza wrażliwości.....	47
<b>3. WYNIKI ANALIZY .....</b>	<b>49</b>
3.1. Populacja docelowa.....	49
3.2. Scenariusz istniejący .....	49
3.3. Scenariusz nowy z uwzględnieniem RSS.....	50
3.4. Wydatki inkrementalne z uwzględnieniem RSS.....	51
3.5. Podsumowanie.....	52
<b>4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....</b>	<b>53</b>
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	53
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	53
<b>5. PODSUMOWANIE.....</b>	<b>55</b>
<b>6. WNIOSKI .....</b>	<b>56</b>
<b>7. OGRANICZENIA .....</b>	<b>57</b>
<b>8. DYSKUSJA .....</b>	<b>58</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>60</b>

<b>10. SPIS ELEMENTÓW.....</b>	<b>62</b>
10.1. Spis tabel.....	62
10.2. Spis wykresów.....	63
10.3. Spis rysunków .....	63
<b>11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....</b>	<b>65</b>
<b>ANEKS A. ....</b>	<b>67</b>
A.1. Wyniki analizy – bez uwzględnienia RSS .....	67
A.2. Analiza wrażliwości.....	69
A.3. Badanie ankietowe .....	72

## Indeks skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASCT</b>	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Autologous Stem Cell Transplantation</i> )
<b>BEND</b>	Bendamustyna
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet ( <i>Budget Impact Analysis</i> )
<b>BOR</b>	Bortezomib
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>DARA</b>	Daratumumab
<b>DEX</b>	Deksametazon
<b>DRd</b>	Daratumumab, lenalidomid, deksametazon
<b>DVd</b>	Daratumumab, bortezomib, deksametazon
<b>Elo</b>	Elotuzumab
<b>EloPd</b>	Elotuzumab, pomalidomid, deksametazon
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IKS</b>	Iksazomib
<b>IRd</b>	Iksazomib, lenalidomid, deksametazon
<b>Isa</b>	Izatuksymab
<b>IsaPd</b>	Izatuksymab, pomalidomid, deksametazon
<b>KAR</b>	Karfilzomib
<b>Kd</b>	Karfilzomib, deksametazon

<b>KRd</b>	Karflizomib, lenalidomid, deksametazon
<b>LEN</b>	Lenalidomid
<b>MM</b>	Szpiczak plazmocytowy ( <i>Multiple Myeloma</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Pd</b>	Pomalidomid, deksametazon
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>POM</b>	Pomalidomid
<b>PRED</b>	Prednizon
<b>PVd</b>	Pomalidomid, bortezomib, deksametazon
<b>QW</b>	Dawkowanie co tydzień
<b>Q2W</b>	Dawkowanie co 2 tygodnie
<b>Rd</b>	Lenalidomid, deksametazon
<b>RSS</b>	Umowa podziału ryzyka ( <i>Risk Sharing Scheme</i> )
<b>ST</b>	Standardowa terapia ( <i>Standard Treatment</i> )
<b>TAL</b>	Talkwetamab
<b>TLD</b>	Talidomid
<b>VTd</b>	Bortezomid, talidomid, deksametazon

# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych talkwetamabu (Talvey®) stosowanego 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.

## ■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2025 roku. W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej TAL będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego (PL).

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z projektem proponowanego PL jako dorosłych pacjentów z nawrotowym lub 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. Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane ze Statystyk NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych daratumumabem w programie B.54, dane z badań klinicznych, dane literaturowe dotyczące odsetków pacjentów rozpoczynających kolejne linie leczenia w ramach terapii MM oraz opinie polskich ekspertów z dziedziny hematologii. Przebieg leczenia określono w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model ekonomiczny. Na podstawie modelowanych odsetków pacjentów w stanie bez progresji, po progresji i zgonu określono zużycie zasobów w niniejszej analizie.

Obliczenia przeprowadzono dla dwóch scenariuszy. W scenariuszu istniejącym założono, że TAL nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Pacjenci będą poddani terapii standardowej (ST, ang. *standard treatment*) opartej na schematach terapii refundowanych w ramach PL B.54 (schematy Pd, PVd, Kd, KRd, IRd, EloPd, DVd, DRd, IsaPd) oraz chemioterapii standardowej (w tym BP). W scenariuszu nowym założono, że TAL będzie finansowany w populacji docelowej w ramach proponowanego PL. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej określono na podstawie opinii ekspertów.

Dane kosztowe określono w oparciu o informacje uzyskane od Zamawiającego (w zakresie ceny TAL) i dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty terapii TAL:
  - koszt leku,
  - koszt podania,
- koszty terapii standardowej:

- koszty leków,
- koszt podania,
- pozostałe koszty:
  - koszt monitorowania,
  - koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
  - koszt kolejnej linii,
  - koszt monitorowania po progresji,
  - koszt opieki terminalnej.

Wyniki dla obu scenariuszy (istniejącego i nowego) przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

## Wyniki

### Populacja

[Redacted content]

[Redacted content]

### Scenariusz istniejący

[Redacted content]

### Scenariusz nowy – z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

[Redacted content]



### Wydatki inkrementalne



### Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania talkwetamabu (Talvey®) ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów w populacji docelowej. Związane jest to z faktem, że przejęte zostaną udziały tańszych terapii. Należy zwrócić uwagę na istotne korzyści zdrowotne, jakie odniosą pacjenci stosujący talkwetamab, tj. istotne wydłużenie czasu przeżycia i czasu bez progresji choroby. Należy zaznaczyć, iż finansowanie preparatu Talvey® pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów z populacji docelowej, dając im dostęp do wysoce skutecznej terapii nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka plazmocytowego.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka, zmniejszającej dodatkowe nakłady finansowe związane z refundacją talkwetamabu.

# 1. Wprowadzenie do analizy

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych talkwetamabu (Talvey®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów 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, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii, i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

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

## 1.2. Stan aktualny

### 1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Zgodnie z danymi z opublikowanej w 2024 roku przez AOTMiT analizy weryfikacyjnej (AWA) dla teklistamabu (produktu leczniczego Tecvyli) w programie lekowym B.54 w 2022 roku leczonych było ponad 3,4 tys. pacjentów (Tabela 1) [2].

**Tabela 1.**  
Liczba pacjentów biorących udział w programie lekowym B.54 (dane na podstawie AWA Tecvyli 2024)

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Wszyscy pacjenci leczeni w ramach programu	1449	1662	2213	2481	2692	3401

Od 2018 do 2022 roku w ramach programu B.54 najczęściej stosowano lenalidomid. Należy zaznaczyć, że jest to lek wchodzący w skład trzech refundowanych w tym czasie schematów leczenia nawrotowego i opornego MM, natomiast od 1 stycznia 2023 roku lenalidomid refundowany jest w ramach katalogu chemioterapii. Warto także zwrócić uwagę, że w okresie od 2019 do I połowy

2023 roku wzrastała liczba pacjentów stosujących schemat z daratumumabem, a więc jedynym dostępnym wówczas przeciwciałem anti-CD38 (Tabela 2) [3–5].

**Tabela 2.**  
Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.54 oraz leczonych bortezomibem w ramach katalogu chemioterapii

Lek/schemat	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023 roku
Lenalidomid (Rd 1L <sup>a</sup> , RVd1L <sup>a</sup> , Rd 2L+, KRd 2L+, IRd 3L+)	1 633	1 950	2032	2 126	2613	bd
Pomalidomid (Pd 3L+, PVd 2-4L)	65 <sup>b</sup>	411	427	381	399	362
Daratumumab (DVTd 1L, DVd, DRd 2L ASCT, 3-4L)	ND <sup>c</sup>	97 <sup>c</sup>	296	403	494	1002
Karfilzomib (KRd 2L+, Kd 2-4L)	ND <sup>c</sup>	59 <sup>c</sup>	157	286 <sup>c</sup>	492	326
Iksazomib (IRd 3L+)	ND <sup>d</sup>	ND <sup>d</sup>	ND <sup>d</sup>	30 <sup>d</sup>	59	74
Elotuzumab (EloPd 3L+)	ND <sup>e</sup>	ND <sup>e</sup>	ND <sup>e</sup>	ND <sup>e</sup>	ND <sup>e</sup>	121
Izatuksymab (IsaPd 3L+)	ND	ND	ND	ND	ND	ND <sup>f</sup>
<b>Bortezomib (w ramach katalogu chemioterapii)*</b>	2 761	2 872	2 839	I poł. 1775	bd	bd

\*Dane dotyczące bortezomibu pochodzą z AWA Darzalex [3]

ND – nie dotyczy; L – linia leczenia

a) Finansowanie leczenia z wykorzystaniem lenalidomidu w 1. linii (schemat VRd i Rd) lub kolejnych liniach (schemat Rd) w ramach PL B.54 obowiązywało do grudnia 2022 roku. Obecnie lenalidomid jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (Załącznik C84.a).

b) Finansowanie leczenia z wykorzystaniem pomalidomidu (schemat Pd) w ramach PL B.54 obowiązuje od listopada 2018 roku, a finansowanie pomalidomidu w ramach schematu PVd od marca 2022 roku.

c) Finansowanie leczenia daratumumabu (schemat DVd) oraz karfilzomibu (schemat KRd) w ramach PL B.54 obowiązuje od lipca 2019 roku.

d) Finansowanie karfilzomibu (Kd) i iksazomibu (IRd) w ramach PL B.54 obowiązuje od maja 2021 roku.

e) Finansowanie elotuzumabu w ramach PL B.54 obowiązuje od stycznia 2023 roku.

f) Finansowanie izatuksymabu w ramach PL B.54 obowiązuje od lipca 2023 roku.

W październiku 2023 r. przeprowadzono badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii w celu uzyskania obrazu praktyki klinicznej (wyniki badania przedstawiono w rozdz. A.3).

