

Analiza Ekonomiczna

Abecma (idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. [REDACTED]

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

,

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 22 stycznia 2025 r.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Problem decyzyjny.....	13
2.1 Populacja	13
2.2 Oceniana interwencja	14
2.3 Komparatory	14
2.4 Efekty zdrowotne.....	16
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Abecma i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	17
4 Metodyka analizy ekonomicznej	20
4.1 Strategia analityczna.....	20
4.2 Technika analityczna.....	21
4.3 Struktura modelu ekonomicznego.....	22
4.4 Perspektywa analizy.....	24
4.5 Horyzont czasowy	24
4.6 Długość cyklu modelu	24
4.7 Dyskontowanie	24
5 Parametry kliniczne modelu (CUA).....	25
5.1 Charakterystyka populacji docelowej	26
5.2 Analiza przeżycia.....	26
5.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS).....	26
5.2.1 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	30
5.3 Czas trwania leczenia (ToT).....	32
5.4 Zdarzenia niepożądane	33
5.5 Użyteczności stanów zdrowia	34
5.5.1 Przegląd systematyczny użyteczności.....	35
5.5.2 Jakość życia pacjentów w badaniu <i>KarMMa-3</i>	42
5.5.3 Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej	42
6 Analiza kosztów	44

6.1	Koszty jednostkowe substancji czynnych.....	45
6.2	Zużycie leków i koszt cyklu leczenia.....	47
6.3	Koszty administracji leczenia.....	50
6.4	Koszty diagnostyki i monitorowania.....	51
6.5	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	52
6.6	Koszty dalszych linii leczenia.....	54
6.7	Koszty opieki końca życia.....	56
7	Walidacja modelu.....	62
7.1.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	62
7.1.2	Walidacja konwergencji.....	62
7.1.3	Walidacja zewnętrzna.....	63
8	Zestawienie parametrów modelu.....	64
8.1	Analiza podstawowa.....	64
8.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	66
8.2.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	66
8.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	68
8.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	69
9	Wyniki analizy ekonomicznej.....	70
9.1	Analiza kosztów użyteczności.....	70
9.1.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	70
9.1.2	Analiza inkrementalna.....	71
9.1.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	72
9.1.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	72
9.2	Wyniki analizy progowej.....	73
10	Wyniki analizy wrażliwości.....	73
10.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	74
10.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA).....	88
11	Ograniczenia analizy.....	91
12	Dyskusja.....	93
13	Wnioski końcowe.....	95
14	Załączniki.....	96
14.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	96
14.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	97

14.2.1	Metodyka	97
14.2.1.1	Cel	97
14.2.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	97
14.2.1.3	Wyszukiwanie danych źródłowych	97
14.2.1.4	Źródła danych wtórnych	98
14.2.1.5	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	98
14.2.2	Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA	102
14.3	Tablice trwania życia	104
	Spis Tabel	106
	Spis Wykresów	109
	Piśmiennictwo	110

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIC	<i>Akaike information criterion</i>
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
BSC	Najlepsza opieka wspomagająca (z ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
Cilta-cel	cilatakabtagen autoleucel
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DRd	daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem
DVd	daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EloPd	elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	<i>EuroQol-5 Dimension</i>
EQ-5D-3L	<i>EuroQol-5 Dimension-3 Levels</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQol-5 Dimension-5 Levels</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GTIN	Globalny numer jednostki handlowej (z ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
Ide-cel	Idekabtagel wikleucel
IRd	iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem
IsaPd	Isatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
Kd	karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem
KRd	Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem
MMRMs	<i>mixed models for repeated measures</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

NA	Nieosiągalne do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
nd.	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	całkowity czas przeżycia (z ang. <i>overall survival</i>),
p.p.	Punkt procentowy
PBO	<i>placebo</i>
Pd	Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
per	Percentyl
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>),
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt krajowy brutto
PSA	Analiza probabilistyczna (z ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PSM	Model przeżycia podzielonego (z ang. <i>partitioned survival model</i>)
PVd	pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
QALY	dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RAM	ramucyrumab
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
rrMM	Oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy (z ang. <i>relapse or refractory multiple myeloma</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>),
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SoC	Standardowo stosowana terapia (z ang. <i>Standard of Care</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TTD	czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>time to treatment discontinuation</i>),
VBA	<i>Visual Basic for Application</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Abecma (idekabtagen wikleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o refundację produktów leczniczego **Abecma (Idecabtagenum vicleucelum), dyspersja do infuzji, 260–500 x 10⁶ komórek**, w ramach proponowanego programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące przebieg chorób nowotworowych (okres wolny od progresji choroby – PFS, okres po wystąpieniu progresji choroby – PP, zgon). Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 7 dni.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD *Abecma 2025*), wykorzystując schemat PICO

(populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia, w dobrym stanie sprawności, rozumianym jako wynik 0-1 wg skali ECOG.

Rozważana populacja jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym, jak również populacją rejestracyjnego badania klinicznego RCT III fazy *KarMMA-3*, porównującego ide-cel i standard leczenia przeciwszpiczakowego SoC [daratumumab + pomalidomid + deksametazo (DPd), daratumumab + bortezomib + deksametazo (DVD), iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd), karfilzomib + deksametazon (Kd), elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EloPd)].

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie idekabtagenu wikleucelu (produkt leczniczy Abecma) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce, w analizowanym wskazaniu chorzy w stanie ECOG 0-1 mogą otrzymywać leczenie w postaci SoC. Zatem komparatorami (C) dla wnioskowanego produktu w analizie ekonomicznej jest standard leczenia szpiczakowego.

W modelu uwzględniono punktu końcowe (O) wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności praktycznej terapii onkologicznych zaawansowanych nowotworów: czas

przeżycia całkowitego, czas do wystąpienia progresji choroby oraz jakość życia pacjenta.

Dla porównania z SoC zastosowano technikę kosztów-użyteczności (CUA). Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowym efektem zdrowotnym, przyjętym w ramach analizy kosztów-efektywności, stanowiły zyskane lata życia (LY).

Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz zużycia ide-cel pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *KarMMa-3* (główna publikacja *Rodriguez-Otero 2023*), włączonego do analizy efektywności klinicznej leku Abecma (*AKL Abecma 2025*). W badaniu dokonano bezpośredniego (*head-to-head*) porównania wnioskowanej interwencji i SoC, co pozwala na wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia. Jako źródło wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystano dane z badania *KarMMa-3*.

Modelowanie przeżycia czasu całkowitego i wolnego od progresji choroby oraz czasu leczenia przeprowadzono poprzez modelowanie parametrycznych modeli: Weibull'a, log-logistyczny, wykładniczy, Gompertz'a, uogólniony gamma, gamma i log-normalny do indywidualnych danych z poziomu pacjenta z badania *KarMMa-3*.

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 30 lata od rozpoczęcia leczenia). Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Ze względu na minimalne koszty ponoszone przez pacjenta odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez

Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, comiesięczne raporty Departamentu Gospodarki Lekami o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych oraz odnalezionych danych przetargowych. W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania leków, diagnostyki i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem porównywanych interwencji, a także koszty kolejnych linii leczenia po progresji choroby i paliatywnej opieki końca życia.

Ceny jednostkowe opakowań produktu Abecma ustalono na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy dotyczących wnioskowanych warunków refundacji. [REDACTED]

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizy wrażliwości: deterministyczną (kierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną.

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

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; *AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzeniem 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” (MZ 24/10/2023).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza podstawowa

Wariant z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla wnioskowanej technologii w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED] w porównaniu z SoC.

Uzyskane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł/QALY).

Zastosowanie schematu ide-cel zamiast opcjonalnych interwencji skutkuje uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych w postaci dodatkowych QALY: **3,33 QALY** (4,03 LY).

Wariant bez uwzględnienia RSS

W wariacie bez uwzględnienia RSS, koszty w ramieniu ide-cel wzrosły do 1,6 mln zł (z [REDACTED] w wariacie z RSS). Przekłada się to na odpowiednio wyższe koszty inkrementalne względem wszystkich komparatora. Wartość wskaźnika ICUR w porównaniu ze standardem leczenia szpiczakowego znajduje się powyżej progu opłacalności (368,0 tys. zł/QALY).

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego.

Analiza wrażliwości

Wariant z uwzględnieniem RSS

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano zmianę 131 parametrów analizy. Największą zmianę wyniku inkrementalnego względem analizy podstawowej uzyskano przy zmianie średniego wieku pacjentów (zmiana w przedziale od -2,3% do +8,8%) oraz dla zmiany stopy dyskontowania kosztów (zmiana w przedziale od -4,7% do +5,2%) oraz dla zmiany średniej powierzchni ciała. W pozostałych wariantach zmiana nie przekraczała 3%.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W scenariuszowej analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla 12 scenariuszy mogących mieć znaczący wpływ na wyniki analizy ekonomicznej. Największą zmianę wyniku inkrementalnego względem analizy podstawowej uzyskano w scenariuszu zakładającym modelowanie OS zarówno w ramieniu ide-cel jak i SoC krzywą uog. gamma (spadek o 36,6%) oraz dla modelowania OS zarówno w ramieniu ide-cel jak i SoC krzywą gamma (wzrost o 30,4%). Spadek o 22,8% otrzymano przy braku zastosowania stóp dyskontowania kosztów i efektów, natomiast dla wartości stopy dyskontowania kosztów i efektów równej 6% wynik inkrementalny wzrósł o 18,0%. Znaczny wzrost wskaźnika ICUR otrzymano również dla zastosowania alternatywnego zestawu użyteczności.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykonano 5 000 niezależnych symulacji w oparciu o odpowiednie rozkłady przypisane parametrom modelu. Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wskaźnik ICUR wyniósł

██████████ względem komparatora (analiza podstawowa: ██████████, różnica 1,29%). W zakresie średnich kosztów inkrementalnych odnotowano je-dynie 0,08% różnicy względem analizy podstawowej, natomiast w zakresie efektów zdrowotnych -1,36%. Demonstruje to szybką zbieżność wyników średnich do wartości z analizy podstawowej.

Wariant bez uwzględnienia RSS

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Analogicznie jak w analizie z uwzględnieniem RSS, w jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano zmianę 131 parametrów analizy. Największą zmianę wyniku inkrementalnego względem analizy podstawowej uzyskano przy zmianie średniego wieku pacjentów (zmiana w przedziale od -2,3% do +8,7%) oraz dla zmiany stopy dyskontowania kosztów (zmiana w przedziale od -4,7% do +5,2%) oraz dla zmiany długości horyzontu czasowego. W pozostałych wariantach zmiana nie przekraczała 3%.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W scenariuszowej analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla 12 scenariuszy mogących mieć znaczący wpływ na wyniki analizy ekonomicznej. Największą zmianę wyniku inkrementalnego względem analizy podstawowej uzyskano w scenariuszu zakładającym modelowanie OS zarówno w ramieniu ide-cel jak i SoC krzywą uog. gamma (spadek o 36,3%) oraz dla modelowania OS zarówno w ramieniu ide-cel jak i SoC krzywą gamma (wzrost o 30,3%). Spadek o 23,4% otrzymano przy braku zastosowania stóp dyskontowania kosztów i efektów, natomiast dla wartości stopy dyskontowania kosztów i efektów równej 6% wynik inkrementalny wzrósł o 18,1%. Znaczny wzrost wskaźnika ICUR otrzymano również dla zastosowania alternatywnego zestawu użyteczności.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykonano 5 000 niezależnych symulacji w oparciu o odpowiednie rozkłady przypisane parametrom modelu. Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wskaźnik ICUR wyniósł ██████████ względem komparatora (analiza podstawowa: ██████████, różnica 1,80%). W zakresie średnich kosztów inkrementalnych odnotowano je-dynie 0,04% różnicy względem analizy podstawowej, natomiast w zakresie efektów zdrowotnych -1,81%. Demonstruje to szybką zbieżność wyników średnich do wartości z analizy podstawowej.

Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Abecma w monoterapii został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

Zastosowanie produktu leczniczego Abecma (idekabtagen wikleucel) w monoterapii pacjentów z rMM stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię w stosunku porównywanych komparatorów.

Wartość wskaźnika ICUR wyniosła ██████████ w porównaniu z SoC. Uzyskane wartości znajdowały się powyżej obowiązującego na moment składania wniosku progu opłacalności technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 217 641 zł/QALY.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Abecma (idecabtagen wikleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego **Abecma (Idcabtagenum vicleucelum), dyspersja do infuzji, 260–500 x 10⁶ komórek**, w ramach proponowanego programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w *APD Abecma 2025*.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Abecma 2025*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

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

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

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci chorzy na szpiczaka mnogiego (MM) spełniający poniższe kryteria:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T;

- 3) rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego;
- 4) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

Szczegółowe zapisy programu przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego *APD Abecma 2025*.

2.2 Oceniana interwencja

Abecma (ide-cel) to zmodyfikowany genetycznie autologiczny produkt na bazie komórek zawierający limfocyty T transdukowane ex vivo przy użyciu niekompetentnego pod względem replikacji wektora lentivirusowego (ang. *lentiviral vector*, LVV), kodującego chimeryczny receptor antygenu (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR), który rozpoznaje antygen dojrzewania komórek B (ang. *B cell maturation antigen*, BCMA), obejmujący pochodzący od myszy, jednołańcuchowy fragment zmienny (ang. *single-chain variable fragment*, scFv) skierowany przeciwko ludzkiemu BCMA, połączony z domeną kostymulującą 4-1BB i domeną sygnalizacyjną CD3-zeta.

Produkt leczniczy Abecma został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego *APD Abecma 2025*.

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparatory jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą interwencję.

Ocenianą interwencją jest zastosowanie terapii CAR-T idekabtagenem wikleucelu w ramach programu lekowego do leczenia dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytoowego, w stanie sprawności 0-1 według skali ECOG (stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T), u których stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Rozpatrywany problem decyzyjny dotyczy więc sytuacji, gdy pacjenci otrzymają ocenianą terapię CAR-T w 3 lub kolejnych liniach leczenia.

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych, w tym w polskich, terapią zalecaną u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym są przede wszystkim terapie CAR-T lub schematy trójlekowe uwzględniające nowoczesne leki (inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne). Należy jednak podkreślić, że najnowsze z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, w których wprost wyrażono rekomendacje dla leczenia chorych na R/R MM, którzy otrzymali już 2 lub więcej linii leczenia to zalecenia północnoamerykańskie *NCCN 1.2025* i wytyczne polskie *PGSz 2022/2023*. W związku z tym dobór komparatorów przeprowadzono w oparciu o te dokumenty, odnosząc je jednocześnie do polskiej sytuacji refundacyjnej. W poniższej tabeli zestawiono terapie rekomendowane wytycznymi *PGSz 2022/2023* (ostania aktualizacja przez rejestracją produktu Abecma) i *NCCN 1.2025* (opcje preferowane) z ich statusem refundacyjnym. W pierwszej kolejności wymieniono terapie wskazywane w obu dokumentach i jednocześnie refundowane.

Według omawianych wytycznych stosowanie produktu leczniczego Abecma jest rekomendowane w 3 i kolejnych liniach leczenia (*PGSz 2022/2023* od 4 linii leczenia; *NCCN 1.2025* od 3 linii leczenia). Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że dobór terapii drugiej (i kolejnych linii) u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym powinien być zindywidualizowany, zależny przede wszystkim od rodzaju wcześniej stosowanego leczenia oraz jego efektywności. Biorąc pod uwagę kryteria refundacyjne w proponowanym i obowiązującym programie lekowym oraz wytyczne kliniczne **wśród komparatorów należy wskazać przede wszystkim terapie będące standardowym leczeniem przeciwszpiczakowym (SoC) stosowanymi w Polsce począwszy od trzeciej linii leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego (komparatory główne), tj.:**

- **daratumumab + bortezomib + deksametazo (DVd)**, który w Polsce finansowany jest w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych bez oporności na bortezomib;
- **daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd)**, który jest refundowany w drugiej do czwartej linii leczenia;

- **elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EloPd)**, który jest refundowany począwszy od trzeciej linii leczenia (w tym u wcześniej leczonych schematami zawierającymi lenalidomid i inhibitor proteasomu) u pacjentów, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby;
- **iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd)**, który jest refundowany od drugiej do czwartej linii leczenia u pacjentów z brakiem oporności na lenalidomid, wyłącznie gdy stwierdza się obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka [del(17p), t(4;14) lub t(14;16)];
- **izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (IsaPd)**, który jest finansowany począwszy od trzeciej linii leczenia po leczeniu schematami zawierającymi lenalidomid i inhibitor proteasomu;
- **schemat karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd)**, który jest finansowany jest w warunkach polskich w 2-4 linii terapii;
- **pomalidomid + bortezomib + deksametazon (PVd)**, który jest finansowany w warunkach polskich w 2-4 linii terapii, u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali schemat zawierający lenalidomid, i w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby;
- **karfilzomib + deksametazon (Kd)**, który jest refundowany od drugiej do czwartej linii leczenia;
- **pomalidomid + deksametazon (Pd)**, który jest finansowany jest w warunkach polskich począwszy od trzeciej linii leczenia u chorych otrzymujących wcześniej lenalidomid i inhibitor proteasomu, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby;
- **teklitamab (Tec)**, który jest finansowany począwszy od czwartej linii leczenia, u pacjentów u których stosowano lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38 i w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby.

W niniejszej analizie jako główny komparator przyjęto standardowe leczenie, w ramach którego uwzględniono schematy DVd, IRd, Kd i EloPd, co jest zgodne ze schematami przyjętymi w badaniu rejestracyjnym *KarMMA-3*. Szczegółowy opis doboru komparatorów przedstawiono w *APD Abecma 2025*.

2.4 Efekty zdrowotne

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

- czas przeżycia do progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*), zdefiniowany jako czas od momentu randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny, w zależności które wystąpiło jako pierwsze,

- całkowity czas przeżycia (OS, z ang. *overall survival*), zdefiniowany jako czas od momentu randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny;
- czas trwania leczenia (ToT, z ang. *time on treatment*), zdefiniowany jako czas leczenia do momentu progresji choroby lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej zarówno dla produktu leczniczego Abecma i komparatora pochodziły z porównania *head-to-head* przeprowadzonego w międzynarodowym, wielośrodkowym kontrolowanym badaniu klinicznym III fazy z randomizacją dla leku Abecma (*KarMMA-3*, publikacja główna *Rodriguez-Otero 2023*, data odcięcia 18 kwietnia 2023 r). W szczególności:

- dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii zaczerpnięto z ramienia stosującego ide-cel w badaniu *KarMMA-3* (populacja mITT; n=225),
- dane dotyczące skuteczności terapii standardowej zaczerpnięto z ramienia standardowej terapii w badaniu rejestracyjnym *KarMMA-3* (populacja mITT, n=126).

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

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Abecma i wnioskowane warunki objęcia refundacją

W chwili obecnej produkt leczniczy Abecma (idekabtagen wikleucel) nie podlega refundacji ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (*MZ 18/12/2024*).

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Abecma ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)”. Wnioskuje się o utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłyby wyłącznie wnioskowane produkty lecznicze zawierające idekabtagen wikleucel.

Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego wynika z wnioskowania o refundację produktu leczniczego Abecma w ramach programu lekowego. Historycznie wszystkie leki

stosowane w ramach programu leczenia szpiczaka plazmocytowego posiadają własne, odrębne grupy limitowe,

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (*Ustawa 2011*, Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją, produkt leczniczy Abecma będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie (zob. Tabela 1).

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Abecma.

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodne z <i>Ustawa 2011</i>	Kwalifikacja do kryterium
Bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego	Spełnia kryterium. Wnioskowana refundacja w ramach programu lekowego
Ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego: wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo	Nie spełnia kryterium.
zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo	Nie spełnia kryterium.
wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;	Nie spełnia kryterium.
50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni	Nie spełnia kryterium.
30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1–3	Nie spełnia kryterium.

Proponowana w dokumentacji refundacyjnej urzędowe cena zbytu za opakowanie jednostkowe wnioskowanej prezentacji produktu Abecma wynosi [REDAKTOWANE] za opakowanie **Abecma (Idcabtagenum vicleucelum), dyspersja do infuzji, 260–500 x 10⁶ komórek**. Jednocześnie niniejsza prezentacja będzie wyznaczała wysokość limitu finansowania w nowoutworzonej grupie limitowej.

Obliczone ceny urzędowe produktu leczniczego Abecma przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Abecma.

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Abecma, 260–500 x 10 ⁶ komórek, dyspersja do infuzji	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Abecma obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), który polega na [REDACTED]. Po uwzględnieniu propozycji Wnioskodawcy dotyczącej RSS, efektywny koszt refundacji dla płatnika wynosi [REDACTED] za produkt Abecma (Idecabtagenum vicleucelum), dyspersja do infuzji, 260–500 x 10⁶ komórek [REDACTED].

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Abecma podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 3).

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Abecma (idecabtagen wikleucel).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	idecabtagen wikleucel
Dawka	1 worek po 10–30 ml, 30–70 ml lub 55–100 ml
Postać farmaceutyczna	dyspersja do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	260–500 × 10 ⁶ komórek
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ¹⁾	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu ²⁾	[REDACTED]
Cena hurtowa ³⁾	[REDACTED]
Grupa limitowa ⁴⁾	Nowa odrębna grupa limitowa, którą utworzyłby produkt leczniczy Abecma
Podstawa limitu	Tak
Wysokość limitu finansowania	[REDACTED]
Poziom odpłatności	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł
Instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. <i>risk sharing scheme</i>)	[REDACTED]

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

²⁾ wnioskowana urzędowa cena zbytu;

³⁾ urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (6% od urzędowej ceny zbytu);

⁴⁾ nowa, odrębna grupa limitowa;

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja, komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD Abecma 2025*)
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Abecma oraz technologii opcjonalnych (*AKL Abecma 2025*).

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

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania, progu opłacalności), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analizy HTA w Polsce. Model ekonomiczny zweryfikowano dodatkowo o wyniki przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

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

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

- wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- 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 (MZ 24/10/2023).

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

4.2 Technika analityczna

Mając na uwadze wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między wnioskowaną interwencją a standardowo stosowanymi schematami leczenia (na podstawie badania *KarMMa-3*, zob. *AKL Abecma 2025*) zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2024) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY).

Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem:

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

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowania produktu leczniczego Abecma, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **217 641 zł**.

Badanie *KarMMa-3* (główna publikacja *Rodriguez-Otero 2023*, data odcięcia danych: 18 kwietnia 2023 r.) było globalnym badaniem *open label* III fazy z randomizacją, w ramach którego porównywano

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

skuteczność terapii idekabtagen wikleucelu i standardowo stosowanych schematów leczenia u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Randomizacji poddano 386 pacjentów (populacja ITT, z ang. *intention-to-treat*), z czego 254 włączono do grupy otrzymującej produkt leczniczy Abecma, a 132 do grupy leczonej standardowymi schematami leczenia. Mediana czasu obserwacji wynosiła 18,6 (0,4-35,4) miesiąca.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ITT w ramieniu ide-cel była równa 13,3 (95% CI: 11,8-16,1) miesiąca, a w ramieniu SoC – 4,4 (95% CI: 3,4-5,9) miesiąca. Wartość hazardu względnego HR(PFS) ide-cel vs SoC wynosi 0,49 (95% CI: 0,38-0,65, $p < 0,001$). Szczegółowe wyniki badania *KarMMa-3* przedstawiono w *AKL Abecma 2025*.

Dodatkowo wyróżniono populację mITT (N = 351, z ang. *modified intention-to-treat*) obejmującej w ramieniu ide-cel wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali terapię produktem leczniczym Abecma (n = 225) oraz wyłącznie pacjentów aktywnie leczonych z powodu rrMM w ramieniu komparatora (n = 126), którą uwzględniono w ramach analizy podstawowej. W ramieniu ide-cel mediana PFS wynosiła 14,5 (95% CI: 12,2-17,3) miesiąca, a w ramieniu SoC – 4,4 (95% CI: 3,4-5,9) miesiąca. Wartość hazardu względnego HR(PFS) ide-cel vs SoC wynosi 0,43 (95% CI: 0,33-0,56, $p < 0,001$). Szczegółowe wyniki badania *KarMMa-3* przedstawiono w *AKL Abecma 2025*.

W badaniu wykazano wyższą skuteczność ocenianej interwencji względem komparatora w ocenie istotnego klinicznie, pierwszorzędowego punktu końcowego – czasu przeżycia całkowitego. Oznacza to, że w ramach badania RCT wykazano wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z powyższym, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023).

4.3 Struktura modelu ekonomicznego

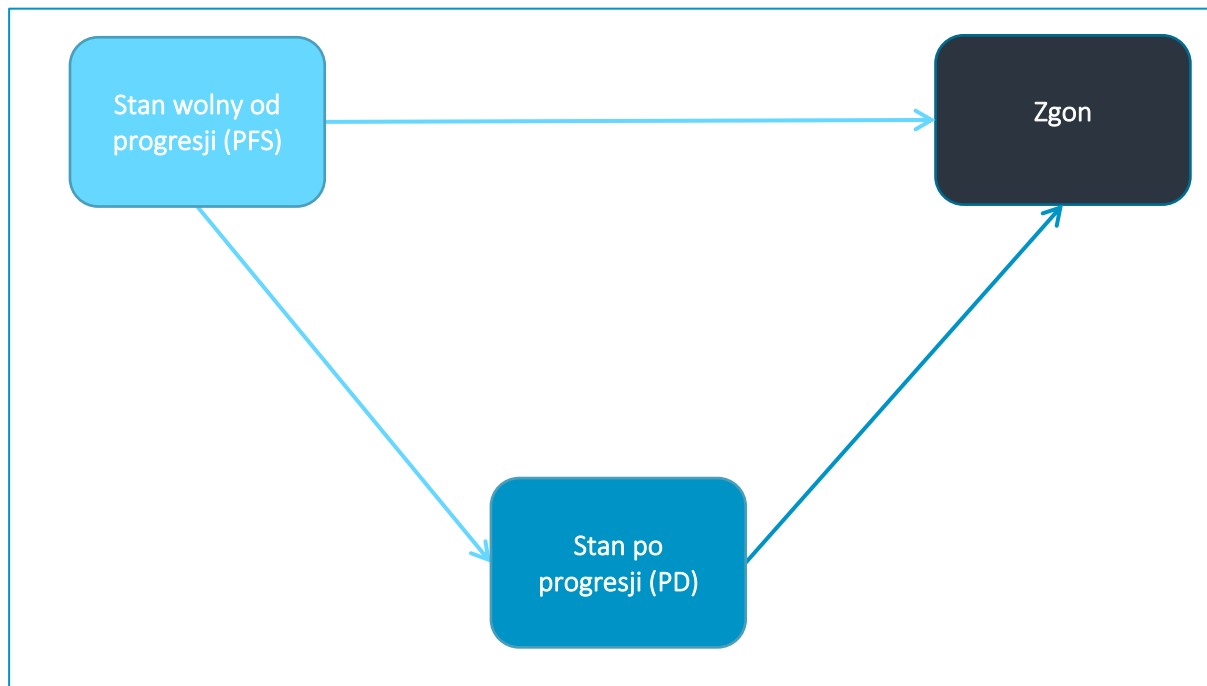
Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel* (zwany dalej modelem) z wykorzystaniem języka *Visual Basic for Application (VBA)*. Wersja elektroniczna modelu zaadaptowana do polskich warunków została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Strukturę wykorzystanego modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wykres 1. Schemat graficzny modelu.



