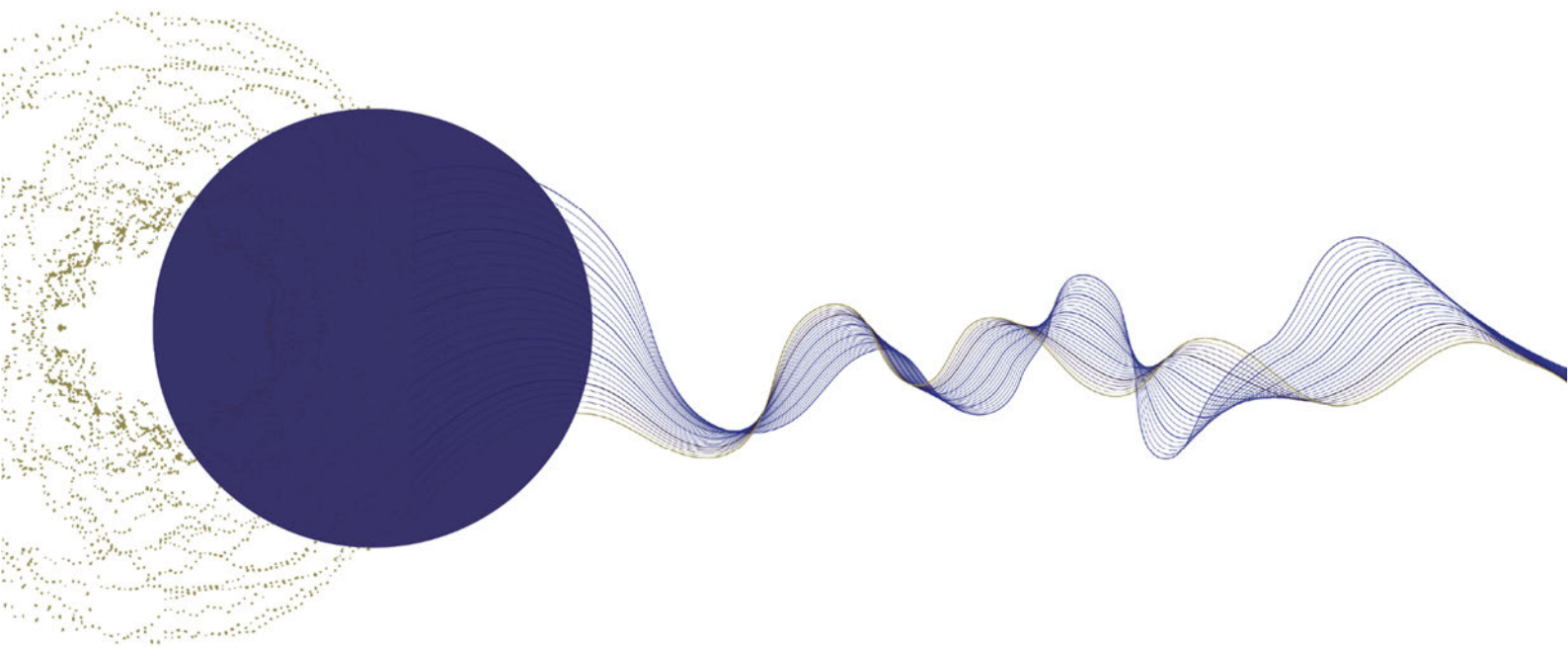




ANALIZA EKONOMICZNA

Daratumumab (Darzalex®) stosowany w schemacie DVRd w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT

WERSJA 1.0,
LIPIEC 2025 ROKU, KRAKÓW



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 31 lipca 2025 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Łżecka 24

02-135 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wprowadzenie	10
1.1. Cel	10
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	11
2. Metodyka	13
2.1. Technika analityczna	13
2.2. Struktura modelu	14
2.3. Populacja docelowa	16
2.4. Porównywane interwencje	16
2.5. Perspektywa analizy	17
2.6. Horyzont czasowy analizy	17
2.7. Efekty zdrowotne	18
2.8. Koszty	18
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	19
2.10. Dyskontowanie	19
2.11. Korekta połowy cyklu	19
2.12. Próg opłacalności	20
2.13. Analiza wrażliwości	20
3. Dane źródłowe	23
3.1. Charakterystyka populacji	23
3.2. Śmiertelność ogólna	23
3.3. Efektywność interwencji	25
3.4. Zdarzenia niepożądane	49
3.5. Użyteczności	50
3.6. Kolejne linie leczenia po progresji choroby	55
3.7. Dawkowanie	57
3.8. Koszty	58
4. Wyniki	69
4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	69
4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS	69
4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości	71
5. Analiza wrażliwości	78
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości	78
5.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS	78
5.3. Podsumowanie	81
6. Walidacja	82
6.1. Walidacja wewnętrzna	82

6.2.	Walidacja konwergencji	82
6.3.	Walidacja zewnętrzna.....	82
7.	Podsumowanie i wnioski.....	83
8.	Ograniczenia.....	85
9.	Dyskusja	86
10.	Bibliografia	88
11.	Spis elementów	92
12.	Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia	95
Aneks A.		97
A.1.	Wyniki analizy w wariacie bez RSS	97
A.2.	Strategie wyszukiwania	107

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (<i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Autologous Stem Cell Transplantation</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (<i>Bayesian Information Criterion</i>)
BOR	Bortezomib
BSA	Powierzchnia ciała (<i>Body Surface Area</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DARA	Daratumumab
DEX	Deksametazon
DRd	Daratumumab, lenalidomid, deksametazon
DVd	Daratumumab, bortezomib, deksametazon
DVRd	Daratumumab, bortezomib lenalidomid, deksametazon
EloPd	Elotuzumab, pomalidomid, deksametazon
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IRd	Iksazomib, lenalidomid, deksametazon
IsaPd	Izatuksymab, pomalidomid, deksametazon
Kd	Karfilzomib, deksametazon
KM	Kaplan-Meier
KRd	Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
LEN	Lenalidomid

MM	Szpiczak plazmocytowy (<i>Multiple Myeloma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PCd	Pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon
Pd	Pomalidomid, deksametazon
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
PL	Program Lekowy
PVd	Pomalidomid, bortezomib, deksametazon
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
Rd	Lenalidomid, deksametazon
RDI	Względna intensywność dawki (<i>Relative Dose Intensity</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Błąd standardowy (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
TD	Pacjenci, u których odroczono decyzję o przeprowadzeniu ASCT jako początkowe leczenie (<i>Transplant-Deferred</i>)
TIE	Pacjenci niekwalifikujący się do ASCT (<i>Transplant-Ineligible</i>)
TTD	Czas do przerwania leczenia (<i>Time to Treatment Discontinuation</i>)
VRd	Bortezomib, lenalidomid, deksametazon

Streszczenie

CEL

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w ramach schematu DVRd w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem oraz deksametazonem w terapii dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytozy (MM, ang. *multiple myeloma*), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*) oraz spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

METODYKA

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo interwencji (DVRd) oraz komparatorów: schematów DRd i VRd. Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone z wykorzystaniem techniki czasu podzielonego (ang. *partitioned survival*). Model umożliwia śledzenie rozwoju choroby w 30-letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z dożywoźnym horyzontem), przy uwzględnieniu cyklu tygodniowego.

Dane dotyczące skuteczności DVRd i VRd w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby zostały zaczerpnięte z randomizowanego badania klinicznego CEPHEUS. Podobnie, charakterystykę pacjentów przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów z tego badania. Użyteczności stanów zdrowia określono również w oparciu o wyniki badania CEPHEUS. Uwzględniono także spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty interwencji i komparatora, koszty podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty związane z opieką terminalną. Koszty jednostkowe DARA określono na podstawie danych od Zamawiającego. Pozostałe koszty określono na podstawie zarządzeń NFZ, statystyk NFZ, obwieszczenia Ministra Zdrowia, danych NFZ z serwisu Ikar Pro i przetargów szpitalnych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki analizy wyznaczono w dożywoźnym horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER) oraz ceny progowe. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 217 641 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

WYNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania DVRd zamiast VRd wynosi [REDACTED] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł). [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania DVRd zamiast VRd wynosi [REDACTED] i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł). [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania DVRd zamiast DRd wynosi [REDACTED] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł). [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania DVRd zamiast DRd wynosi [REDACTED] jest niższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł). [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

WNIOSKI KOŃCOWE

[REDACTED]

[REDACTED]

1. Wprowadzenie

1.1.Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w ramach schematu DVRd w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem oraz deksametazonem w terapii dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. *multiple myeloma*), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*) oraz spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT), spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd).

KOMPARATORY

- Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (DRd),
- Bortezomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (VRd).

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

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

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

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

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej odnaleziono badanie randomizowane CEPHEUS [3], w którym porównano schemat DVRd względem VRd. W porównaniu bezpośrednim prezentowanym w badaniu randomizowanym CEPHEUS wykazano, że stosowanie schematu DVRd w porównaniu ze schematem VRd wiąże się z:

- istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*), HR = 0,51 [0,35; 0,74],
- istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), HR = 0,55 [0,34; 0,90] (w wariancie z cenzorowaniem względem zgonów związanych z COVID-19; w wariancie bez cenzorowania HR = 0,66 [0,42; 1,03]).

Nie odnaleziono badań, na podstawie których byłoby możliwe bezpośrednie porównanie DVRd względem DRd. Przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem w oparciu o badania randomizowane CEPHEUS i MAIA [4] (badanie porównujące DRd z Rd w 1. linii leczenia MM u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT), w wyniku którego stwierdzono, że stosowanie schematu DVRd w porównaniu ze schematem DRd wiąże się z:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku u w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane CEPHEUS, w którym wykazano wyższość schematu DVRd względem VRd. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6], nie zachodzą okoliczności

art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [7].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

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

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

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [6], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

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

2.2. Struktura modelu

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

Adaptowany model, który umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym za pomocą 3-stanów zdrowia, opracowano przy zastosowaniu techniki czasu podzielonego (ang. *partitioned survival model*). Pacjenci z MM wymagają leczenia przez całe życie i często otrzymują przez cały okres leczenia wiele linii terapii, co powinno znajdować odzwierciedlenie w oszacowanych kosztach i efektach zdrowotnych. Jednakże modelowanie szczegółowo każdej linii terapii zwiększa złożoność modelu, ponieważ każda sekwencja leczenia jest unikalna. Wymaga to więc połączenia wielu źródeł danych z różnych linii leczenia, a badania kliniczne zazwyczaj nie raportują wyników w podziale względem wcześniej otrzymanej terapii. Dlatego modelowanie leczenia pacjentów z populacji docelowej wymaga zastosowania uproszczeń. Największym obszarem niepewności w MM jest modelowanie przeżycia całkowitego (OS), ze względu na konieczność odzwierciedlenia w ramach tego parametru efektów stosowania wszystkich zastosowanych u pacjenta linii leczenia.

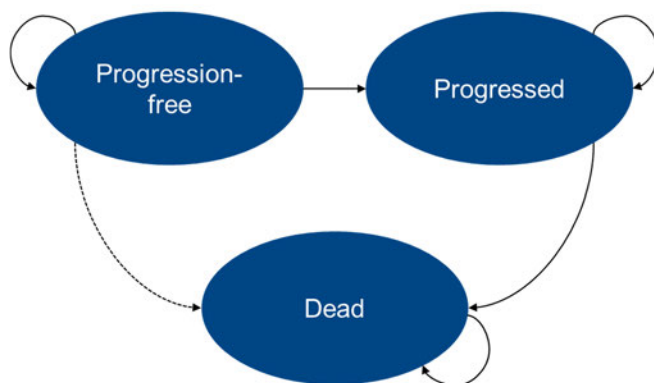
W przypadku populacji docelowej niniejszej analizy, zastosowana struktura modelu z trzema stanami zdrowia była wielokrotnie wykorzystywana we wcześniejszych analizach dla MM ocenianych przez AOTMiT. Stany zdrowotne uwzględnione w modelu to: stan bez progresji choroby, stan po progresji i zgon. W celu odpowiedniego odwzorowania kosztów związanych z leczeniem, konieczne było ponadto śledzenie statusu leczenia (w trakcie leczenia / po zakończeniu leczenia) zarówno w stanie przed, jak i po progresji.