[Redacted content]

## 1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2024 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2025–2026.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających terapię wynosi [REDACTED] osób. Szczegóły obliczeń dostępne są w załączonym arkuszu kalkulacyjnym.

**Tabela 3.**  
Liczebność populacji docelowej w 2024 roku

Parametr	Wartość
Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]

### 1.2.3. Aktualne roczne wydatki w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2024 roku (Tabela 4). Metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej analizy wynoszą około [REDACTED] rocznie.

**Tabela 4.**  
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2024 roku (pacjenci rozpoczynający terapię)

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej:	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

ST – terapia standardowa (ang. *standard treatment*)

### 1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Produkt leczniczy Talvey® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce i w związku z tym nie ma aktualnie pacjentów leczonych z jego zastosowaniem (w ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych).

### 1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (zgodnie z określeniem wskazania rejestracyjnego talkwetamabu [6], obejmuje dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MM, 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. Populacja rejestracyjna jest zatem zgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku bez ograniczenia do pacjentów z ECOG 0-2 i obecnie wynosi ■■■ osób (por. rozdz. 1.2.2).

Tabela 5.  
Liczebność populacji rejestracyjnej

Parametr	Wartość
Liczebność populacji	■■■

## 1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 roku [7] do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania.

TAL nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych. Nie są również finansowane leki o innych nazwach międzynarodowych i zbliżonym mechanizmie działania. Ponadto przewaga TAL nad alternatywnymi opcjami terapeutycznymi (dodatkowy efekt zdrowotny) została wykazana w analizie klinicznej, w szczególności wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenie przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) [8].

W konsekwencji, w analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji TAL zgodnie z obecną praktyką Ministerstwa Zdrowia utworzona zostanie nowa, odrębna grupa limitowa dla tego leku w ramach części B listy leków refundowanych (programy lekowe).

## 1.4. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym od 1 stycznia 2025 roku do 31 grudnia 2026 roku.

- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.
- W scenariuszu istniejącym założono, że TAL nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Pacjenci będą poddani terapii standardowej opartej na schematach terapii stosowanych w ramach PL B.54 oraz chemioterapii.
- W scenariuszu nowym założono, że TAL będzie finansowany w populacji docelowej w ramach proponowanego PL. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej określono na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii.
- Koszty terapii TAL oraz ST określono w oparciu o informacje uzyskane od Zamawiającego (w zakresie ceny TAL) i dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej.
- Przebieg leczenia (w tym przepływ pacjentów między stanem bez progresji, po progresji i zgon) określono w oparciu o model wykorzystany w analizie ekonomicznej.
- Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych daratumumabem oraz danych z badań klinicznych oraz z rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie odnalezionych publikacji.
- Założono, że pacjenci z populacji docelowej będą włączani do leczenia równomiernie w ciągu roku (w równolicznych grupach w tygodniowych cyklach).

W poniższej tabeli (Tabela 6) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

**Tabela 6.**  
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

Parametr	Wartość liczbową	Referencja
Pacjenci przerywający leczenie DARA	Tabela 11	Statystyki NFZ [5]
Podział pacjentów względem linii leczenia	Tabela 19	BIA Darzalex 2021 [9], Raport NFZ Szpiczak plazmocytowy [10]
Przepływ pacjentów na kolejne linie leczenia	Tabela 22	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej [11–17]
<b>Oszacowanie populacji docelowej</b>		
Stan sprawności ECOG 0-2	Tabela 32	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej [18, 19, 12]
Wzrost liczby pacjentów spowodowany napływem pacjentów z Ukrainy	Tabela 33	Założenie
Wzrost liczby pacjentów spowodowany zmianami w PL B.54	Tabela 34	Opinia ekspertów
Liczebność populacji docelowej	Tabela 35	Prognoza w oparciu o powyższe dane
<b>Udziały opcji terapeutycznych</b>		
Scenariusz istniejący	Rozdz. 2.6	Opinia ekspertów
Scenariusz nowy	Rozdz. 2.6	Opinia ekspertów
<b>Zużycie zasobów / przepływ pacjentów między stanami zdrowia</b>	-	Analiza ekonomiczna dla Talvey® [20]

	<b>Parametr</b>	<b>Wartość liczbową</b>	<b>Referencja</b>
<b>Koszty</b>	Koszt TAL	Rozdz. 2.8.1	Dane od Zamawiającego
	Pozostałe koszty	Rozdz. 2.8	Analiza ekonomiczna dla Talvey® [20]



## 2. Metodyka i dane źródłowe

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla TAL: dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie MM, 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.
2. Na podstawie zidentyfikowanych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, poczynwszy od początku 2025 roku.
3. Na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii określono listę oraz udziały schematów refundowanych w ramach PL B.54 oraz w ramach chemioterapii, wchodzących w skład ST, które potencjalnie będą zastępowane przez TAL.
4. Rozpowszechnienie terapii w przypadku objęcia TAL finansowaniem ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu ustalono, biorąc pod uwagę opinie polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii.
5. Określono koszty związane z leczeniem pacjentów przy uwzględnieniu danych z modelu ekonomicznego dotyczących przepływu pacjentów między stanami zdrowia.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2025–2026:
  - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania TAL ze środków publicznych,
  - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu TAL ze środków publicznych.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą. W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0



(np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

## 2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel®, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

## 2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [21], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są koszty deksametazonu i prednizonu stosowanych w ramach ST oraz w schematach kolejnych linii. 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. W części głównej analizy przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego, zaś wyniki z perspektywy NFZ + pacjentów przedstawiono w analizie wrażliwości (rozdz. 0, wariant P1).

## 2.4. Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że TAL będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2025 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [22] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii.

Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [7], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Przyjęcie 2-letniego horyzontu czasowego jest uzasadnione

nawet zakładając przedłużenie decyzji refundacyjnej na kolejny okres. Częste zmiany w kolejnych obwieszczeniach MZ dotyczących wykazu leków refundowanych, zarówno związane ze zmianami kosztów jednostkowych leków, zmianami kryteriów kwalifikujących do leczenia oraz nowo refundowanymi substancjami powodują, że prognozy BIA prowadzone w dłuższym horyzoncie czasowym charakteryzują się wysoką niepewnością. Pod uwagę należy również wziąć fakt, iż przedłużenie decyzji refundacyjnej każdorazowo związane jest z negocjacjami cenowymi, których wynik nie jest na aktualnym etapie przewidywalny, co również wpływa na zwiększenie niepewności długoterminowych przewidywań co do wielkości wydatków płatnika publicznego.

Biorąc powyższe pod uwagę, dwuletni horyzont czasowy analizy BIA spełnia minimalne wymagania stawiane analizom HTA.

## 2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie MM, 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.

Do leczenia TAL zgodnie z zapisami projektu programu lekowego kwalifikować się będą pacjenci w wieku 18 lat i powyżej, którzy spełniają łącznie następujące warunki:

- przebyte co najmniej trzy terapie,
- przebyte wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38,
- wystąpienie progresji choroby w trakcie ostatniej terapii,
- stan sprawności ECOG 0-2,
- bezwzględna liczba neutrofilii  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  lub liczba płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$  (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).

Podczas szacowania liczebności populacji docelowej uwzględniono konieczność zastosowania co najmniej trzech linii leczenia oraz stan sprawności ECOG 0-2. Ponadto zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego, aby możliwe było zastosowanie TAL, pacjent musi zastosować schemat leczenia, w skład którego wchodzi następujące klasy leków:

- inhibitor proteasomu (bortezomib/karfilzomib/iksazomib),
- lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid, pomalidomid),
- przeciwciało anti-CD38 (daratumumab, izatuksymab).

Pozostałe kryteria włączenia cechują się wyższym stopniem szczegółowości, w konsekwencji brak jest danych pozwalających na ich uwzględnienie. Niemniej jednak nie wydaje się, aby kryteria te stanowiły istotne zawężenie liczebności populacji, a ich pominięcie stanowi podejście konserwatywne.

Ponadto kryteria te w sposób pośredni są uwzględnione przy określeniu udziałów TAL i alternatywnych opcji (rozdz. 2.6).

W celu oszacowania liczebności populacji pacjentów w Polsce spełniających powyższe kryteria przeprowadzono przeszukanie polskich źródeł danych dotyczących MM. Przeszukano strony internetowe AOTMiT [23], NFZ (Zdrowe dane) [24] oraz Statystyki NFZ [5]. Dodatkowo wykonano niesystematyczne przeszukanie sieci Internet.

W analizie uwzględniono następujące źródła danych do wyznaczenia liczby pacjentów z MM kwalifikujących się do leczenia TAL:

- dane pochodzące ze Statystyk NFZ [5] dotyczące liczby pacjentów w PL B.54 leczonych DARA,
- dane NFZ przedstawione w raporcie *Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego* [10] dotyczące schematów chemioterapii wykorzystywanych jako pierwszy schemat leczenia rozpoznanych pacjentów,
- analizę wpływu na budżet dla leku Darzalex® (BIA Darzalex 2021 [9]),
- badanie CASTOR dla DARA w schemacie DVd [25],
- badania z rzeczywistej praktyki klinicznej dla MM [11–17].

Do stycznia 2023 roku jedynym finansowanym przeciwciałem anti-CD38 w terapii nawrotowego i/lub opornego MM był daratumumab (DARA) stosowany w schemacie DVd. Do leczenia wyżej wymienionym schematem kwalifikowani byli pacjenci z nawrotowym i/lub opornym MM, u których:

- zastosowano jedną linię leczenia obejmującą BOR oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie BOR zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystąpienia polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego  $\geq 2$  stopnia lub
- zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące BOR i LEN.