Do modelowania wykorzystano model przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM), w którym wyodrębniono trzy stany:

- stan przed progresją choroby – stan początkowy modelu, uwzględniający wszystkich pacjentów bez progresji choroby lub ze stabilną chorobą. Odsetek pacjentów przebywających w tym stanie bezpośrednio zależny jest od krzywej PFS modelowanej w oparciu o dane przeżycia wolnego od progresji w badaniu *KarMMa-3*,
- stan po progresji choroby – uwzględnia pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby lub doszło do jej nawrotu. Odsetek pacjentów przebywających w tym stanie jest równy różnicy między odsetkiem pacjentów pozostających przy życiu, wyznaczonym w oparciu o krzywą przeżycia całkowitego w badaniu *KarMMa-3* oraz odsetkiem pacjentów wolnych od progresji choroby (PFS).
- zgon – zmarli pacjenci włączani są oraz pozostają w stanie zgonu przez cały przyjęty horyzont przeprowadzonej analizy. Odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon równy jest różnicy 1-OS.

Każdemu ze stanów zdrowotnych przypisano koszty i użyteczności, które następnie mnożono przez prawdopodobieństwa znalezienia się w poszczególnych stanach, otrzymując ważone koszty i QALY w każdym cyklu modelu. Całkowite koszty i efekty porównywanych interwencji stanowiły sumę kosztów i QALY zgromadzonych we wszystkich cyklach dożywotniego horyzontu modelu.

4.4 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), dalej nazywaną perspektywą PPP.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorców, z tego względu w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P), uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

4.5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.

W badaniu *KarMMa-3* średni wiek pacjentów w populacji ITT wynosił 63,0 lat, w związku z czym przyjęto horyzont czasowy równy 30 lat, co odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne długości horyzontu czasowego.

4.6 Długość cyklu modelu

Horyzont czasowy modelu (30 lat) podzielono na cykle o długości 1 tygodnia (7 dni), co pozwala dokładnie oszacować koszty ponoszone w związku z terapią produktem leczniczym Abecma oraz komparatorem. W modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku bądź końcu danego cyklu.

4.7 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zalecane przez polskie wytyczne oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016), tj. roczne stopy dyskontowe równe 5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów

zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

5 Parametry kliniczne modelu (CUA)

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

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny;
- czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, z ang. *overall survival*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny;
- czas trwania leczenia (ToT, z ang. *time-on-treatment*), zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do jego przerwania niezależnie od przyczyny,
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej idekabtagenu wikleucelu i SoC pochodziły z badania klinicznego III fazy z randomizacją *KarMMa-3*, w ramach którego porównywano ze sobą strategie leczenia produktem leczniczym Abecma i schematami leczenia standardowo stosowanymi w leczeniu rrMM: daratumumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (DPd), daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd), iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (IRd), karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) oraz elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EloPd). Dzięki bezpośredniemu porównaniu w ramach badania rejestracyjnego uwzględnionych w analizie interwencji, efektywność kliniczną wyznaczono bez konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego, co pozytywnie wpływa na wiarygodność wyników analizy.

Szczegóły dotyczące badania *KarMMa-3* oraz pełny opis analizy skuteczności i bezpieczeństwa obu terapii przedstawiono w analizie klinicznej *AKL Abecma 2025*. W kolejnych podrozdziałach ograniczono się do omówienia wyników klinicznych będących jednocześnie danymi wejściowymi modelu ekonomicznego.

5.1 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania *KarMMa-3* dla populacji ITT i mITT. Charakterystyki wykorzystane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 4. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (badanie *KarMMa-3*).

Charakterystyka	ITT	mITT
Średni wiek	████	████
Odsetek kobiet	39,1%	38,5%
Średnia masa ciała	████	████
Powierzchnia ciała	████	████

Parametry masy i powierzchni ciała posłużyły do wyznaczenia zużycia porównywanych interwencji (zob. Rozdział 6), natomiast parametry demograficzne (wiek i odsetek kobiet) wykorzystano pomocniczo w kalkulacjach śmiertelności ogólnej.

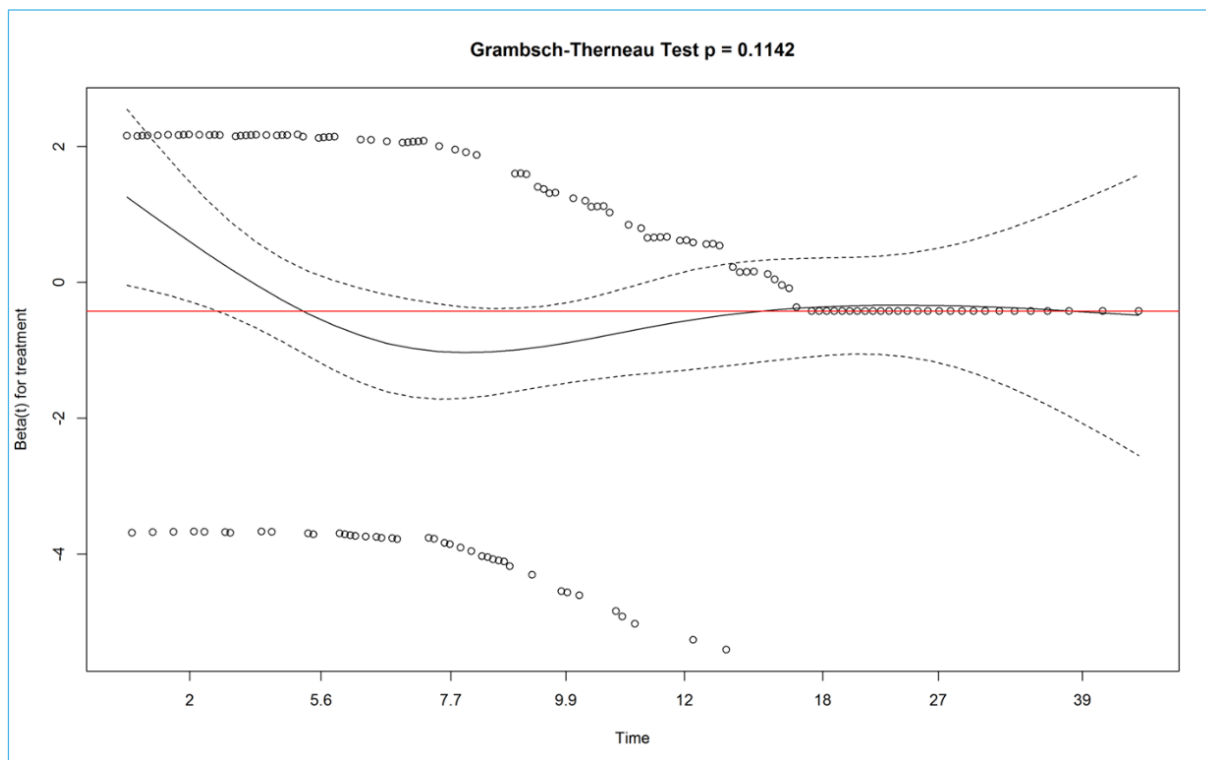
5.2 Analiza przeżycia

Dane dotyczące efektywności klinicznej zawarte w modelu uwzględniają przeżycie całkowite (OS) oraz czas wolny od progresji choroby (PFS). Modele parametryczne dopasowano w oparciu o indywidualne dane pacjenta z badania rejestracyjnego *KarMMa-3*, przeprowadzonego w celu oceny różnic w przeżyciu między pacjentami leczonymi ide-cel i SoC.

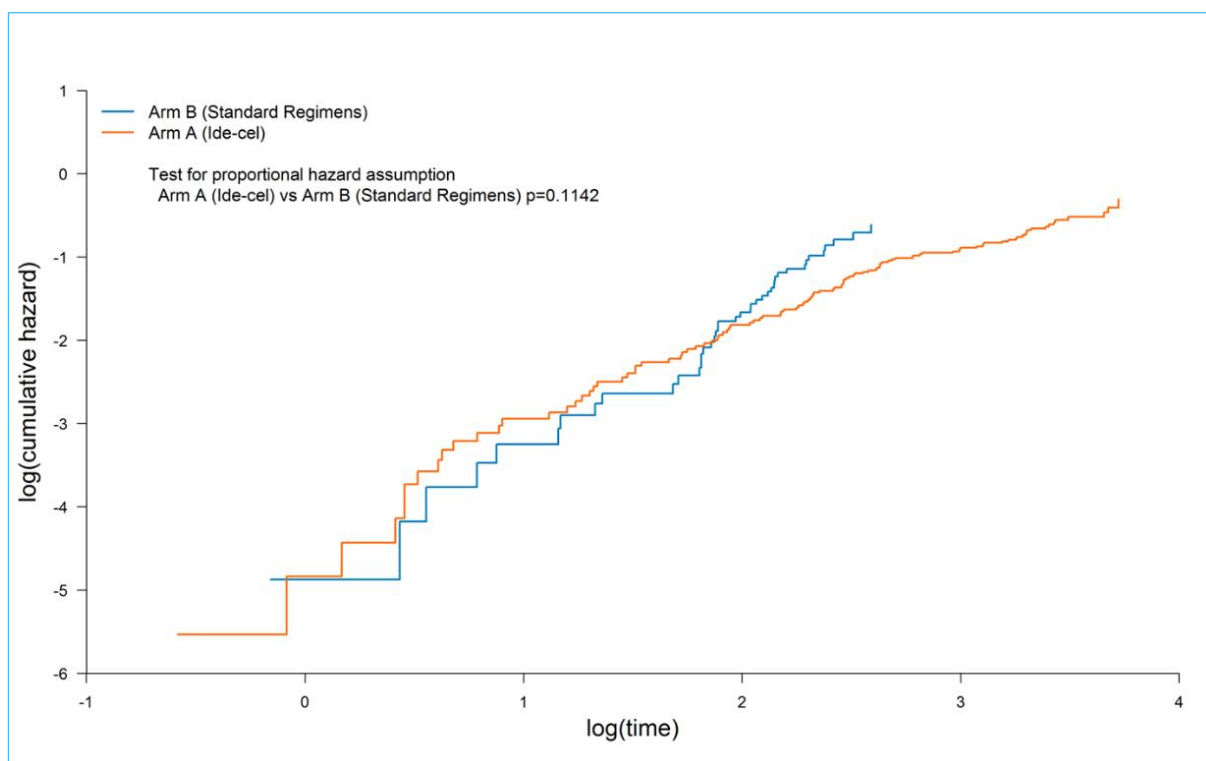
5.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)

W analizie podstawowej do modelowania danych o przeżyciu całkowitym w populacji mITT wykorzystano dwuetapową estymację skorygowaną krzyżową (*crossover-adjusted*), co wynika z wstępnie przewidywanego wysokiego stopnia krzyżowania. *Crossover-adjusted* OS został wybrany ze względu na najlepsze odzwierciedlenie uzyskiwanych pacjentów leczonych w ramieniu komparatora, którzy obecnie nie mogą otrzymać terapii ide-cel w ramach dalszej linii leczenia. W celu określenia poprawności wyboru metody modelowania przeprowadzono test Schoenfelda oraz wykonano wykres hazardu log-skumulowanego, co przedstawiają dwa kolejne wykresy.

Wykres 2. Test Schoenfelda – wykres reszt dla dwuetapowej estymacji OS skorygowanej krzyżowo.



Wykres 3. Wykres hazardu log-skumulowany dla dwuetapowej estymacji OS skorygowanej krzyżowo.



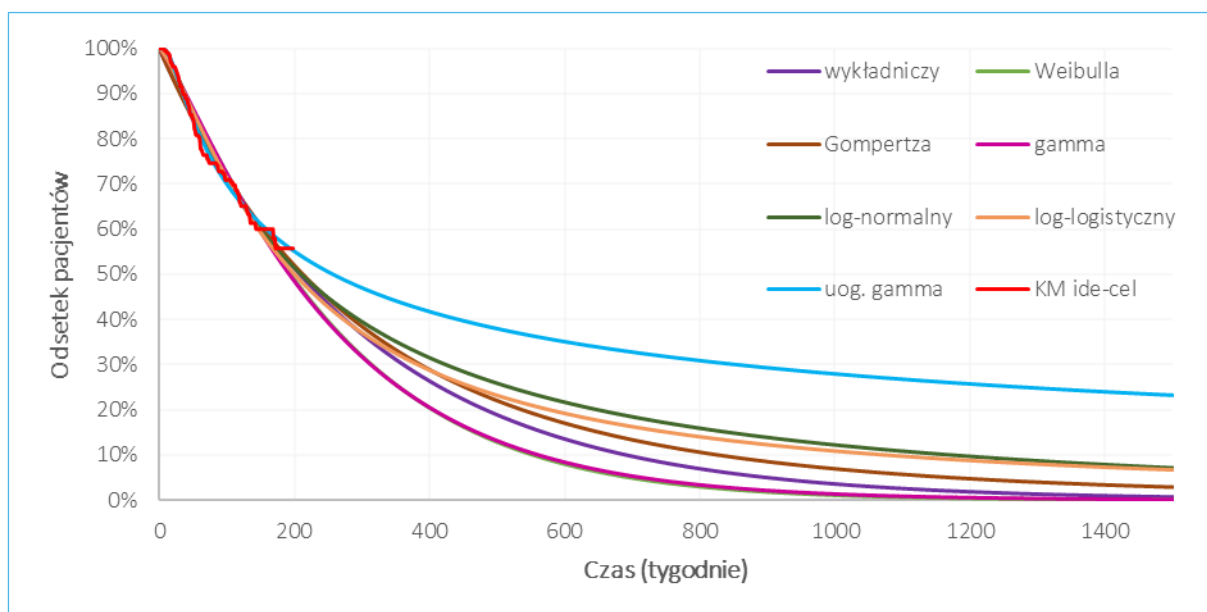
Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

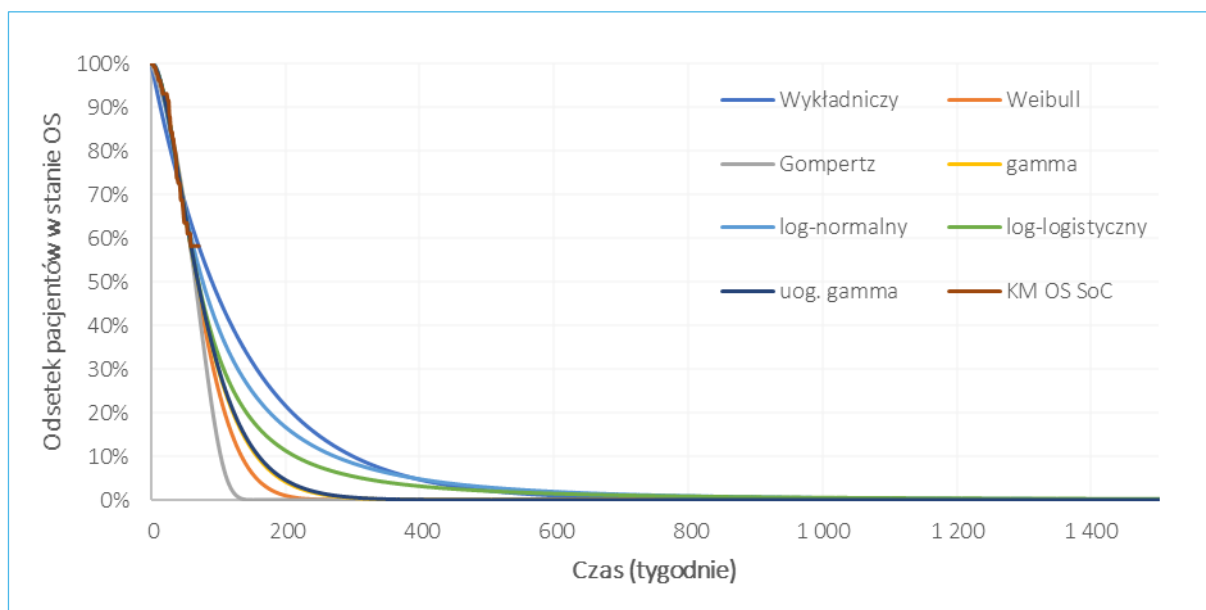
Test Schoenfelda nie wykazał zmiany założeń związanych z zachowaniem hazardu proporcjonalnego ($p = 0,1142$), natomiast wykres hazardu log-skumulowanego wykazał krzyżowanie się krzywych w dwóch punktach, co sugeruje przeprowadzenie modelowania krzywych niezależnie w obu ramionach terapii.

W kolejnym kroku wykonano niezależne dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla obu porównywanych interwencji. Skuteczność leczenia z badania *KarMMa-3* ekstrapolowano wykorzystując najczęściej stosowane w analizach przeżycia modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma. Do oceny dopasowania modeli do danych klinicznych wykorzystano kryteria informacyjne Akaike (AIC, z ang. *Akaike information criterion*) i bayesowskie (BIC, z ang. *Bayesian information criterion*) i ocenę wizualną krzywych. Dopasowane krzywe przedstawiają Wykres 4 i Wykres 5.

Wykres 4. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o przeżyciu całkowitym z badania *KarMMa-3* – ramię ide-cel.



Wykres 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o przeżyciu całkowitym z badania *KarMMa-3* – ramię SoC.



W poniższej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania krzywych przy wykorzystaniu kryteriów AIC i BIC.

Tabela 5. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do danych OS z badania *KarMMa-3*.

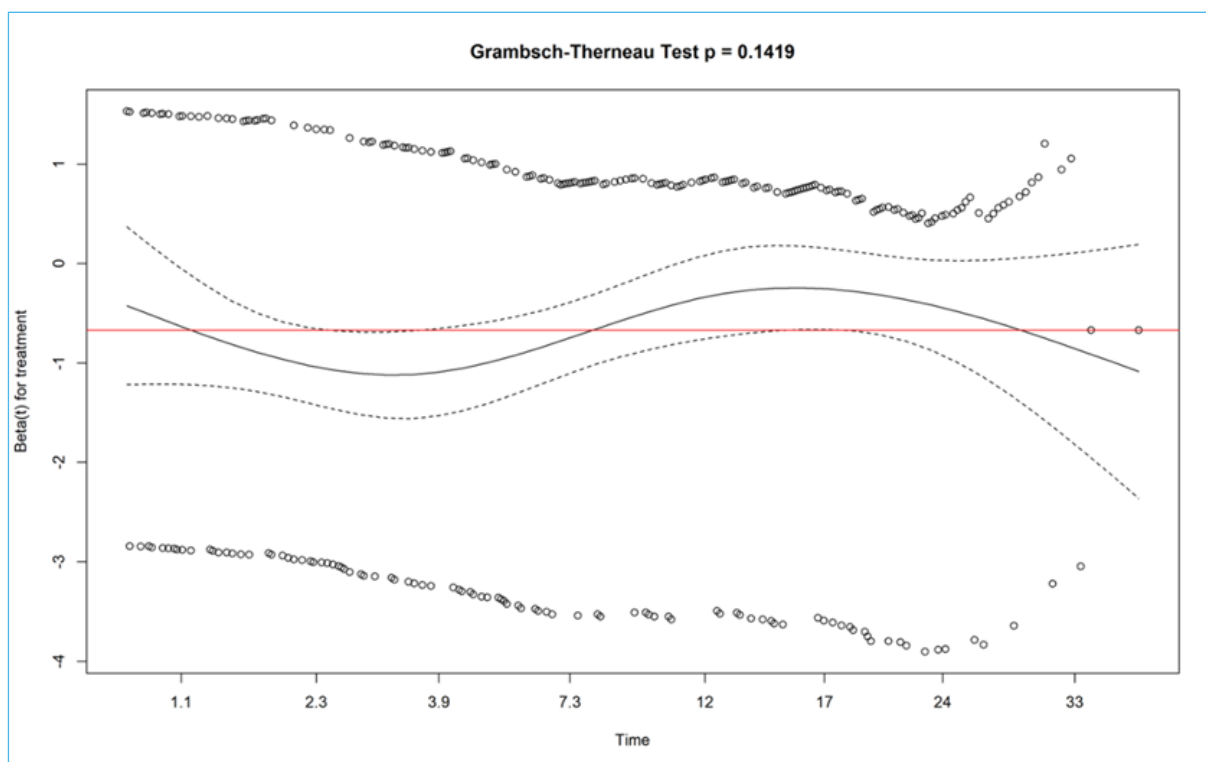
Model parametryczny	AIC	BIC
Ide-cel		
Wykładniczy	849,88	853,29
Weibulla	850,13	856,97
Gompertza	851,83	858,66
Gamma	849,24	856,07
log-normalny	841,21	848,04
log-logistyczny	846,55	853,38
uogólniony gamma	839,30	849,55
SoC		
Wykładniczy	346,00	348,84
Weibulla	332,98	338,65
Gompertza	335,83	341,50
Gamma	333,10	338,77
log-normalny	335,08	340,75
log-logistyczny	332,95	338,62
uogólniony gamma	334,96	343,47

Na podstawie wizualnej oceny dopasowania oraz oceny wg kryterium Bayesowskiego i Akaikiego do analizy podstawowej w ramieniu ide-cel i SoC wybrano model log-normalny.

5.2.1 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

Do modelowania przeżycia wolnego od progresji choroby dla obu ramion analizy wykorzystano dane z badania rejestracyjnego dla wnioskowanej interwencji. Uzyskane krzywe testowano w celu sprawdzenia założeń do zastosowania hazardu proporcjonalnego. Wynik testu Grambsch-Therneau nie wskazywał na odstępstwa od założeń hazardu proporcjonalnego ($p = 0,1419$), jednakże obserwowane były zmiany trendów w czasie, co przedstawiono na kolejnym wykresie. Z tego względu modelowanie przeżycia w stanie PFS przeprowadzono poprzez niezależne dopasowanie krzywych do obu ramion analizy.

Tabela 6. Test Schoenfelda – wykres resztowy dla PFS.

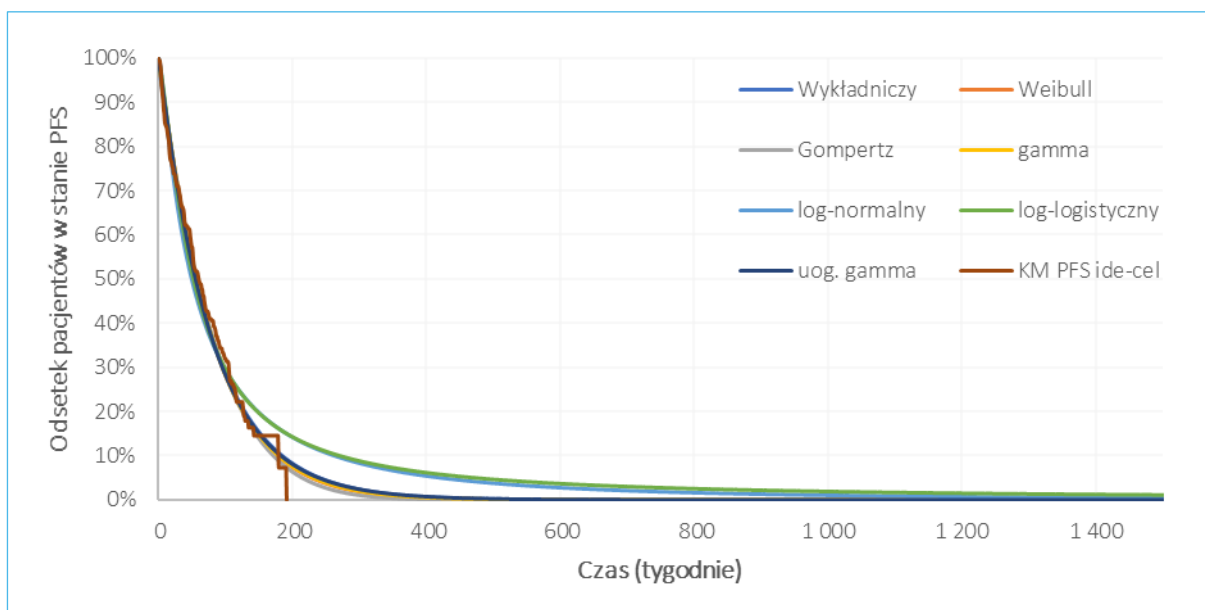


Skuteczność leczenia z badania *KarMMa-3* ekstrapolowano wykorzystując najczęściej stosowane w analizach przeżycia modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gomperta, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma. Do oceny dopasowania modeli do danych klinicznych wykorzystano kryteria informacyjne Akaike i bayesowskie i ocenę wizualną krzywych. Dopasowane modele przedstawiają wykresy poniżej.

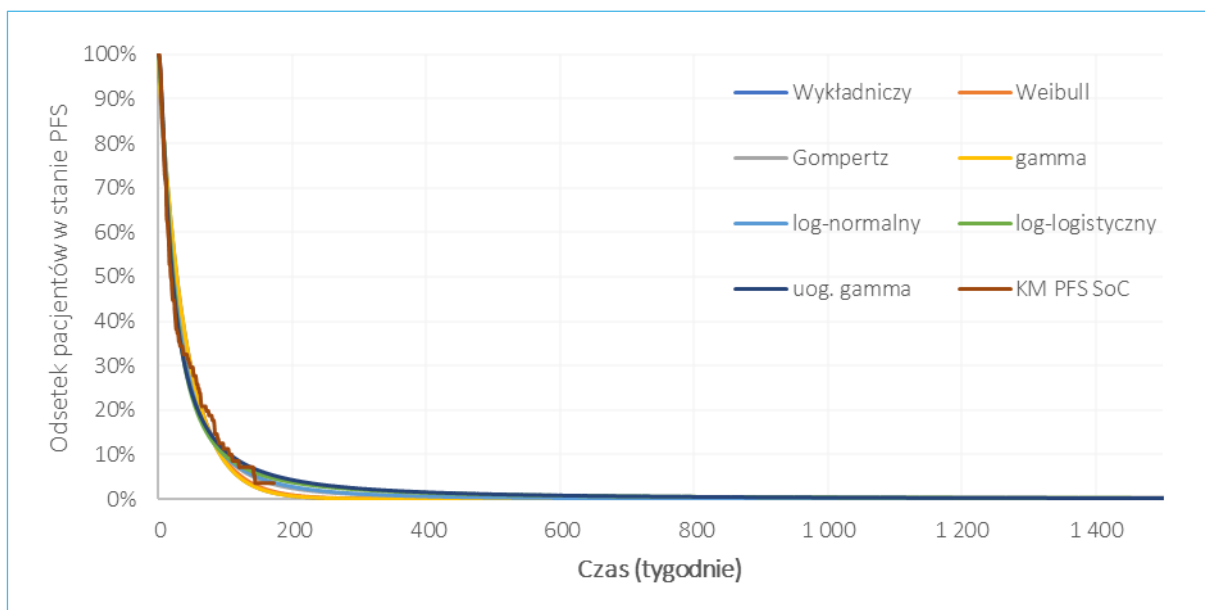
Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wykres 6. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o przeżyciu wolnym od progresji choroby z badania *KarMMa-3* – ramię ide-cel.



Wykres 7. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o przeżyciu wolnym od progresji choroby z badania *KarMMa-3* – ramię SoC.



W poniższej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania krzywych wg kryteriów AIC i BIC.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Tabela 7. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do danych PFS z badania *KarMMa-3*.