Stany wyszczególnione w modelu są następujące:

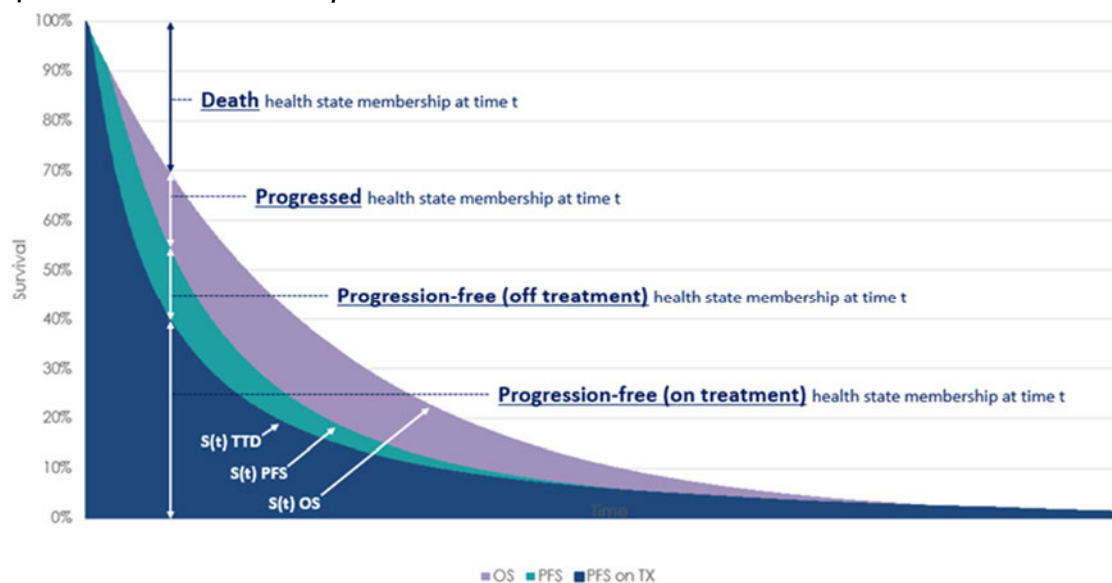
- stan bez progresji choroby:
 - w trakcie leczenia,
 - po zakończeniu leczenia,

- stan po progresji choroby:
 - w trakcie kolejnych linii leczenia,
 - po zakończeniu leczenia,
- zgon.

Rysunek 1.
Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia



Rysunek 2.
Sposób modelowania w modelu *partitioned survival*



Pacjenci z populacji docelowej wchodzi do modelu w stanie bez progresji choroby i rozpoczynają leczenie pierwszej linii. Pacjenci, u których dochodzi do progresji choroby i którzy nie umierają, przechodzą do stanu po progresji choroby, w którym mogą otrzymywać kolejne terapie. Pacjenci mogą w dowolnym momencie przerwać leczenie lub umrzeć.

Koszty zostały przypisane do każdego stanu zdrowia, a użyteczności (jakość życia) określono w zależności od statusu progresji choroby pacjenta. Koszty i użyteczności były naliczane dla każdego cyklu modelu (cykl trwa 1 tydzień), a następnie zostały zsumowane w horyzoncie analizy.

Model uwzględnia również proporcję pacjentów będących na leczeniu i poza leczeniem w każdym stanie zdrowia, w oparciu o krzywą czasu trwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*): pacjenci znajdujący się pod krzywą TTD są uznawani za będących w trakcie leczenia, natomiast pacjenci znajdujący się między krzywymi TTD a PFS znajdują się w stanie przed progresją choroby, ale poza leczeniem. Krzywe TTD zostały uwzględnione w celu odzwierciedlenia faktu, iż pacjenci mogą przerwać leczenie przed wystąpieniem progresji np. z powodu działań niepożądanych. W ramach analizy podstawowej TTD było modelowane niezależnie od PFS, ponieważ przyczyny zakończenia leczenia nie muszą być związane z jego skutecznością. Jeśli pacjenci przerywają leczenie przed progresją, przestają generować koszty związane z leczeniem, np. koszty leków, podania, monitorowania w trakcie terapii, jednak leczenie drugiej linii rozpoczyna się dopiero po progresji.

W modelu uwzględniono możliwość terapii w ramach dwóch kolejnych linii leczenia (tj. druga i trzecia linia). W stanie po progresji część pacjentów może otrzymać leczenie drugiej linii. Uwzględnione są przy tym średni czas trwania leczenia i średni czas do progresji. Koszty związane z leczeniem są naliczane zgodnie z czasem trwania terapii drugiej linii, jednak pacjenci nie przechodzą do leczenia trzeciej linii, dopóki nie dojdzie do kolejnej progresji. Po wystąpieniu progresji po leczeniu drugiej linii, część pacjentów może otrzymać leczenie trzeciej linii. W przeciwieństwie do leczenia pierwszej i drugiej linii, w przypadku trzeciej linii progresja nie jest modelowana (nie jest to potrzebne, gdyż dalsze linie niż trzecia nie zostały uwzględnione), naliczane są jedynie koszty leczenia zgodnie z czasem jego trwania w tej linii.

W modelach typu *partitioned survival* skuteczność leczenia w zakresie PFS nie wpływa bezpośrednio na OS. Inną konsekwencją jest to, że skuteczność terapii kolejnych linii jest już uwzględniona w danych OS, natomiast ich koszty muszą być ujęte w sposób precyzyjny zgodnie z praktyką kliniczną. To oznacza, że krzywa OS, która odzwierciedla sposób postępowania z pacjentami w badaniu klinicznym nie musi odzwierciedlać postępowania w ramach rzeczywistej praktyki, co stanowi ograniczenie modelu.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytozy, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT), spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie przeprowadzono następujące porównania:

- schematu DVRd, tj. daratumumab (DARA), bortezomib (BOR), lenalidomid (LEN) i deksametazon (DEX) ze schematem DRd, tj. DARA, LEN i DEX,

- schematu DVRd ze schematem VRd, tj. BOR, LEN i DEX.

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1]. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są koszty deksametazonu i cyklofosfamidu stosowanych w ramach porównywanych interwencji oraz w kolejnych liniach leczenia oraz koszty leków stosowanych w premedykacji. Uwzględnione koszty pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów NFZ ponoszonych na leczenie analizowanej jednostki chorobowej i w związku z tym wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki należy uznać za wyniki dodatkowe. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent wyznaczono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz P).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnim. Dożywotni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej (choroba przewlekła) i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [5].

W ramach analizy wrażliwości, zgodnie z wytycznymi AOTMiT przetestowano krótszy horyzont czasowy. Jako scenariusz alternatywny (scenariusz H) przyjęto horyzont równy 13 lat stanowiący, zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [8], średnie dalsze przeżycie osób w wieku [REDACTED] (zgodnie z charakterystyką początkową populacji, por. rozdz. 3.1).

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

a) por. rozdz. 3.1

2.7. Efekty zdrowotne

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

- czas przeżycia całkowitego (OS),
- czas przeżycia bez progresji choroby (PFS),
- czas do przerwania leczenia (TTD),
- jakość życia,
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

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

Efektywność schematu DVRd modelowano w oparciu o wyniki badania CEPHEUS oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DVRd w porównaniu z VRd w 1. linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT (TIE, ang. *transplant ineligible*) oraz chorych, u których transplantacja została odroczone (TD, ang. *transplant deferred*). Ze względu na fakt, że to populacja TIE odpowiada populacji wnioskowanej, a chorzy z tej grupy stanowią większość w badaniu CEPHEUS (73% w obu ramionach badania), w analizie ekonomicznej modelowanie przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DVRd w porównaniu z VRd oraz jakości życia chorych dla porównania DVRd z VRd u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE (analiza post-hoc). Ponadto, w przypadku porównania DVRd z DRd przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe wyłącznie w populacji TIE (tylko tacy pacjenci włączani byli do badania MAIA, tj. badania klinicznego dla DRd uwzględnionego w porównaniu pośrednim).

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badania CEPHEUS oraz przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.5 oraz A.2.2.

2.8. Koszty

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

- koszty leków,
- koszty podania leków,

- koszty premedykacji,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnych linii leczenia (koszty leków, koszty podania i monitorowania leczenia),
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*).

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka



2.10. Dyskontowanie

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

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

2.11. Korekta połowy cyklu

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

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

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. 2000 nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. 2021 poz. 151).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 217 641 zł [9].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 1 000 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy

deterministycznej oraz prostą obrazującą próg opłacalności (217 641 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, błąd standardowy wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań lub, jeśli dane takie nie były dostępne, wyznaczono jako 10% wartości średniej):

- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami; przyjęcie takiego rozkładu pozwala na łączne modelowanie współczynników regresji z uwzględnieniem współzależności między nimi;
- dla odsetków (np. odsetek pacjentów leczonych w kolejnej linii, względna intensywność dawki), proporcji, prawdopodobieństw przejść przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1
- dla parametrów HR przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla parametrów wieku, masy ciała pacjentów oraz powierzchni ciała przyjęto rozkład normalny;
- dla parametrów czasu trwania terapii w kolejnej linii i czasu trwania zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład normalny,
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta, natomiast dla parametrów wyznaczających spadki użyteczności przyjęto rozkład normalny.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- efektywności,
- użyteczności,
- względnej intensywności dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*).

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

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Populacja docelowa analizy odzwierciedla populację badania CEPHEUS, w którym porównywano DVRd z VRd. Odpowiednie charakterystyki pacjentów istotne dla modelu ekonomicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Charakterystyki początkowe pacjentów – populacja TIE

Parametr	Wartość (SD)
Średni wiek [lata]	██████
Odsetek kobiet	████
Średnia masa ciała [kg]	████████
Średnie BSA [m ²]	████████

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
BSA – powierzchnia ciała (ang. *body surface area*)

3.2. Śmiertelność ogólna

W analizie przyjęto, że w każdym cyklu śmiertelność pacjentów z populacji docelowej będzie nie niższa niż śmiertelność w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy. W celu określenia tygodniowego cyklu prawdopodobieństwa zgonu pacjentów skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2023 roku [10].