Sytuacja refundacyjna w MM zmieniła się od 1 stycznia 2023 roku, od kiedy zaczął obowiązywać zmodyfikowany program leczenia tej jednostki chorobowej i sukcesywnie wprowadzano w nim kolejne zmiany. Zmiany wprowadzone w 2023 roku dotyczą poszerzenia wskazań refundacyjnych dla obecnie dostępnych terapii oraz dodania do programu nowych schematów, tj.:

- objęcie refundacją schematu DVTd (daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametazon) w 1. linii leczenia pacjentów kwalifikujących się do ASCT,
- poszerzenie wskazania dla schematu DVd oraz objęcie refundacją schematu DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) w 2.-4. linii leczenia,
- objęcie refundacją schematu EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) w 3. i kolejnych liniach leczenia,
- objęcie refundacją schematu IsaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) w 3. i kolejnych liniach leczenia.

Punktem wyjścia oszacowania liczebności populacji było określenie liczby pacjentów leczonych i przerywających leczenie z zastosowaniem przeciwciała anti-CD38. Dostępne dane NFZ pozwalające

na szczegółowe przeanalizowanie przepływu pacjentów w zakresie terapii anti-CD38 obejmującą okres do końca 2022 r. (statystyki NFZ), zatem okres przed zmian w programie lekowym, które miały miejsce w 2023 r.

W okresie przed 2023 r. jedynym finansowanym przeciwciałem anti-CD38, jak wspomniano wyżej, był DARA w schemacie DVd. Odnosząc się do ówczesnie obowiązujących kryteriów, zastosowanie przez pacjenta schematu DVd w 3. lub 4. linii leczenia jednoznaczne jest ze spełnieniem kryteriów kwalifikacji do leczenia TAL w zakresie zastosowanych uprzednio terapii, natomiast w przypadku zastosowania schematu DVd w 2. linii, w celu zakwalifikowania się do populacji docelowej dla TAL, pacjenci zobligowani są do zastosowania dodatkowego schematu leczenia, aby spełnić kryterium zastosowania co najmniej trzech linii leczenia. Wszyscy pacjenci stosujący wówczas schemat DVd w 2. linii musieli w 1. linii zastosować BOR, zatem w celu spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia TAL konieczne jest dodatkowo zastosowanie leku immunomodulującego. Część pacjentów stosuje w 1. linii schematy z talidomidem (TLD) lub lenalidomidem (LEN) jako przedstawicielami leków immunomodulujących (IMiD) – wówczas kryterium zastosowania leczenia immunomodulującego jest spełnione i w celu spełnienia kryteriów kwalifikacji do TAL wystarczy zastosowanie dowolnego schematu w 3. linii leczenia. Jednocześnie istnieje grupa pacjentów, którzy zastosowali schemat DVd w 2. linii leczenia, u których schemat leczenia 1. linii nie obejmował IMiD. Pacjenci ci po zastosowaniu schematu DVd w 2. linii muszą zostać przeleczeni dodatkowo schematem zawierającym lek immunomodulujący i następnie, w przypadku spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do programu, mogą zostać włączeni do leczenia TAL.

W świetle powyższych spostrzeżeń punktem wyjścia do oszacowania liczebności populacji była liczba pacjentów leczonych schematem DVd w programie B.54 określona w oparciu o dane do 2022 r. Następnie niezbędne było przeanalizowanie przepływu pacjentów na kolejne linie po przerwaniu leczenia DARA. W zakresie stosowania IMiD w 1. linii leczenia, w rozważanej ścieżce pacjentów uwzględniono jedynie stosowanie TLD, pominięto natomiast stosowanie LEN na tym etapie leczenia – biorąc pod uwagę, że analizowane dane historyczne dot. terapii DARA obejmują okres do końca 2022 r., a LEN w 1. linii leczenia dostępny jest od marca 2022 r., ewentualna liczba pacjentów stosujących LEN w 1. linii terapii, a następnie stosujących DARA w 2. linii i przerywających tę terapię w 2022 r. jest niewielka (ze względu na krótkie okienko czasowe wynoszące 10 miesięcy mało prawdopodobne jest przejście w takim okresie przez 2 linie leczenia obejmujące zarówno LEN, jak i DARA). W związku z powyższym oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w następujących krokach:

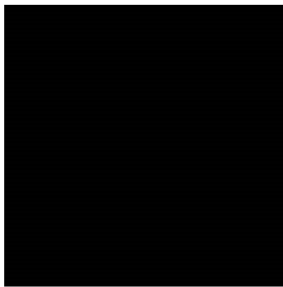
1. Oszacowano prognozowaną liczbę pacjentów przerywających leczenie DARA w latach 2023-2026.
2. Pacjentów przerywających leczenie DARA i potencjalnie kwalifikujących się do leczenia TAL podzielono na 4 grupy:
  - a. pacjenci stosujący schemat DVd w 2. linii, u których wcześniej zastosowano TLD w 1. linii,
  - b. pacjenci stosujący schemat DVd w 2. linii, u których wcześniej nie zastosowano TLD w 1. linii,
  - c. pacjenci stosujący schemat DVd w 3. linii,
  - d. pacjenci stosujący schemat DVd w 4. linii.

3. Określono odsetki pacjentów leczonych schematem DVd według linii leczenia.
4. Określono odsetek osób żyjących wśród przerywających leczenie DVd.
5. Określono prawdopodobieństwo kontynuowania leczenia w kolejnej linii po przerwaniu leczenia DVd.
6. Określono odsetki pacjentów przechodzących do kolejnych linii leczenia.
7. Określono odsetek pacjentów ze stanem sprawności w skali ECOG 0-2.

Poniżej w sposób graficzny przedstawiono podział pacjentów na opisane wyżej grupy w celu zobrazowania ścieżek ich przepływu i miejsca potencjalnego włączenia do leczenia TAL.

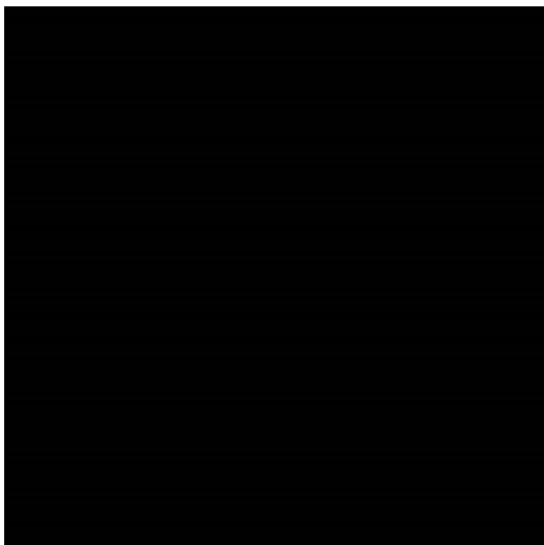
**Rysunek 1.**

**Grupa pacjentów stosujących schemat DVd w 2. linii, u których wcześniej zastosowano TLD**



**Rysunek 2.**

**Grupa pacjentów stosujących schemat DVd w 2. linii, u których wcześniej nie zastosowano TLD**



**Rysunek 3.**  
**Grupa pacjentów stosująca schemat DVd w 3. lub 4. linii**



Jak wspomniano, od 1 stycznia 2023 r. nastąpiły zmiany w refundacji terapii w MM, których nie uwzględniają powyższe rozważania. Ze względu na fakt, iż modyfikacje sytuacji refundacyjnej obejmują wiele czynników, nie sposób w sposób wiarygodny przewidzieć, w jaki sposób poszczególne zmiany wpłyną na oszacowaną liczebność populacji docelowej. W konsekwencji zmianę liczebności populacji docelowej spowodowaną zmianą sytuacji refundacyjnej (mowa tu o zmianach, które miały miejsce w 2023 r.) określono w oparciu o wartość procentową odniesioną do wartości wyznaczonych na podstawie lat wcześniejszych (do 2022 roku włącznie), przy uwzględnieniu procentowej zmiany określonej na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii.

Ponadto, od 1 stycznia 2024 roku objęto refundacją schemat DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) w 1. linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do ASCT. Zmiana ta nie została uwzględniona w oszacowaniu liczebności populacji. Niemniej jednak należy się spodziewać, że liczba pacjentów, którzy zostaną włączeni do terapii DRd w ramach 1. linii, a następnie przejdą dwie kolejne linie leczenia i potencjalnie będą mogli się zakwalifikować do populacji docelowej (tj. będą rozpoczynać terapię w ramach co najmniej 4. linii) w latach 2025-26 będzie minimalna, ze względu na wysoką skuteczność schematu DRd. W konsekwencji brak uwzględnienia objęcia refundacją schematu DRd w 1. linii nie wpływa na liczebność populacji docelowej w analizowanym horyzoncie czasowym.

W kolejnych rozdziałach opisano etapy oszacowania liczebności populacji docelowej.

## 2.5.1. Liczba pacjentów przerywających leczenie DARA

### 2.5.1.1. ŚREDNI MIESIĘCZNY ODSETEK PACJENTÓW PRZERYWAJĄCYCH LECZENIA DARA

Na podstawie danych historycznych pochodzących ze Statystyk NFZ dotyczących skumulowanej liczby pacjentów przyjmujących DARA w ramach programu lekowego B.54 w odpowiednich przedziałach czasowych w okresie od 07.2019 do 12.2022 oraz na podstawie liczby pacjentów w PL









aktualny okres, dla którego dostępne są dane). Zgodnie z tymi danymi, średnio w miesiącu leczenie DARA rozpoczyna [REDACTED].