Model parametryczny	AIC	BIC
Ide-cel		
wykładniczy	1 373,11	1 376,53
Weibulla	1 367,38	1 374,22
Gompertza	1 368,88	1 375,71
gamma	1 367,42	1 374,26
log-normalny	1 380,25	1 387,08
log-logistyczny	1 374,98	1 381,81
uogólniony gamma	1 369,36	1 379,61
SoC		
wykładniczy	740,98	743,82
Weibulla	742,25	747,92
Gompertza	738,48	744,15
gamma	742,97	748,65
log-normalny	723,06	728,73
log-logistyczny	728,97	734,65
uogólniony gamma	722,05	730,56

Według kryteriów AIC i BIC w ramieniu ide-cel najlepszym dopasowaniem cechuje się Weibulla, jednakże na podstawie oceny wizualnej stwierdzono, że model ten może zawyżać przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów. Z tego względu w analizie podstawowej przyjęto drugi w kolejności najlepiej dopasowany model Gompertza. W przypadku standardowo stosowanych schematów leczenia najlepsze dopasowanie wg kryteriów AIC i BIC uzyskano dla modelu log-normalnego, co potwierdzono również poprzez ocenę wizualną dopasowania, z tego względu przyjęto go do estymacji PFS w analizie podstawowej.

5.3 Czas trwania leczenia (ToT)

Terapia produktem leczniczym Abecma stosowana jest w postaci jednorazowej infuzji, z tego względu w analizie nie modelowano czasu trwania leczenia dla wnioskowanej interwencji. W przypadku komparatorów zgodnie z kartami charakterystyk produktów oraz aktualnymi zapisami programu lekowego B.54 terapie mogą być stosowane do czasu progresji choroby lub leczenie może zostać przerwane wcześniej przez lekarza prowadzącego m.in. z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Oznacza to, że leczenie może zostać przerwane wcześniej niż nastąpi progresja choroby, dlatego na podstawie danych

z badania *KarMMa-3* przeprowadzono ekstrapolację czasu leczenia. Do krzywej Kaplana-Meiera dopasowano modele parametryczne, co przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 8. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o czasie leczenia z badania *KarMMa-3* – ramię SoC.

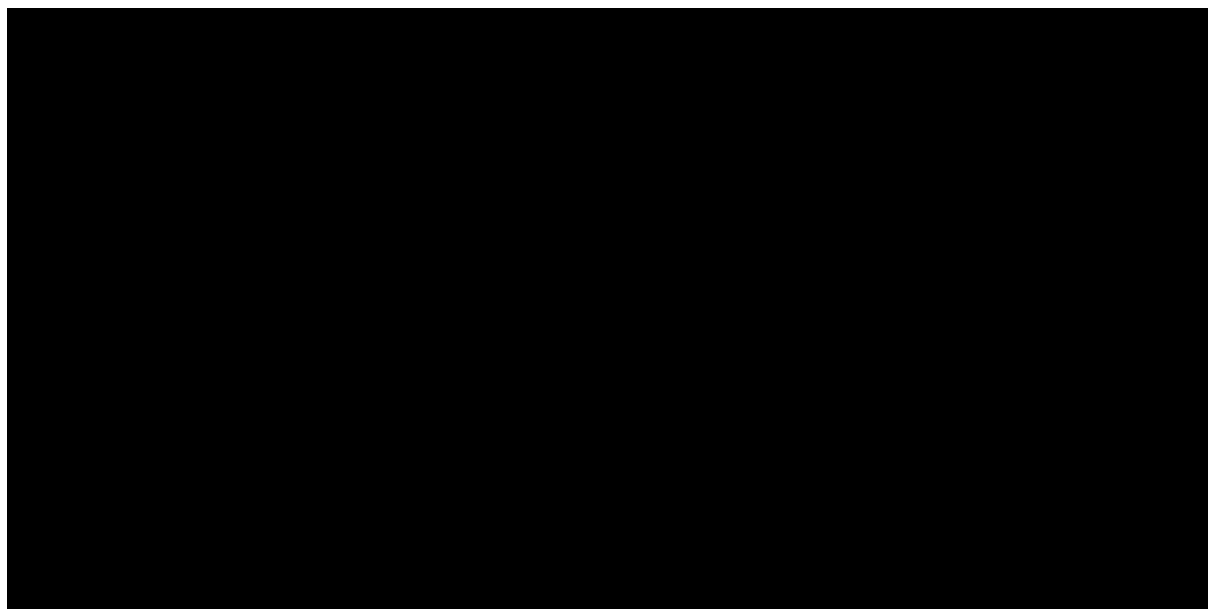


Tabela 8. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do danych ToT z badania *KarMMa-3*.

Model parametryczny	AIC	BIC
wykładniczy	834,92	837,75
Weibulla	833,79	839,46
Gompertza	835,30	840,98
gamma	833,08	838,75
log-normalny	842,82	848,50
log-logistyczny	841,20	846,88
uogólniony gamma	834,62	843,13

Zgodnie z wynikami oceny dopasowania wg kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem cechuje się model gamma, co zostało potwierdzone również oceną wizualną dopasowania. Z tego względu model ten przyjęto do modelowania w ramach analizy podstawowej.

5.4 Zdarzenia niepożądane

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych pochodziły z badania rejestracyjnego *KarMMa-3*. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub wyższym. Wyłączono przy tym zdarzenia, które wystąpiły u mniej niż 5% pacjentów (tzn. dane zdarzenie niepożądane

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

zostało uwzględnione w analizie, jeżeli wystąpiło u co najmniej 5% pacjentów w ramieniu którejkolwiek z ocenianych interwencji). W analizie uwzględniono wystąpienie wszystkich zdarzeń niepożądanych wyłącznie ze zdarzeniami występującymi w trakcie leczenia pomostowego, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz infuzji ide-cel. W podgrupie mITT uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, tzn. zdarzenia, które wystąpiły po infuzji (zob. Tabela 9).

Tabela 9. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 .

Zdarzenie niepożądane	ITT		mITT	
	ide-cel	SoC	ide-cel	SoC
Anemia	■	■	■	■
Zespół uwalniania cytokin w stopniu 1/2	■	■	■	■
Zespół uwalniania cytokin w stopniu 3+	■	■	■	■
Gorączka neutropeniczna	■	■	■	■
Nadciśnienie	■	■	■	■
Hipofosfatemia	■	■	■	■
Leukopenia	■	■	■	■
Limfopenia	■	■	■	■
Neutropenia	■	■	■	■
Zapalenie płuc	■	■	■	■
Trombocytopenia	■	■	■	■
Hipokaliemia	■	■	■	■

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych posłużyły do oszacowania kosztów leczenia AEs oraz obniżenia użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń.

5.5 Użyteczności stanów zdrowia

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

- Okres przed progresją choroby,
- Okres po progresji choroby,
- Zgon.

5.5.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na szpiczaka plazmocytoowego, wykonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023*) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

W pierwszej kolejności poszukiwano przeglądu systematycznego wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, co jest zgodne z wytycznymi *AOTMiT 2016*.

Warunkiem wykorzystania zidentyfikowanego przeglądu systematycznego jako źródła danych o wartościach użyteczności są: brak wątpliwości metodologicznych co do systematyczności wyszukiwania, aktualność (od 5 lat do momentu publikacji) oraz uwzględnienie użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.

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

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

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu 13 stycznia 2025 r. w bazie informacji medycznej *MEDLINE* (poprzez *Pubmed*) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Zastosowano ograniczenia dotyczące daty publikacji (ograniczając publikacje do opublikowanych w ostatnich 5 latach) oraz rodzaju badań (poszukiwano w pierwszej kolejności wyłącznie przeglądów systematycznych). Uwzględniono publikację w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w szpiczaku plazmocytowym.

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

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie informacji medyczne *Medline (Pubmed)* zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

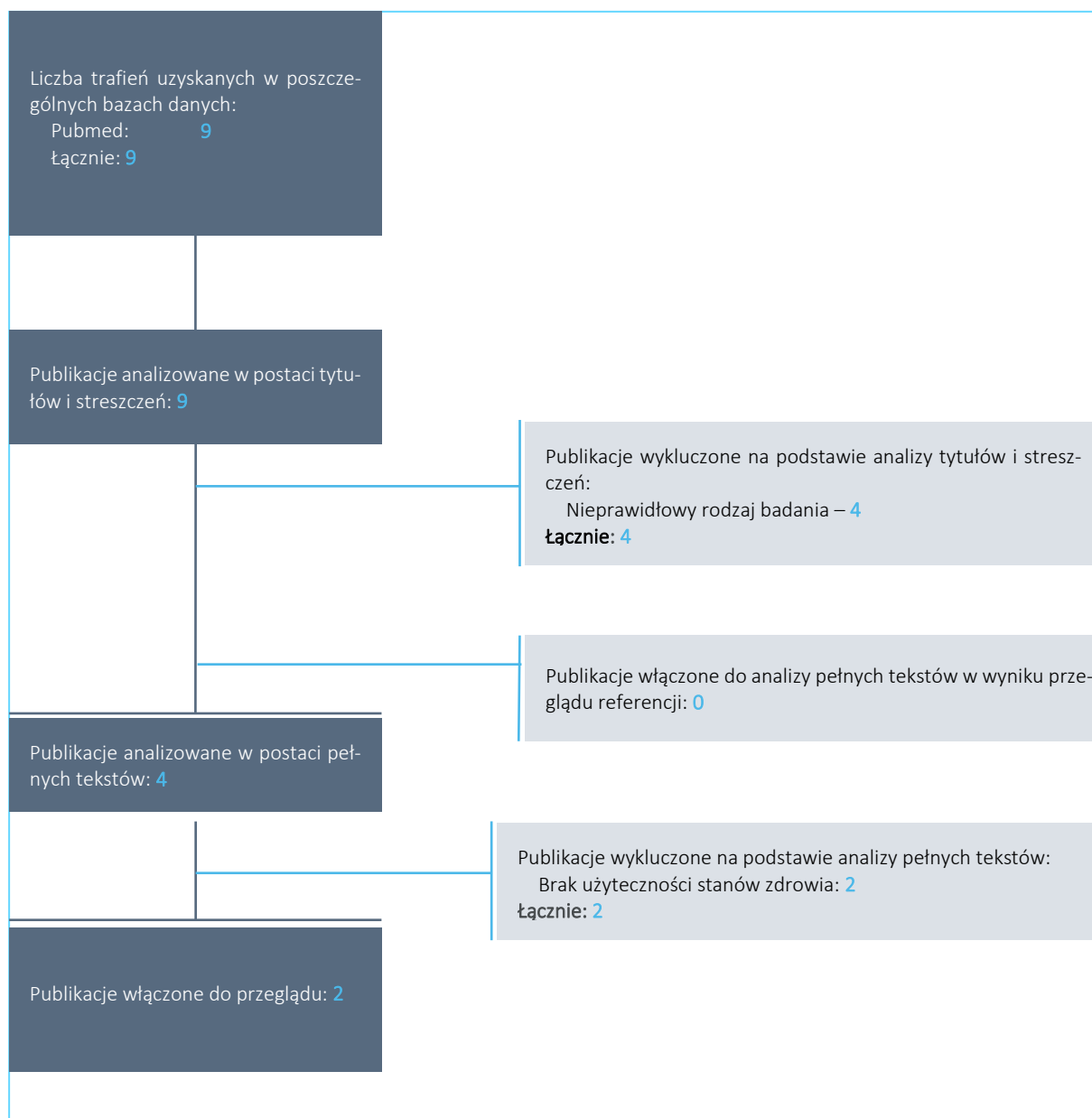
Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytopowym (*Medline przez PubMed*).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	Multiple myeloma	66 442
2	“utility”	293 704
3	#1 AND #2	764
4	zawężenie wyników wyszukiwania do przeglądów systematycznych	14
5	zawężenie wyników wyszukiwania do ostatnich 5 lat	9
Data wyszukiwania: 13 stycznia 2025 r.		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano 9 wyników. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 5 publikacji. Przeanalizowano także referencje włączonych badań, w wyniku czego do analizy pełnych tekstów nie włączono dodatkowych publikacji.

Na zamieszczonym diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 9. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem MM.



Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono **2 przeglądy systematyczne**: *Fonseca 2023* oraz *Golicki 2020*.

Publikacja *Golicki 2020* dotyczyła przeglądu systematycznego, w którym skupiono się stworzeniu katalogu użyteczności stanów zdrowia w oparciu o wyniki oceny na podstawie kwestionariuszy EQ-5D,

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

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

Tabela 12. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym odnalezione w przeglądzie systematycznym *Golicki 2020*.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Średnia wartość użyteczności
<i>Acaster 2013</i>	Badanie kwestionariuszowe, dotyczące oceny wpływu czasu pomiędzy liniami leczenia (<i>treatment-free interval</i>) na jakość życia pacjentów	Pacjenci chorzy na MM (N = 370 ^{1,2}): w trakcie leczenia 2. Linii (n = 59) kolejna remisja choroby (n = 122)	w trakcie terapii 2. Linii: 0,67 (SD: 0,25) kolejna remisja choroby: 0,63 (SD: 0,29)
<i>Blijlevens 2013</i>	Badanie RCT, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo paliferminy w leczeniu chorych z MM	Chorzy na MM u których przeprowadzono ASCT, otrzymujący paliferminę przed i po leczeniu HDM (N = 281): palifermina przed i po HDM (n = 115) palifermina przed HDM (n = 109) placebo (n = 57)	Palifermina przed i po HDM: ocena wyjściowa: 0,73 ocena po 7 dniach: 0,60 ocena po 31 dniach: 0,73 Palifermina przed HDM: ocena wyjściowa: 0,77 ocena po 7 dniach: 0,62 ocena po 31 dniach: 0,77 Placebo: ocena wyjściowa: 0,74 ocena po 7 dniach: 0,64 ocena po 31 dniach: 0,74

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Średnia wartość użyteczności
Butler 2015	Badanie przekrojowe (<i>cross-sectional study</i>), mające na celu porównanie wyników klinicznych i radiologicznych pacjentów z patologicznymi złamaniami kości, powiązanymi z MM	Chorzy na MM (N = 98): u których doszło do złamania kręgosłupa w odcinku piersiowym i współistniejącego patologicznego złamania mostka (SF) (n = 15), u których stwierdzono złamania kręgosłupa w odcinku piersiowym, bez współistniejącego złamania mostka (NSF) (n = 83)	SF: 0.24 (SD: 0.13) NSF: 0.48 (SD: 0.23)
Malhotra 2016	Retrospektywne badanie kohortowe, mające na celu porównanie wyników klinicznych i radiologicznych pacjentów z patologicznymi złamaniami kości, powiązanymi z MM	Chorzy na MM, u których raportowano złamania kręgosłupa (N = 183) (w tym 25,7% pacjentów z chorobą nawrotową oraz 74,3% chorych nowodiagnostowanych), poddani 6-tyg. leczeniu złamań kręgosłupa (BKP vs TLSO)	Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (zob. Tabela 13)
Mendoza 2017	Analiza wtórna korelacji bólu związanego z chorobą nowotworową (ocenianego w oparciu o formularz BPI) a jakością życia (ocenianą za pomocą kwestionariusza EQ-5D) w oparciu o wyniki 3 badań RCT	Pacjenci z zaawansowaną chorobą nowotworową z przerzutami do kości (w tym chorych na szpiczaka plazmocytozy), którzy otrzymywali dodatkowe leczenie denosumabem lub kwasem zoledronowym (N = 168)	Ocena wyjściowa wśród chorych na MM: 0,57 (SD: 0,31)
Proskorovsky 2014	Badanie przekrojowe (<i>cross-sectional study</i>), mapowanie oceny HRQoL w oparciu o kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-MY20 na wyniki oceny użyteczności EQ-5D	Chorzy na MM (N = 154), z podziałem na intensywność objawów: bezobjawowi (n = 17) objawy łagodne (n = 48) objawy umiarkowane (n = 50) objawy poważne (n = 39)	Populacja ogólna: 0,7 (SD: 0,3) Wyniki w grupach względem intensywności objawów MM: bezobjawowi: 0,923 objawy łagodne: 0,806 objawy umiarkowane: 0,675 objawy poważne: 0,501
Ramsenthaler 2016	Badanie przekrojowe (<i>cross-sectional study</i>), oceniające częstość występowania i nasilenie typowych objawów oraz jakość życia pacjentów chorych na MM, w zależności od zaawansowania choroby	Chorzy na MM; przedstawiono wyniki w populacji ogólnej (N = 550) oraz z wyróżnieniem stopnia zaawansowania choroby. choroba oporna/nawrotowa (okres po progresji, leczenie 2.linii; n = 184)	choroba oporna/nawrotowa (okres po progresji): 0,59 (SD: 0,29)
Uyl-de Groot 2005	Prospektywne, długoterminowe badanie kwestionariuszowe, oceniające jakość życia pacjentów poddanych powtórzeniu przeszczepienia komórek macierzystych	Pacjenci chorzy na MM, u których zaplanowano tandemowy PSCT	Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (zob. Tabela 14)

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Średnia wartość użyteczności
Weisel 2015	Ocena jakości życia chorych z rrMM, włączonych do badania RCT MM-003	Chorzy na rrMM, otrzymujący wcześniej co najmniej dwie linie leczenia bortezomibem i lenalidomidem, u których zastosowano terapię ³ (N = 433): pomalidomidem w skojarzeniu z niską dawką deksametazonu (POM+LoD; n = 289) wysoką dawką deksametazonu (HiD; n = 144)	POM+LoD: ocena wyjściowa: 0,63 najlepszy wynik uzyskany w okresie przed progresją: 0,742 ocena po progresji: 0,5 HiD: ocena wyjściowa: 0,568 najlepszy wynik uzyskany w okresie przed progresją: 0,61 ocena po progresji choroby: 0,5

- leczenie 1. Linii definiowano jako pierwszą terapię otrzymaną w leczeniu MM oraz przyjęcie innej dodatkowej terapii w przypadku konieczności zmiany leczenia, wynikającego z reakcji niepożądanych lub braku odpowiedzi na pierwszy podany preparat;
 - na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono jedynie wyniki dla terapii 2. Linii;
 - podane liczby dotyczą pacjentów w populacji ITT, którzy zostali włączeni do oceny jakości życia;
- HDM – terapia dużymi dawkami melfalanu (z ang. *high-dose melphalan*);
ASCT – autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. *autologous hematopoietic stem 40el transplantation*);
OM – zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (z ang. *oral mucositis*);
SF – złamanie mostka (z ang. *sternal fracture*);
NSF – brak złamania mostka (z ang. *no sternal fracture*);
BKP – kyfoplastyka balonowa (z ang. *balloon kyphoplasty*);
TLSO – orteza piersiowo-lędźwiowo-krzyżowa (z ang. *thoraco-lumbar sacral orthosis*);
PSCT – przeszczep komórek macierzystych z krwi obwodowej (z ang. *peripheral stem 40el transplantation*); w przypadku tandemowego przeszczepienia komórek rozumiane jako drugi przeprowadzony przeszczep;
VAD/VAMP – chemioterapia winkrystyną, adriamycyną i deksametazonem lub winkrystyną, adriamycyną i metyloprednizonem.

Tabela 13. Wyniki odnalezione w publikacji *Malhotra 2016*.

	Populacja ogólna, N = 183	BKP, n = 84	TLSO, n = 94
ocena wyjściowa	0,435 (SD: 0,201)	0,442 (SD: 0,220)	0,463 (SD: 0,230)
ocena po leczeniu (ogółem)	0,548 (SD: 0,219; Δ: 0,107)	0,593 (SD: 0,192; Δ: 0,144)	0,480 (SD: 0,240)
ocena w ciągu 195 dni	-	n = 37 Δ: 0,171	n = 48 Δ: 0,118
ocena po 195 dniach	-	n = 47 Δ: 0,122	n = 46 Δ: -0,016

Tabela 14. Wyniki odnalezione w publikacji *Uyl-de Groot 2005*.

Punkt pomiarowy	Opis punktu pomiarowego	Liczba pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusze	Wynik oceny użyteczności stanu zdrowia	Zmiana od wartości wyjściowej
wyniki pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz oceny w danym punkcie pomiarowym				
1	2 tygodnie po zakończeniu chemioterapii (VAD/VAMP) ¹	25	0,52 (SD: 0,33)	-
2	po leczeniu HDM po chemioterapii, wypisanie pacjenta ze szpitala	22	0,55*	0,03
3	miesiąc po wypisie ze szpitala po terapii HDM:	24	0,66*	0,14
4	leczenie HDM po chemioterapii, przyjęcie do szpitala w celu przeprowadzenia PSCT	15	0,66*	0,14

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Punkt pomiarowy	Opis punktu pomiarowego	Liczba pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusze	Wynik oceny użyteczności stanu zdrowia	Zmiana od wartości wyjściowej
5	po przeprowadzeniu PSCT, wypisanie pacjenta ze szpitala	14	0,38*	-0,14
6	6 miesięcy od wypisu ze szpitala po PSCT:	15	0,64*	0,12
7	12 miesięcy od wypisu ze szpitala po PSCT:	12	0,69*	0,17
wyniki pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz oceny w punkcie początkowym oraz po 12 miesiącach				
-	ocena wyjściowa pacjentów po PSCT, którzy byli poddani 12-miesięcznej obserwacji	12	0,60 (SD: 0,33)	-
-	ocena pacjentów po PSCT, po 12 miesiącach obserwacji	12	0,77 (SD: 0,13)	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

PSCT – przeszczep komórek macierzystych z krwi obwodowej (z ang. *peripheral stem 41el transplantation*); w przypadku tandemowego przeszczepienia komórek rozumiane jako drugi przeprowadzony przeszczep;

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

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

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

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

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

Analiza *Weisel 2015* zawierała ocenę jakości życia chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (populacja wieloośrodkowego badania RCT *MM-003*, publikacja główna *Miguel 2013*). Do badania włączani byli dorośli chorzy na szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia bortezomibem i lenalidomidem w terapii skojarzonej lub w osobnych

preparatach. Autorzy przedstawili w formie wykresów wyniki dla stanów zdrowotnych zgodnych ze stanami uwzględnionymi w modelu ekonomicznym: stanem przed progresją choroby oraz stanem po progresji choroby. Dodatkowo odnaleziono wyniki oceny przeprowadzonej w trakcie badania, przedstawiającej najlepsze wyniki użyteczności związanych ze stanem zdrowia przed progresją choroby.

Przegląd *Fonseca 2023* został przeprowadzony w celu oceny wpływu progresji choroby, linii terapii oraz odpowiedzi na leczenie na jakość życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Do przeglądu włączono 44 publikacje, z których 7 przedstawiało ocenę jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D w populacji pacjentów z rMM, dla której określono średnią wartość użyteczności przed progresją choroby równą 0,79, natomiast po progresji choroby średnia użyteczność uległa obniżeniu do 0,68.

5.5.2 Jakość życia pacjentów w badaniu *KarMMa-3*

Dane dotyczące użyteczności w analizie bazowej oparto na wynikach zgłaszanych przez pacjentów zebranych w badaniu *KarMMa-3* za pomocą instrumentu EQ-5D-5L. Wartości użyteczności zdrowotnej EQ-5D-5L zostały wyprowadzone przy użyciu taryfy francuskiej opublikowanej w *Andrade 2020*.

Alternatywną metodą określenia użyteczności na podstawie wyników z badania *KarMMa-3* jest uwzględnienie specyficznych dla leczenia wartości użyteczności przed progresją przy użyciu taryfy amerykańskiej EQ-5D-5L opublikowanej przez *Pickard 2019*. Otrzymane wartości użyteczności zestawiono poniżej.

Tabela 15. Użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania *KarMMa-3*.

Stan zdrowia	Użyteczność (taryfa francuska)	Użyteczność (taryfa USA)
Stan przed infuzją	██████████	██████████
Stan przed progresją choroby (PFS)	██████████	██████████
Stan po progresji choroby (PD)	██████████	██████████

5.5.3 Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej

W analizie ekonomicznej przyjęto wartości użyteczności dla następujących stanów:

- stan przed infuzją,
- stan wolny od progresji choroby,
- stan po progresji choroby (dalsze linie leczenia).

W analizie podstawowej w ramieniu ide-cel u pacjentów w okresie pomiędzy rozpoczęciem leczenia a podaniem terapii CAR-T przyjęto wartość użyteczności równą ██████████. Zarówno dla stanu wolnego od

progresji choroby jak i po progresji choroby, przyjęto użyteczności z badania *KarMMa-3* (zob. Rozdział 5.5.2), tzn. w stanie PFS przyjęto wartość [REDACTED], natomiast w stanie PD – [REDACTED].

Dodatkowo na podstawie źródeł literaturowych w niniejszej analizie uwzględniono obniżenie użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, zarówno w stanie wolnym od progresji choroby jak i po progresji choroby.

Czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie danych z badania *KarMMa-3* obliczoną jako średni czas trwania poszczególnych AEs.

Dane dotyczące obniżenia użyteczności pacjentów przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs.

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Czas trwania zdarzenia (dni)	Źródło
Anemia	0,31	4,74	<i>Brown 2013, TA889</i>
Burza cytokinowa (stopień 1-2)	0,74	4,00	<i>TA889, TA889</i>
Burza cytokinowa (stopień 3-4)		11	
Gorączka neutropeniczna	0,09	4,74	<i>Brown 2013, TA889</i>
Nadciśnienie	0,17	4,74	<i>Tolley 2013, TA889</i>
Hipofosfatemia	0,17	4,74	<i>Tolley 2013, TA889</i>
Leukopenia	0,07	4,74	<i>TA510, TA889</i>
Limfopenia	0,07	4,74	<i>TA510, TA889</i>
Neutropenia	0,15	4,74	<i>Brown 2013, TA889</i>
Zapalenie płuc	0,19	4,74	<i>Brown 2013, TA889</i>
Trombocytopenia	0,31	4,74	<i>Brown 2013, TA889</i>
Hipokaliemia	0,17	4,74	<i>Tolley 2013, TA889</i>

Dodatkowo w obliczeniach wprowadzono korektę o użyteczności związane z wiekiem w populacji ogólnej. W analizie podstawowej wykorzystano dane przedstawione w publikacji *Hernandez-Alava 2022*, w ramach badano użyteczność w populacji ogólnej z wyodrębnieniem wieku i płci ankietowanych w Wielkiej Brytanii. W badaniu udział wzięło łącznie 7 085 osób, na podstawie odpowiedzi których oszacowano wartości użyteczności odpowiadających kwestionariuszowi EQ-5D-3L.

W ramach analizy wrażliwości wykorzystano dane z publikacji *Golicki 2021*, w której podano wartości użyteczności w przedziałach 10-letnich dla populacji Polskiej (zob. Tabela 17).

Tabela 17. Użyteczność w populacji ogólnej (Golicki 2021).

Grupa wiekowa	Użyteczność w populacji ogólnej (mężczyźni)	Użyteczność w populacji ogólnej (kobiety)
35-44 lat	0,969	0,966
45-54 lat	0,947	0,924
55-64 lat	0,890	0,908
65-74 lat	0,880	0,845
75+ lat	0,780	0,749

Użyteczności z populacji ogólnej naliczono w przypadkach, gdy użyteczności stanów zdrowotnych miały wyższą wartość od użyteczności w populacji ogólnej. Opisana korekta wynika z racjonalnego założenia, że średnia jakość życia osób z populacji ogólnej nie powinna być niższa niż jakość życia pacjentów z rrMM.