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

Tabela 3.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2023)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,41%	0,31%	50	0,58%	0,22%
1	0,02%	0,02%	51	0,63%	0,24%
2	0,02%	0,02%	52	0,69%	0,26%
3	0,02%	0,01%	53	0,76%	0,29%
4	0,01%	0,01%	54	0,83%	0,32%
5	0,01%	0,01%	55	0,91%	0,35%
6	0,01%	0,01%	56	0,99%	0,39%
7	0,01%	0,01%	57	1,09%	0,43%
8	0,01%	0,01%	58	1,19%	0,48%
9	0,01%	0,01%	59	1,30%	0,53%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
10	0,01%	0,01%	60	1,43%	0,59%
11	0,01%	0,01%	61	1,56%	0,66%
12	0,01%	0,01%	62	1,72%	0,73%
13	0,02%	0,01%	63	1,89%	0,81%
14	0,02%	0,02%	64	2,07%	0,89%
15	0,02%	0,02%	65	2,25%	0,98%
16	0,03%	0,02%	66	2,45%	1,08%
17	0,04%	0,02%	67	2,64%	1,18%
18	0,05%	0,03%	68	2,83%	1,29%
19	0,06%	0,03%	69	3,03%	1,42%
20	0,07%	0,03%	70	3,23%	1,56%
21	0,07%	0,03%	71	3,45%	1,72%
22	0,08%	0,03%	72	3,69%	1,89%
23	0,09%	0,03%	73	3,96%	2,09%
24	0,09%	0,03%	74	4,26%	2,30%
25	0,10%	0,03%	75	4,59%	2,54%
26	0,10%	0,03%	76	4,96%	2,81%
27	0,11%	0,03%	77	5,38%	3,11%
28	0,11%	0,03%	78	5,83%	3,45%
29	0,12%	0,04%	79	6,34%	3,85%
30	0,13%	0,04%	80	6,91%	4,31%
31	0,13%	0,04%	81	7,57%	4,85%
32	0,14%	0,04%	82	8,32%	5,49%
33	0,15%	0,05%	83	9,18%	6,23%
34	0,16%	0,05%	84	10,14%	7,09%
35	0,18%	0,06%	85	11,20%	8,06%
36	0,19%	0,06%	86	12,35%	9,13%
37	0,21%	0,07%	87	13,55%	10,30%
38	0,22%	0,07%	88	14,79%	11,55%
39	0,24%	0,08%	89	16,07%	12,88%
40	0,25%	0,08%	90	17,39%	14,29%
41	0,27%	0,09%	91	18,74%	15,79%
42	0,29%	0,10%	92	20,15%	17,36%
43	0,31%	0,11%	93	21,60%	19,03%
44	0,34%	0,12%	94	23,10%	20,76%
45	0,37%	0,13%	95	24,64%	22,56%
46	0,40%	0,14%	96	26,20%	24,42%
47	0,44%	0,16%	97	27,79%	26,31%
48	0,48%	0,17%	98	29,40%	28,22%
49	0,53%	0,19%	99	31,01%	30,14%

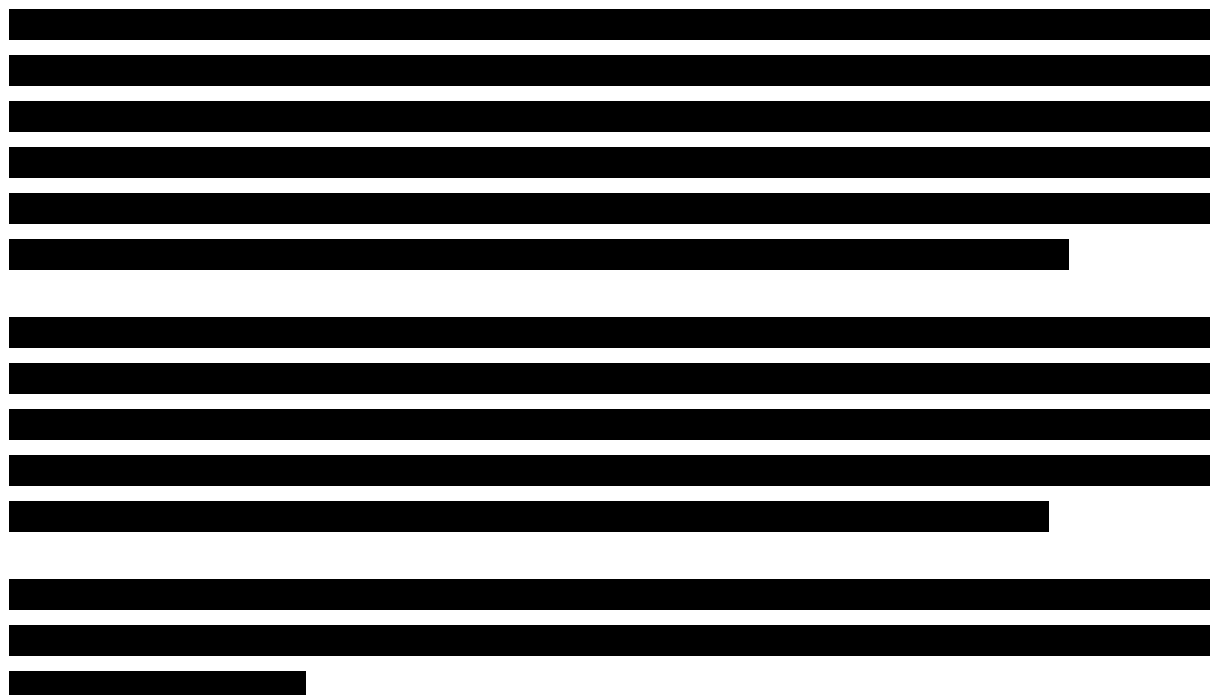
3.3. Efektywność interwencji

Kluczowe dane dotyczące skuteczności zastosowane w modelu to: przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji choroby (PFS) oraz czas do przerwania leczenia (TTD) w stanie przed progresją.

Dane kliniczne dla schematów DVRd i VRd zostały pozyskane z badania CEPHEUS (mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła 58,71 miesiąca). Wykorzystano dane dla populacji pacjentów niekwalifikujących się do ASCT (TIE). Porównanie z DRd przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie.

Proces dopasowywania krzywych PFS, OS i TTD przeprowadzony został przez autorów oryginalnego modelu. Przeprowadzone obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodnie z rekomendacjami NICE w zakresie ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia (*NICE Decision Support Unit*) [11]. Podczas modelowania krzywych testowano rozkłady parametryczne: Weibulla, wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza, gamma i uogólniony gamma. Wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*), wizualną ocenę rozważanych rozkładów, ocenę poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym oraz porównanie długoterminowej ekstrapolacji z danymi ze źródeł zewnętrznych.

3.3.1. Wpływ COVID-19 na efektywność interwencji



[REDACTED]

Tabela 4.
Wpływ COVID-19 na efektywność leczenia – założenia analizy

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	Wariant bez dostosowania względem zgonów na COVID-19
Analiza wrażliwości (S_COVID-19)	Wariant z dostosowaniem względem zgonów na COVID-19

3.3.2. Względna efektywność dla porównania DVRd vs DRd

W celu oceny względnej skuteczności terapii DVRd względem DRd przeprowadzono porównanie pośrednie z zastosowaniem metody *inverse probability of treatment weighting* (IPTW).

Podsumowanie wyników względnej efektywności dla porównania DVRd z DRd wykorzystanych w niniejszej analizie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Podsumowanie wyników porównania pośredniego dla DVRd vs DRd wykorzystanych w analizie

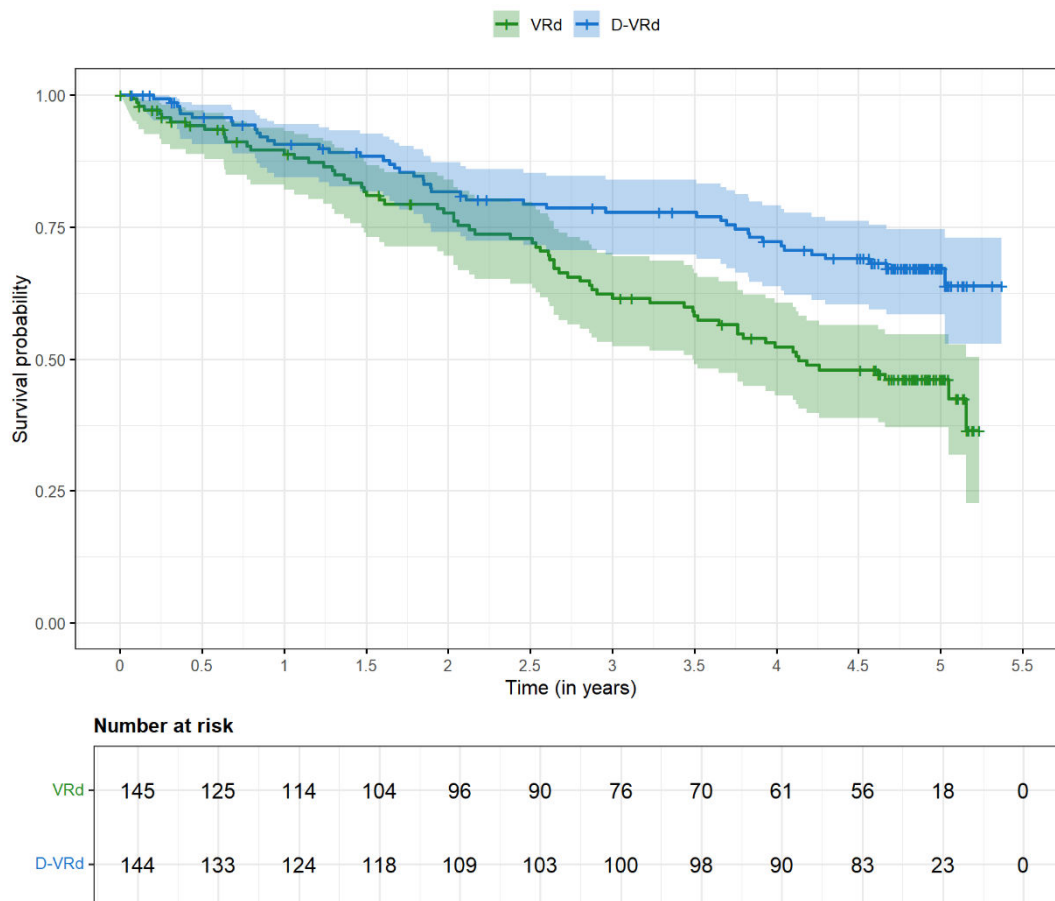
Parametr	Średnia	Przedział ufności
PFS	████	████████
OS	████	████████
OS z dostosowaniem względem zgonów na COVID-19	████	████████
TTD	████	████████

3.3.3. Przeżycie wolne od progresji choroby

Ekstrapolacja PFS stanowi kluczowy element wpływający na wyniki modelu, dlatego kliniczna wiarygodność długoterminowych prognoz została dokładnie przeanalizowana i zweryfikowana przy użyciu danych zewnętrznych. Ocena długoterminowej projekcji PFS opierała się przede wszystkim na porównaniu ryzyka progresji dla krzywych parametrycznych względem krzywych z badania CEPHEUS, statystycznej i wizualnej ocenie dopasowania oraz klinicznej wiarygodności krzywych.

Mimo iż PFS nie wpływa bezpośrednio na OS, stanowi istotny czynnik wpływający na jakość życia pacjentów. Poniższy wykres przedstawia krzywe PFS dla populacji TIE.

Wykres 1.
Krzywe PFS z badania CEPHEUS dla populacji TIE



W celu oceny zasadności założenia proporcjonalności hazardów wykorzystano wykresy logarytmicznego skumulowanego hazardu, reszt Schoenfelda oraz wykresu QQ. Na podstawie względnie równoległych linii przedstawionych na Wykres 2 oraz nieistotnej statystycznie wartości p z testu Schoenfelda stwierdzono, że założenie proporcjonalności hazardów jest spełnione. W związku z tym preferowane jest wykorzystanie łącznego dopasowania krzywych parametrycznych.

Wykres 2.
Wykres logarytmicznego skumulowanego hazardu dla PFS



Porównano wartości AIC i BIC dla poszczególnych rozkładów oraz wykorzystano je do określenia najlepszego dopasowania do obserwowanych danych. [REDACTED]

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

Tabela 6.
Ocena dopasowania (AIC i BIC) – PFS

Typ rozkładu	VRd		DVRd		Dopasowanie łączne	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Weibulla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-logistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-normalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uogólniony gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W celu zapewnienia zgodności ekstrapolacji z danymi z badania CEPHEUS dopasowanie krzywych parametrycznych do krzywych KM z badania CEPHEUS zostało ocenione wizualnie. Na podstawie oceny wizualnej wszystkie krzywe wydają się być zbliżone do siebie w okresie obserwacji w badaniu.

Wykres 3.