[REDACTED]

Tabela 9.  
Średniomiesięczna liczba nowych pacjentów stosujących DARA

Wariant	Liczba pacjentów
Analiza podstawowa	■
Wariant minimalny (A1)	■
Wariant maksymalny (A2)	■

### 2.5.1.3. PACJENCI PRZERYWAJĄCY LECZENIE DARA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 10.  
Średnia miesięczna liczba przerywających leczenie DARA w latach 2025-2026

Parametr	2025	2026
Styczeń	■	■
Luty	■	■
Marzec	■	■
Kwiecień	■	■
Maj	■	■
Czerwiec	■	■
Lipiec	■	■
Sierpień	■	■
Wrzesień	■	■
Październik	■	■
Listopad	■	■
Grudzień	■	■

Tabela 11.  
Liczba przerywających leczenie DARA w latach 2025-2026

Parametr	2025	2026
Liczba przerywających leczenie DARA	■	■

## 2.5.2. Podział pacjentów względem linii leczenia

W kolejnym kroku wyznaczono stosowne odsetki pozwalające na podzielenie populacji pacjentów przerywających leczenie DVd względem linii leczenia, w której zastosowano ten schemat oraz względem spełnienia kryterium stosowania leczenia immunomodulującego przed schematem DVd.

### 2.5.2.1. PACJENCI STOSUJĄCY SCHEMAT DVD W 2. LINII

Leczenie DARA (w schemacie DVd) w 2. linii możliwe jest wśród pacjentów, u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą BOR oraz przeszczepienie komórek macierzystych. W terapii MM stosuje się zróżnicowane schematy chemioterapii zawierające BOR, wśród nich schemat z TLD (lek immunomodulujący, schemat VTd – BOR + TLD + deksametazon). Zastosowanie schematu VTd w 1. linii, a następnie schematu DVd w 2. linii jednoznaczne jest ze spełnieniem części kryteriów

włączenia do leczenia TAL (dot. leczenia trzema klasami leków). Jeżeli jednak u pacjenta nie zastosuje się schematu chemioterapii zawierającej TLD w ramach pierwszej linii leczenia, to w celu spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia TAL niezbędne jest zastosowanie dodatkowego schematu zawierającego lek immunomodulujący w jednej z kolejnych linii leczenia. W związku z powyższym niezbędne było wyznaczenie następujących odsetków:

- odsetek pacjentów stosujących schemat DVd w 2. linii leczenia wśród wszystkich pacjentów leczonych DVd,
- odsetek pacjentów, u których w pierwszej linii zastosowano chemioterapię zawierającą TLD wśród pacjentów stosujących w pierwszej linii BOR.

[Redacted Table]

[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]

W następnej kolejności określono, jaki odsetek spośród pacjentów stosujących schemat DVd w 2. linii wcześniej stosował TLD. W tym celu wykorzystano raport *Szpiczak plazmocytoowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego*, na podstawie którego oszacowano udział schematu chemioterapii zawierającej TLD wśród wszystkich schematów z BOR wykorzystywanych jako pierwszy

schemat leczenia (zastosowanie schematu z BOR w pierwszej linii jest jednym z kryteriów kwalifikacji do leczenia DVd w 2. linii). Liczbę pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14). Następnie wybrano tylko te schematy chemioterapii, które zawierają BOR (pogrubiona czcionka) i przeskalowano odsetki im odpowiadające (Tabela 15). W przypadku części pacjentów zastosowano schematy sklasyfikowane jako „pozostałe”, a zatem mogły one zawierać również BOR i/lub TLD. Niemniej jednak ze względu na brak możliwości określenia szczegółowo składu tych schematów, zostały one pominięte w obliczeniach.

**Tabela 14.**  
Schematy chemioterapii wykorzystywane jako pierwszy schemat leczenia pacjentów z MM – raport NFZ

Schemat	Liczba pacjentów (łącznie), dla których dany schemat był pierwszym schematem leczenia
<b>VTd</b>	<b>435 (28%)</b>
<b>VCd</b>	<b>252 (16%)</b>
CTd	200 (13%)
MPV	173 (11%)
<b>Vd</b>	<b>165 (11%)</b>
MPT	93 (6%)
<b>Pozostałe</b>	<b>210 (14%)</b>

VTd – BOR, TLD, deksametazon, VCd – BOR, cyklofosfamid, deksametazon, CTd – cyklofosfamid, TLD, deksametazon, MPV – BOR, melfalan, prednisolon, Vd – BOR, deksametazon, MPT – melfalan, TLD, prednisolon

**Tabela 15.**  
Schematy chemioterapii zawierające BOR wykorzystywane jako pierwszy schemat leczenia pacjentów z MM

Schemat	Odsetek schematów chemioterapii zawierającej BOR	
	Wartości z raportu	Wartości przeskalowane
<b>VTd</b>	<b>28%</b>	<b>42%</b>
<b>VCd</b>	16%	24%
MPV	11%	17%
<b>Vd</b>	11%	17%
<b>Łącznie</b>	<b>66%</b>	<b>100%</b>

Zgodnie z powyższymi danymi określono udział pacjentów, u których zastosowanym schematem chemioterapii był VTd, zawierający BOR i TLD. Odsetek dla tej grupy pacjentów wyniósł 42%. Z kolei odsetek pacjentów, u których nie zastosowano schematu VTd, wyniósł 58% (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
Udział schematu chemioterapii zawierającego BOR i TLD

Parametr	Wartość
<b>Udział schematu VTd</b>	<b>42%</b>
<b>Udział pozostałych schematów z BOR</b>	<b>58%</b>



Parametr	Odsetek	Liczba pacjentów	
		2025	2026
Pacjenci po DVd w 4. linii	■	■	■

Przyjęte odsetki wyznaczające podział populacji pacjentów przerywających leczenie DARA względem linii leczenia odnoszą się do liczby pacjentów leczonych DVd, nie zaś do liczby przerywających leczenie tym schematem. Biorąc pod uwagę, że czas trwania leczenia schematem DVd w ramach 3-4. linii jest krótszy niż w ramach 2. linii [25], faktyczne odsetki odnoszące się do liczby przerywających terapię mogą być nieco inne (wyższy udział 3. i 4. linii w stosunku do 2. linii). Niemniej jednak brak jest danych pozwalających na określenie podziału pacjentów w odniesieniu do liczby pacjentów przerywających leczenie.

### 2.5.3. Przepływ pacjentów na kolejne linie leczenia

Jak wskazano we wprowadzeniu, w niniejszej analizie wyodrębniono 4 grupy pacjentów:

- pacjenci stosujący schemat DVd w 2. linii, u których wcześniej zastosowano TLD w 1. linii,
- pacjenci stosujący schemat DVd w 2. linii, u których wcześniej nie zastosowano TLD w 1. linii,
- pacjenci stosujący schemat DVd w 3. linii,
- pacjenci stosujący schemat DVd w 4. linii.

Zgodnie z powyższym podziałem kolejnym krokiem jest analiza przepływu pacjentów na kolejne linie leczenia po przerwaniu leczenia DARA. W związku z tym, niezbędne było określenie parametrów potrzebnych do oszacowania liczby pacjentów przechodzących na kolejne linie leczenia. Wśród tych parametrów wyróżniono:

- odsetek pacjentów, u których powodem przerwania leczenia DVd jest zgon – dane pozyskano z badania randomizowanego dla DARA w schemacie DVd – CASTOR,
- prawdopodobieństwo kontynuowania leczenia w kolejnej linii po przerwaniu leczenia schematem DVd – dane z badania CASTOR,
- prawdopodobieństwo kontynuowania leczenia w kolejnych liniach – dane zagraniczne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej,
- odsetki pacjentów stosujących schemat leczenia zawierający LEN (Rd lub KRd) po zastosowaniu DVd w 2. linii leczenia – opinie ekspertów przedstawione w analizie BIA Darzalex 2021.

#### 2.5.3.1. ODSETEK PACJENTÓW, U KTÓRYCH POWODEM PRZERWANIA LECZENIA DVd JEST ZGON







W publikacji Hájek 2018 przedstawiono wyniki analizy dokumentacji medycznej 2446 czeskich pacjentów leczonych z powodu MM. Analizowane dane pochodzą z rejestru RMG (ang. *Registry of Monoclonal Gammopathies*) gromadzącego długookresowe dane dotyczące pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, który jest jednym z największych rejestrów tego typu w Europie. W ramach omawianej publikacji przedstawiono wyniki dotyczące dorosłych pacjentów zdiagnozowanych między majem 2007 roku a czerwcem 2014 roku. Informacje dotyczące charakterystyki pacjentów i choroby, zastosowanego leczenia, jego wyników i występowania zdarzeń niepożądanych zbierano od momentu diagnozy do śmierci, utraty z obserwacji w badaniu lub do czerwca 2015 roku (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).

Celem publikacji Bruno 2020 było zaprezentowanie wyników retrospektywnej dwu-etapowej analizy bazy danych medycznych ION (ang. *International Oncology Network*), która stanowi źródło danych ponad 650 tys. pacjentów raportowanych przez 350 współpracujących świadczeniodawców z USA. W ramach pierwszej fazy badania analizie poddano wyłącznie elektroniczne rekordy pacjentów (ang. *electronic medical record*, EMR). W drugiej fazie badania wyszczególniono subpopulację pacjentów, dla których możliwa była również szczegółowa analiza dokumentacji medycznej. W pierwszej fazie badania z bazy ION EMR wyodrębniono 1601 rekordów dorosłych pacjentów z rozpoznaniem MM, którzy rozpoczęli leczenie 1. linii między 1 stycznia 2011 a 31 maja 2017 i otrzymali co najmniej 2 linie leczenia. Następnie w drugiej fazie badania spośród wspomnianych 1601 pacjentów przeanalizowano szczegółowo ścieżki leczenia 456 z nich. Spośród 456 pacjentów, którzy otrzymali 2. linię leczenia 40% rozpoczęło 3. linię, wśród nich u 41% zastosowano 4. linię leczenia, zaś 5. i 6. linię otrzymało odpowiednio 39% oraz 45% pacjentów.