6 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty porównywanych interwencji (ide-cel, SoC),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty dalszych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- koszty opieki terminalnej.

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

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

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 stycznia 2025 r. (MZ 18/12/2024),
- platforma zakupowa dla podmiotów publicznych (*platformazakupowa.pl*),

- o komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2024 r. (DGL 30/12/2024),
- o raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2024 r. (DGL 02/09/2024),
- o Uchwała Rady NFZ z dnia 17.10.2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. (UR NFZ 17/10/2024).

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT WT.543.5.2024) oraz rekomendacji prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 13/06/2024) w analizie uwzględniono ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej przedstawione w poniższej tabeli. W obliczeniach przyjęto zaproponowane wyceny punktów rozliczeniowych wg Wariantu 3 zatwierdzonego do realizacji przez Ministra Zdrowia.

Tabela 18. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.

Kategoria świadczeń	Średnia cena punktu
SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagn.)	1,77 zł
SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP	1,84 zł
SZP – katalog produktów odrębnych	1,84 zł
SZP – katalog produktów do sumowania	1,84 zł
SZP – katalog radioterapii	1,55 zł
AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)	1,77 zł
AOS – ASDK – diagnostyka obrazowa (badania medycyny nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,49 zł

Metodykę dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

6.1 Koszty jednostkowe substancji czynnych

W poniższym podrozdziale omówiono oszacowanie kosztów jednostkowych poszczególnych leków uwzględnionych w analizie, składających się na porównywane interwencje: idekabtagen wikleucel,

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

daratumumab, pomalidomid, deksametazon, bortezomib, iksazomib, lenalidomid, karfilzomib, pomalidomid oraz leków stosowanych w ramach dalszego leczenia.

Koszty jednostkowe opakowań produktu leczniczego Abecma, razem z kosztami uwzględniającymi proponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka (RSS, zob. Rozdział 3) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Koszty jednostkowe opakowań leku Abecma (idekabtagen wikleucel).

Opakowanie	Cena dla płatnika (bez RSS)	Cena efektywna dla płatnika (z RSS)
Abecma, dyspersja do infuzji, 260-500 × 10 ⁶ komórek	██████████	██████████

Ceny jednostkowe leków refundowanych w ramach programu lekowego (daratumumab, pomalidomid, karfilzomib, iksazomib, elotuzumab, isatuksymab) oszacowano na podstawie raportu refundacyjnego o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2024 r. (DGL 02/09/2024) oraz Uchwały Rady NFZ z dnia 17.10.2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. (UR NFZ 17/10/2024), co przedstawia kolejna tabela.

Tabela 20. Ceny jednostkowe leków refundowanych w ramach programu lekowego (DGL 02/09/2024, UR NFZ 17/10/2024).

Substancja czynna	Liczba zrefundowanych mg	Kwota refundacji	Cena jednostkowa za mg
daratumumab (S.C.)	19 294 774	130 428 346,90 zł	6,76 zł
daratumubam (iv)	9 830	107 376,62 zł	10,92 zł
karfilzomib	315 054	14 558 126,63 zł	46,21 zł
iksazomib	3 048	2 658 454,15 zł	872,22 zł
elotuzumab	879 755	7 390 559,93 zł	8,40 zł
isatuksymab	131 517	1 951 839,24 zł	14,84 zł
pomalidomid	84 442	18 115 923,59 zł	214,54 zł

Ceny leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii (m.in. cisplatyna, doksorubicyna, etopozyd, bendamustyna, bortezomib, lenalidomid) oszacowano w oparciu o komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2024 r. (DGL 30/12/2024). Dla pozostałych substancji czynnych koszty jednostkowe oszacowano na podstawie danych przetargowych opublikowanych na portalu *platformazakupowa.pl*.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Ceny jednostkowe leków uwzględnionych w analizie zestawia Tabela 21.

Tabela 21. Zestawienie cen substancji czynnych uwzględnionych w analizie.

Substancja czynna	Cena jednostkowa	Źródło
Abecma	[REDACTED]	Dane od Wnioskodawcy
pomalidomid	214,54 zł/mg	
daratumumab (S.C.)	6,76 zł/mg	
daratumumab (iv)	10,92 zł/mg	
karfilzomib	46,21 zł/mg	DGL 02/09/2024, UR NFZ 17/10/2024
iksazomib	872,22 zł/mg	
elotuzumab	8,40 zł/mg	
isatuksymab	14,84 zł/mg	
teclistamab	149,11 zł/mg	
desametazon i.v.	0,77 zł/mg	
deksametazon p.o.	0,76 zł/mg	
melfalan	2,29 zł/mg	platformazakupowa.pl
fludarabina	4,39 zł/mg	
teclistamab	149,11 zł/mg	
cyklofosfamid	0,77 zł/mg	
cisplatyna	0,6037 zł/mg	
doksorubicyna	0,7191 zł/mg	
etopozyd	0,1567 zł/mg	
gemcytabina	0,0548 zł/mg	
oksalipiatyna	0,4370 zł/mg	DGL 30/12/2024
rytuksymab	3,9761 zł/mg	
bendamustyna	1,1658 zł/mg	
bortezomib	27,5964 zł/mg	
lenalidomid	0,3366 zł/mg	

Koszty jednostkowe, wraz z zużyciem substancji czynnych, posłużyły do kalkulacji cyklicznego kosztu porównywanych interwencji.

6.2 Zużycie leków i koszt cyklu leczenia

Średnią liczbę zużytych jednostek substancji czynnych w przeliczeniu na 1-tygodniowy cykl modelu obliczono jako iloczyn liczby zużytych jednostek (miligramów) zgodnie z planowanym dawkowaniem poszczególnych substancji czynnych.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Zastosowanie leczenia produktem leczniczym Abecma związane jest z koniecznością wystąpienia przerwy między leukaferazą a podaniem leku. W badaniu *KarMMa-3* czas od momentu wykonania leukaferazy do podania leku wynosił 7,7 tygodnia. W związku z czym w analizie uwzględniono koszt jednego cyklu podania chemioterapii jako terapii pomostowej. Jako leczenie pomostowe uwzględniono schemat leczenia R-GemOx (gemcytabina w skojarzeniu z oksaliplatyną i rytuksymabem). Przyjęty schemat dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Koszt terapii pomostowej.

Substancja czynna	Dawkowanie	Liczba mg na podanie	Koszt podania
gemcytabina	1 000 mg/m ² pc.	1 985 mg	108,72 zł
oksaliplatyna	100 mg/m ² pc.	199 mg	86,75 zł
rytuksymab	375 mg/m ² pc.	744 mg	2 959,77 zł
Całkowity koszt leczenia pomostowego			3 155,24 zł

Zgodnie z *ChPL Abecma 2024* leczenie obejmuje infuzję jednej dawki dyspersji żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR zawartej w jednym albo większej liczbie worków infuzyjnych. Dawka docelowa wynosi 420×10^6 żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR, przy czym zakres wynosi 260 do 500×10^6 żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Przed podaniem leku należy podawać przez 3 dni chemioterapię limfodeplecyjną złożoną z cyklofosfamidu w dawce 300 mg/m²/dobę w podaniu dożylnym i fludarabiny w dawce 30 mg/m²/dobę w podaniu dożylnym. Informacje dotyczące dostosowania dawki w przypadku zaburzenia czynności nerek znajdują się w Charakterystykach Produktów Leczniczych dotyczących cyklofosfamidu i fludarabiny.

W schemacie DVd długość cykli od 1. do 8. wynosi 3 tygodnie, a od 9. cyklu wynosi 4 tygodnie. Dawkowanie daratumumabu drogą infuzji dożylnej realizowane jest dawką 16 mg/kg mc. raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co cztery tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Daratumumab drogą iniekcji podskórnej podawany jest w dawce 1 800 mg na podanie raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylnej w dawce 1,3 mg/m² p.c. dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni 1., 4., 8. i 11.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 21 dni (3-tygodnie) przez 8 cykli. Z kolei deksametazon podawany jest drogą doustną w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli bortezomibu (80 mg/tyg. przez dwa z trzech tygodni cyklu bortezomibu) (*MZ 18/12/2024*).

Dla terapii icksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem długość cyklu leczenia wynosi 28 dni (4 tygodnie). Początkowa zalecana dawka icksazomibu wynosi 4 mg doustnie w dniach 1., 8. i 15. Każdego cyklu. Lenalidomid podawany jest doustnie w dawce 25 mg raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu, z kolei deksametazon podawany jest w dawce 40 mg w dnach 1., 8., 15. i 22. Każdego cyklu. Terapia kontynuowana jest do momentu progresji choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia czy też wystąpienia stanów, które uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia (MZ 18/12/2024).

Zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego B.54 karfilzomib w ramach schematu Kd stosowany jest w początkowej dawce 20 mg/m² pc. w dniu 1. cyklu 1., po czym następuje zwiększenie dawki do 70 mg/m² pc. w dniu 8. i 15. cyklu 1., a następnie w dawce 70 mg/m² pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego 28 dniowego cyklu. Deksametazon stosowany jest w dawce 40 mg doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklach 1-9, a następnie w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu (MZ 18/12/2024).

Elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EloPd) stosowany jest w 4-tygodniowych cyklach dawce 10 mg/kg mc. dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. Cyklu 1. i 2., a następnie w dawce 20 mg/kg mc. w 1. dniu każdego kolejnego cyklu. Pomalidomid stosowany jest doustnie w dawce 4 mg raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. Deksametazon w dniach, w których podawany jest elotuzumab u pacjentów w wieku ≤ 75 lat podawany jest w dawce 28 mg doustnie 8 mg dożylnie. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat zalecana dawka to 8 mg doustnie oraz dawka 8 mg dożylnie. Deksametazon w dniach, w których nie jest podawany elotuzumab, a w których zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu, tj. w dniach 8., 15. i 22. każdego cyklu od 3. cyklu stosowany jest u pacjentów w wieku ≤75 lat: w dawce 40 mg doustnie, natomiast u pacjentów w wieku >75 lat w dawce 20 mg doustnie (MZ 18/12/2024).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie zużycie substancji czynnych stosowanych w leczeniu rrMM.

Tabela 23. Średnie tygodniowe zużycie substancji czynnych.

Substancja czynna	Cykle leczenia	Sposób administracji	Dawkowanie	Dni podania w cyklu
Abecma				
Ide-cel	1	i.v.	260 - 500 × 10 ⁶ żywych limfocytów T	-
cyklofosamid	1	i.v.	300 mg/m ²	1, 8, 15
fludarabina	1	i.v.	30 mg/m ²	1, 8, 15
Kd				
Karfilzomib	1	i.v.	20 mg/m ²	1

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Cykle leczenia	Sposób administracji	Dawkowanie	Dni podania w cyklu
	1+	i.v.	70 mg/m ²	8, 15 (cykl 1) 1, 8, 15 (cykle 2+)
Deksametazon	1+	p.o.	40 mg	1, 8, 15, 22
DVd				
Daratumumab	1+	i.v. lub s.c.	16 mg/kg (i.v.) 1 800 mg (s.c.)	1, 8, 15 (cykle 1-3, 21-dniowe) 1 (cykle 4-8, 21-dniowe) 1 (cykle 9+, 28-dniowe)
Bortezomib	1-8	s.c.	1,3 mg/m ²	1, 4, 8, 11 (cykle 21-dniowe)
Deksametazon	1-8	p.o.	20 mg	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (cykle 21-dniowe)
IRd				
Iksazomib	1+	p.o.	4 mg	1, 8, 15 (cykle 21 dniowe)
Lenalidomid	1+	p.o.	25 mg	1-21 (cykle 28-dniowe)
Deksametazon	1+	p.o.	20 mg	1, 8, 15, 22
EloPd				
Elotuzumab	1+	i.v.	10 mg.kg	1, 8, 15, 22 (cykle 1-2, 28 dniowe) 1, 15 (cykle 3+, 28 dniowe)
Pomalidomid	1+	p.o.	4 mg	1-21 (cykle 28-dniowe)
	1-2		40 mg	1, 8, 15, 22
Deksametazon	3+	p.o.	28 mg	8, 15, 22
	1+	i.v.	8 mg	1, 8, 15, 22

6.3 Koszty administracji leczenia

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

Dla leków refundowanych w ramach programu lekowego podawanych dożylnie możliwe jest rozliczenie podania w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym” o wycenie jednostkowej 191,44 zł lub 5.08.07.0000001 „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”

o wycenie 861,49 zł (NFZ 109/2024/DGL). W analizie podstawowej przyjęto założenie, że leki stosowane we wlewie dożylnym, w tym idekabtagen wikleucel, podawane będą w ramach hospitalizacji.

Dla leków podawanych w formie doustnej założono, że podanie ich nie będzie wymagało wizyty pacjenta w odpowiednim ośrodku, natomiast wydanie leku będzie się odbywało w trakcie podania pozostałych leków stosowanych w ramach danego schematu lekowego.

Dla leków podawanych dożylnie, które są refundowane z katalogu chemioterapii (m.in. docetaksel) założono, że ich podanie będzie wiązało się z przyjęciem pacjenta w trybie ambulatoryjnym, z tego względu podanie leków rozliczono jako świadczenie 5.08.05.0000175 „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” o wycenie 690,30 zł (NFZ 10/2024/DGL).

W przypadku podania produktu leczniczego Abecma uwzględniono dodatkowo koszt wykonania leukaferazy - procedury polegającej na separacji limfocytów T z krwi pełnej od pacjenta, po czym następuje ich mnożenie. Zgodnie z zarządzeniem prezesa NFZ zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (zał. 1c do NFZ 68/2024/DSOZ) pobranie limfocytów rozliczane jest wg faktury wystawionej przez ośrodek wykonujący zabieg, przez co brak jednoznacznie określonej wyceny świadczenia. Z tego względu w obliczeniach posłużono się raportem AOTMiT dotyczącym ustalenia taryfy świadczeń pobierania i przetoczenia limfocytów (AOTMiT 2017), uwzględniając CPI w latach 2017-2023 na poziomie 1,34. Dodatkowo na podstawie AE Kymriah 2023 rozliczono świadczenie 5.53.01.0000003 „Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)” (zał. 1c do NFZ 68/2024/DSOZ) o wycenie 2 644,08 zł. Szczegółowe obliczenia kosztów leukaferazy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Oszacowanie kosztu leukaferazy.

Świadczenie	Wycena świadczenia	Źródło
Pobranie limfocytów dawcy (DLI)	6 284,90 zł	zał. 1c do NFZ 68/2024/DSOZ, AOTMiT 2017, GUS
Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	2 644,08 zł (1 437 pkt x 1,84 zł/pkt)	zał. 1c do NFZ 68/2024/DSOZ
Całkowity koszt leukaferazy	8 928,98 zł	Suma powyższych wartości

Świadczenie jest rozliczane jednorazowo w pierwszym cyklu obliczeniowym modelu.

6.4 Koszty diagnostyki i monitorowania

W modelu wydzielono pięć rodzajów diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia, w zależności od stanu w jakim przebywa pacjent, otrzymywanej terapii oraz czasu leczenia:

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

- w trakcie leczenia w ramach programu lekowego, przed progresją choroby, 1. rok,
- w trakcie leczenia w ramach programu lekowego, przed progresją choroby, lata 2+,
- w trakcie leczenia w ramach katalogu chemioterapii
- po progresji choroby.

Dla terapii w ramach programu lekowego (wnioskowana interwencja), założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem przebiegu choroby będzie zawarta w ryczałcie diagnostycznym (świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego – 1 rok terapii” i „Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego – 2 i kolejny rok terapii”, (NFZ 109/2024/DGL).

U pacjentów otrzymujących leczenie chemioterapią założono, że w trakcie terapii koszty związane z diagnostyką będą w pełni rozliczane w ramach świadczenia 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” o wycenie 478,61 zł (NFZ 10/2024/DGL). Świadczenie rozliczono raz na miesiąc przez cały okres pozostawania pacjentów w stanie PFS.

Tabela 25. Koszty związane z testowaniem genetycznym, diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii.

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia	Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na cykl modelu
Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 109/2024/DGL				
Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego – 1 rok terapii	2 590		4 584,30 zł	87,86 zł
		1,77 zł		
Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego – 2 i kolejny rok terapii	768		1 359,36 zł	26,05 zł
Załącznik Nr 1j do zarządzenia Nr 10/2024/DGL				
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1,77 zł	478,61 zł	110,07 zł

Koszty diagnostyki i monitorowania stanu pacjentów naliczono w trakcie stosowania odpowiedniej terapii.

6.5 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oszacowano przyjmując założenie, że każdorazowe wystąpienia zdarzenia wymaga hospitalizacji pacjenta. Założenie to jest spójne z definicją zdarzeń

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

niepożądanych 3. i 4. stopnia uwzględnionych w modelu – wyjątkiem jest zmęczenie, które uznano za nieprowadzące do hospitalizacji i jego koszt oszacowano na podstawie kosztu pojedynczej konsultacji ambulatoryjnej. Koszt pojedynczej hospitalizacji dla pozostałych zdarzeń niepożądanych oszacowano przypisując każdemu z wyszczególnionych zdarzeń odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem. Przypisując grupy JGP kierowano się kodami klasyfikacji ICD-10 zdarzeń niepożądanych oraz statystykami NFZ dotyczącymi liczby hospitalizacji przypisanych danym kodom w ramach grupy, starając się wyselekcjonować najbardziej odpowiednią grupę dla danego zdarzenia (tj. o najwyższym odsetku hospitalizacji odpowiadających rozważanemu kodowi wskazania).

Szczegóły przypisania grup JGP przedstawia kolejna tabela.

Tabela 26. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (*statystyki.nfz.gov.pl*).

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość punktu rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
anemia/neutropenia/gorączka neutropeniczna/leukopenia/trombocytopenia/limfopenia	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	55 077	11 611,79		
	S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	67 076	4 062,34		12 048,97zł ¹⁾
	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19 498	797,66		
Nadciśnienie	E86 Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	773	6 074,25	1,84 zł	
	E87 Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 019	3 851,35		5 324,81 zł ¹⁾
	E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	34 496	2 794,37		
Zapalenie płuc	D47 Zapalenie płuc z pw	1	1 602,00		4 814,43 zł ¹⁾
	D48 Zapalenie płuc bez pw	25 467	2 616,58		
Hipokaliemia, hipofosfatemia	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe	7 910	1 934,16		3 558,85 zł

¹⁾na podstawie średniej ważonej liczby hospitalizacji i wartości jednostek hospitalizacji

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Jak można zauważyć, dla zdarzeń związanych z chorobami krwi przyjęto jednakowy koszt hospitalizacji. Związane jest to z brakiem możliwości odnalezienia dedykowanych im grup JGP, przez co arbitralnie przypisano im grupy, w których możliwe jest rozliczenie hospitalizacji z możliwie podobnych im problemów zdrowotnych. Podobne założenia przyjęto dla chorób dermatologicznych oraz związanych z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej.

Zespołowi burzy cytokinetycznej przypisano koszty świadczenia specjalistycznego z zakresu leczenia ambulatoryjnego.

Tabela 27. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (NFZ 57/2023/DSOZ).

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Kod produktu	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia
W112- Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	75,00 zł	1,77 zł	132,75 zł

Koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględniających prawdopodobieństwo ich wystąpienia (patrz Rozdział 5.4) wykorzystano do obliczenia całkowitego kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych. W analizie przyjęto, że koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych naliczane są jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

6.6 Koszty dalszych linii leczenia

Koszty związane z kolejnymi terapiami zostały uwzględniono w analizie i zastosowano je jako jednorazowy koszt w momencie progresji choroby. Rozkład kolejnych terapii dla ramion leczenia ide-cel i standardowych schematów w populacji mITT oparto na terapiach otrzymanych przez co najmniej 5% pacjentów w obu ramionach badania *KarMMa-3*. Należy zauważyć, że zgodnie z pozwoleniami na dopuszczenie ide-cel do obrotu, ponowne leczenie produktem leczniczym Abecma nie jest dozwolone i nie zostało uwzględnione w obliczeniach.

Koszt kolejnych terapii dla każdego ramienia leczenia obliczono jako ważony średni koszt, uwzględniając rozkład alternatywnych terapii, koszty leczenia, w tym koszty zakupu leków, podania leków oraz czas trwania kolejnej terapii. We wszystkich populacjach i podgrupach przyjęto, że mediana czasu trwania kolejnej terapii wynosi 3,22 miesiąca, na podstawie analizy danych indywidualnych (IPD) dla populacji mITT dla obu ramion leczenia łącznie. W przypadku braku informacji o dawkowaniu dla terapii w monoterapii przyjęto, że dawkowanie jest podobne do stosowanego w schematach kombinowanych.

Szczegółowe zestawienie udziałów zebrano w tabeli poniżej.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Tabela 28. Udziały substancji czynnych stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia.

Substancja czynna	Ide-cel mITT (n=225)	SoC mITT(n = 126)	Czas trwania leczenia
deksametazon	████	████	
bortezomib	████	████	
cyklofosfamid	████	████	
bendamustyna	████	████	
pomalidomid	████	████	
etopozyd	████	████	
cisplatyna	████	████	
doksorubicyna	████	████	████
lenalidomide	████	████	
fludarabina	████	████	
karfilzomib	████	████	
isatuksymab	████	████	
teklistamab	████	████	
elotuzumab	████	████	
daratumumab	████	████	

W kolejnej tabeli przedstawiono przyjęte w dalszym leczeniu schematy dawkowania uwzględnionych substancji czynnych.

Tabela 29. Schematy dawkowania substancji czynnych uwzględnionych w dalszym leczeniu rrMM.

Lek	Dawka	Częstotliwość podania	Droga podania	Źródło
Bendamustyna	100 mg/m ² pc.	Dni 1, 2, cykl 28-dniowy	i.v.	Michael 2010
Etopozyd	40 mg/ m ² pc.	Codziennie w dniach 1-4, cykl 28-dniowy	i.v.	Dadacaridou 2007
Cisplatyna	15 mg/ m ² pc.	Codziennie w dniach 1-4, cykl 28-dniowy	i.v.	BdM IT64; Dadacaridou 2007
Doksorubicyna	20 mg/ m ² pc.	Dni 1 i 4, cykl 28-dniowy	i.v.	BdM IT64, Lee 2003

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Lek	Dawka	Częstotliwość podania	Droga podania	Źródło
Cyklofosfamid	400 mg/ m ² pc.	Dni 1-4, cykl 28-dniowy	p.o.	<i>Dadacaridou 2007</i>
Fludarabina	30 mg/ m ² pc.	Dni 1-4, jednorazowe podanie	i.v.	<i>BdM IT64, Bashir 2013</i>
Isatuksimab	10 mg/kg mc.	Cykl 1: Dni 1, 8, 15 i 22; Cykl 2+: Dni 1, 15; cykl 28-dniowy	i.v.	<i>BdM IT64, EMA SmPC74</i>
Teklistamab	0,62 mg/kg mc. w cyklu 1, 1,5 mg/kg mc. w cyklach 2+	Cykl 1: Dni 1, 3 i 5; Cykl 2+: Dzień 1, cykl tygodniowy	s.c.	<i>EMA SmPC76</i>

Udziały terapii wraz z oszacowanym zużyciem i średnim czasem leczenia posłużyły do oszacowania kosztu dalszego leczenia.

6.7 Koszty opieki końca życia

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

Koszty opieki terminalnej oszacowano na podstawie raportu w sprawie ustalenia taryfy świadczeń AOT-MIT WT.521.5.2022 dotyczącego ustalenia wyceny świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono oszacowanie kosztów w zależności od formy opieki paliatywnej.

Opieka paliatywna w oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym

W przypadku opieki paliatywnej na oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnego lub w ramach hospicjum domowego konieczne jest przeprowadzenie kwalifikacji pacjenta. W ramach analizy AOTMIT uwzględniono koszty związane z infrastrukturą, wynagrodzeniami, transportem oraz wynagrodzeniami za czas dojazdu. Szczegółowe zestawienie kosztów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 30. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Kategoria kosztowa	Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnego	Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego
Infrastruktura	48,78 zł	8,13 zł
Wynagrodzenie	127,36 zł	136,35 zł
Transport	nd.	30,30 zł
Wynagrodzenie za czas dojazdu	nd.	104,99 zł
łącznie koszt	176,14 zł	279,77 zł

Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej na oddziałach medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnego oszacowano na 176,14 zł, a do hospicjum domowego – 279,77 zł. W oszacowaniu przyjęto, że porada kwalifikacyjna będzie wykonywana jednorazowo przed rozpoczęciem opieki końca życia.

W kolejnym kroku określono wydatki związane z przebywaniem pacjentów w oddziale/hospicjum w przeliczeniu na osobodzień. Poszczególne kategorie kosztowe przedstawia Tabela 31

Tabela 31. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Kategoria kosztowa	Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	Hospicjum domowe
Pobyt	656,12 zł	94,56 zł
Leki	23,13 zł	0,25 zł
Wyroby medyczne	5,91 zł	1,89 zł
Procedury medyczne	18,23 zł	0,58 zł
Wolontariusze	23,43 zł	nd.
Transport	nd.	11,78 zł
łącznie koszt	726,82 zł	109,05 zł

W analizie AOTMiT koszt osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum domowym oszacowano na 726,82 zł, natomiast osobodzień w hospicjum domowym obliczono jako równy 109,05 zł.

Średnią liczbę osobodni określono na podstawie danych z AOTMiT WT.521.5.2022 o strukturze długości pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym w latach 2017-2022 (zob. Tabela 32).

Tabela 32. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Długość pobytu	Liczba pacjentów	
	Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	Hospicjum domowe
30 dni	26 904	22 483
60 dni	4 834	10 164
90 dni	1 789	5 765
120 dni	937	3 924
150 dni	522	2 764
180 dni	351	2 230
210 dni	262	1 750
240 dni	188	1 483
270 dni	146	1 342
300 dni	120	1 258
330 dni	107	1 512
365 dni	413	6 120
Średni ważony czas pobytu	51,2 dni	119,8 dni

Średnia liczba osobodni w oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym w latach 2017-2022 wynosiła 51,2 dni, natomiast w hospicjum domowym – 119,8 dni.

W przypadku pacjentów otrzymujących opiekę końca życia w oddziałach medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym uwzględniono koszty związane z żywieniem dojelitowym oraz żywieniem pozajelitowym u pacjentów, którzy nie są w stanie odżywiać się samodzielnie. W analizie AOTMiT WT.521.5.2022 koszt żywienia dojelitowego oszacowano na 184,68 zł, natomiast koszt kompletnego żywienia pozajelitowego na 369,36 zł.

Do oszacowania liczby świadczeń związanych z żywieniem dojelitowym pacjentów w trakcie opieki terminalnej wykorzystano dane Krajowego Rejestru Nowotworów o liczbie zgonów w 2023 r. z powodu chorób nowotworowych (KRN 2024). W obliczeniach założono, że świadczenia związane z żywieniem pacjentów inną drogą niż doustną będą dotyczyły wyłącznie pacjentów z nowotworami jamy ustnej, gardła, przełyku, głowy i szyi, którym odpowiadają kody ICD-10: C00-C15. Łączna liczba zgonów z powodu chorób nowotworowych wynosiła 89 066, w tym 4 586 (5,1%) zgonów dotyczyła chorób nowotworowych o kodach ICD-10: C00-C15. Jako że średnia liczba osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym wynosiła 51,2 dni oszacowano, że średnia liczba świadczeń związanych z żywieniem dojelitowym wynosi 2,6.