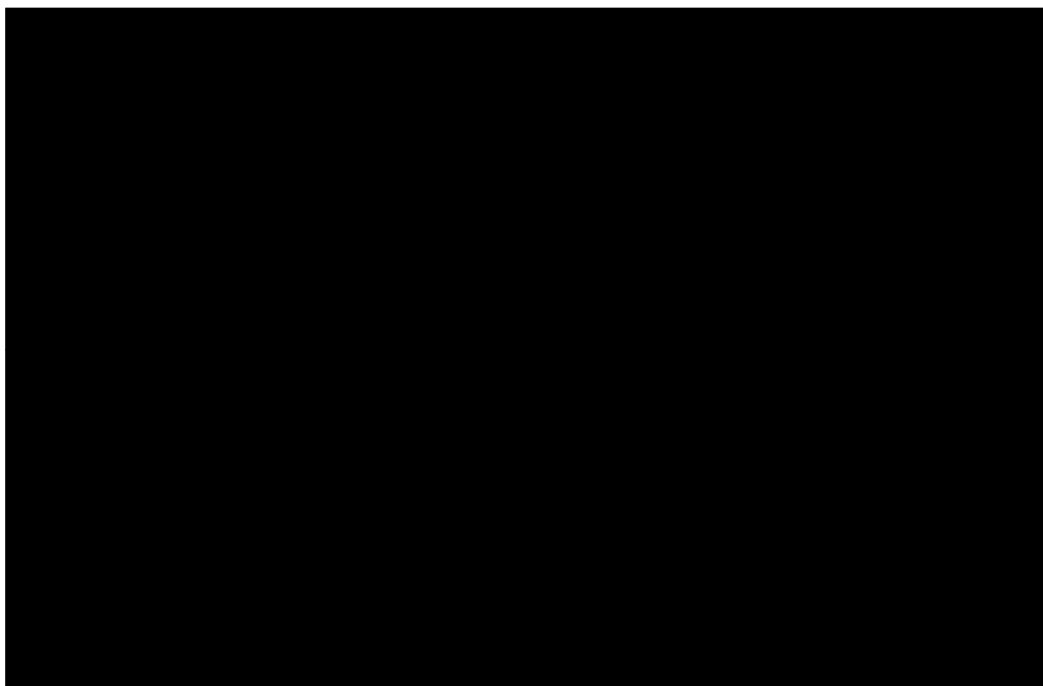
Dopasowanie krzywych parametrycznych do krzywych KM z badania CEPHEUS – PFS



[Redacted text block consisting of five horizontal lines]

Wykres 4.

Wyglądzona krzywa ryzyka z badania CEPHEUS – PFS



Na kolejnym wykresie zestawiono prognozowane krzywe ryzyka progresji dla poszczególnych krzywych parametrycznych. Krzywe, dla których obserwowany jest trend malejący nie były rozważane jako właściwe do uwzględnienia w analizie podstawowej ze względu na rozbieżność względem krzywych hazardu obserwowanych w badaniu. [REDACTED]

[REDACTED]

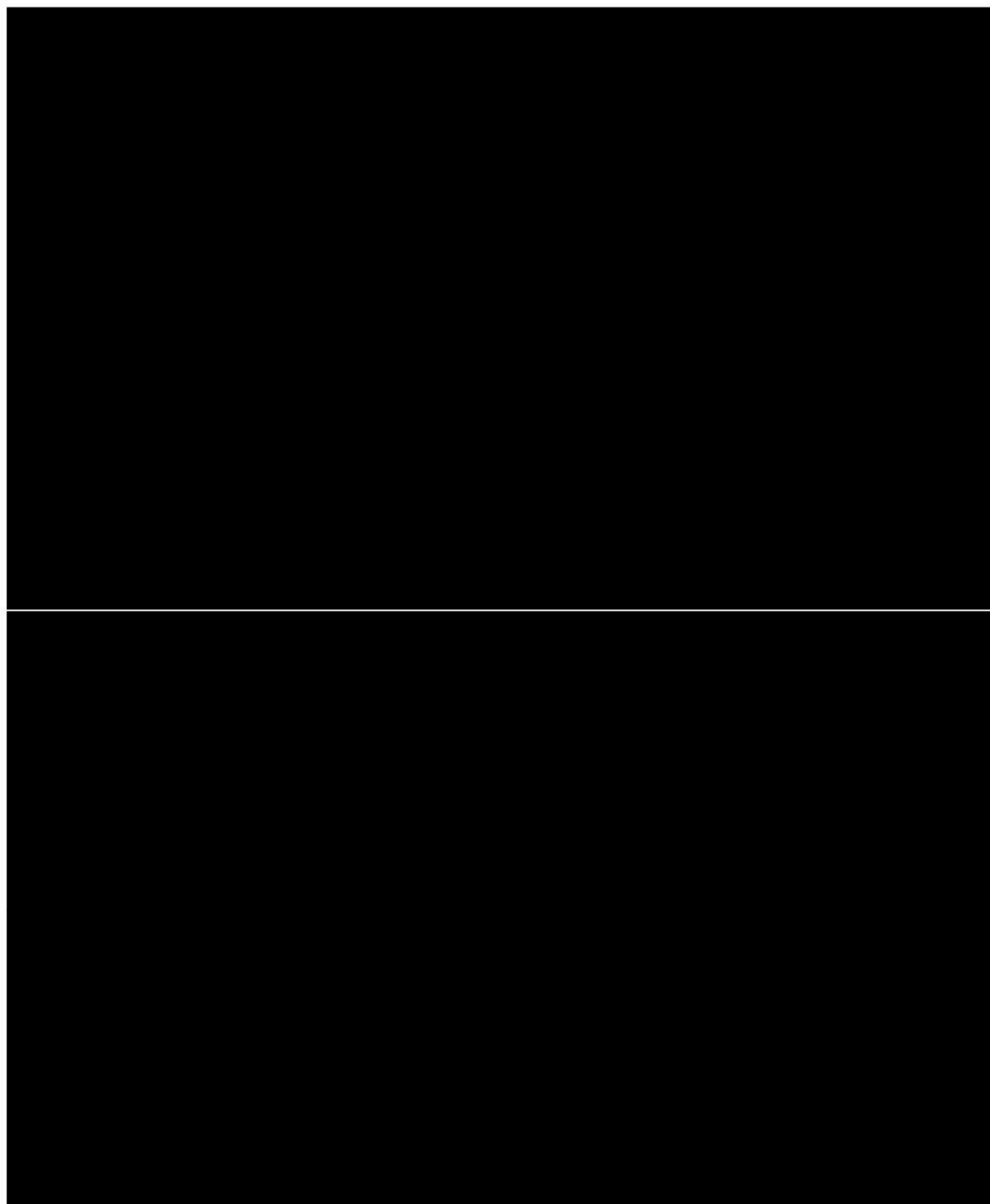
[REDACTED]

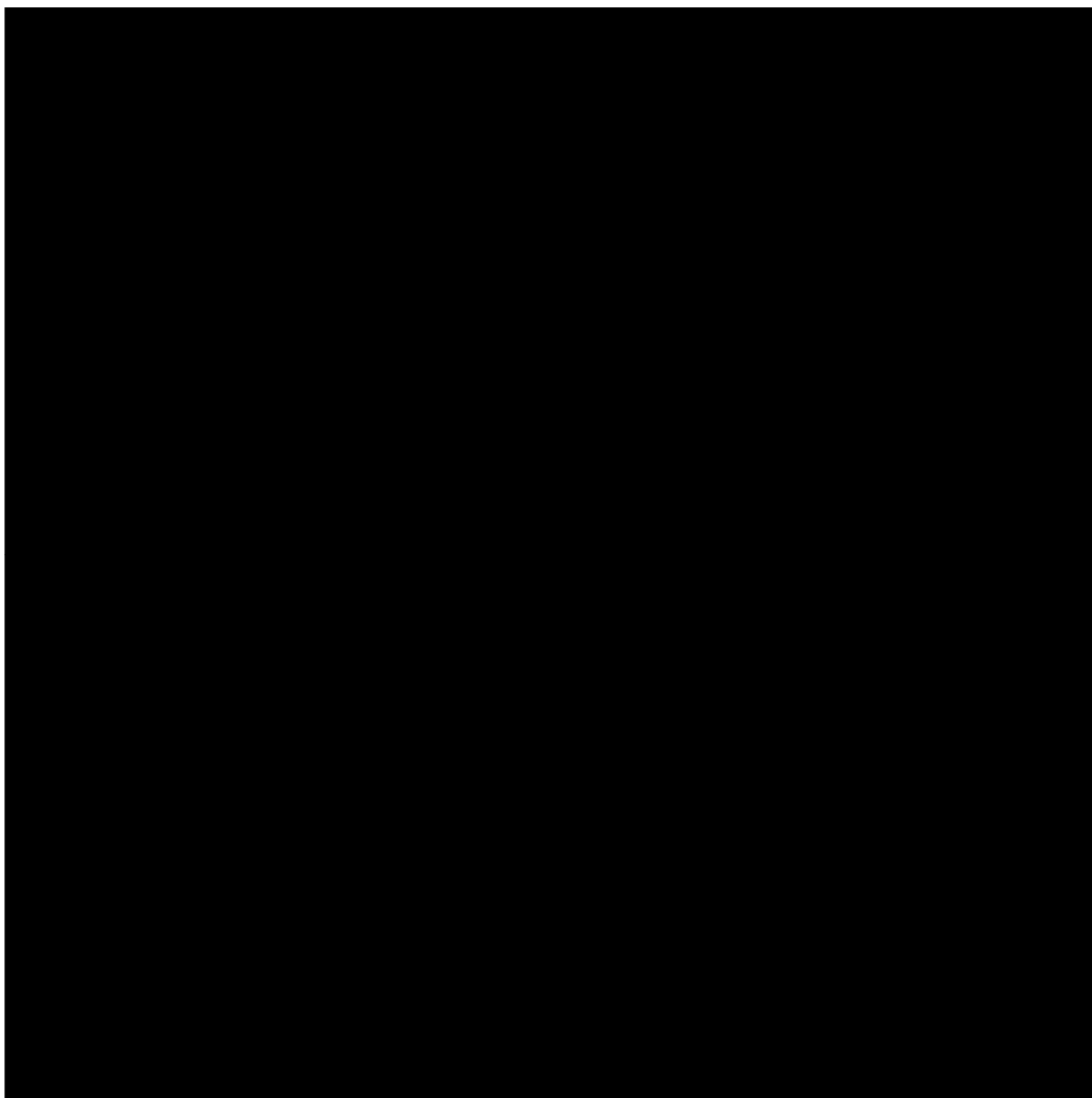
[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 5.

PFS – wykres wygładzonego ryzyka progresji dla krzywych parametrycznych

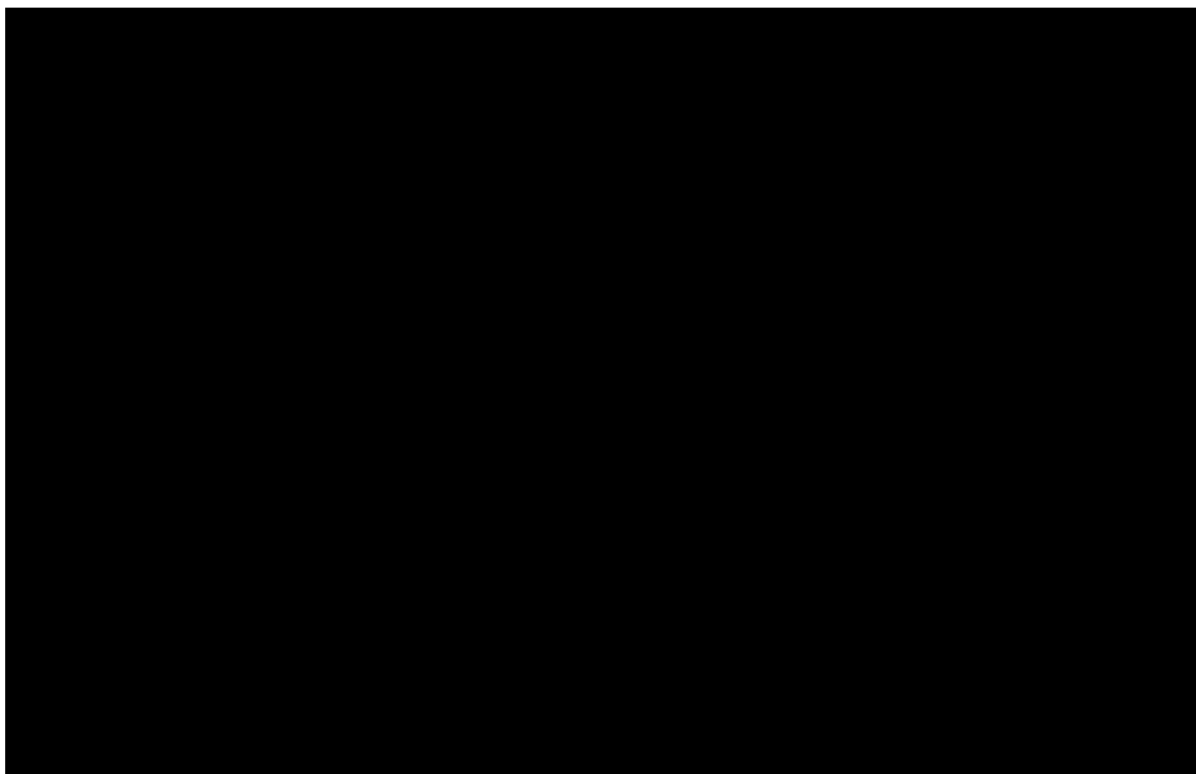




[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

Wykres 6.