W publikacji Touzeau 2021 opisano retrospektywne obserwacyjne badanie kohortowe, w którym wykorzystano dane z francuskiej bazy danych SNDS (*Système National des Données de Santé*), zawierającej dane dotyczące ponad 65 milionów osób (w tym 50 milionów osób dorosłych), od urodzenia do śmierci. Zdecydowaną większość stanowią Francuzi. Baza danych SNDS posiada kilka baz tematycznych, a jedną z nich jest baza PMSI (*French National Hospital Informatics database*), która obejmuje dane pacjentów hospitalizowanych, takie jak informacje medyczne, powiązane diagnozy czy wykonane procedury medyczne. Do badania włączono dorosłych pacjentów  $\geq 18$  lat z rozpoznaniem MM, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia MM (bortezomib, karflizomib, daratumumab, iksazomib, lenalidomid lub pomalidomid) w latach 2014-2018. Pacjenci, u których raportowano leczenie drugiej linii (zdefiniowanej jako co najmniej jedna wcześniejsza linia leczenia, nieokreślona lub obejmująca dowolny lek) zostali uznani za chorych z opornym/nawrotowym MM. Pomiędzy rokiem 2014 a 2018, zidentyfikowano i włączono do badanej kohorty 12 987 takich pacjentów.

Badanie Benda 2023 jest retrospektywną analizą danych pacjentów z austriackiego rejestru *Austrian Myeloma Registry*, którzy otrzymali jakiegokolwiek leczenie dedykowane MM w okresie od stycznia 2009 r. do sierpnia 2021 r. Do badania włączono 571 takich pacjentów.

W publikacji McCurdy 2023 opisano retrospektywne obserwacyjne badanie, w którym wykorzystano dane z bazy CMRG-DB, zbierającej informacje o ponad 8600 pacjentach z MM z 16 kanadyjskich instytucji. Do badania zostali włączeni dorośli pacjenci z nowozdiagnozowanym MM, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia pomiędzy styczniem 2010 a grudniem 2020 roku.

W poniższej tabeli zestawiono odsetki pacjentów przechodzących do kolejnych linii leczenia w poszczególnych badaniach.

Tabela 22.  
Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podstawie zagranicznych rejestrów

[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]

a) W oszacowaniu średniego odsetka przechodzenia z 4. na 5. linię leczenia nie uwzględniono danych z publikacji Yong 2016 ze względu na wartość znacznie odstającą od danych z innych publikacji  
b) W oszacowaniu średniego odsetka przechodzenia z 3. na 4. linię leczenia nie uwzględniono danych z publikacji Touzeau 2021 ze względu na wartość znacznie odstającą od danych z innych publikacji

Analogiczne podejście zastosowano w analizie BIA Darzalex® 2021, w której otrzymane odsetki dla 1.-4. linii zostały zwalidowane oraz zaakceptowane przez ekspertów klinicznych.

**2.5.3.4. ODSETKI PACJENTÓW STOSUJĄCYCH SCHEMAT LECZENIA ZAWIERAJĄCY LEN PO ZASTOSOWANIU DVD W 2. LINII LECZENIA**

Odsetek pacjentów po zastosowaniu w DVd w 2. linii, u których zastosowano schemat leczenia zawierający LEN w ramach 3. linii leczenia oszacowano na podstawie opinii ekspertów przedstawionej w analizie BIA Darzalex® 2021 ocenianej przez AOTMiT [9]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

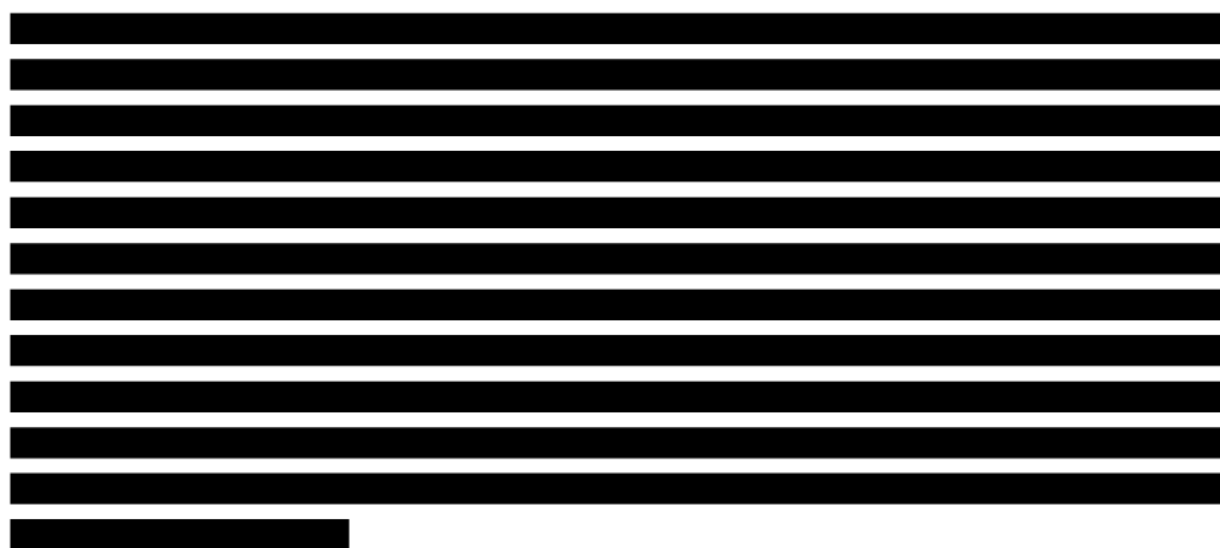
[REDACTED]

[REDACTED] Uśrednione udziały wymienionych schematów przedstawiono w tabeli poniżej (udziały dotyczą subpopulacji ASCT, jako że DVd w 2. linii może być stosowany jedynie w tej grupie pacjentów).

**Tabela 23.**  
**Udział poszczególnych schematów stosowanych w 3. linii leczenia MM w subpopulacji ASCT**

Schemat leczenia	Wartość
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

Wskazane powyżej udziały dotyczyły ogółu pacjentów leczonych w 3. linii w subpopulacji ASCT. Należy mieć na uwadze, że w podgrupie pacjentów, która zastosowała DVd w 2. linii (tj. subpopulacji będącej przedmiotem niniejszych rozważań) udziały leków stosowanych w kolejnej linii leczenia mogą się różnić od udziałów w populacji ogólnej. Brak jest jednak innych danych pozwalających na określenie tych wartości.



**Tabela 24.**  
**Udział schematów zawierających LEN stosowanych w 3. linii leczenia MM po DVd w 2. linii**

Schemat leczenia	Wartość wskazana przez ekspertów	Przeskalowana wartość
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■



[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
<b>[REDACTED]</b>				

[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]			
<b>[REDACTED]</b>				

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





Publikacja Despiegel 2018 to badanie obserwacyjne wieloośrodkowe, które obejmowało pacjentów w wieku 18 lat i powyżej z objawowym MM. Badanie miało na celu ocenę jakości życia zależnej od zdrowia za pomocą kwestionariusza *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30). Do badania włączono 445 pacjentów, z czego 402 (90%) wypełniło kwestionariusz. Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu wskazuje, że 20% pacjentów, tj. 88 osób stosowało 4. lub późniejszą linię leczenia. Spośród tych pacjentów 88,6% osób miało status ECOG 0-2.

Publikacja Engelhard 2020 to badanie obserwacyjne wieloośrodkowe, które obejmowało pacjentów otrzymujących od jednej do powyżej czterech linii leczenia MM. W badaniu tym oceniano jakość życia zależną od zdrowia pacjentów. W badaniu wzięło udział 490 pacjentów z 40 ośrodków. Wśród pacjentów na 4. lub wyższej linii leczenia, odsetek osób ze statusem sprawności ECOG 0-2 wyniósł 92,8%.

W poniższej tabeli zestawiono dane raportowane w odnalezionych publikacjach.

**Tabela 31.**  
Stan sprawności ECOG 0-2 - dane odnalezione w badaniach

Parametr	Stan sprawności ECOG 0-2	Liczba pacjentów w liniach 4+
Hajek 2018	95,6%	136
Despiegel 2018	88,6%	88
Englhard 2020	92,8%	97

Wykorzystując zidentyfikowane dane obliczono średni ważony odsetek pacjentów ze statusem ECOG 0-2. Otrzymaną wartość przedstawiono w tabeli poniżej i wykorzystano w ramach analizy.

**Tabela 32.**  
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-2

Parametr	Średnia ważona
Stan sprawności ECOG 0-2	92,8%

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 2.5.7. Wzrost liczebności populacji docelowej wynikający ze zmian w programie lekowym B.54

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. [28] program lekowy B.54 został zmieniony tj. poszerzono wskazania refundacyjne dla obecnie dostępnych terapii oraz dodano do programu nowe schematy:

- objęto refundacją schemat DVTd (daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametazon) w 1. linii leczenia pacjentów kwalifikujących się do ASCT,
- poszerzono wskazanie dla schematu DVd oraz objęto refundacją schemat DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) w 2.-4. linii leczenia,
- objęto refundacją schemat EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) w 3. i kolejnych liniach leczenia.

Ponadto zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. [29] refundacją objęto schemat IsaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) w 3. i kolejnych liniach leczenia.

Oszacowania populacji docelowej opierają się na liczbie pacjentów przerywających leczenie DARA jako jedyne refundowanego do końca roku 2022 leku anty-CD38. Zmiany wprowadzone w PL B.54 w 2023 r., przede wszystkim szerszy dostęp do leczenia anty-CD38 (poszerzenie wskazania dla schematu DVd oraz objęcie refundacją schemat DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) w 2.-4. linii leczenia, objęcie refundacją schemat DVTd w 1. linii leczenia pacjentów kwalifikujących się do ASCT i objęcie refundacją schematu IsaPd, wpłyną na wzrost liczebności pacjentów spełniających kryteria do leczenia TAL. W ramach badania eksperckiego zapytano o procentowy wzrost liczby pacjentów kwalifikujących się do TAL. Szczegółowe wyniki zestawiono w rozdz. A.3.