W badaniu *Domagała 2019* określono, że kompleksowe żywienie pozajelitowe może być stosowane przez nie więcej niż 2 miesiące. Na podstawie danych o strukturze długości pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (zob. Tabela 32) oszacowano, że kompletne żywienie pozajelitowe otrzyma 13,2% pacjentów, co przekłada się na średnie zużycie 6,8 świadczeń związanych z żywieniem.

Podsumowanie kosztów opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.

Nazwa świadczenia	Koszt [zł]	Liczba świadczeń	Koszt całkowity
Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne			
Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnego	176 zł	1	176 zł
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym	727 zł	51,2	37 236 zł
Żywienie dojelitowe	185 zł	2,6	487 zł
Kompletne żywienie pozajelitowe	369 zł	6,8	2 502 zł
Całkowity koszt opieki paliatywnej			40 401 zł
Hospicjum domowe			
Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego	280 zł	1	280 zł
Osobodzeń w hospicjum domowym	109 zł	119,8	13 069 zł
Całkowity koszt opieki paliatywnej			13 349 zł

Całkowity koszt opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym oszacowano na 40 401 zł, natomiast dla hospicjum domowego obliczono całkowity koszt równy 13 349 zł.

Opieka paliatywna w poradni medycyny paliatywnej

Koszty związane ze świadczeniami w ramach poradni medycyny paliatywnej w analizie *AOTMiT WT.521.5.2022* oszacowano na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia do 30 czerwca 2024 r. Szczegółowe zestawienie świadczeń składających się na opiekę paliatywną wraz z kosztami przedstawia tabela poniżej.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Tabela 34. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.

Nazwa świadczenia	Infrastruktura	Wynagrodzenia	Leki	Procedury medyczne	Wyroby medyczne	Całkowity koszt
Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej	32,52 zł	96,81 zł	7,55 zł	11,87 zł	2,61 zł	151,36 zł
Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej	32,52 zł	48,04 zł	7,24 zł	11,11 zł	18,77 zł	117,68 zł
Porada psychologa w poradni medycyny paliatywnej	48,78 zł	62,55 zł	–	–	0,62 zł	111,95 zł
Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej	56,91 zł	117,48 zł	–	–	–	174,39 zł

Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej rozliczana jest jednorazowo przy przyjęciu pacjenta do poradni. Częstość wykonywania pozostałych świadczeń określono na podstawie Uchwał Rady NFZ z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 02/04/2024), które zawierają dane o liczbie wizyt i porad w ramach poradni medycyny paliatywnej, co zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 35. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. UR NFZ 02/04/2024)

Kategoria	Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej	Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej
Liczba świadczeń	50 479	318
Liczba świadczeniobiorców	11 392	97
Liczba świadczeń na jednego świadczeniobiorcę	4,4	3,3

W kalkulacjach przyjęto założenie, że 50% pacjentów otrzymujących poradę lekarską w skorzysta z porady psychologa.

Podsumowanie kosztów opieki paliatywnej w poradni medycyny paliatywnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.

Nazwa świadczenia	Koszt [zł]	Liczba świadczeń	Koszt całkowity
Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej	151 zł	4,4	671 zł

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Nazwa świadczenia	Koszt [zł]	Liczba świadczeń	Koszt całkowity
Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej	118 zł	3,3	386 zł
Porada psychologa w poradni medycyny paliatywnej	112 zł	2,2	248 zł
Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej	174 zł	1	174 zł
Całkowity koszt opieki paliatywnej			1 479 zł

Koszt opieki końca życia

Poniżej przedstawiono uśredniony koszt opieki końca życia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego. Na podstawie liczby osób, którym udzielono świadczenia zamieszczone w Uchwale Rady NFZ z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 02/04/2024) określono u jakiego odsetka pacjentów stosowane są poszczególne formy opieki paliatywnej, co przedstawia Tabela 37.

Tabela 37. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (UR NFZ 02/04/2024).

Forma opieki paliatywnej	Liczba osób, którym udzielono świadczeń w 2023 r.	Udział
Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	42 485	34,9%
Poradnia medycyny paliatywnej	11 780	9,7%
Hospicjum domowe	67 401	55,4%
Łącznie	121 666	100%

Z uzyskanych danych wynika, że w 2023 r. ponad połowa świadczeniobiorców otrzymała opiekę paliatywną w warunkach domowych. Powyższe udziały wykorzystano do obliczenia średniego kosztu opieki terminalnej w Polsce, co przedstawia kolejna tabela.

Tabela 38. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.

Forma opieki paliatywnej	Udział	Całkowity koszt opieki
Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	34,9%	40 401,35 zł
Poradnia medycyny paliatywnej	9,7%	13 348,87 zł
Hospicjum domowe	55,4%	1 478,91 zł
Średni koszt opieki paliatywnej		21 646,15 zł

Koszt opieki paliatywnej w Polsce oszacowano na 21 646,15 zł. Koszt ten był naliczany w modelu ekonomiczny jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.

7 Walidacja modelu

7.1.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

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

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

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

Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w Rozdziale 9.2.

7.1.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Abecma w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38,

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Porównanie wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji.

7.1.3 Walidacja zewnętrzna

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

Dla standardowego leczenia stosowanego w terapii szpiczaka plazmocytozy odnaleziono publikację *Mateos 2022* przedstawiającą wyniki prospektywnego, nieinterwencyjnego, wieloośrodkowego badania *LocoMMotion* oceniającego efektywność w rzeczywistych warunkach stosowania SoC w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami proteasomów, lekami immunomodulującymi lub przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD38. Do badania włączono 248 pacjentów, z czego 225 pochodziło z Europy a 23 z USA. Spośród włączonych pacjentów 93,5% w momencie włączenia do badania otrzymało wcześniej przynajmniej 2 linie leczenia systemowego. Odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne interwencje w ramach SoC przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Udziały substancji czynnych stosowanych w ramach terapii SoC – badanie *Mateos 2022*.

Substancja czynna	Odsetek pacjentów
glukokortykoidy	88,7%
karfilzomib	53,6%
bortezomib	25,4%
iksazomib	19,4%
pomaidomid	29,8%
lenalidomid	14,5%
talidomid	2,8%
cyklofosfamid	31,9%
bendamustyna	6,5%
melfalan	6,0%
daratumumab	9,3%
isatuksymab	0,4%

W kolejnej tabeli zestawiono efekty kliniczne uzyskiwane w trakcie leczenia SoC w badaniu *Mateos 2022* oraz niniejszej analizie.

Tabela 40. Zestawienie efektów klinicznych osiągniętych w modelu ekonomicznym oraz badaniu *Mateos 2022*.

Parametr	Model ekonomiczny	<i>Mateos 2022</i>
OS	Mediana OS: 15,5 mies. 12 mies. OS: 59,6%	Mediana OS: 12,4 (95% CI: 10,28-NE) mies. 12 mies. OS: 51,8% (95% CI: 44,1-58,8)
PFS	Mediana PFS: 5,17 mies. 12 mies. PFS: 22,0%	Mediana PFS: 4,6 (95% CI: 3,9-5,6) mies. 12 mies. PFS: 19,9% (95% CI: 13,6-27,0)

Parametry estymowane w modelu ekonomicznym dla niniejszej analizie są zbliżone do rzeczywistych danych z badania *Mateos 2022*. Dla czasu wolnego od progresji różnica między medianami PFS jest mniejsza niż 0,6 miesiąca, natomiast 12-miesięczne przeżycie różni się o 2,1 p.p. W przypadku OS mediana przeżycia całkowitego różni się o 3,1 miesiąca, natomiast 12-miesięczne przeżycie o 7,8 p.p. Przeprowadzona walidacja potwierdza poprawność estymacji efektów zdrowotnych przeprowadzonej na potrzeby analizy dla produktu leczniczego Abecma.

8 Zestawienie parametrów modelu

8.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 41.

Tabela 41. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywni (30 lata)	założenie własne
Długość cyklu modelu	7 dni	założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMiT 2016
Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej		
Średni wiek	■	KarMMa-3
Średnia masa ciała	■	KarMMa-3

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Odsetek kobiet	████	KarMMa-3
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	████	KarMMa-3
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa OS dla ide-cel	Model log-logistyczny	Najlepsze dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera z badania KarMMa-3
Krzywa OS dla SoC	Model log-normalny	Najlepsze dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera z badania KarMMa-3
Krzywa PFS dla ide-cel	Model Gompertza	Najlepsze dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera z badania KarMMa-3
Krzywa PFS dla SoC	Model log-normalny	Najlepsze dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera z badania KarMMa-3
Krzywa ToT dla SoC	Model gamma	Najlepsze dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera z badania KarMMa-3
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 5.4, Tabela 9)	KarMMa-3
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie przed infuzją	████	████
Użyteczność w stanie przed progresją choroby	████	████
Użyteczność w stanie po progresji choroby	████	████
Obniżenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 5.5.3, Tabela 16)	Brown 2013, TA88926, Tolley 2013, TA510, TA51061
Parametry kosztowe		
Koszt opakowania leku Abecma	████████████████████ ████████████████████	████████████████████
Koszty pozostałych substancji lekowych	Zestawienie tabelaryczne (zob. Tabela 21, str. 47)	MZ 18/12/2024, platformazakupowa.pl, DGL 02/09/2024, UR NFZ 17/10/2024
Koszt podania leku doustnie w ramach programu lekowego B.141	0 zł	Założenie własne
Koszt podania leku podskórnie w ramach programu lekowego B.54	191,44 zł	NFZ 109/2024/DGL
Koszt podania leku dożylnie w ramach programu lekowego B.54	861,49 zł	NFZ 109/2024/DGL
Koszt podania leków w ramach chemioterapii	554,01 zł	NFZ 10/2024/DGL
Leczenie zdarzeń niepożądanych	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 6.5)	statystyki.nfz.gov.pl, KarMMa-3
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym B.54 (1 rok)	4 584,30 zł	NFZ 109/2024/DGL
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym B.54 (rok 2 i kolejne)	1 359,36 zł	NFZ 109/2024/DGL

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszt diagnostyki i monitorowania w trakcie chemioterapii	478,61 zł	NFZ 10/2024/DGL
Koszty dalszego leczenia	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 6.6)	KarMMA-3, Michael 2010, BdM IT64; Dacaridou 2007, Lee 2003, Bashir 2013, EMA SmPC74, EMA SmPC76
Koszt opieki terminalnej	21 646,15 zł	AOTMiT WT.521.5.2022, KRN 2024, UR NFZ 02/04/2024

8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

8.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy. Analizę wrażliwości podzielono na kierunkową (w której testowane są alternatywne wartości parametrów) oraz analizę scenariuszową (w której testowane są alternatywne założenia modelu).

W jednokierunkowej analizie testowano 131 parametrów, przy czym w tabeli poniżej przedstawiono testowane warianty skrajne dla parametrów, które uznano za mające najistotniejszy wpływ na wyniki analizy.

Tabela 42. Parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Numer	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
1	Średni wiek pacjentów	■	■	■	Wartość wyznaczona na podstawie pierwszego i trzeciego kwartyła rozkładu normalnego, o zmienności równej 10%
2	Stopa dyskontowania efektów	3,5%	2,8%	4,2%	Wartość wyznaczona na podstawie pierwszego i trzeciego kwartyła rozkładu beta, o zmienności równej 10%
3	Średnia powierzchnia ciała	■	■	■	Wartość wyznaczona na podstawie pierwszego i trzeciego kwartyła rozkładu normalnego,

Numer	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
					o zmienności równej 10%
4	Średnia masa ciała	████	████	████	Wartość wyznaczona na podstawie pierwszego i trzeciego kwartyla rozkładu log-normalnego, o zmienności równej 10%
5	Horyzont czasowy	30 lat	24,1 lat	35,9 lat	Wartość wyznaczona na podstawie pierwszego i trzeciego kwartyla rozkładu normalnego, o zmienności równej 10%
6	Użyteczność w stanie po progresji choroby	████	████	████	Wartość wyznaczona na podstawie pierwszego i trzeciego kwartyla rozkładu beta, o zmienności równej 10%
7	Odsetek pacjentów otrzymujących karfilzomib w ramach dalszego leczenia w ramieniu SoC	████	████	████	Wartość wyznaczona na podstawie pierwszego i trzeciego kwartyla rozkładu beta, o zmienności równej 10%
8	Czas stosowania karfilzomibu w ramach dalszego leczenia	████	████	████	Użyteczności Wartość wyznaczona na podstawie pierwszego i trzeciego kwartyla rozkładu log-normalnego, o zmienności równej 10%
9	Odsetek pacjentów otrzymujących karfilzomib w ramach dalszego leczenia w ramieniu ide-cel	████	████	████	Wartość wyznaczona na podstawie pierwszego i trzeciego kwartyla rozkładu beta, o zmienności równej 10%
10	Użyteczność w stanie przed progresją choroby	████	████	████	Wartość wyznaczona na podstawie pierwszego i trzeciego kwartyla rozkładu beta, o zmienności równej 10%


Pozostałe parametry przedstawiono w pliku Excel zawierającym model ekonomiczny. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 10.

8.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Tabela 43 przedstawia testowane w ramach analizy wrażliwości scenariusze. Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 43. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
Analiza kosztów-użyteczności				
S1	Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	Dyskontowanie kosztów: 5% / rok	Dyskontowanie kosztów: 0% / rok Dyskontowanie wyników: 0% / rok	Zgodnie z AOTMiT 2016
S2	Dyskontowanie kosztów i efektów równe 6%	Dyskontowanie wyników: 3,5% / rok	Dyskontowanie kosztów: 6% / rok Dyskontowanie wyników: 6% / rok	
S3	Modelowanie OS	Ide-cel: model log-normalny SoC: model log-normalny	Ide-cel: model log-logistyczny SoC: model log-logistyczny	Najlepiej dopasowany model wg kryteriów AIC i BIC w ramieniu SoC
S4			Ide-cel: model uog. gamma SoC: model uog. gamma	Najlepiej dopasowany model w ramieniu Ide-cel wg kryterium AIC
S5			Ide-cel: model gamma SoC: model gamma	Założenie własne
S6	Modelowanie PFS	Ide-cel: model Gompertza SoC: model log-normalny	Ide-cel: model gamma SoC: model gamma	Drugi najlepiej dopasowany model wg kryteriów AIC i BIC w ramieniu ide-cel
S7			Ide-cel: model Gompertza SoC: model Gompertza	Założenie własne
S8			Ide-cel: model log-normalny SoC: model log-normalny	Założenie własne

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
S9	Charakterystyka populacji i efektu kliniczne osiągnięte w populacji ITT	mITT	ITT	Zastosowanie charakterystyki pacjentów i efektów klinicznych osiągniętych dla populacji ITT w badaniu <i>KarMMa-3</i>
S10	Użyteczności w populacji ogólnej na podstawie <i>Golicki 2021</i>	<i>Hernandez-Alava 2022</i>	<i>Golicki 2021</i>	Alternatywny zestaw użyteczności dla populacji ogólnej
S11	Alternatywny zestaw użyteczności	Użyteczności wg taryfy francuskiej	Użyteczności wg taryfy USA	Alternatywna metoda mapowania użyteczności z badania <i>KarMMa-3</i>
S12	Udział terapii stosowanych w ramach SoC		DVd: 13,79% Ird: 13,20% Kd: 14,38% EloPd: 5,39% PVd: 2,76% DRd: 13,08% KRd: 7,32% Pd: 21,33% IsaPd: 8,74%	Na podstawie <i>Martinez-Lopez 2023</i>

Wyniki analizy scenariuszowej przedstawiono w Rozdziale 10.

8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

Dla parametrów, dla których nieznaną była wartość błędów standardowych pomiaru przyjęto arbitralnie, że będzie ona wynosić 10% wartości średniej (tj. współczynnik zmienności CV = 10%).

Tabela 44. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Charakterystyka populacji docelowej	normalny	Dotyczy charakterystyk mających wpływ na dawkowanie leków (powierzchnia ciała, waga)
Koszty substancji czynnych i ich podania	beta	Kosztom przypisano rozkłady beta o 10% współczynnika zmienności
Czas trwania dalszych linii leczenia	log-normalny	Użytecznościom przypisano rozkłady log-normalny o 10% współczynnika zmienności.

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Koszty opieki końca życia	gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% współczynnika zmienności
Koszty i czas leczenia zdarzeń niepożądanych	gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% współczynnika zmienności
Wartości użyteczności przed i po progresji choroby	log-normalny	Użytecznościom przypisano rozkłady log-normalny o 10% współczynnika zmienności.
Obniżenie użyteczności z powodu AEs	beta	Kosztom przypisano rozkłady beta o 10% współczynnika zmienności

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 10.

9 Wyniki analizy ekonomicznej

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

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5,0% dla ponoszonych kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

9.1 Analiza kosztów użyteczności

9.1.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, z wyodrębnieniem poszczególnych kategorii kosztów.

Tabela 45. Całkowite koszty leczenia zaawansowanego raka urotelialnego.

Kategoria	Ide-cel	SoC	Ide-cel vs SoC
Wydatki na Abecma (bez RSS)	1 514 160 zł		1 514 160 zł
Wydatki na Abecma (z RSS)		0 zł	
Pozostałe koszty lekowe	3 995 zł	242 799 zł	-238 804 zł
Koszty administracji leczenia	12 554 zł	21 514 zł	-8 960 zł

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Kategoria	Ide-cel	SoC	Ide-cel vs SoC
Koszty diagnostyki i monitorowania	3 675 zł	2 741 zł	934 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	15 423 zł	9 658 zł	5 765 zł
Koszty dalszych linii leczenia	74 639 zł	118 440 zł	-43 801 zł
Koszty opieki terminalnej	16 607 zł	20 532 zł	-3 925 zł
Całkowity koszt (bez RSS)	1 641 052 zł		1 225 369 zł
Całkowity koszt (z RSS)		415 683 zł	

Łączne koszty leczenia rrMM w ramieniu ide-cel oszacowano na [REDAKTOWANE] (1,6 mln zł bez uwzględnienia mechanizmu RSS). W ramieniu komparatora koszt ten wynosi **415,7 tys. zł**.

W kolejnej tabeli zestawiono efekty zdrowotne osiągnięte w modelu.

Tabela 46. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Kategoria	Ide-cel	SoC	Ide-cel vs SoC
Uzyskane lata życia (LY)			
Przed progresją	1,53	0,80	0,73
Po progresji	4,43	1,13	3,31
Zdarzenia niepożądane	5,96	1,92	4,03
Całkowite LY	11,92	3,85	8,07
Uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY)			
Przed progresją	1,36	0,71	0,65
Po progresji	3,64	0,95	2,69
Zdarzenia niepożądane	-0,01	0,00	-0,01
Całkowite QALY	4,99	1,66	3,33

Efekty zdrowotne wyrażone w QALY wskazują na korzyść zastosowanej interwencji w porównaniu do standardowego leczenia (uzyskanie dodatkowego QALY w wysokości **3,33** po uwzględnieniu dyskontowania).

Podsumowując zestawienie efektów zdrowotnych potwierdza, terapia ide-cel jest skuteczniejszą interwencją od leczenia standardowo stosowanymi schematami leczenia.

9.1.2 Analiza inkrementalna

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka oraz przy braku jego zastosowania.

9.1.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy podstawowej porównującej ide-cel z SoC w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka, polegającego na [REDACTED].

Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Ide-cel	SoC	Ide-cel vs SoC
Całkowite koszty (z uwzgl. RSS)	[REDACTED]	415 683 zł	[REDACTED]
Uzyskane QALY	4,99 QALY	1,66 QALY	3,33 QALY
Uzyskane LY	5,96 LY	1,92 LY	4,03 LY
ICUR [za QALY]		[REDACTED]	
ICER [za LY]		[REDACTED]	

Zastosowanie produktu leczniczego Abecma w leczeniu rrMM wiąże się z koniecznością poniesienia dodatkowych kosztów przez płatnika publicznego w wysokości [REDACTED], w przeliczeniu na jedną pełną terapię. Jednocześnie dzięki wyższej skuteczności ide-cel nad SoC przeciętnie u jednego pacjenta można oczekiwać dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 3,33 QALY oraz 4,03 LY.

Otrzymana w analizie wartość wskaźnika ICUR, czyli koszt uzyskania pojedynczego roku życia skorygowanego o jakość, wyniosła [REDACTED] i znajduje się nieznacznie powyżej obowiązującego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 217 641 zł/QALY. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na [REDACTED].

9.1.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Ide-cel	SoC	Ide-cel vs SoC
Całkowite koszty (bez uwzgl. RSS)	1 641 052 zł	415 683 zł	1 225 369 zł
Uzyskane QALY	4,99 QALY	1,66 QALY	3,33 QALY
Uzyskane LY	5,96 LY	1,92 LY	4,03 LY
ICUR [za QALY]		367 995 zł/QALY	
ICER [za LYG]		303 699 zł/LY	

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka koszty leczenia lekiem Abecma wzrastają do 1,6 mln zł. W związku z tym proponowany mechanizm RSS powoduje obniżenie kosztów [REDAKTOWANO]. Wzrost ten przekłada się na odpowiednio wyższe koszty inkrementalne względem SoC. Wartość wskaźnika ICUR w wariantcie bez uwzględnienia RSS wyniosła 368,0 tys. zł/QALY i przekroczyła obowiązujący ustawowo próg opłacalności dla technologii lekowych w wysokości 217 641zł/QALY. Koszt zyskania dodatkowego roku życia oszacowano na 303,7 tys. zł/LYG.

9.2 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Abecma, przy której koszt uzyskania QALY jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 217 641 zł.

Wyniki analizy progowej ceny produktów leczniczych Abecma przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Oszacowane ceny progowe produktu leczniczego Abecma.

Komparator	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto
Ide-cel vs SoC	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Wyznaczona cena progowa dla produktu leczniczego Abecma jest niższa (o [REDAKTOWANO]) w porównaniu z SoC.

10 Wyniki analizy wrażliwości

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości modelu ekonomicznego:

- Deterministycznej (scenariuszowej i jednokierunkowej) analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

10.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla 10 wariantów o najistotniejszym wpływie przedstawiono w dwóch kolejnych tabelach, odrębnie dla wariantów minimalnych oszacowań parametrów oraz wariantów maksymalnych.

Tabela 50. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant minimalny, z RSS.

Jednokierunkowa AW	ide-cel		SoC		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Abe-cma
	Całkowite koszty	w tym Abe-cma	QALY	Całkowite koszty				
Wariant podstawowy	████████	████████	4,99 QALY	415 683 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████
AW: 1 Średni wiek	████████	████████	5,07 QALY	415 685 zł	1,67 QALY	████████	3,40 QALY	████████
AW: 2 Dyskontowanie efektów	████████	████████	5,17 QALY	415 683 zł	1,68 QALY	████████	3,50 QALY	████████
AW: 3 Średnia powierzchnia ciała	████████	████████	4,99 QALY	392 857 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████
AW: 4 Średnia waga	████████	████████	4,99 QALY	393 514 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████
AW: 5 Horyzont czasowy	████████	████████	4,89 QALY	415 881 zł	1,66 QALY	████████	3,22 QALY	████████
AW: 6 Użyteczność w stanie po progresji	████████	████████	4,92 QALY	415 683 zł	1,64 QALY	████████	3,27 QALY	████████
AW: 7 Odsetek pacjentów otrzymujących karfilzomib w ramach dalszego leczenia w ramieniu SoC	████████	████████	4,99 QALY	404 762 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Jednokierunkowa AW	ide-cel			SoC		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Abe-cma
	Całkowite koszty	w tym Abe-cma	QALY	Całkowite koszty	QALY				
AW: 8 Czas stosowania karfilzomibu w ramach dalszego leczenia	████████	████████	4,99 QALY	404 158 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████	████████
AW: 9 Odsetek pacjentów otrzymujących karfilzomib w ramach dalszego leczenia w ramieniu ide-cel	████████	████████	4,99 QALY	415 683 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████	████████
AW: 10 Użyteczność w stanie przed progresją	████████	████████	4,98 QALY	415 683 zł	1,66 QALY	████████	3,31 QALY	████████	████████

Tabela 51. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant minimalny, z RSS.

Jednokierunkowa AW	ide-cel			SoC		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Abe-cma
	Całkowite koszty	w tym Abe-cma	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Wariant podstawowy	████████	████████	4,99 QALY	415 683 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████	████████
AW: 1 Średni wiek	████████	████████	4,73 QALY	415 707 zł	1,65 QALY	████████	3,07 QALY	████████	████████
AW: 2 Dyskontowanie efektów	████████	████████	4,81 QALY	415 683 zł	1,65 QALY	████████	3,16 QALY	████████	████████
AW: 3 Średnia powierzchnia ciała	████████	████████	4,99 QALY	438 509 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████	████████
AW: 4 Średnia waga	████████	████████	4,99 QALY	437 853 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████	████████
AW: 5 Horyzont czasowy	████████	████████	4,99 QALY	413 058 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████	████████
AW: 6 Użyteczność w stanie po progresji	████████	████████	5,06 QALY	415 683 zł	1,68 QALY	████████	3,38 QALY	████████	████████
AW: 7 Odsetek pacjentów otrzymujących karfilzomib w ramach dalszego leczenia w ramieniu SoC	████████	████████	4,99 QALY	426 552 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████	████████

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

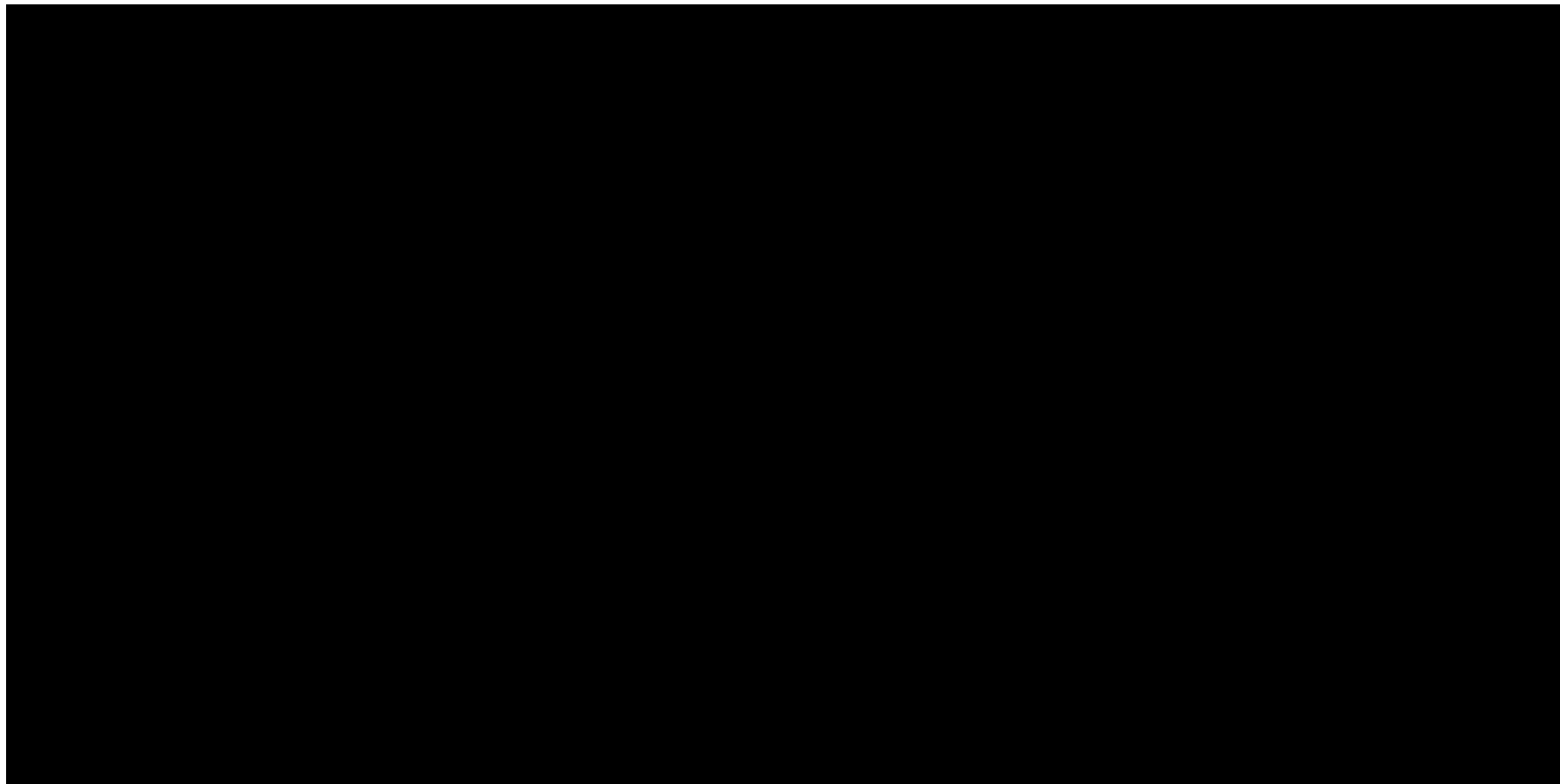
Jednokierunkowa AW	ide-cel			SoC		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Abe- cma
	Całkowite koszty	w tym Abe- cma	QALY	Całkowite koszty	QALY				
AW: 8 Czas stosowania karfilzomibu w ramach dalszego leczenia	████████	████████	4,99 QALY	427 208 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████	████████
AW: 9 Odsetek pacjentów otrzymujących karfilzomib w ramach dalszego leczenia w ramieniu ide-cel	████████	████████	4,99 QALY	415 683 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████	████████
AW: 10 Użyteczność w stanie przed progresją	████████	████████	5,01 QALY	415 683 zł	1,66 QALY	████████	3,34 QALY	████████	████████

Wyniki analizy zobrazowano na wykresie poniżej.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wykres 10. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.