Porównanie naiwne PFS dla VRd w badaniach CEPHEUS, IMROZ i SWOG S0777

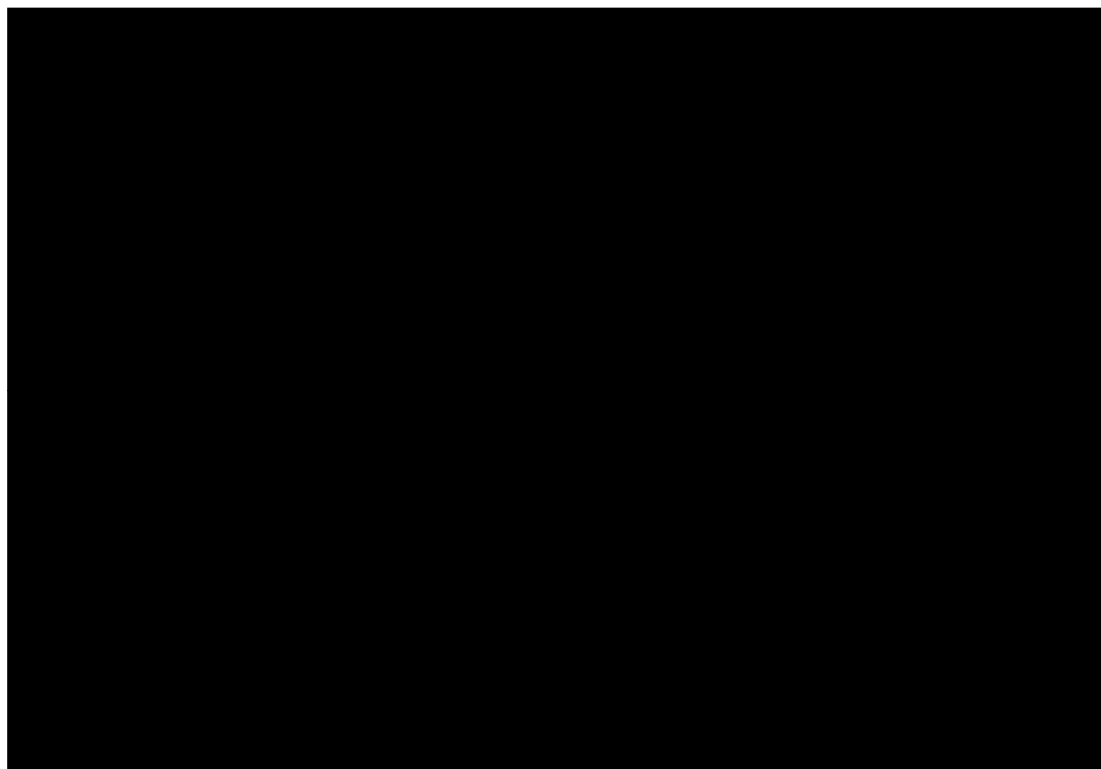


Na poniższych wykresach zestawiono krzywe parametryczne w długim horyzoncie.



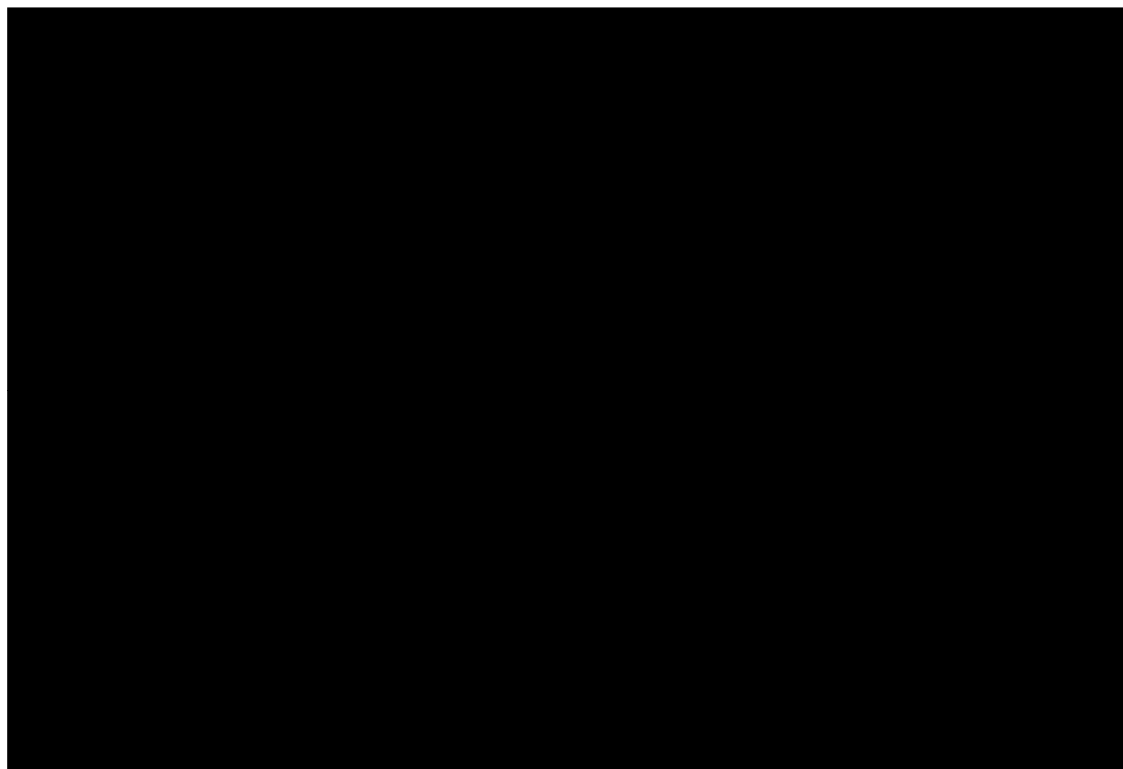
Wykres 7.

PFS – zestawienie krzywych parametrycznych dla DVRd



Wykres 8.

PFS – zestawienie krzywych parametrycznych dla VRd



Podsumowanie



Wykres 9.
Krzywe PFS – analiza podstawowa



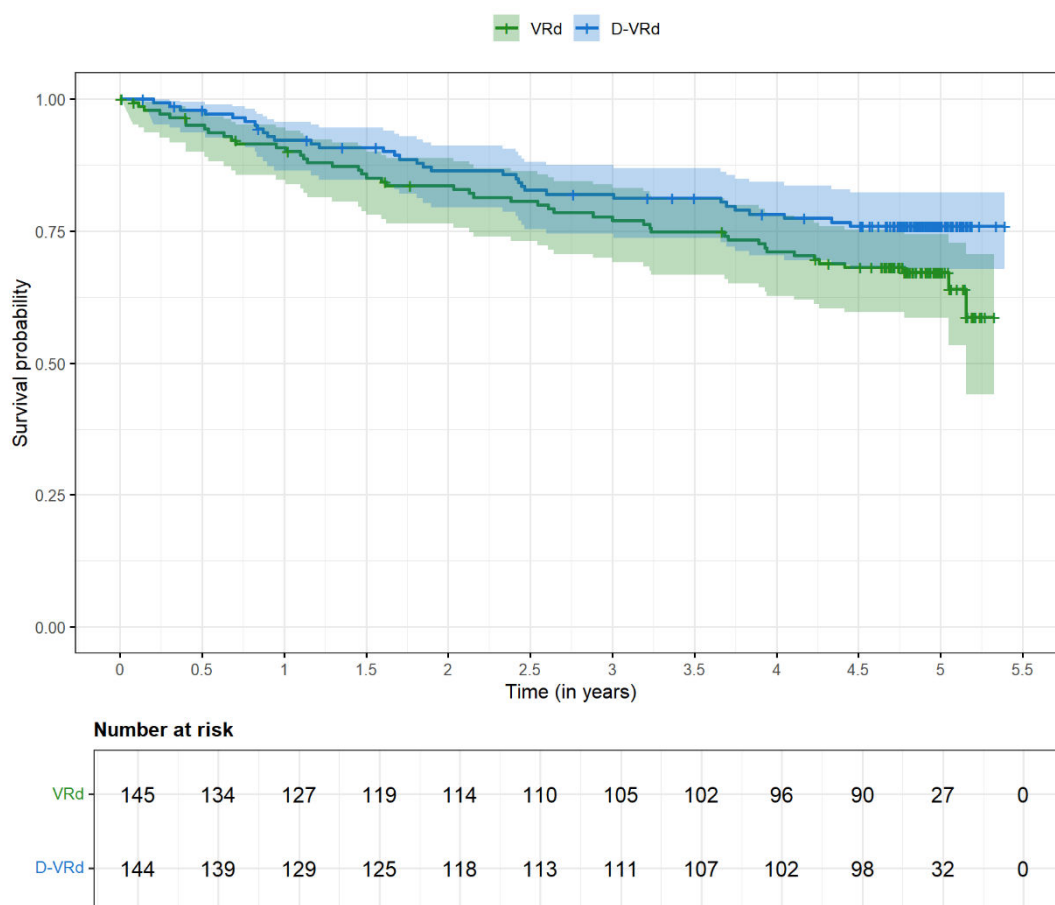
Tabela 7.
PFS – wybór krzywych – podsumowanie założeń analizy

Scenariusz	Typ rozkładu
Analiza podstawowa	
Analiza wrażliwości PFS_1	
Analiza wrażliwości PFS_2	

3.3.4. Przeżycie całkowite

Ekstrapolacja OS jest kluczowym czynnikiem modelu, dlatego też kliniczna wiarygodność długoterminowych prognoz została dokładnie zbadana i zweryfikowana zewnętrznie. Ocena długoterminowej projekcji OS opierała się przede wszystkim na porównaniu ryzyka progresji dla krzywych parametrycznych względem krzywych z badania CEPHEUS, statystycznej i wizualnej ocenie dopasowania oraz klinicznej wiarygodności krzywych. Poniższy wykres przedstawia krzywe OS dla populacji TIE.

Wykres 10.
Krzywe OS z badania CEPHEUS dla populacji TIE



W celu oceny zasadności założenia o proporcjonalności hazardów wykorzystano wykresy logarytmicznego skumulowanego hazardu, reszt Schoenfelda oraz wykresu QQ. Na podstawie względnie równoległych linii przedstawionych na Wykres 11 oraz nieistotnej statystycznie wartości p z testu Schoenfelda stwierdzono, że założenie proporcjonalności hazardów jest spełnione. W związku z tym preferowane jest wykorzystanie łącznego dopasowania krzywych parametrycznych.