Tabela 36.  
 Udziały leków w populacji docelowej – analiza podstawowa

Schemat leczenia	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

[Redacted text block]

Tabela 37.  
 Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych stosowanych w ramach ST w scenariuszu istniejącym – analiza wrażliwości

Schemat leczenia	Analiza wrażliwości	
	Scenariusz B1	Scenariusz B2
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

[Redacted text block]



W analizie uwzględniono proponowane przez Zamawiającego zasady umowy podziału ryzyka

## 2.8.2. Koszty ST

Koszty ST przyjęto zgodnie z oszacowaniem przeprowadzonym w analizie ekonomicznej [20]. Dawkowanie leków wchodzących w skład ST różni się w poszczególnych tygodniach w różnych schematach, co wpływa na zróżnicowanie średniego kosztu ST w kolejnych tygodniach. Na potrzeby niniejszej analizy koszty ST w poszczególnych cyklach zaczerpnięto wprost z modelu ekonomicznego, gdzie podczas ich wyliczania uwzględniono dawkowanie oraz udziały poszczególnych substancji.

W poniższej tabeli przedstawiono jednostkowe koszty leków wchodzących w skład ST (Tabela 40). Uśrednione koszty ST w poszczególnych cyklach dostępne są w pliku obliczeniowym.

**Tabela 40.**  
Jednostkowe koszty substancji stosowanych w ramach schematów ST uwzględnione w analizie

Substancja	Jednostka	Koszt za jednostkę	
		NFZ	NFZ+pacjent
KAR	1 mg	46,21 zł	46,21 zł
BEND	1 mg	1,358 zł	1,358 zł
PRED	1 mg	0,078 zł	0,101 zł

Substancja	Jednostka	Koszt za jednostkę	
		NFZ	NFZ+pacjent
POM	Kapsułka	755,90 zł	755,90 zł
DEX	1 mg	0,695 zł	0,807 zł
BOR	1 mg	25,609 zł	25,609 zł
LEN	1 mg	0,391 zł	0,391 zł
IKS	1 mg	881,05 zł	881,05 zł
Elo	1 mg	8,40 zł	8,40 zł
Isa	1 mg	14,84 zł	14,84 zł
DARA – forma dożylna	1 mg	10,91 zł	10,91 zł
DARA – forma podskórna	1 mg	6,77 zł	6,77 zł

Sposób podania leków wchodzących w skład ST różni się w zależności od stosowanej substancji. W konsekwencji koszty podania są, podobnie jak koszty leków, zróżnicowane w kolejnych cyklach. W związku z powyższym koszty podania ST uwzględniono w obliczeniach, analogicznie jak koszty leków wchodzących w skład ST, poprzez wykorzystanie obliczonych kosztów podania w kolejnych cyklach z modelu ekonomicznego.

### 2.8.3. Pozostałe kategorie kosztowe

Poza wymienionymi wyżej kosztami, w analizie uwzględniono pozostałe koszty związane z leczeniem z zastosowaniem TAL oraz ST ujęte w analizie ekonomicznej.

Zgodnie z podejściem z analizy ekonomicznej poza kosztem leków w analizie uwzględniono następujące koszty:

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

Dodatkowo, zgodnie z podejściem w analizie ekonomicznej uwzględniono również koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis oszacowania kosztów jednostkowych i zużycia zasobów u pacjentów poddanych terapii TAL oraz ST w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono w dokumencie źródłowym [20].

Na potrzeby obliczeń wyznaczono koszty związane z leczeniem jednego pacjenta w kolejnych cyklach (tygodniowych) w okresie 2 lat, odpowiednio dla TAL i ST (z uwzględnieniem odsetków pacjentów w poszczególnych stanach, por. rozdz. 2.7). W celu oszacowania wydatków poniesionych na leczenie pacjentów z populacji docelowej w poszczególnych latach odpowiednie koszty dla pojedynczego pacjenta zostały przemnożone przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem uwzględnionych interwencji. W celu oszacowania wydatków płatnika w danym roku analizy skumulowano wydatki w tym roku u wszystkich leczonych pacjentów.

W poniższej tabeli zestawione zostały pozostałe koszty wykorzystane w obliczeniach.

**Tabela 41.**  
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Kategoria	Wariant	Koszt z perspektywy	
		NFZ	NFZ + pacjent
Podanie TAL	Analiza podstawowa	163,59 zł (koszt na podanie)	
Premedykacja TAL	Analiza podstawowa	11,12 zł (na cykl)	14,69 zł (na cykl)
Monitorowanie pacjenta w trakcie leczenia TAL	Analiza podstawowa pierwszy rok terapii	75,07 zł (koszt na cykl)	
	Analiza podstawowa drugi rok terapii	22,26 zł (koszt na cykl)	
Leczenie AEs – TAL	Analiza podstawowa	[redacted]	
Monitorowanie przed progresją – ST	Analiza podstawowa pierwszy rok terapii	[redacted]	
	Analiza podstawowa drugi rok terapii	[redacted]	
Leczenie AEs – ST	Analiza podstawowa	[redacted]	
Monitorowanie po progresji choroby	Analiza podstawowa	451,20 zł (na cykl)	460,78 zł (na cykl)
Kolejna linia leczenia	Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
Opieka terminalna	Analiza podstawowa	10 476,26 zł (koszt jednorazowy)	

Cykl w modelu ma długość 1 tydzień

## 2.9. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
  - wariant A: prognoza liczebności populacji docelowej,
- parametry dotyczące udziałów leków:

- wariant B: skład ST – udziały poszczególnych schematów,
- wariant C: rozpowszechnienie terapii TAL,
- wariant D: udział schematów dawkowania TAL,
- parametry analizy
  - wariant P: perspektywa analizy.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozdz. 0).



### 3. Wyniki analizy

#### 3.1. Populacja docelowa

[Redacted text]

Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej rozpoczynającej leczenie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 42.  
Liczebność populacji docelowej w latach 2025-2026

Liczba pacjentów	2025	2026
<b>Scenariusz istniejący</b>		
TAL	■	■
ST	■	■
Razem	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>		
TAL	■	■
ST	■	■
Razem	■	■

#### 3.2. Scenariusz istniejący

[Redacted text]





### 3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej oprócz informacji o rozpoczynającej leczenie populacji przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet, z uwzględnieniem RSS.

Tabela 46.  
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa

Liczba pacjentów	2025	2026
<b>Liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie TAL</b>		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
<b>Liczebność populacji docelowej</b>		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■

Tabela 47.  
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – wydatki płatnika publicznego – z RSS

Liczba pacjentów	2025	2026
<b>Z uwzględnieniem RSS</b>		
Scenariusz istniejący	■	■
■	■	■
■	■	■

Wyniki analizy wpływu na budżet, bez uwzględnienia RSS przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1).

## 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

### 4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie terapii TAL będzie odbywać się w ramach proponowanego programu lekowego na zasadach analogicznych do aktualnie funkcjonującego programu leczenia szpiczaka mnogiego. Takie rozwiązanie legislacyjne nie wydaje się mieć istotnego wpływu na organizację świadczeń zdrowotnych na poziomie świadczeniodawców.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku refundacji ze środków publicznych TAL w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię szpiczaka mnogiego. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie szpiczaka mnogiego będą w stanie prowadzić również terapię TAL.

Podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych TAL nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie

### 4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu TAL zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie TAL zgodnie z wnioskowanymi wskazaniem.

**Tabela 48.**  
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu TAL ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniano podgrup pacjentów.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup.

<b>Analiza aspektów etycznych i społecznych</b>	
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	
<b>Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii</b>	Finasowanie technologii w ramach programu lekowego (zgodnie z ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku) pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
<b>Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych</b>	W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia.
<b>Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia</b>	
<b>Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi</b>	Finasowanie technologii jest zgodnie z obowiązującym prawem.
<b>Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka</b>	Zbliżony do alternatywnych technologii.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
<b>Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej</b>	Zbliżony do obecnie stosowanych terapii.
<b>Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych</b>	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie, zbliżone do alternatywnych technologii i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych.
<b>Możliwość stygmatyzacji chorych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii.
<b>Możliwość wywoływania lęku</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii.
<b>Możliwość powodowania dylematów moralnych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii.
<b>Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii.
<b>Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii.
<b>Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii.
<b>Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii.
<b>Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii.

## 5. Podsumowanie

### POPULACJA

[Redacted text block]

### SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY

[Redacted text block]

### SCENARIUSZ NOWY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### WYDATKI INKREMENTALNE

[Redacted text block]

## 6. Wnioski

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania talkwetamabu (Talvey®) ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów w populacji docelowej. Związane jest to z faktem, że przejęte zostaną udziały tańszych terapii. Należy zwrócić uwagę na istotne korzyści zdrowotne, jakie odniosą pacjenci stosujący TAL, tj. istotne wydłużenie czasu przeżycia i czasu bez progresji choroby. Należy zaznaczyć, iż finansowanie preparatu TAL pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów z populacji docelowej, dając im dostęp do wysoce skutecznej terapii MM.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka, zmniejszającej dodatkowe nakłady finansowe związane z refundacją talkwetamabu.