Największą zmianę wyniku inkrementalnego względem analizy podstawowej uzyskano przy zmianie średniego wieku pacjentów (zmiana w przedziale od -2,3% do +8,8%) oraz dla zmiany stopy dyskontowania kosztów (zmiana w przedziale od -4,7% do +5,2%) oraz dla zmiany średniej powierzchni ciała. W pozostałych wariantach zmiana nie przekraczała 3%.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wyniki uzyskane dla scenariuszowej analizy wrażliwości przedstawia tabela poniżej.

Tabela 52. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.

Jednokierunkowa AW	ide-cel			SoC		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Abe-cma
	Całkowite koszty	w tym Abe-cma	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Wariant podstawowy	████████	████████	4,99 QALY	415 683 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████	████████
S 1: Brak dyskontowania kosztów i efektów	████████	████████	6,18 QALY	430 417 zł	1,75 QALY	████████	4,43 QALY	████████	████████
S 2: Dyskontowanie kosztów i efektów równe 6%	████████	████████	4,43 QALY	413 242 zł	1,61 QALY	████████	2,81 QALY	████████	████████
S 3: Modelowanie OS z wykorzystaniem modelu log-logistycznego	████████	████████	4,75 QALY	416 062 zł	1,46 QALY	████████	3,29 QALY	████████	████████
S 4: Modelowanie OS z wykorzystaniem modelu uogólnionego gamma	████████	████████	6,27 QALY	425 004 zł	1,11 QALY	████████	5,16 QALY	████████	████████
S 5: Modelowanie OS z wykorzystaniem modelu gamma	████████	████████	3,76 QALY	425 003 zł	1,19 QALY	████████	2,56 QALY	████████	████████
S 6: Modelowanie PFS z wykorzystaniem modelu gamma	████████	████████	5,00 QALY	414 074 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████	████████
S 7: Modelowanie PFS z wykorzystaniem modelu Gompertza	████████	████████	4,99 QALY	418 047 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████	████████
S 8: Modelowanie PFS z wykorzystaniem modelu log-normalnego	████████	████████	5,01 QALY	415 683 zł	1,66 QALY	████████	3,35 QALY	████████	████████
S 9: Populacja ITT	████████	████████	4,94 QALY	413 116 zł	1,92 QALY	████████	3,02 QALY	████████	████████
S 10: Użyteczności w populacji ogólnej na podstawie Go-licki 2021	████████	████████	4,91 QALY	415 683 zł	1,65 QALY	████████	3,26 QALY	████████	████████
S 11: Użyteczności wg taryfy USA	████████	████████	4,31 QALY	415 683 zł	1,44 QALY	████████	2,86 QALY	████████	████████

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

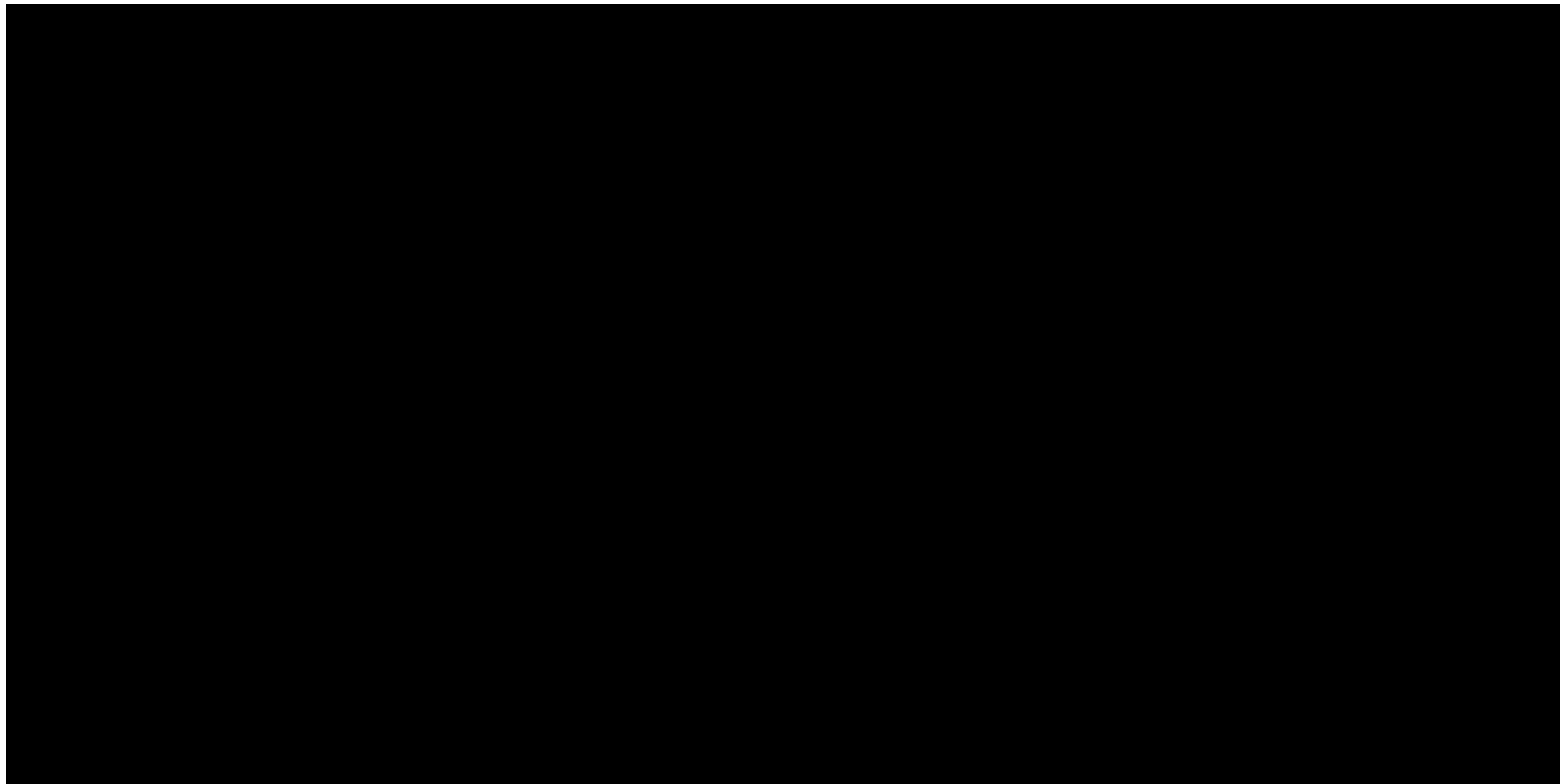
Jednokierunkowa AW	ide-cel			SoC		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Abe-cma
	Całkowite koszty	w tym Abe-cma	QALY	Całkowite koszty	QALY				
S 12: Udział terapii stosowanych w ramach SoC	████████	████████	4,99 QALY	384 347 zł	1,66 QALY	████████	3,33 QALY	████████	████████

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości zobrazowano na wykresie poniżej.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wykres 11. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.



W scenariuszowej analizie wrażliwości największą zmianę wyniku inkrementalnego względem analizy podstawowej uzyskano w scenariuszu zakładającym modelowanie OS zarówno w ramieniu ide-cel jak i SoC krzywą uog. gamma (spadek o 36,6%) oraz dla modelowania OS zarówno w ramieniu ide-cel jak i SoC krzywą gamma (wzrost o 30,4%). Spadek o 22,8% otrzymano przy braku zastosowania stóp dyskontowania kosztów i efektów, natomiast dla wartości

Abecma
(idekabtagen wikleucel)








w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

stopy dyskontowania kosztów i efektów równej 6% wynik inkrementalny wzrósł o 18,0%. Znaczny wzrost wskaźnika ICUR otrzymano również dla zastosowania alternatywnego zestawu użyteczności.

Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla 10 wariantów o najistotniejszym wpływie przedstawiono w dwóch kolejnych tabelach, odrębnie dla wariantów minimalnych oszacowań parametrów oraz wariantów maksymalnych.

Tabela 53. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant minimalny, bez RSS.

Jednokierunkowa AW	ide-cel			SoC		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Abe- cma
	Całkowite koszty	w tym Abe- cma	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Wariant podstawowy	1 641 052 zł	1 514 160 zł	4,99 QALY	415 683 zł	1,66 QALY	1 225 369 zł	3,33 QALY	367 995 zł/QALY	
AW: 1 Średni wiek	1 640 145 zł	1 514 160 zł	5,07 QALY	415 685 zł	1,67 QALY	1 224 460 zł	3,40 QALY	359 698 zł/QALY	
AW: 2 Dyskontowanie efektów	1 641 052 zł	1 514 160 zł	5,17 QALY	415 683 zł	1,68 QALY	1 225 369 zł	3,50 QALY	350 554 zł/QALY	
AW: 3 Horyzont czasowy	1 643 181 zł	1 514 160 zł	4,89 QALY	415 881 zł	1,66 QALY	1 227 301 zł	3,22 QALY	380 679 zł/QALY	
AW: 4 Użyteczność w stanie po progresji	1 641 052 zł	1 514 160 zł	4,92 QALY	415 683 zł	1,64 QALY	1 225 369 zł	3,27 QALY	374 251 zł/QALY	
AW: 5 Średnia powierzchnia ciała	1 636 373 zł	1 514 160 zł	4,99 QALY	392 857 zł	1,66 QALY	1 243 516 zł	3,33 QALY	373 445 zł/QALY	
AW: 6 Średnia waga	1 635 079 zł	1 514 160 zł	4,99 QALY	393 514 zł	1,66 QALY	1 241 566 zł	3,33 QALY	372 859 zł/QALY	

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia





Jednokierunkowa AW	ide-cel			SoC		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Abe-cma
	Całkowite koszty	w tym Abe-cma	QALY	Całkowite koszty	QALY				
AW: 7 Odsetek pacjentów otrzymujących karfilzomib w ramach dalszego leczenia w ramieniu SoC	1 641 052 zł	1 514 160 zł	4,99 QALY	404 762 zł	1,66 QALY	1 236 291 zł	3,33 QALY	371 275 zł/QALY	
AW: 8 Czas stosowania karfilzomibu w ramach dalszego leczenia	1 636 304 zł	1 514 160 zł	4,99 QALY	404 158 zł	1,66 QALY	1 232 145 zł	3,33 QALY	370 030 zł/QALY	
AW: 9 Użyteczność w stanie przed progresją	1 641 052 zł	1 514 160 zł	4,98 QALY	415 683 zł	1,66 QALY	1 225 369 zł	3,31 QALY	369 712 zł/QALY	
AW: 10 Odsetek pacjentów otrzymujących karfilzomib w ramach dalszego leczenia w ramieniu ide-cel	1 636 690 zł	1 514 160 zł	4,99 QALY	415 683 zł	1,66 QALY	1 221 007 zł	3,33 QALY	366 685 zł/QALY	

Tabela 54. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant maksymalny, bez RSS.

Jednokierunkowa AW	ide-cel			SoC		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Abe-cma
	Całkowite koszty	w tym Abe-cma	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Wariant podstawowy	1 641 052 zł	1 514 160 zł	4,99 QALY	415 683 zł	1,66 QALY	1 225 369 zł	3,33 QALY	367 995 zł/QALY	
AW: 1 Średni wiek	1 644 574 zł	1 514 160 zł	4,73 QALY	415 707 zł	1,65 QALY	1 228 868 zł	3,07 QALY	399 870 zł/QALY	
AW: 2 Dyskontowanie efektów	1 641 052 zł	1 514 160 zł	4,81 QALY	415 683 zł	1,65 QALY	1 225 369 zł	3,16 QALY	387 259 zł/QALY	
AW: 3 Horyzont czasowy	1 638 525 zł	1 514 160 zł	4,99 QALY	413 058 zł	1,66 QALY	1 225 466 zł	3,33 QALY	368 002 zł/QALY	
AW: 4 Użyteczność w stanie po progresji	1 641 052 zł	1 514 160 zł	5,06 QALY	415 683 zł	1,68 QALY	1 225 369 zł	3,38 QALY	362 236 zł/QALY	
AW: 5 Średnia powierzchnia ciała	1 645 732 zł	1 514 160 zł	4,99 QALY	438 509 zł	1,66 QALY	1 207 222 zł	3,33 QALY	362 545 zł/QALY	
AW: 6 Średnia waga	1 647 026 zł	1 514 160 zł	4,99 QALY	437 853 zł	1,66 QALY	1 209 173 zł	3,33 QALY	363 131 zł/QALY	

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

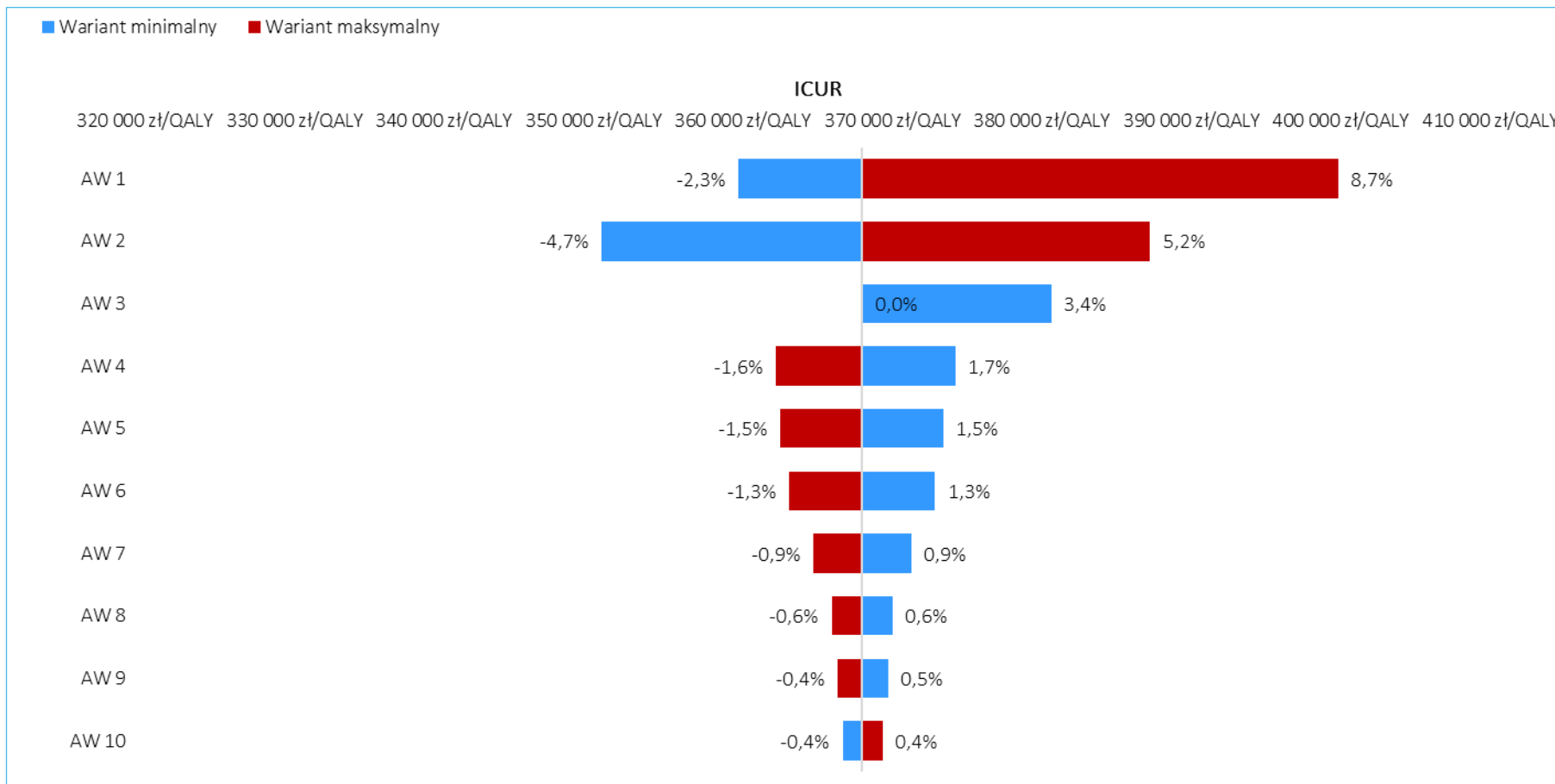
Jednokierunkowa AW	ide-cel			SoC		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Abe- cma
	Całkowite koszty	w tym Abe- cma	QALY	Całkowite koszty	QALY				
AW: 7 Odsetek pacjentów otrzymujących karfilzomib w ramach dalszego leczenia w ramieniu SoC	1 641 052 zł	1 514 160 zł	4,99 QALY	426 552 zł	1,66 QALY	1 214 500 zł	3,33 QALY	364 731 zł/QALY	
AW: 8 Czas stosowania karfilzomibu w ramach dalszego leczenia	1 645 801 zł	1 514 160 zł	4,99 QALY	427 208 zł	1,66 QALY	1 218 593 zł	3,33 QALY	365 960 zł/QALY	
AW: 9 Użyteczność w stanie przed progresją	1 641 052 zł	1 514 160 zł	5,01 QALY	415 683 zł	1,66 QALY	1 225 369 zł	3,34 QALY	366 371 zł/QALY	
AW: 10 Odsetek pacjentów otrzymujących karfilzomib w ramach dalszego leczenia w ramieniu ide-cel	1 645 679 zł	1 514 160 zł	4,99 QALY	415 683 zł	1,66 QALY	1 229 995 zł	3,33 QALY	369 384 zł/QALY	

Wyniki analizy zobrazowano na wykresie poniżej.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wykres 12. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.



Największą zmianę wyniku inkrementalnego względem analizy podstawowej uzyskano przy zmianie średniego wieku pacjentów (zmiana w przedziale od -2,3% do +8,7%) oraz dla zmiany stopy dyskontowania kosztów (zmiana w przedziale od -4,7% do +5,2%) oraz dla zmiany długości horyzontu czasowego. W pozostałych wariantach zmiana nie przekraczała 3%.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wyniki uzyskane dla scenariuszowej analizy wrażliwości przedstawia tabela poniżej.

Tabela 55. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.

Scenariuszowa AW	ide-cel			SoC		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Abe-cma
	Całkowite koszty	w tym Abe-cma	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Wariant podstawowy	1 641 052 zł	1 514 160 zł	4,99 QALY	415 683 zł	1,66 QALY	1 225 369 zł	3,33 QALY	367 995 zł/QALY	
S 1: Brak dyskontowania kosztów i efektów	1 680 609 zł	1 514 160 zł	6,18 QALY	430 417 zł	1,75 QALY	1 250 192 zł	4,43 QALY	282 033 zł/QALY	
S 2: Dyskontowanie kosztów i efektów równe 6%	1 635 874 zł	1 514 160 zł	4,43 QALY	413 242 zł	1,61 QALY	1 222 633 zł	2,81 QALY	434 513 zł/QALY	
S 3: Modelowanie OS z wykorzystaniem modelu log-logistycznego	1 641 876 zł	1 514 160 zł	4,75 QALY	416 062 zł	1,46 QALY	1 225 814 zł	3,29 QALY	372 593 zł/QALY	
S 4: Modelowanie OS z wykorzystaniem modelu uogólnionego gamma	1 635 846 zł	1 514 160 zł	6,27 QALY	425 004 zł	1,11 QALY	1 210 842 zł	5,16 QALY	234 454 zł/QALY	
S 5: Modelowanie OS z wykorzystaniem modelu gamma	1 653 676 zł	1 514 160 zł	3,76 QALY	425 003 zł	1,19 QALY	1 228 673 zł	2,56 QALY	479 527 zł/QALY	
S 6: Modelowanie PFS z wykorzystaniem modelu gamma	1 640 728 zł	1 514 160 zł	5,00 QALY	414 074 zł	1,66 QALY	1 226 653 zł	3,33 QALY	367 882 zł/QALY	
S 7: Modelowanie PFS z wykorzystaniem modelu Gomperta	1 641 052 zł	1 514 160 zł	4,99 QALY	418 047 zł	1,66 QALY	1 223 006 zł	3,33 QALY	367 534 zł/QALY	
S 8: Modelowanie PFS z wykorzystaniem modelu log-normalnego	1 640 069 zł	1 514 160 zł	5,01 QALY	415 683 zł	1,66 QALY	1 224 386 zł	3,35 QALY	365 624 zł/QALY	
S 9: Populacja ITT	1 477 910 zł	1 341 283 zł	4,94 QALY	413 116 zł	1,92 QALY	1 064 794 zł	3,02 QALY	352 810 zł/QALY	
S 10: Użyteczności w populacji ogólnej na podstawie Goliczki 2021	1 641 052 zł	1 514 160 zł	4,91 QALY	415 683 zł	1,65 QALY	1 225 369 zł	3,26 QALY	375 852 zł/QALY	
S 11: Użyteczności wg taryfy USA	1 641 052 zł	1 514 160 zł	4,31 QALY	415 683 zł	1,44 QALY	1 225 369 zł	2,86 QALY	427 962 zł/QALY	

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

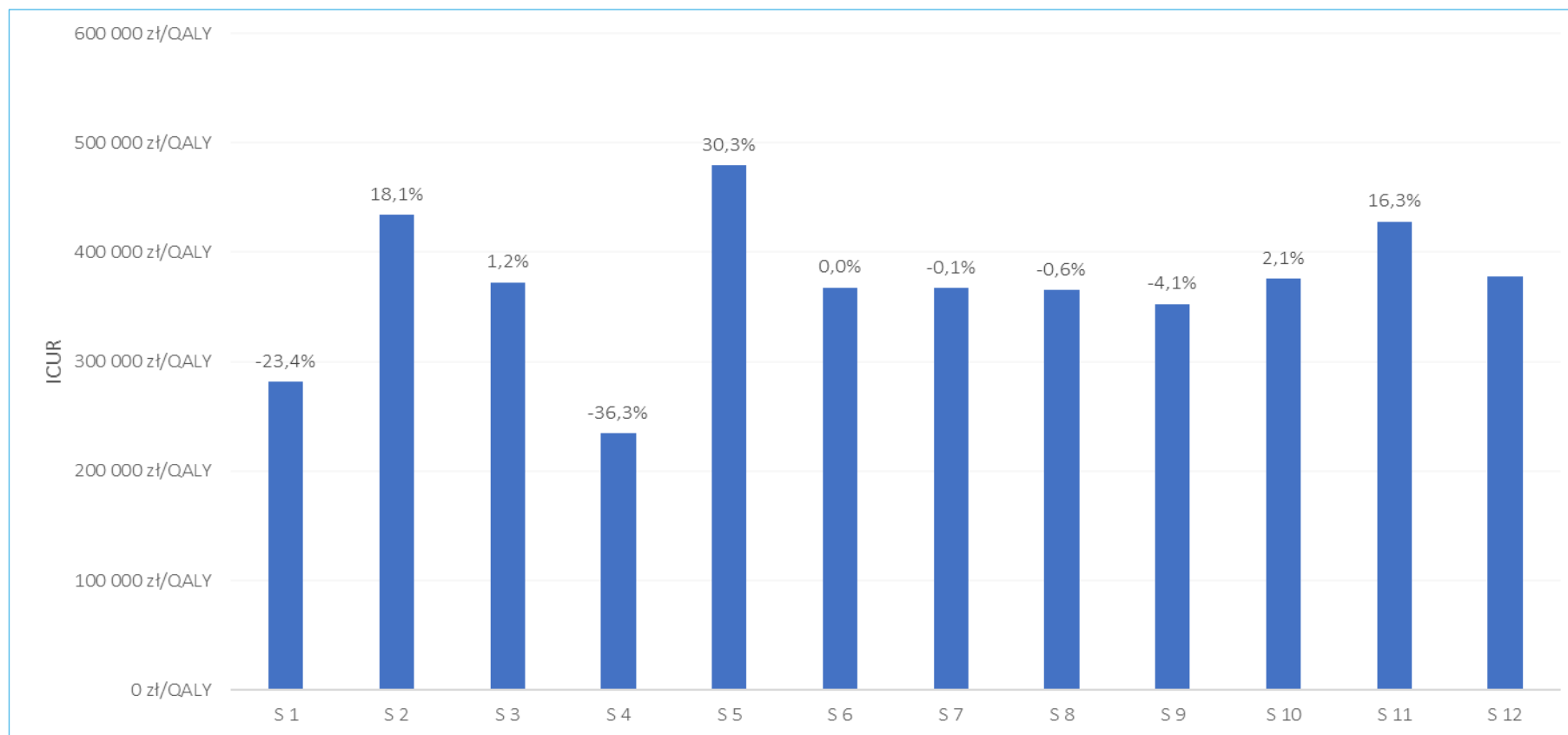
Scenariuszowa AW	ide-cel			SoC		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Abe- cma
	Całkowite koszty	w tym Abe- cma	QALY	Całkowite koszty	QALY				
S 12: Udział terapii stosowanych w ramach SoC	1 641 052 zł	1 514 160 zł	4,99 QALY	384 347 zł	1,66 QALY	1 256 705 zł	3,33 QALY	377 406 zł/QALY	

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości zobrazowano na wykresie poniżej.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wykres 13. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.