Wykres 11.
Wykres logarytmicznego skumulowanego hazardu dla OS



Porównano wartości AIC i BIC dla poszczególnych rozkładów oraz wykorzystano je do określenia najlepszego dopasowania do obserwowanych danych. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

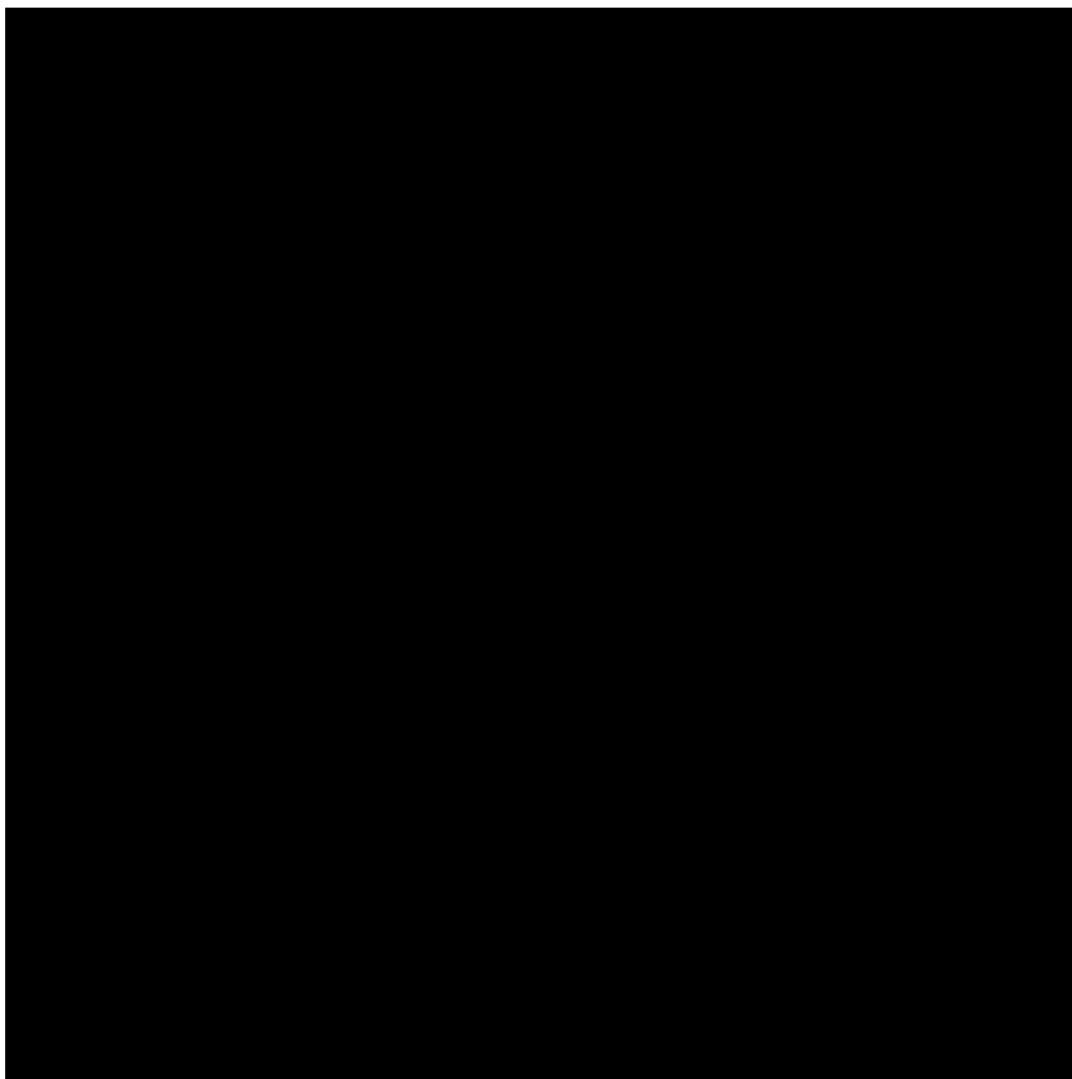
Tabela 8.
Ocena dopasowania (AIC i BIC) – OS

Typ rozkładu	VRd		DVRd		Dopasowanie łączne	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Weibulla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-logistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-normalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uogólniony gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W celu zapewnienia zgodności ekstrapolacji z danymi z badania CEPHEUS dopasowanie krzywych parametrycznych do krzywych KM z badania CEPHEUS zostało ocenione wizualnie. Na podstawie oceny wizualnej wszystkie krzywe wydają się być zbliżone do siebie w okresie obserwacji w badaniu.

Wykres 12.

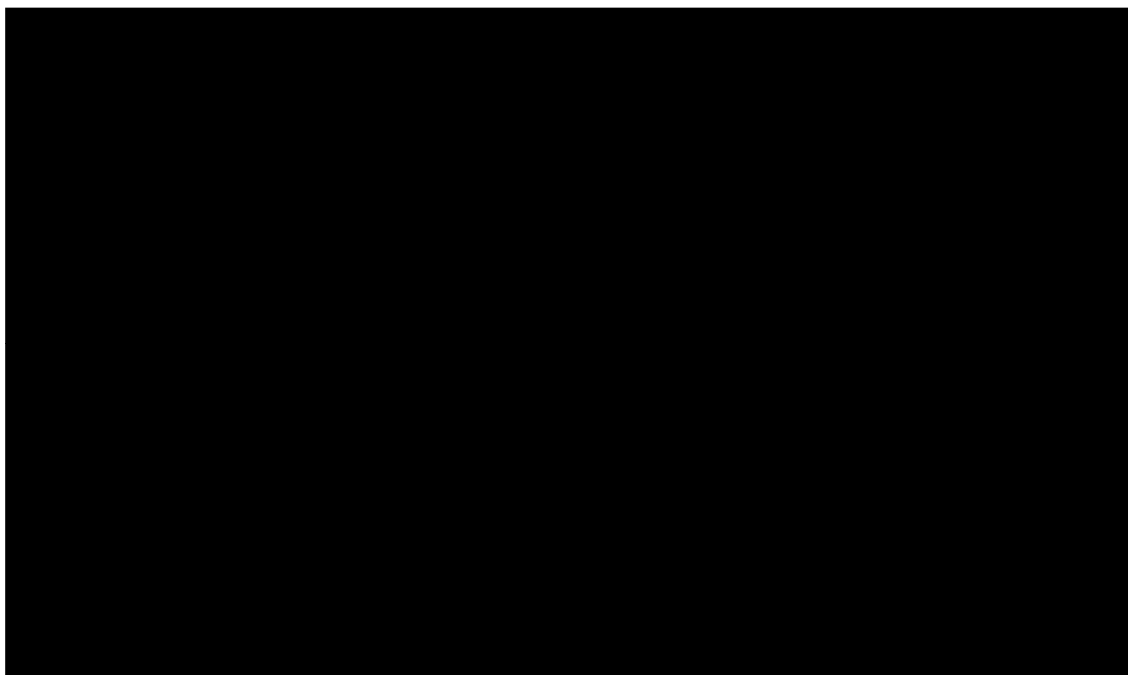
Dopasowanie krzywych parametrycznych do krzywych KM z badania CEPHEUS – OS



[Redacted text block consisting of seven horizontal lines]

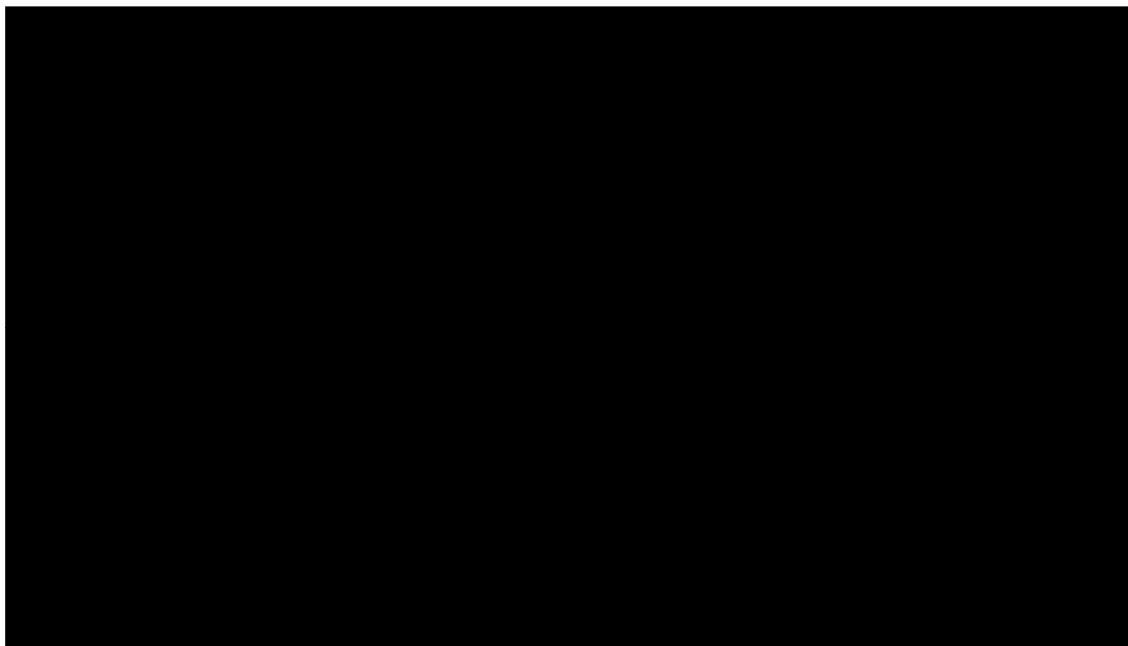
Wykres 13.

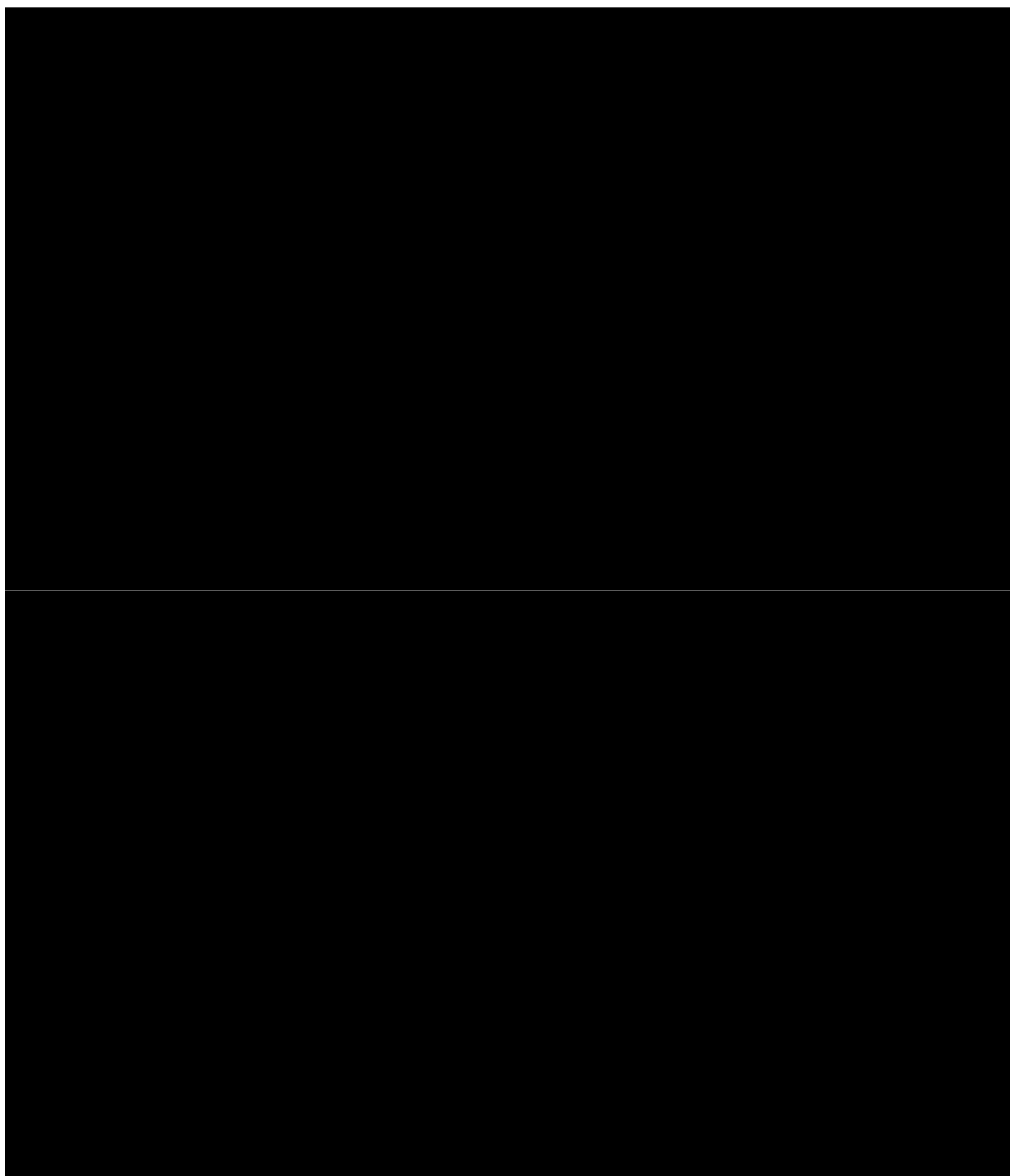
Wyglądzona krzywa ryzyka z badania CEPHEUS – OS