## 7. Ograniczenia

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe zaczerpnięte z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia tych analiz przekładają się również na ograniczenia niniejszej analizy.
- Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów przerywających leczenia DARA. Brak jest danych NFZ pozwalających na precyzyjne określenie pozostałych kryteriów niezbędnych do oszacowania liczby pacjentów spełniających kryteria populacji docelowej, w szczególności nie jest możliwe określenie historii leczenia pacjentów poszczególnymi schematami oraz aktualnej linii leczenia pacjentów z MM w Polsce. W konsekwencji, kolejne kroki oszacowania przeprowadzono wykorzystując najlepsze dostępne dane pochodzące m.in. z wcześniej przeprowadzonych analiz dostępnych na stronie AOTMiT (analiza dla leku Darzalex®), badanie CASTOR dla schematu DVd oraz badania z rzeczywistej praktyki klinicznej dla MM.
- Podział pacjentów przerywających leczenia DARA na linii leczenia, w której zastosowano lek, określono na podstawie opinii ekspertów dot. liczby pacjentów leczonych schematem DVd w poszczególnych liniach (opinie uzyskane na potrzeby analizy BIA Darzalex 2021). Przyjęte wartości nie odnoszą się do liczby pacjentów przerywających leczenia (ale do liczby leczonych) i w związku z tym faktyczny podział na linii wśród przerywających leczenie może się różnić (potencjalnie wyższy udział 3. i 4. linii w stosunku do 2. linii leczenia).
- Liczebność populacji docelowej opiera się na danych NFZ obejmujących okres do 2022 r. Nie obejmują zatem szeregu zmian w programie lekowym B.54, które miały miejsce w latach 2023 i 2024. Brak jest jednak bardziej aktualnych danych pozwalających na przeprowadzenie oszacowania liczebności populacji.
- W sytuacji dynamicznych zmian w refundacji leków stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego w Polsce szacowanie liczebności pacjentów oraz udziałów schematów stosowanych u pacjentów jest obarczone dodatkową niepewnością. W analizie uwzględniono procentowy wzrost liczebności populacji wynikający ze zmian w PL B.54. Przyjęte wartości określono na podstawie opinii ekspertów, co może mieć wpływ na niepewność oszacowania. Liczebność populacji docelowej została przetestowana w ramach analiz wrażliwości.

## 8. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych TAL w leczeniu pacjentów 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, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii, i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Definicja populacji docelowej odnosi się do konieczności zastosowania wcześniej określonych linii leczenia (co najmniej 3 terapie obejmujące inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38). Biorąc pod uwagę, że kryteria włączenia zawarte w projekcie programu lekowego odnoszą się wprost do wcześniejszego leczenia, najbardziej wiarygodnym źródłem danych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji docelowej są dane NFZ dotyczące liczby pacjentów obecnie leczonych poszczególnymi terapiami w programie lekowym B.54. Dostępne dane nie pozwalają jednak na prześledzenie historii leczenia pacjentów i określenie linii leczenia, w której zastosowano poszczególne terapie oraz zastosowane sekwencje leczenia. W konsekwencji jako punkt wyjścia do oszacowania liczebności populacji przyjęto liczby pacjentów leczonych DARA, jedynym przeciwciałem anti-CD38 (a zatem lekiem, który musi zostać zastosowany w celu spełnienia kryteriów włączenia do leczenia TAL) refundowanym przed 2023 r., a więc w okresie, dla którego istnieją dane NFZ pozwalające na przeprowadzenie oszacowania. Jednocześnie kryteria włączenia do leczenia DARA w pewnym stopniu determinują wcześniejszą historię leczenia, w szczególności pacjent leczony DARA w 3. lub 4. linii zastosował uprzednio pozostałe dwie klasy leków wymagane do włączenia do programu dla TAL. W celu określenia liczb pacjentów leczonych w kolejnych liniach leczenia po terapii DARA wykorzystano zagraniczne dane literaturowe dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy zauważyć, że przeniesienie zagranicznych danych dotyczących pacjentów rozpoczynających kolejne linie leczenia obarczone jest niepewnością wynikającą m.in. z różnic w dostępności poszczególnych schematów leczenia między krajami. Niemniej jednak podobne podejście zastosowano w analizie dla DARA ocenianej przez AOTMiT w 2022 r. [9] oraz w analizie dla teklistamabu ocenianej przez AOTMiT w 2023 r. [30], gdzie zostało ono poddane pozytywnej walidacji wśród ekspertów klinicznych.

Schematy stosowane wśród pacjentów z populacji docelowej, a także ich rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym i nowym określono na podstawie opinii ekspertów. W szczególności prognozowane przez ekspertów rozpowszechnienie TAL wyniesie docelowo [REDACTED]

Dynamiczny postęp w leczeniu MM i rejestracja kolejnych leków i schematów leczenia może wpłynąć na liczebność populacji docelowej dla TAL. W szczególności poszerzenie kryteriów refundacyjnych dla

DARA i Isa może skutkować wzrostem liczby pacjentów leczonych z zastosowaniem przeciwciał anti-CD38, co może się przełożyć na zwiększenie liczebności populacji docelowej. Z drugiej strony dostęp do coraz skuteczniejszych opcji terapeutycznych na wcześniejszym etapie leczenia przełoży się najpewniej na wydłużenie czasu leczenia w liniach 1-3 i „opóźnienie” w zakresie momentu spełnienia kryteriów włączenia do leczenia TAL, co będzie skutkowało zmniejszeniem liczebności populacji. Jednocześnie wspomniane czynniki będą miały przełożenie na liczebność populacji w dłuższym okresie jako determinujące przebieg leczenia, zwłaszcza u pacjentów na początkowym etapie leczenia, u których czas progresji do co najmniej 4. linii leczenia jest dłuższy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W oparciu o oszacowaną liczebność populacji docelowej i dane dotyczące przepływu pacjentów oraz kosztów z analizy ekonomicznej oszacowano prognozowane wydatki w populacji docelowej. Leczenie TAL związane jest z wyższymi wydatkami niż ST. Należy zwrócić uwagę na istotne korzyści zdrowotne, jakie odnoszą pacjenci stosujący TAL, tj. istotne wydłużenie czasu przeżycia i czasu bez progresji choroby. Należy zaznaczyć, iż finansowanie preparatu TAL pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów z populacji docelowej, dając im dostęp do wysoce skutecznej terapii MM.

## 9. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Talkwetamab (Talvey) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting 2024.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Tecvayli (teklistamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2024 Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/101/AWA/101\\_AWA\\_OT.423.1.34.2023\\_Tecvayli\\_BIP\\_REOPTR2.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/AWA/101_AWA_OT.423.1.34.2023_Tecvayli_BIP_REOPTR2.pdf).
3. Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać podskórna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem” Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2022 Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/180/AWA/180\\_AWA\\_OT.4231.65.2021\\_Darzalex\\_SC\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/AWA/180_AWA_OT.4231.65.2021_Darzalex_SC_BIP_REOPTR.pdf).
4. 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).
5. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (23.11.2023).
6. Charakterystyka produktu leczniczego Talvey® (talkwetamab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/talvey-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/talvey-epar-product-information_pl.pdf) (8.3.2024).
7. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tekst ujednolicony z późniejszymi zmianami). Dostęp: 2024-02-15.
8. ██████████ Analiza kliniczna. Talkwetamab (Talvey®) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting 2024.
9. Analiza wpływu na budżet. Daratumumab (Darzalex®) skojarzony z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/180/AW/180\\_AW\\_OT.4231.63.2021\\_OT.4231.65.2021\\_AWB\\_Darzalex.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/AW/180_AW_OT.4231.63.2021_OT.4231.65.2021_AWB_Darzalex.pdf).
10. Szpiczak plazmocytowy. Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. NFZ Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/szpiczak-plazmocytowy> (23.11.2023).
11. Coriu D, Dytfeld D, Niepel D, Spicka I, Markuljak I, Mihaylov G, Kolonic SO, Fink L, Toka KS, Björklöf K. (2018) Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in six Central and Eastern European countries. *Polish Archives of Internal Medicine*.
12. Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J, Gregora E, Kessler P, Sýkora M, Fraňková H, Campioni M, DeCosta L, Treur M, Gonzalez-McQuire S, Bouwmeester W. (2018) Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 18(6):e219–e240.
13. Bruno AS, Willson JL, Opalinska JM, Nelson JJ, Lunacsek OE, Stafkey-Mailey DR, Willey JP. (2020) Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Review of Hematology* 13(9):1017–1025.
14. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos M, Raab MS, Schoen P, Cavo M. (2016) Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* 175(2):252–264.
15. Benda MA, Ulmer H, Weger R, Reimann P, Lang T, Pichler P, Winder T, Hartmann B, Strassl I, Krauth MT, Agis H, Sormann S, Podar K, Willenbacher W, Willenbacher E. (2023) Attrition Rates in Multiple Myeloma Treatment under Real World Conditions-An Analysis from the Austrian Myeloma Registry (AMR). *Cancers (Basel)* 15(3):962.
16. Touzeau C, Quignot N, Meng J, Jiang H, Khachatryan A, Singh M, Taieb V, Chauny J-V, Désaméricq G. (2021) Survival and treatment patterns of patients with relapsed or refractory multiple myeloma in France - a cohort study using the French National Healthcare database (SNDS). *Ann Hematol* 100(7):1825–1836.

17. McCurdy A, Mian H, LeBlanc R, Jimenez-Zepeda VH, Su J, Masih-Khan E, Visram A, Louzada M, Song K, White D, Sebag M, Stakiw J, Reiman A, Aslam M, Bergstrom D, i in. (2023) Redefining attrition in multiple myeloma (MM): a Canadian Myeloma Research Group (CMRG) analysis. *Blood Cancer J* 13(1):111.
18. Despiégl N, Touboul C, Flinois A, Saba G, Suzan F, Gonzalez-McQuire S, Bonnetain F. (2019) Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 19(1):e13–e28.
19. Engelhardt M, Ihorst G, Singh M, Rieth A, Saba G, Pellan M, Lebioda A. (2021) Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 21(2):e160–e175.
20. ██████████ Analiza ekonomiczna. Talkwetamab (Talvey®) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting 2024.
21. 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>.
22. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT-1.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf).
23. AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/> (23.11.2023).
24. E-Zdrowie. Zdrowe dane. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane> (23.11.2023).
25. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schecter J, Amin H, Qin X, i in. (2016) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375(8):754–766.
26. 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](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).
27. Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2019 Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/126/AWA/ot.4331.33.2019\\_ninlaro\\_awa\\_bip.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/AWA/ot.4331.33.2019_ninlaro_awa_bip.pdf).
28. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> (5.10.2023).
29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r> (5.10.2023).
30. Analiza wpływu na budżet. Teklistamab (Tecvayli®) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/101/AW/101\\_AW\\_OT.423.1.34.2023\\_Tecvayli\\_BIA.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/AW/101_AW_OT.423.1.34.2023_Tecvayli_BIA.pdf).