W scenariuszowej analizie wrażliwości największą zmianę wyniku inkrementalnego względem analizy podstawowej uzyskano w scenariuszu zakładającym modelowanie OS zarówno w ramieniu ide-cel jak i SoC krzywą uog. gamma (spadek o 36,3%) oraz dla modelowania OS zarówno w ramieniu ide-cel jak i SoC krzywą gamma (wzrost o 30,3%). Spadek o 23,4% otrzymano przy braku zastosowania stóp dyskontowania kosztów i efektów, natomiast dla wartości stopy dyskontowania kosztów i efektów równej 6% wynik inkrementalny wzrósł o 18,1%. Znaczny wzrost wskaźnika ICUR otrzymano również dla zastosowania alternatywnego zestawu użyteczności.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

10.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 8.3 (str. 69). Opiswane wyniki wygenerowano przeprowadzając 5 000 niezależnych symulacji w każdym wariancie analizy (z bądź też bez uwzględnienia RSS).

Wariant z uwzględnieniem RSS

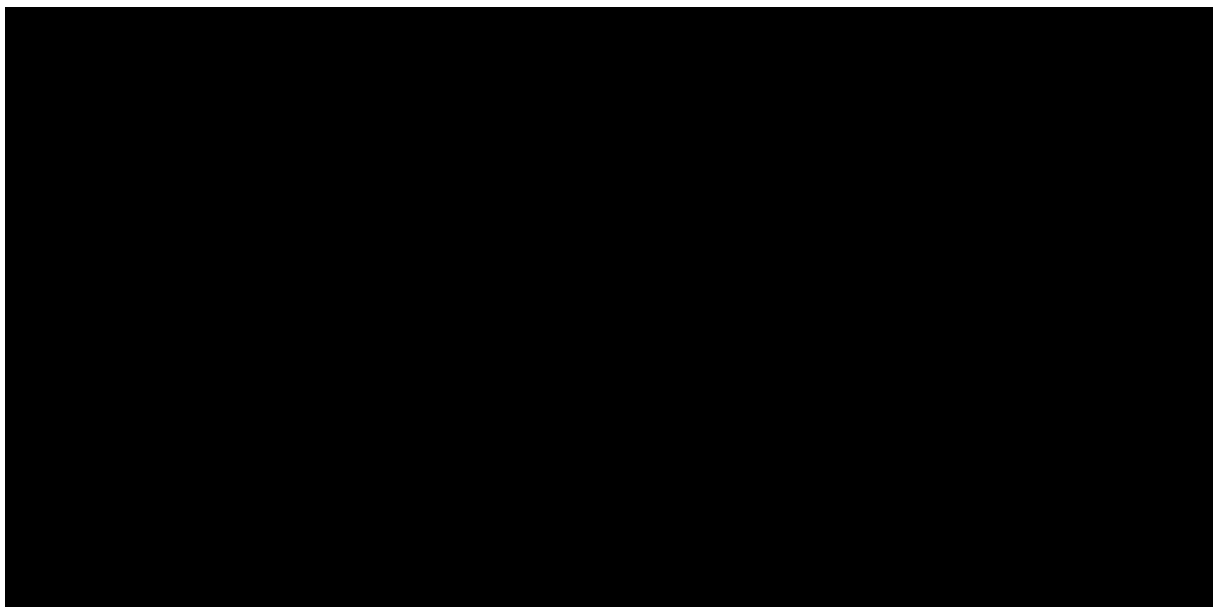
W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Abecma.

Tabela 56. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	ide-cel	SoC	Inkrementalne	Zmiana
Całkowity koszt	██████████	416 705 zł	██████████	-0,08%
Całkowite QALY	4,98 QALY	1,70 QALY	3,28 QALY	-1,36%
ICUR		██████████		1,29%

Wyniki analizy probabilistycznej na wykresie *scatter plot* przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 14. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.



Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wskaźnik ICUR wyniósł ██████████ względem komparatora (analiza podstawowa: ██████████),

różnica 1,29%). W zakresie średnich kosztów inkrementalnych odnotowano jedynie 0,08% różnicy względem analizy podstawowej, natomiast w zakresie efektów zdrowotnych -1,36%. Demonstruje to szybką zbieżność wyników średnich do wartości z analizy podstawowej.

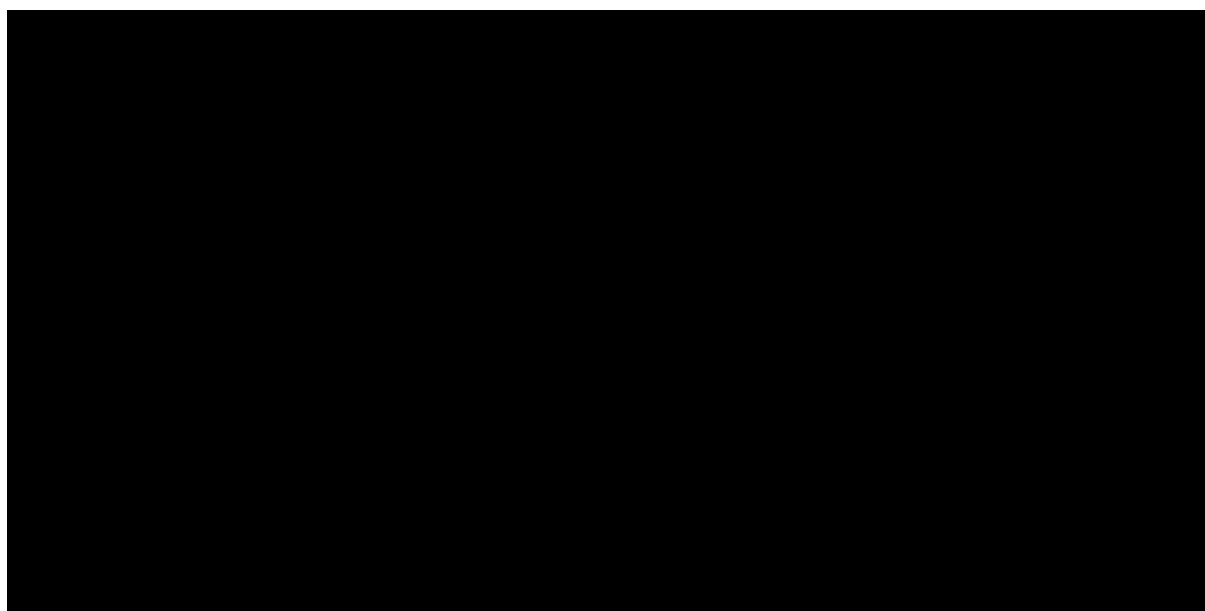
Poniższa tabela przedstawia zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 57. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	██████████	3,33
Przedział ufności ($\alpha = 0,05$)	██████████	2,01; 4,44
Skośność	-0,16	-0,17
Kurtoza	-0,05	0,01
Korelacja z kosztami		-0,22

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

Wykres 15. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS.



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (217 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi ██████████. Począwszy od gotowości do zapłaty równej ██████████, terapia preparatem Abecma jest interwencją o wyższym prawdopodobieństwie opłacalności niż technologia opcjonalna.

Wariant bez uwzględnienia RSS

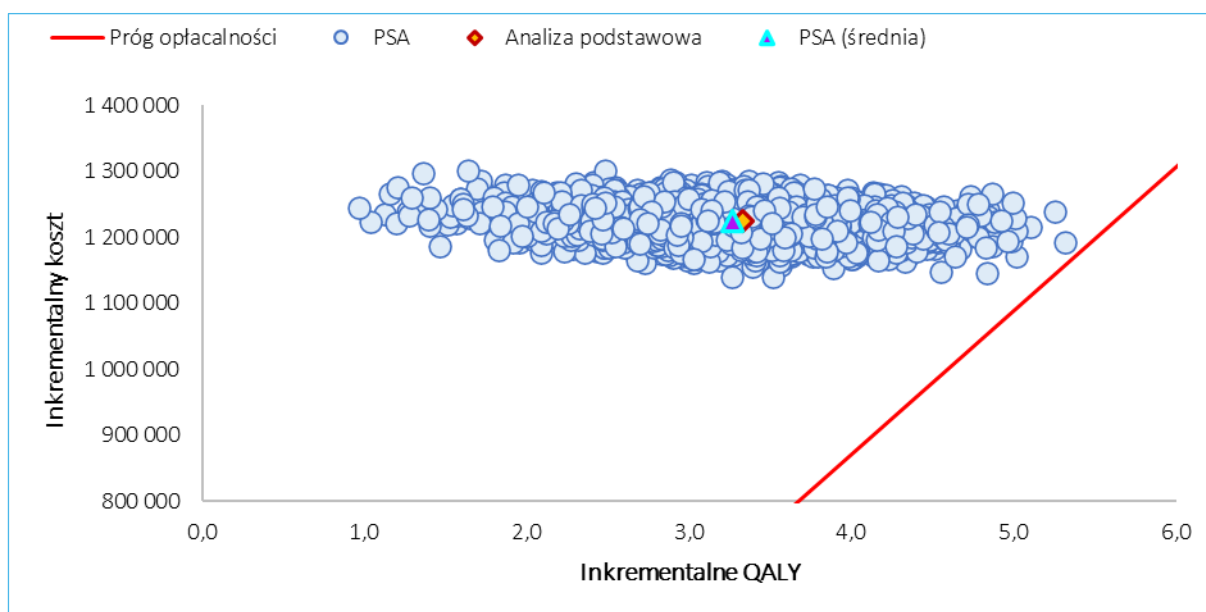
W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Abecma.

Tabela 58. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	ide-cel	SoC	Inkrementalne	Zmiana
Całkowity koszt	1 641 476 zł	416 591 zł	1 224 885 zł	-0,04%
Całkowite QALY	4,97 QALY	1,70 QALY	3,27 QALY	-1,81%
ICUR		374 616 zł/QALY		1,80%

Wyniki analizy probabilistycznej na wykresie *scatter plot* przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 16. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.



Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wskaźnik ICUR wyniósł **374,6 tys. zł/QALY** względem komparatora (analiza podstawowa: 368,0 tys. zł/QALY, różnica 1,80%). W zakresie średnich kosztów inkrementalnych odnotowano jedynie 0,04% różnicy względem analizy podstawowej, natomiast w zakresie efektów zdrowotnych -1,81%. Demonstruje to szybką zbieżność wyników średnich do wartości z analizy podstawowej.

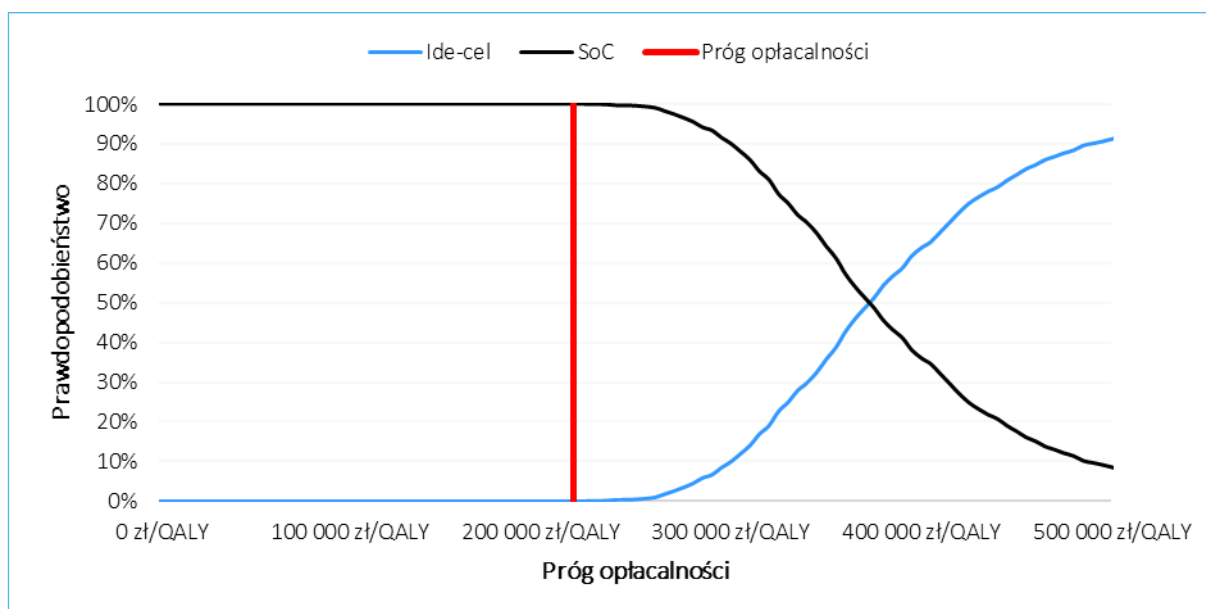
Poniższa tabela przedstawia zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 59. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	1 225 369 zł	3,33
Przedział ufności ($\alpha = 0,05$)	1 181 463 zł; 1 265 624 zł	2,01; 4,41
Skośność	-0,13	-0,15
Kurtoza	0,07	0,07
Korelacja z kosztami		-0,19

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

Wykres 17. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS.



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (217 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi 0,2%. Począwszy od gotowości do zapłaty równej ok 375 tys. zł, terapia preparatem Abecma jest interwencją o wyższym prawdopodobieństwie opłacalności niż technologia opcjonalna.

11 Ograniczenia analizy

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia, w przyjętym horyzoncie

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

czasowym. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji, czego naturalną konsekwencją jest występowanie pewnych ograniczeń, które należy brać pod uwagę podczas interpretacji wyników analizy. Poniżej przedstawiono wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania, które uznano za szczególnie istotne.

Schematy leczenia uwzględnione w leczeniu rrMM

W ramach analizy jako właściwy komparator uznano standardowo stosowane schematy leczenia (SoC) w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy. Średni koszt terapii jednego pacjenta oszacowano jako koszt leczenia daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd), ikazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (IRd), karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) oraz elotuzumabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EloPd). Aktualnie w ramach programu lekowego B.54 dostępne jest również leczenie schematami DRd, PVd, KRd, Pd, IsaPd i Tec (MZ 18/12/2024). Należy jednak zaznaczyć, że określenie efektywności leczenia przyjętymi komparatorami została oparta o wyniki badania rejestracyjnego dla wnioskowanej interwencji *KarMMa-3*, w związku z czym powyższe założenie pozwala na zachowanie spójności między założeniami analizy a wynikami klinicznymi dla badania. Ponad to uśredniony koszt przyjętych schematów leczenia jest zbliżony do kosztów pozostałych terapii obecnie dostępnych programie lekowym B.54 stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości wykonano obliczenia w wariacie porównującym koszty ze wszystkimi terapiami stosowanymi w programie lekowym B.54 w oparciu o dane z publikacji *Martinez-Lopez 2023*.

Schematy leczenia stosowane w ramach terapii pomostowej

Podanie terapii CAR-T związane jest koniecznością wystąpienia okresu przejściowego między pozyskaniem leukocytów dawcy a podaniem terapii. Średni czas od wykonania leukaferozy do podania idekabtagenu winkleucelu w badaniu *KarMMa-3* wynosiła 7,7 tygodnia, w związku z czym w analizie uwzględniono koszty związane z podaniem chemioterapii pomostowej. W obliczeniach średni koszt terapii pomostowej uwzględniono jako koszt jednego podania schematu R-GemOx (gemcytabina w skojarzeniu z oksaliplatyną i rytuksymabem). Niniejsze założenie może powodować pewne niedoszacowanie rzeczywistych kosztów związanych z leczeniem pomostowym, jednakże aktualnie we wskazaniu leczenie opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy nie jest refundowane leczenie schematami CAR-T, w związku z czym nie są dostępne polskie dane dotyczące rzeczywistej praktyki związanej z leczeniem

pomostowym w leczeniu rrMM. Dodatkowo należy zaznaczyć, że koszt chemioterapii jest marginalny w porównaniu z kosztem wnioskowanej interwencji, przez co nieznacznie wpływa na całkowite wydatki ponoszone w ramieniu ide-cel.

Koszt leczenia schematami zawierającymi pomalidomid

W analizie ekonomicznej uwzględniono leczenie schematem EloPd oraz pomalidomidem w ramach dalszych linii leczenia. Od 1 stycznia 2025 r. pomalidomid w ramach leczenia systemowego jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii, przez co należy oczekiwać redukcji średniej ceny leku związanej z pojawieniem się produktów generycznych. W momencie tworzenia analizy ekonomicznej nie są dostępne dane umożliwiające określenie rzeczywistej ceny pomalidomidu po zmianie sposobu refundacji leku, przez co w obliczeniach oszacowano rzeczywistą cenę pomalidomidu jako najniższą wartość spośród aktualnego limitu finansowania w grupie limitowej „1182.0, Pomalidomid” oraz ceny efektywnej uzyskanej na podstawie danych NFZ o refundacji pomalidomidu w programie lekowym B.54.

12 Dyskusja

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Abecma (idekabtagen wikleucel) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Powyższej oceny dokonano przeprowadzając analizę kosztów-użyteczności, z wykorzystaniem dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu globalnego, zaadaptowanego do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia.

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wykazała, że leczenie ide-cel jest interwencją bardziej skuteczną i bardziej kosztowną od standardowo stosowanych schematów leczenia. Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS znajduje się powyżej progu opłacalności technologii lekowych w Polsce (217 tys. zł) w porównaniu z SoC.

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

Głównym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego było badanie rejestracyjne III fazy z randomizacją *KarMMa-3*. Jako główny komparator dla wnioskowanej interwencji zdefiniowano

**Abecma
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

porównywane *head-to-head* leczenie schematami DVd, IRd, Kd i EloPd. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej dla porównania ide-cel vs SoC wynika ze znaczących korzyści stosowania wnioskowanej interwencji, poparte równolegle przeprowadzoną analizą kliniczną (AKL *Abecma 2025*).

Analizę CUA przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, przyjmując perspektywę płatnika publicznego uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskontowania wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów.

Parametry dotyczące efektywności klinicznej oraz czasu leczenia schematami ide-cel oraz SoC wyznaczono na podstawie badania *KarMMA-3*, w ramach którego były porównywane *head-to-head*. Do krzywych Kaplana-Meiera z badania dopasowano modele ekonomiczne najczęściej stosowane w analizach ekonomicznych.

W ramach analizy kosztów uwzględniono wszystkie główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych związanych z przebiegiem terapii rMM: koszty leukaferazy, chemioterapii limfodeplecyjnej, chemioterapii pomostowej, koszty testowania diagnostycznego, koszty porównywanych schematów leczenia, administracji leczenia, diagnostyki i monitorowania stanu pacjenta, leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty ponoszone po progresji choroby w ramach dalszych linii leczenia (w tym koszty administracji i zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie terapii) oraz opieki końca życia. Wycenę kosztów jednostkowych oparto o najnowsze dostępne publikowane dane NFZ, MZ, a także odnalezione postępowanie przetargowe dotyczące realizacji dostaw leków do świadczeniodawców w 2024 roku.

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury mającego na celu odnalezienie analiz ekonomicznych odnaleziono 4 publikacje dotyczących wnioskowanej interwencji. W badaniu *Kapinos 2023* dokonano porównania terapii CAR-T oraz belamafem. Analiza została przeprowadzona metodą kosztów-użyteczności, w wyniku której terapia lekowa belamafem stanowiła interwencję dominującą względem leczenia schematem ide-cel, natomiast wskaźnik ICUR dla porównania cilta-cel i belamafu wynosił 109 497 \$/QALY. W publikacji *Karampampa 2023* porównano leczenie idekabtagen wikleucelu w porównaniu ze standardem leczenia w Kanadzie i we Francji. Wartość wskaźnika ICER dla Kanady wynosiła 222 956 CAN\$/QALY, natomiast w warunkach Francuskich – 156 176 €/QALY. W badaniu *Yamamoto 2024* przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika w Japonii i USA w horyzoncie 5-letnim i 10-letnim w zależności od odsetka pacjentów przebywającego w stanie PFS. Dla Japonii w horyzoncie 5-letnim wartość wskaźnika ICER znajdowała się w przedziale 33 572 398 – 39 787 524 ¥/QALY, natomiast w horyzoncie 10-letnim - 20 388 711 – 35 530 061 ¥/QALY. Z kolei z perspektywy USA wynik

inkrementalny w horyzoncie 5-letnim zawierał się w przedziale ICER: 430 102 – 511 955 \$/QALY, a w horyzoncie 10-letnim w przedziale 261 678 – 458 868 \$/QALY. Publikacja *Wu 2023* przedstawia wyniki analizy kosztów-efektywności zastosowania terapii CAR-T (ide-cel, cilta-cel) w porównaniu z chemioterapią w leczeniu rrMM. Dla porównania ide0cel vs CTH uzyskano inkrementalny wynik równy 118 229 \$/QALY, natomiast w porównaniu cilta-cel vs CTH – 36 195 \$/QALY.

W ramach wyszukiwania uzupełniającego analizy agencji HTA odnaleziono 3 dokumenty przedstawiające wyniki analiz ekonomicznych. W analizie *IQWiG 2024* przedstawiono porównanie rocznych kosztów terapii idekabtagenem wikleucelu oraz schematów leczenia rrMM obecnie stosowanych w Niemczech. Koszt ide-cel oszacowano na 351 351,53 €, natomiast koszty pozostałych schematów zawierały się w przedziale od 84 830,89 € do 250 346,52 €. W ramach analizy *GBA 2024* oszacowano roczny koszt wyłącznie idekabtagenem wikleucelu w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy. Całkowity koszt określono na 351 210,84 €. Kanadyjska ocena *CADTH 2022* została przeprowadzona metodą kosztów-użyteczności, w 15 letnim horyzoncie czasowym. Zarówno dane kliniczne jak i wartości użyteczności pochodziły z badania *KarMMa*, które było jednoramiennym badaniem dla wnioskowanej interwencji, natomiast w przypadku komparatora, stanowiącego obecny standard leczenia, dane pochodziły z badania *NDS-MM-003*. W odnalezionym dokumencie przedstawiono wyniki analizy dostarczonej przez sponsora oraz reanalizy przeprowadzonej przez agencję CADTH. Otrzymany ICER w obu analizach nie był wyższy niż 218 228 \$/QALY.

13 Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Abecma w monoterapii został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

Zastosowanie produktu leczniczego Abecma (idekabtagen wikleucel) w monoterapii pacjentów z rrMM stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię w stosunku porównywanych komparatorów.

Wartość wskaźnika ICUR wyniosła [REDAKTOWANE] w porównaniu z SoC. Uzyskane wartości znajdowały się powyżej obowiązującego na moment składania wniosku progu opłacalności technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 217 641 zł/QALY.

14 Załączniki

14.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 60. Autorzy analizy ekonomicznej

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

14.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej w analizie ekonomicznej. Do wyników przeglądu odniesiono się w Dyskusji.

14.2.1 Metodyka

14.2.1.1 Cel

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

14.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań

- Populacja: chorzy na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
- Interwencja: idekabtagen wikleucel,
- Komparator: dowolny,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, hiszpańskim i włoskim.

Kryteria wyłączenia badań

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

14.2.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

14.2.1.4 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 13 stycznia 2025 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Pubmed i Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Abecma w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	„idecabtagen vikleucel” OR „Abecma”	160
2	„Multiple myeloma”	65 192
3	#1 AND #2	141
4	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 270 020
5	#1 AND #2 AND #3	14

Data przeszukania: 13.01.2025 r.

Tabela 62. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Abecma w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	„idecabtagen vikleucel” OR „Abecma”	0
2	„Multiple myeloma”	6 922
3	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	115 860
4	#1 AND #2 AND #3	0

Data przeszukania: 13.01.2024

14.2.1.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

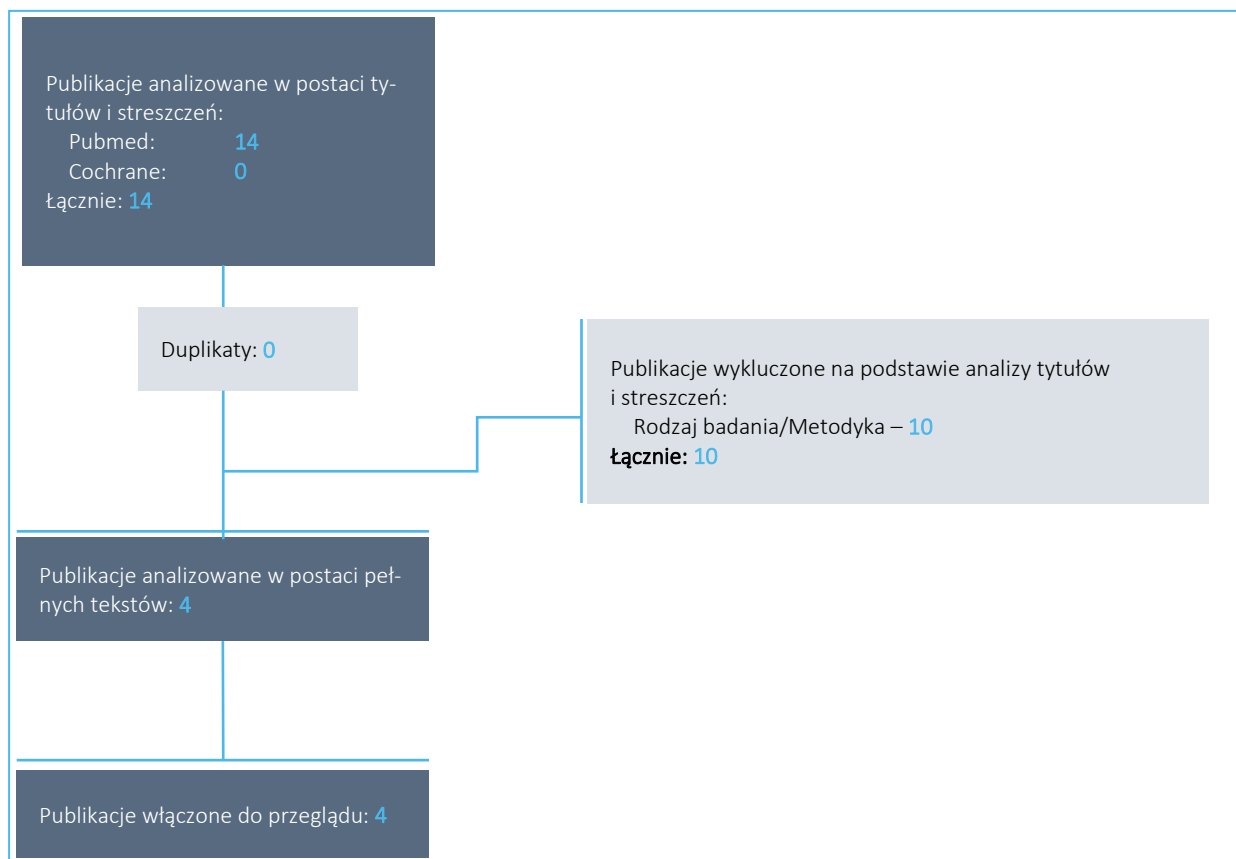
W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie **14 publikacji**. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Abecma
(idecabtagen vikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

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

Wykres 18. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Abecma.



Do analizy pełnych tekstów włączono 4 publikacje: *Kapinos 2023*, *Karampampa 2023*, *Yamamoto 2024* i *Wu 2023*.