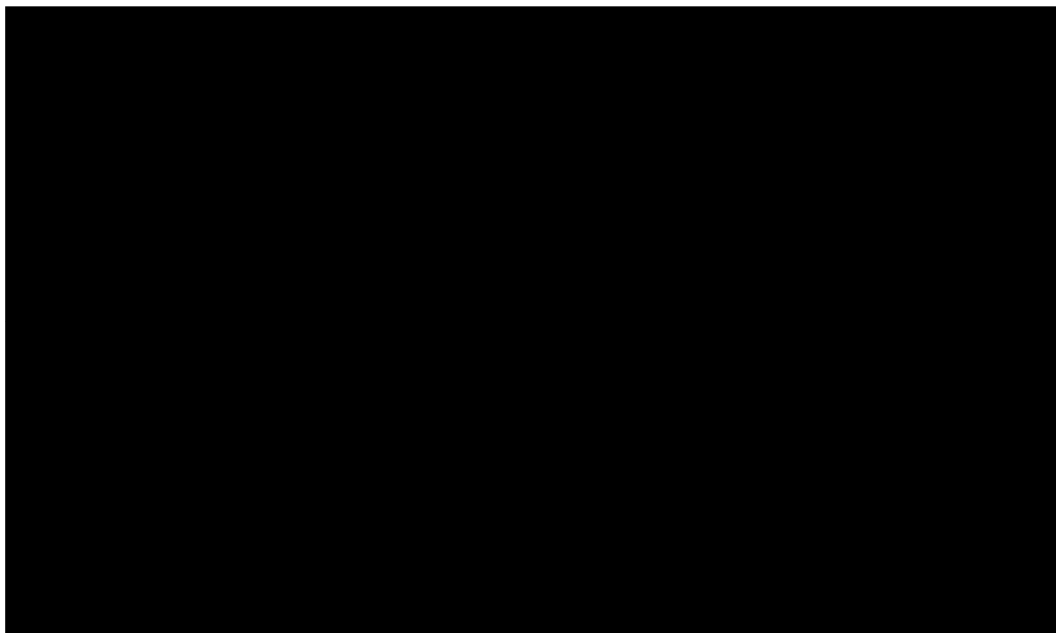


Wykres 14.

OS – wykres wyglądzonego ryzyka progresji dla krzywych parametrycznych



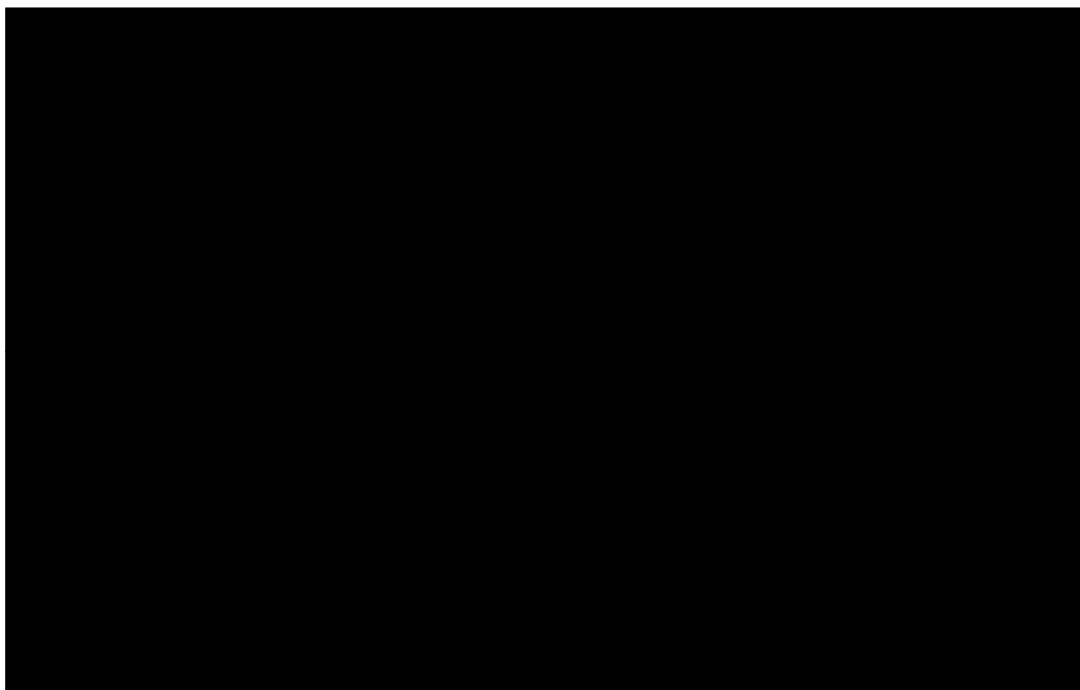




Wiarygodność kliniczną długoterminowych ekstrapolacji krzywych dla OS dla VRd oceniono poprzez porównanie ich z krzywymi OS z badania SWOG S0777 [12, 13].



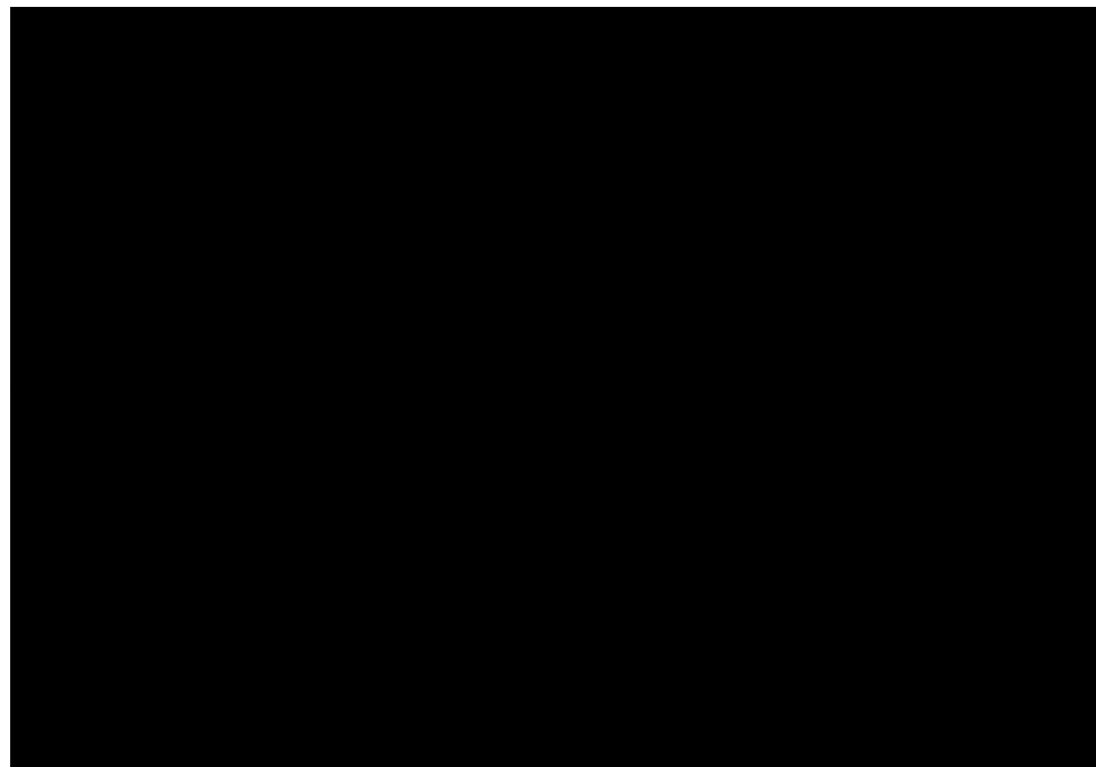
Wykres 15.
Porównanie naiwne OS dla VRd w badaniach CEPHEUS, IMROZ i SWOG S0777



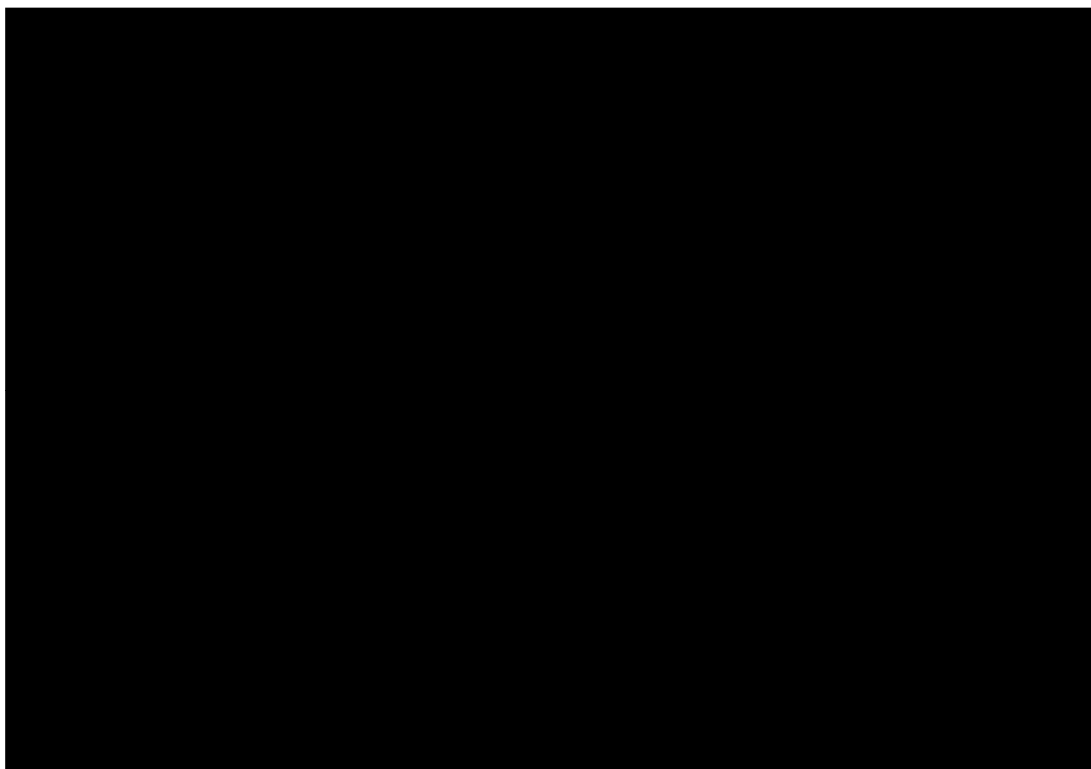
W przypadkach dużej niepewności co do długoterminowego przeżycia w przypadku nieuleczalnej choroby, pomocne może być uwzględnienie krzywej odzwierciedlającej śmiertelności ogólną, aby ocenić wiarygodność poszczególnych krzywych parametrycznych. W [REDACTED]



Wykres 16.
OS – zestawienie krzywych parametrycznych dla DVRd



Wykres 17.
OS – zestawienie krzywych parametrycznych dla VRd



Podsumowanie

[Redacted text block]