# 10. Spis elementów

## 10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczba pacjentów biorących udział w programie lekowym B.54 (dane na podstawie AWA Tecvayli 2024).....	10
Tabela 2.	Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.54 oraz leczonych bortezomibem w ramach katalogu chemioterapii .....	11
Tabela 3.	Liczebność populacji docelowej w 2024 roku .....	12
Tabela 4.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2024 roku (pacjenci rozpoczynający terapię) .....	12
Tabela 5.	Liczebność populacji rejestracyjnej .....	13
Tabela 6.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie .....	14
Tabela 7.	Odsetek pacjentów przerywających leczenie DARA .....	23
Tabela 8.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenia DARA .....	24
Tabela 9.	Średniomiesięczna liczba nowych pacjentów stosujących DARA .....	26
Tabela 10.	Średnia miesięczna liczba przerywających leczenie DARA w latach 2025-2026 .....	27
Tabela 11.	Liczba przerywających leczenie DARA w latach 2025-2026 .....	27
Tabela 12.	Liczba pacjentów leczonych w kolejnych liniach oraz udział schematu DVd.....	28
Tabela 13.	Odsetki pacjentów stosujących DVd w poszczególnych liniach leczenia wśród wszystkich pacjentów leczonych DVd .....	28
Tabela 14.	Schematy chemioterapii wykorzystywane jako pierwszy schemat leczenia pacjentów z MM – raport NFZ.....	29
Tabela 15.	Schematy chemioterapii zawierające BOR wykorzystywane jako pierwszy schemat leczenia pacjentów z MM .....	29
Tabela 16.	Udział schematu chemioterapii zawierającego BOR i TLD.....	29
Tabela 17.	Odsetki pacjentów stosujących DVd w 2. linii z uwzględnieniem stosowania TLD w 1. linii wśród wszystkich pacjentów leczonych DVd.....	30
Tabela 18.	Odsetki pacjentów stosujących DVd w 3. i 4. linii wśród wszystkich pacjentów leczonych DVd .....	30
Tabela 19.	Podział pacjentów względem linii leczenia – wartości przyjęte w analizie .....	30
Tabela 20.	Odsetek żyjących pacjentów po przerwaniu leczenia DVd – wartość przyjęta w analizie .....	32
Tabela 21.	Prawdopodobieństwo kontynuowania leczenia w kolejnej linii po przerwaniu leczenia schematem DVd.....	32
Tabela 22.	Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podstawie zagranicznych rejestrów.....	34
Tabela 23.	Udział poszczególnych schematów stosowanych w 3. linii leczenia MM w subpopulacji ASCT .....	35
Tabela 24.	Udział schematów zawierających LEN stosowanych w 3. linii leczenia MM po DVd w 2. linii.....	35
Tabela 25.	Parametry niezbędne do oszacowania populacji docelowej.....	36
Tabela 26.	Liczebność populacji pacjentów po DVd w 2. linii i TAL w 1. linii leczenia .....	36
Tabela 27.	Liczebność populacji pacjentów po DVd w 2. linii i bez TLD w 1. linii leczenia - podgrupa pacjentów stosujących schemat z LEN w 3. linii leczenia .....	37
Tabela 28.	Liczebność populacji pacjentów po DVd w 2. linii i bez TLD w 1. linii leczenia - podgrupa pacjentów nie stosujących schematu z LEN w 3. linii leczenia.....	38
Tabela 29.	Liczebność populacji pacjentów po DVd w 3. linii leczenia .....	38
Tabela 30.	Liczebność populacji pacjentów po DVd w 4. linii leczenia .....	39
Tabela 31.	Stan sprawności ECOG 0-2 - dane odnalezione w badaniach.....	40

Tabela 32.	Odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-2.....	40
Tabela 33.	Wzrost liczby pacjentów spowodowany napływem pacjentów z Ukrainy .....	41
Tabela 34.	Wzrost liczebności populacji docelowej wynikający ze zmian w PL B.54.....	42
Tabela 35.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej .....	42
Tabela 36.	Udziały leków w populacji docelowej – analiza podstawowa.....	43
Tabela 37.	Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych stosowanych w ramach ST w scenariuszu istniejącym – analiza wrażliwości.....	43
	.....	44
	.....	45
Tabela 40.	Jednostkowe koszty substancji stosowanych w ramach schematów ST uwzględnione w analizie.....	45
Tabela 41.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie.....	47
Tabela 42.	Liczebność populacji docelowej w latach 2025-2026 .....	49
	.....	50
	.....	50
Tabela 45.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, perspektywa NFZ, z RSS.....	51
Tabela 46.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa .....	52
Tabela 47.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – wydatki płatnika publicznego – z RSS .....	52
Tabela 48.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu TAL ze środków publicznych.....	53
Tabela 49.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet.....	65
	.....	67
	.....	68
Tabela 52.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – wydatki płatnika publicznego – bez RSS .....	68
Tabela 53.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości .....	69
Tabela 54.	Wydatki płatnika publicznego – analiza wrażliwości – z uwzględnieniem RSS .....	70
Tabela 55.	Wydatki płatnika publicznego – analiza wrażliwości – bez uwzględnienia RSS .....	71
	.....	72
	.....	72
	.....	73
	.....	74
	.....	74

## 10.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Liczba pacjentów stosujących DARA – prognoza na lata 2023 - 2026.....	26
-----------	---	----

## 10.3. Spis rysunków

Rysunek 1.	Grupa pacjentów stosujących schemat DVd w 2. linii, u których wcześniej zastosowano TLD .....	21
------------	---	----

Rysunek 2. Grupa pacjentów stosujących schemat DVd w 2. linii, u których wcześniej nie zastosowano TLD .....21

Rysunek 3. Grupa pacjentów stosująca schemat DVd w 3. lub 4. linii .....22



# 11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 49.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymagania	Rozdział
<b>§ 2.</b>	
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 leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,</li> </ul>	Rozdz. 1.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• docelowej, wskazanej we wniosku,</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,</li> </ul>	
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.5, 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3 Aneks A.1.2
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4 Aneks A.1.3
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 0
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.4

Wymagania	Rozdział	
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.3, 1.4	
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy	
<b>§ 6.2.</b>		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	
<b>§ 6.3.</b>		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5	
<b>§ 6.4.</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdz. 3
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Aneks A.1
<b>§ 6.5.</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.3	
<b>§ 6.6.</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy	
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w § 1, muszą zawierać:</b>		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 9	
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9	

## Aneks A.

### A.1. Wyniki analizy – bez uwzględnienia RSS

#### A.1.1. Scenariusz istniejący

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym są takie same, jak przedstawione w rozdziale 3.2.

#### A.1.2. Scenariusz nowy – bez uwzględnienia RSS

[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]
[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]

### A.1.3. Wydatki inkrementalne – bez uwzględnienia RSS

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z rozpoczęciem finansowania terapii TAL (realizacją scenariusza nowego) w populacji docelowej analizy bez uwzględnienia zasad proponowanej umowy podziału ryzyka wyniósłby około 25,79 mln zł w roku 2025 oraz około 67,29 mln zł w roku 2026, [REDACTED]

<b>ŁĄCZNIE:</b>	<b>25.79 mln zł</b>	<b>67.29 mln zł</b>
[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]

### A.1.4. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet, z uwzględnieniem RSS.

Tabela 52.  
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – wydatki płatnika publicznego – bez RSS

Liczba pacjentów	2025	2026
<b>Bez uwzględnienia RSS</b>		
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]

Liczba pacjentów	2025	2026
Wydatki inkrementalne	25,79 mln zł	67,29 mln zł

## A.2. Analiza wrażliwości

### A.2.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika publicznego, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 53.  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2025	2026	
Perspektywa analizy	P0	Perspektywa płatnika publicznego		Rozdział 2.3
	P1	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta		
Liczebność populacji docelowej	A0	■	■	Rozdz. 2.5.8
	A1	■	■	
	A2	■	■	
	A3	■	■	
	A4	■	■	
Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ramach ST (na podstawie opinii ekspertów)	B0	Udział każdego ze schematów analizowanych w ramach ST na podstawie opinii ekspertów		Rozdz. 2.6
	B1	■		
	B2	■		
Rozpowszechnienie TAL (liczba pacjentów rozpoczynających leczenie TAL)	C0	■	■	Rozdz. 2.6
	C1	■	■	
	C2	■	■	
Udział schematów dawkowania TAL	D0	■		Rozdział 2.8.1
	D1	■		
	D2	■		

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

## A.2.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 54.  
Wydatki płatnika publicznego – analiza wrażliwości – z uwzględnieniem RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2025	2026	2025	2026
Analiza podstawowa	Wydatki na TAL	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
P1	Wydatki na TAL	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
A1	Wydatki na TAL	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
A2	Wydatki na TAL	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
A3	Wydatki na TAL	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
A4	Wydatki na TAL	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
B1	Wydatki na TAL	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
B2	Wydatki na TAL	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
C1	Wydatki na TAL	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
C2	Wydatki na TAL	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
D1	Wydatki na TAL	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
D2	Wydatki na TAL	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████



[Redacted text block]

### A.3. Badanie ankietowe

[Redacted text block]

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







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