W analizie *Kapinos 2023* przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności zastosowania terapii CART [idekbtagen wikleucel (ide-cel), cilatakabtagen autoleucel (cilta-cel)] w porównaniu z terapią belamafemu pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim. Dane kliniczne dla porównywanych interwencji pochodziły z badań *KarMMa*, *DREAMM-2* oraz *CARTITUDE*.

Badanie *Karampampa 2023* dotyczyło analizy kosztów-efektywności dla porównania idekabtagenem wikleucelu w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem schematami trójlekowymi (SoC) pacjentów z rMM z perspektywy Kanady i Francji. Dane o efektywności klinicznej dla terapii ide-cel pochodziły z badania II fazy *KarMMa*, natomiast dla SoC z badania *KarMMa-RW*.

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

W badaniu *Yamamoto 2024* dokonano analizy kosztów-efektywności zastosowania terapii CAR-T w leczeniu rrMM. W ramach analizy porównywano leczenie ide-cel, cilta-cel oraz chemioterapią. Dane o efektywności klinicznej dla porównywanych terapii pochodziły z badań *KarMMa*, *CARTITUDE-1* i *Lo-coMMotion*. Analizę wykonano z perspektywy USA oraz Japonii.

Publikacja *Wu 2023* przedstawia wyniki analizy kosztów-efektywności terapii CAR-T w leczeniu z pacjentów z rrMM z perspektywy Chin. W badaniu porównywano leczenie schematami chemioterapii, ide-cel oraz cilta-cel.

W poniższej terapii przedstawiono wyniki włączonych badań.

Tabela 63. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA dla terapii idekabtagenu wikleucelu w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki analizy podstawowej
<i>Kapinos 2023</i>	Kraj: Stany Zjednoczone		
	Populacja: chorzy z rrMM		
	Sposób modelowania: model mikrosymulacji, łańcuch Markowa Monte carlo		
	Typ analizy: CUA		
	Perspektywa: społeczna, koszty w \$	Ide-cel vs belamaf	Ide-cel vs belamaf <u>ICUR: zdominowany (rozszerzona dominacja)</u>
	Horyzont: 20 miesięcy	cilta-cel vs belamaf	Cilta-cel vs belamaf <u>ICUR: 109 497 \$/QALY</u>
	Dyskontowanie: 3%		
	Źródło danych klinicznych: badania <i>CARTITUDE</i> , <i>KarMMa</i> , <i>DREAMM-2</i>		
	Źródło użyteczności: analizy <i>Frodin 2011</i> , <i>Delforge 2020</i>		
	Próg opłacalności: 100 000 \$/QALY		
<i>Karampana 2023</i>			Kanada
			<u>Ide-cel</u>
	Kraj: Kanada, Francja		Całkowity koszt: 739 818 CAN\$
	Populacja: chorzy z rrMM		Całkowite QALY: 3,37 QALY
	Sposób modelowania: model przeżycia podzielonego		<u>SoC</u>
	Typ analizy: CUA		Całkowity koszt: 151 328 CAN\$
	Perspektywa: społeczna, koszty w dolarach kanadyjskich (CAN\$) i €	Ide-cel vs SoC	Całkowite QALY: 1,53 QALY
	Horyzont: dożywotni		<u>Wyniki inkrementalne</u>
	Dyskontowanie: Kanada – 1,5%, Francja – 2,5%		Ink. koszt: 588 490 CAN\$
			Ink. QALY: 2,31 QALY
		ICER: 222 956 CAN\$/QALY	
		Francja	
		<u>Ide-cel</u>	
		Całkowity koszt: 562 627 €	
		Całkowite QALY: 3,57 QALY	
		<u>SoC</u>	
		Całkowity koszt: 170 376 €	

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki analizy podstawowej
			Całkowite QALY: 1,03 QALY <u>Wyniki inkrementalne</u> Ink. koszt: 392 251 € Ink. QALY: 2,54 QALY ICER: 156 176 €/QALY
			Horizont 5-letni, Japonia <u>Cilta-cel vs CTH</u> ICER: 9 857 290 – 39 787 524 ¥/QALY <u>Ide-cel vs CTH</u> ICER: 33 572 398 – 39 787 524 ¥/QALY
			Horizont 10-letni, Japonia <u>Cilta-cel vs CTH</u> ICER: 5 778 608 – 11 789 843 ¥/QALY <u>Ide-cel vs CTH</u> ICER: 20 388 711 – 35 530 061 ¥/QALY
<i>Yamamoto 2024</i>	Kraj: Stany Zjednoczone, Japonia Populacja: chorzy z rrMM Sposób modelowania: model Markowa Typ analizy: CUA Perspektywa: społeczna, koszty w \$ i ¥ Horizont: 5 i 10 lat Dyskontowanie: 3% Źródło danych klinicznych: badania <i>CARTITUDE-1, KarMMa</i> Źródło użyteczności: badania <i>CARTITUDE-1, KarMMa</i> Próg opłacalności: USA- 150 000 \$/QALY, Japonia – 7 500 000 ¥	Cilta-cel vs CTH Ide-cel vs CTH	Horizont 5-letni, USA <u>Cilta-cel vs CTH</u> ICER: 145 541 – 190 440 \$/QALY <u>Ide-cel vs CTH</u> ICER: 430 102 – 511 955 \$/QALY Horizont 10-letni, USA <u>Cilta-cel vs CTH</u> ICER: 85 553 – 173 302 \$/QALY <u>Ide-cel vs CTH</u> ICER: 261 678 – 458 868 \$/QALY
			<u>Ide-cel</u> Całkowity koszt: 217 205 \$ Całkowite QALY: 2,11 QALY <u>Cilta-cel</u> Całkowity koszt: 196 318 \$ Całkowite QALY: 4,23 QALY <u>CTH</u> Całkowity koszt: 76 512 \$ Całkowite QALY: 0,92 QALY
<i>Wu 2023</i>	Kraj: Chiny Populacja: chorzy z rrMM Sposób modelowania: model Markowa Typ analizy: CUA Perspektywa: społeczna, koszty w \$ Horizont: dożywotni (19 lat) Dyskontowanie: 5% Źródło danych klinicznych: badania <i>CARTITUDE-112, KarMMa</i> i <i>MAMMOTH</i> Źródło użyteczności: badanie <i>KarMMa</i> Próg opłacalności: 37 653 \$/QALY	Ide-cel vs CTH Cilta-cel vs CTH	Wyniki inkrementalne <u>Ide-cel vs CTH</u> Ink. koszt: 140 693 \$ Ink. QALY: 1,19 QALY ICER: 118 229 \$/QALY <u>Cilta-cel vs CTH</u> Ink. koszt: 119 806 \$ Ink. QALY: 3,31 QALY ICER: 36 195 \$/QALY

W badaniu *Kapinos 2023* dokonano porównania terapii CAR-T oraz belamafem. Analiza została przeprowadzona metodą kosztów-użyteczności, w wyniku której terapia lekowa belamafem stanowiła interwencję dominującą względem leczenia schematem ide-cel, natomiast wskaźnik ICUR dla porównania cilta-cel i belamafu wynosił 109 497 \$/QALY. W publikacji *Karampampa 2023* porównano leczenie idekabtagen wikleucel w porównaniu ze standardem leczenia w Kanadzie i we Francji. Wartość wskaźnika ICER dla Kanady wynosiła 222 956 CAN\$/QALY, natomiast w warunkach Francuskich – 156 176 €/QALY. W badaniu *Yamamoto 2024* przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika w Japonii i USA w horyzoncie 5-letnim i 10-letnim w zależności od odsetka pacjentów przebywającego w stanie PFS. Dla Japonii w horyzoncie 5-letnim wartość wskaźnika ICER znajdowała się w przedziale 33 572 398 – 39 787 524 ¥/QALY, natomiast w horyzoncie 10-letnim - 20 388 711 – 35 530 061 ¥/QALY. Z kolei z perspektywy USA wynik inkrementalny w horyzoncie 5-letnim zawierał się w przedziale ICER: 430 102 – 511 955 \$/QALY, a w horyzoncie 10-letnim w przedziale 261 678 – 458 868 \$/QALY. Publikacja *Wu 2023* przedstawia wyniki analizy kosztów-efektywności zastosowania terapii CAR-T (ide-cel, cilta-cel) w porównaniu z chemioterapią w leczeniu rrMM. Dla porównania ide0cel vs CTH uzyskano inkrementalny wynik równy 118 229 \$/QALY, natomiast w porównaniu cilta-cel vs CTH – 36 195 \$/QALY.

14.2.2 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Abecma w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Abecma 2025*):

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

W analizie *IQWiG 2024* przedstawiono porównanie rocznych kosztów terapii idekabtagenem wikleucelu oraz schematów leczenia rrMM obecnie stosowanych w Niemczech. Koszt ide-cel oszacowano na 351 351,53 €, natomiast koszty pozostałych schematów zawierały się w przedziale od 84 830,89 € do 250 346,52 €.

W ramach analizy *GBA 2024* oszacowano roczny koszt wyłącznie idekabtagenu wikleucelu w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. Całkowity koszt określono na 351 210,84 €.

Kanadyjska ocena *CADTH 2022* została przeprowadzona metoda kosztów-użyteczności, w 15 letnim horyzoncie czasowym. Zarówno dane kliniczne jak i wartości użyteczności pochodziły z badania *KarMMa*, które było jednoramiennym badaniem dla wnioskowanej interwencji, natomiast w przypadku komparatora, stanowiącego obecny standard leczenia, dane pochodziły z badania *NDS-MM-003*. W odnalezionym dokumencie przedstawiono wyniki analizy dostarczonej przez sponsora oraz reanalizy przeprowadzonej przez agencję CADTH. Otrzymany ICER w obu analizach nie był wyższy niż 218 228 \$/QALY.

14.3 Tablice trwania życia

W ramach analizy korzystano z danych dotyczących ryzyka zgonu w danym wieku, stratyfikowanych ze względu na płeć, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny w ramach tablic statystycznych. Na potrzeby modelu ekonomicznego zdecydowano się korzystać z danych za 2023 rok (*GUS 2024*). Wykorzystane tablice przedstawiono poniżej.

Tabela 65. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć), 2023 rok.

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,00048	0,00025	61	0,01564	0,00655
19	0,00058	0,00026	62	0,01717	0,00728
20	0,00066	0,00028	63	0,01886	0,00808
21	0,00074	0,00028	64	0,02066	0,00892
22	0,00080	0,00029	65	0,02254	0,00981
23	0,00085	0,00029	66	0,02446	0,01076
24	0,00090	0,00030	67	0,02640	0,01178
25	0,00095	0,00030	68	0,02832	0,01291
26	0,00100	0,00031	69	0,03029	0,01417
27	0,00106	0,00032	70	0,03234	0,01557
28	0,00112	0,00033	71	0,03454	0,01715
29	0,00119	0,00035	72	0,03693	0,01891
30	0,00126	0,00037	73	0,03961	0,02087
31	0,00134	0,00040	74	0,04260	0,02303

Abecma
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
32	0,00143	0,00043	75	0,04593	0,02541
33	0,00153	0,00047	76	0,04962	0,02807
34	0,00164	0,00052	77	0,05375	0,03109
35	0,00177	0,00057	78	0,05831	0,03451
36	0,00191	0,00061	79	0,06339	0,03846
37	0,00206	0,00067	80	0,06914	0,04309
38	0,00222	0,00072	81	0,07571	0,04853
39	0,00238	0,00077	82	0,08318	0,05486
40	0,00254	0,00083	83	0,09176	0,06231
41	0,00272	0,00089	84	0,10141	0,07089
42	0,00291	0,00097	85	0,11203	0,08058
43	0,00313	0,00105	86	0,12345	0,09130
44	0,00338	0,00115	87	0,13550	0,10303
45	0,00367	0,00127	88	0,14792	0,11554
46	0,00400	0,00141	89	0,16071	0,12884
47	0,00437	0,00156	90	0,17387	0,14294
48	0,00479	0,00174	91	0,18744	0,15788
49	0,00525	0,00193	92	0,20148	0,17364
50	0,00575	0,00215	93	0,21602	0,19025
51	0,00629	0,00238	94	0,23100	0,20761
52	0,00689	0,00264	95	0,24637	0,22563
53	0,00755	0,00291	96	0,26204	0,24417
54	0,00828	0,00321	97	0,27794	0,26308
55	0,00907	0,00354	98	0,29398	0,28220
56	0,00993	0,00390	99	0,31007	0,30138
57	0,01087	0,00430	100	0,32612	0,32044
58	0,01190	0,00476			
59	0,01302	0,00528			
60	0,01426	0,00588			

Spis Tabel

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Abecma	18
Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Abecma	18
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Abecma (idekabtagen wikleucel).....	19
Tabela 4. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (badanie <i>KarMMa-3</i>).....	26
Tabela 5. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do danych OS z badania <i>KarMMa-3</i>	29
Tabela 6. Test Schoenfelda – wykres resztowy dla PFS.....	30
Tabela 7. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do danych PFS z badania <i>KarMMa-3</i>	32
Tabela 8. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do danych ToT z badania <i>KarMMa-3</i>	33
Tabela 9. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3	34
Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w szpiczaku plazmocytowym.....	36
Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (<i>Medline przez PubMed</i>).....	36
Tabela 12. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym odnalezione w przeglądzie systematycznym <i>Golicki 2020</i>	38
Tabela 13. Wyniki odnalezione w publikacji <i>Malhotra 2016</i>	40
Tabela 14. Wyniki odnalezione w publikacji <i>Uyl-de Groot 2005</i>	40
Tabela 15. Użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania <i>KarMMa-3</i>	42
Tabela 16. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs.....	43
Tabela 17. Użyteczność w populacji ogólnej (<i>Golicki 2021</i>).....	44
Tabela 18. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.....	45
Tabela 19. Koszty jednostkowe opakowań leku Abecma (idekabtagen wikleucel).....	46
Tabela 20. Ceny jednostkowe leków refundowanych w ramach programu lekowego (<i>DGL 02/09/2024, UR NFZ 17/10/2024</i>).....	46
Tabela 21. Zestawienie cen substancji czynnych uwzględnionych w analizie.....	47
Tabela 22. Koszt terapii pomostowej.....	48
Tabela 23. Średnie tygodniowe zużycie substancji czynnych.....	49
Tabela 24. Oszacowanie kosztu leukaferazy.....	51
Tabela 25. Koszty związane z testowaniem genetycznym, diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii.....	52
Tabela 26. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>).....	53
Tabela 27. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (<i>NFZ 57/2023/DSOZ</i>).....	54
Tabela 28. Udziały substancji czynnych stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia.....	55
Tabela 29. Schematy dawkowania substancji czynnych uwzględnionych w dalszym leczeniu rrMM.....	55

Tabela 30. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).	57
Tabela 31. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).	57
Tabela 32. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).	58
Tabela 33. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.	59
Tabela 34. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.	60
Tabela 35. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. UR NFZ 02/04/2024).	60
Tabela 36. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.	60
Tabela 37. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (UR NFZ 02/04/2024).	61
Tabela 38. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.	61
Tabela 39. Udziały substancji czynnych stosowanych w ramach terapii SoC – badanie <i>Mateos 2022</i> .	63
Tabela 40. Zestawienie efektów klinicznych osiągniętych w modelu ekonomicznym oraz badaniu <i>Mateos 2022</i> .	64
Tabela 41. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	64
Tabela 42. Parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.	66
Tabela 43. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.	68
Tabela 44. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.	69
Tabela 45. Całkowite koszty leczenia zaawansowanego raka urotelialnego.	70
Tabela 46. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.	71
Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.	72
Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS.	72
Tabela 49. Oszacowane ceny progowe produktu leczniczego Abecma.	73
Tabela 50. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant minimalny, z RSS.	74
Tabela 51. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant minimalny, z RSS.	75
Tabela 52. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.	78
Tabela 53. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant minimalny, bez RSS.	81
Tabela 54. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant maksymalny, bez RSS.	82
Tabela 55. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.	85
Tabela 56. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.	88
Tabela 57. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS.	89
Tabela 58. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.	90
Tabela 59. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS.	91
Tabela 60. Autorzy analizy ekonomicznej.	96
Tabela 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Abecma w leczeniu szpiczaka plazmocytowego – Pubmed.	98

Tabela 62. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Abecma w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego – Cochrane Library.....	98
Tabela 63. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA dla terapii idekabtagenu wikleucelu w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.	100
Tabela 64. Przegląd uzupełniający raportów HTA dla terapii idekabtagenu wikleucelu w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.	103
Tabela 65. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć), 2023 rok.	104

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat graficzny modelu.	23
Wykres 2. Test Schoenfelda – wykres reszt dla dwuetapowej estymacji OS skorygowanej krzyżowo.	27
Wykres 3. Wykres hazardu log-skumulowany dla dwuetapowej estymacji OS skorygowanej krzyżowo.	27
Wykres 4. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o przeżyciu całkowitym z badania <i>KarMMa-3</i> – ramię ide-cel.	28
Wykres 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o przeżyciu całkowitym z badania <i>KarMMa-3</i> – ramię SoC.	29
Wykres 6. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o przeżyciu wolnym od progresji choroby z badania <i>KarMMa-3</i> – ramię ide-cel.	31
Wykres 7. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o przeżyciu wolnym od progresji choroby z badania <i>KarMMa-3</i> – ramię SoC.	31
Wykres 8. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o czasie leczenia z badania <i>KarMMa-3</i> – ramię SoC.	33
Wykres 9. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem MM.	37
Wykres 10. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.	77
Wykres 11. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.	80
Wykres 12. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.	84
Wykres 13. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.	87
Wykres 14. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.	88
Wykres 15. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS.	89
Wykres 16. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.	90
Wykres 17. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS.	91
Wykres 18. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Abecma.	99

Piśmiennictwo

- AE Kymriah 2023** Tisagenlecleucel (Kymriah) w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego, Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa, 2023
- AKL Abecma 2025** Kaczor MP i wsp. Abecma (idekabtagen wikleucel) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Analiza kliniczna. Aestimo s.c. Kraków, 2025.
- Andrade 2020** Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Povourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *PharmacoEconomics*. 2020/04/01 2020;38(4):413-425. doi:10.1007/s40273-019-00876-4
- AOTMiT 13/06/2024** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 2017** Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.541.14.2016. Świadczenie gwarantowane obejmujące pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy finansowane w ramach produktu rozliczeniowego NFZ z katalogu świadczeń do sumowania. AOTMiT, 2017
- AOTMiT WT.521.5.2022** Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.521.5.2022. Świadczenia gwarantowane z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej
- AOT-MiT WT.543.5.2024** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139)
- APD Abecma 2025** Kaczor MP i wsp. Abecma (idekabtagen wikleucel) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2025.
- Bashir 2013** Bashir Q, Khan H Fau - Thall PF, Thall Pf Fau - Liu P, et al. A randomized phase II trial of fludarabine/melphalan 100 versus fludarabine/melphalan 140 followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. 2013;(1523-6536 (Electronic))
- BdM IT64** Base des Médicaments et Informations Tarifaires. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_tele_ucd.php?p_site=AMELI
- Brown 2013** Brown T, Pilkington G Fau - Bagust A, Bagust A Fau - Boland A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. 2013;(2046-4924 (Electronic))
- CADTH 2022** CADTH Reimbursement Review, Idecabtagene Vicleucel (Abecma), PG0240-000, 2022
- Dadacaridou 2007** Dadacaridou M, Papanicolaou X, Maltesas D, et al. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP) for relapsed or refractory multiple myeloma patients. *J buon*. Jan-Mar 2007;12(1):41-4. Dostęp online pod adresem: https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/17436400/Dexamethasone_cyclophosphamide_etoposide_and_cisplatin__DCEP__for_relapsed_or_refractory_multiple_myeloma_patients_. Data ostatniego dostępu: 22.01.2025 r.

- DGL 02/09/2024** Raport refundacyjny z dnia 02-09-2024 r.o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń – czerwiec 2024 r.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8668.html>
Data ostatniego dostępu: 13.01.2025 r.
- DGL 37/2024/DSOZ** Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ z dnia 29-03-2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
- DGL 57/2023/DSOZ** Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ z dnia 30-03-2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- DGL 30/12/2024** Komunikat DGL z dnia 30-12-2024 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2024 r. opublikowany w związku z: § 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 175/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 10/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8717.html>
Data ostatniego dostępu: 13.01.2025 r.
- EMA SmPC74** European medicines agency. Summary of product characteristics - SARCLISA. Accessed February 28, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_en.pdf
- EMA SmPC76** European medicines agency. Summary of product characteristics - tecvayli. Accessed February 28, 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_en.pdf
- Fonesca 2023** Fonseca R, Tran D, Laidlaw A, Rosta E, Rai M, Duran J, Ammann E. Impact of Disease Progression, Line of Therapy, and Response on Health-Related Quality of Life in Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2023; 23(6):426-4370000000000
- GBA 2024** Idecabtagen vicleucel (Abecma), Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, 2024
- Golicki 2020** Dominik Golicki, MD, PhD,* Katarzyna Jaśkowiak, MSc, Alicja Wójcik, MSc, Katarzyna Młyńczak, MSc, Iwona Dobrowolska, MSc, Andżelika Gawrońska, MSc, Grzegorz Basak, MD, PhD, Emilian Snarski, MD, PhD, Malwina Hołownia-Voloskova, MSc, Michał Jakubczyk, PhD, Maciej Niewada, MD, PhD. EQ-5D–Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. *Value Health*. 2020; 23(7):953–968.
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943
- GUS 2024** Baza demograficzna. Wyniki badań bieżących
Dostęp on-line: <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>
Data ostatniego dostępu: 02.08.2024 r.
- Hernandez-Alava 2022** Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating EQ-5D by Age and Sex for the UK. NICE DSU Report 2022;
- IQWiG 2024** Idecabtagen vicleucel, (multiples Myelom, ≥ 2 Vortherapien), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, 2024. Dostęp online pod adresem: <https://www.iqwig.de/download/a24->

- 35_idecabtagen-vicleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf. Data ostatniego do-
stępu: 22.01.2025 r.
- Kapinos 2023** Kapinos KA, Hu E, Trivedi J, Geethakumari PR, Kansagra . Cost-Effectiveness Analysis of CAR T-Cell Therapies vs Antibody Drug Conjugates for Patients with Advanced Multiple Myeloma. *Cancer Control* 2023; 30:1,07327482211429E+16
- Karampampa 2023** Karampampa K, Zhang W, Venkatachalam M, Cotte FE, Dhanda . Cost-effectiveness of idecabtagene vicleucel compared with conventional care in triple-class exposed re-lapsed/refractory multiple myeloma patients in Canada and France. *J Med Econ* 2023; 26(1):243-253
- Lee 2003** Lee C-K, Barlogie B, Munshi N, et al. DTPACE: An Effective, Novel Combination Chemotherapy With Thalidomide for Previously Treated Patients With Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(14):2732-2739. doi:10.1200/jco.2003.01.055
- Martinez-Lopez 2023** Martínez-Lopez J, Bailey A, Lambert A, Luke E, Ribbands A, Erler-Yates N, Valluri S, Hae-fliger B, Gay F. Real-world treatment patterns, healthcare resource use and disease bur-
den in patients with multiple myeloma in Europe. *Future Oncol*. 2023 Oct;19(31):2103-2121. doi: 10.2217/fon-2023-0021. Epub 2023 Sep 14. PMID: 37706245.
- Mateos 2022** Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, Cavo M, Vij R, Lindsey-Hill J, Dytfeld D, Angelucci E, Perrot A, Benjamin R, van de Donk NWCJ, Ocio EM, Scheid C, Gay F, Roeloffzen W, Rodriguez-Otero P, Broijl A, Potamianou A, Sa-
kabedoyan C, Semerjian M, Keim S, Strulev V, Schechter JM, Vogel M, Wapenaar R, Nesheiwat T, San-Miguel J, Sonneveld P, Einsele H, Moreau P. LocoMMotion: a prospec-
tive, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in pa-
tients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022
May;36(5):1371-1376. doi: 10.1038/s41375-022-01531-2. Epub 2022 Mar 24. PMID:
35332278; PMCID: PMC9061296.
- Michael 2010** Michael M, Bruns I, Bölke E, et al. Bendamustine in patients with relapsed or refractory
multiple myeloma. *Eur J Med Res*. Jan 29 2010;15(1):13-9. doi:10.1186/2047-783x-15-
1-13
- MZ 18/12/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundo-
wanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wy-
robów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
- MZ 24/10/2023** 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 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.
- NCCN 1.2025** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma.
Version 1.2025 — September 17, 2024
- NFZ 10/2024/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 10/2024/DGL z dnia 26-01-2024 w sprawie określenia wa-
runków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemiote-
rapia
- NFZ 109/2024/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 109/2024/DGL z dnia 07-11-2024 zmieniające zarządzenie
w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpi-
talne w zakresie programy lekowe
- NFZ 68/2024/DSOZ** Zarządzenie nr 68/2024/DSOZ z dnia 15-07-2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie
określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz le-
czenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
- PGSz 2022/2023** Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski
J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Ję-
drzejczak WW, Bogdan Małkowski, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko
R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpozna-
wania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na

- rok 2022/2023. Dostępne online pod adresem: <https://hematoonkologia.pl/uploads/ZPGS-merged-aktualizacja-28-02.pdf>
- Data ostatniego dostępu: 29.11.2024 r.
- Pickard 2019** Pickard AS, Law EH, Jiang R, et al. United States Valuation of EQ-5D-5L Health States Using an International Protocol. *Value Health*. Aug 2019;22(8):931-941. doi:10.1016/j.jval.2019.02.009
- Rodriguez-Otero 2023** Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, Manier S, Callander N, Costa LJ, Vij R, Bahlis NJ, Moreau P, Solomon SR, Delforge M, Berdeja J, Truppel-Hartmann A, Yang Z, Favre-Kontula L, Wu F, Piasecki J, Cook M, Giralt S. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2023 Mar 16;388(11):1002-1014. doi: 10.1056/NEJMoa2213614. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36762851.
- TA510** National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma [TA510, superseded by TA783]. Accessed March 7, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta510>
- TA889** National Institute for Health and Care Excellence. Ciltacabtagene autoleucl for treating relapsed or refractory multiple myeloma [TA889]; Evidence Review Group's Report [ID3816]. Accessed September 2022, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta889>
- UR NFZ 17/10/2024** Uchwała Nr 29/2024/IV z dnia 17-10-2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html>
Data ostatniego dostępu: 25.11.2024 r.
- UR NFZ 17/10/2024** Uchwała Nr 29/2024/IV z dnia 17-10-2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html>
Data ostatniego dostępu: 25.11.2024 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Wu 2023** Wu W, Ding S, Mingming Z, Yuping Z, Sun X, Zhao Z, Yang Y, Hu Y, Dong . Cost effectiveness analysis of CAR-T cell therapy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma in China. *J Med Econ* 2023; 26(1):701-709
- Yamamoto 2024** Yamamoto C, Minakata D, Yokoyama D, Furuki S, Noguchi A, Koyama S, Oyama T, Murahashi R, Nakashima H, Ikeda T, Kawaguchi SI, Hyodo K, Toda Y, Ito S, Nagayama T, Umino K, Morita K, Ashizawa M, Ueda M, Hatano K, Sato K, Ohmine K, Fujiwara SI, Kanda . Cost-Effectiveness of Anti-BCMA Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Transplant Cell Ther* 2024; 30(1):1180-1,18E+17