Wykres 18.
Krzywe OS – analiza podstawowa

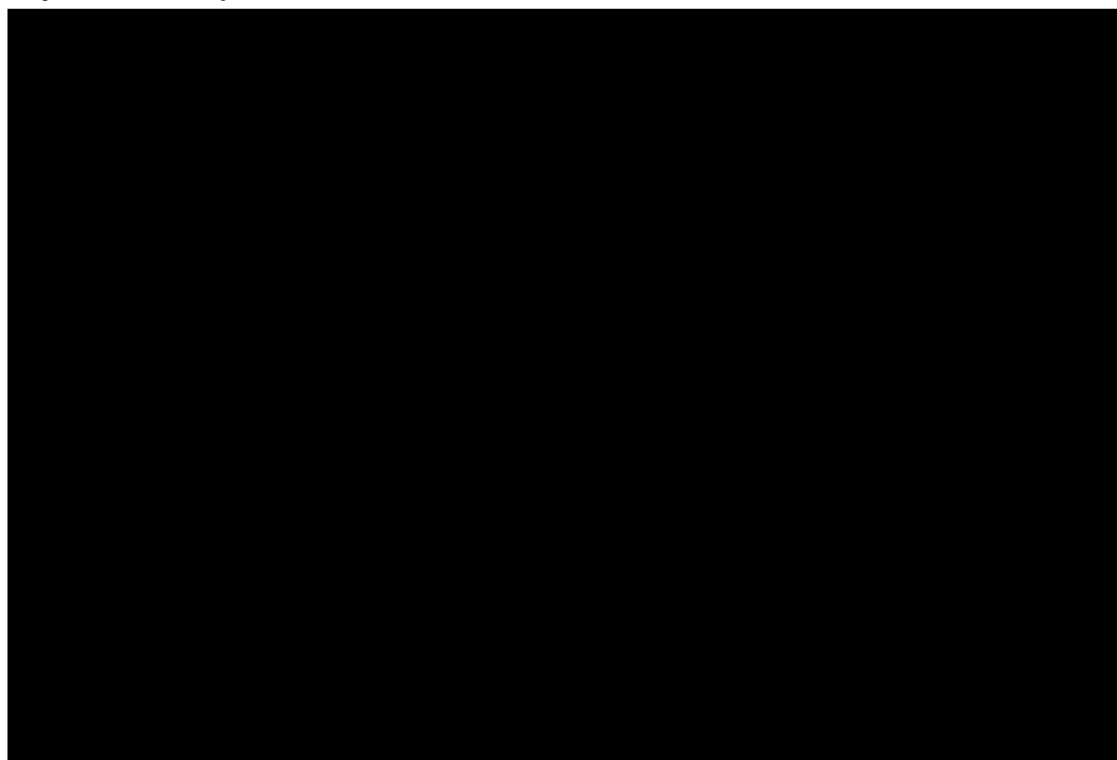


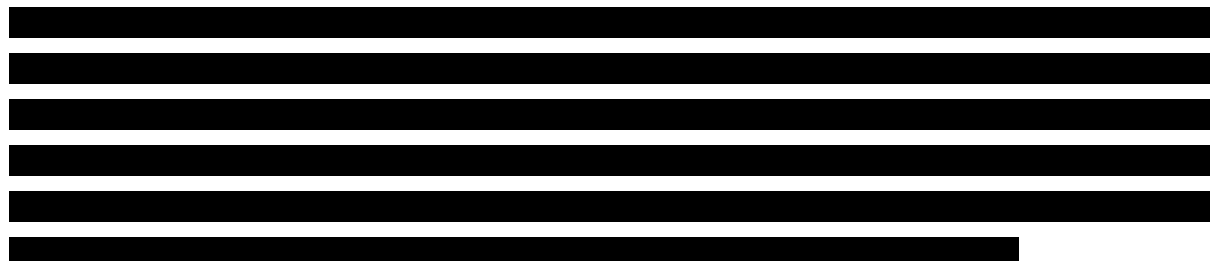
Tabela 9.
OS – wybór krzywych – podsumowanie założeń analizy

Scenariusz	Typ rozkładu
Analiza podstawowa	
Analiza wrażliwości OS_1	
Analiza wrażliwości OS_2	

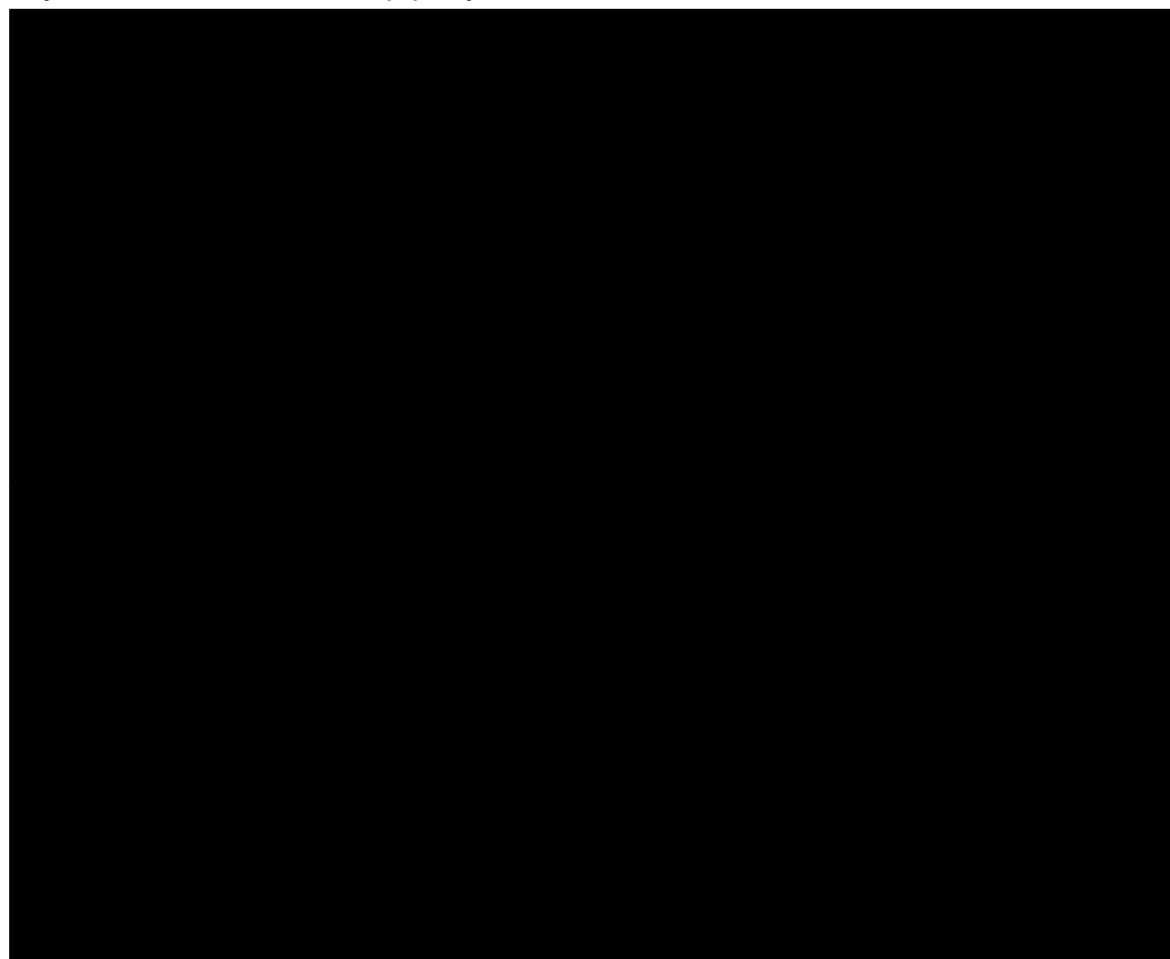
3.3.5. Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia jest kluczowym czynnikiem wpływającym na koszty, a tym samym na opłacalność stosowania terapii. Jeśli pacjenci przerywają leczenie, przestają ponosić koszty związane z leczeniem (leki, podanie, monitorowanie). Dlatego też model musi być na tyle elastyczny, aby realistycznie prognozować czas trwania leczenia dla każdego komparatora. Istnieje wysoka korelacja między TTD a efektywnością leczenia, zwłaszcza PFS. Czas trwania leczenia modelowano niezależnie od PFS, aczkolwiek parametry wejściowe krzywych PFS i TTD pozostają naturalnie skorelowane. Przerwanie leczenia wpływa tylko na wyniki dotyczące kosztów, wyniki dotyczące efektywności są natomiast zależne od PFS oraz OS.

Przyjęto, że krzywa TTD nie może znajdować się powyżej krzywej PFS. Zakłada się, że pacjenci przerywają leczenie w momencie wystąpienia progresji choroby, zgodnie z aktualnym programem lekowym B.54 oraz projektem programu lekowego dla DVRd. Ponadto zaprzestanie leczenia nie oznacza, że pacjenci w tym samym momencie przechodzą na leczenie drugiej linii. Przejście do drugiej linii następuje dopiero po wystąpieniu progresji choroby, w oparciu o PFS.



Wykres 19.
Krzywe TTD z badania CEPHEUS dla populacji TIE

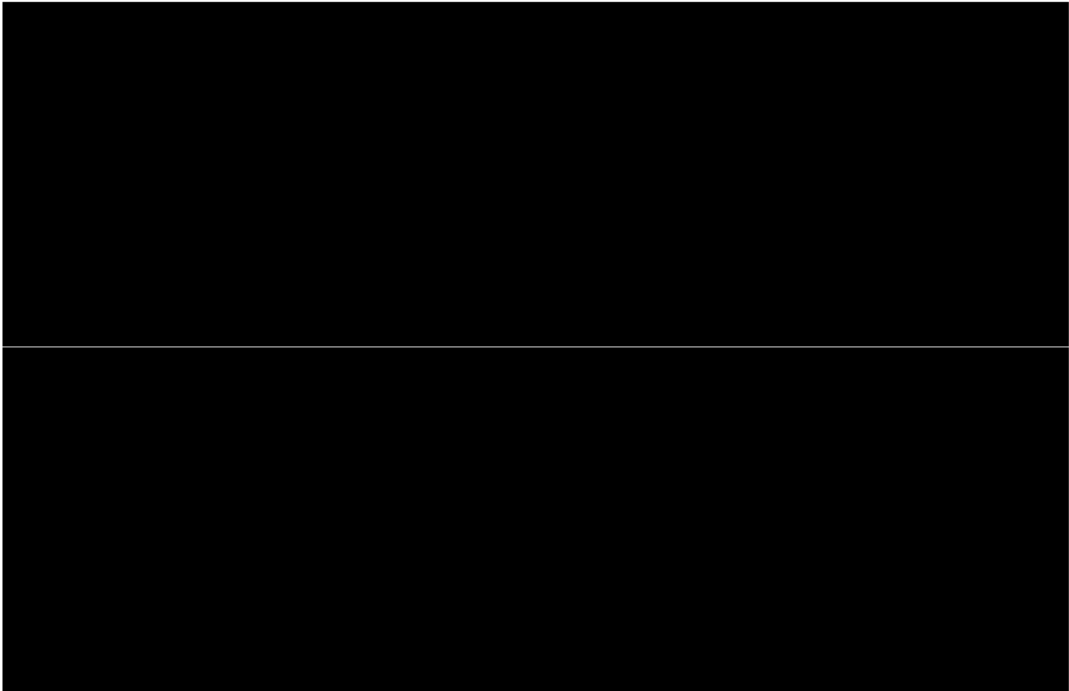


W celu oceny zasadności założenia o proporcjonalności hazardów wykorzystano wykresy logarytmicznego skumulowanego hazardu, reszt Schoenfelda oraz wykresu QQ. [REDACTED]





Wykres 20.
Wykres logarytmicznego skumulowanego hazardu dla TTD



Porównano wartości AIC i BIC dla poszczególnych rozkładów oraz wykorzystano je do określenia najlepszego dopasowania do obserwowanych danych.



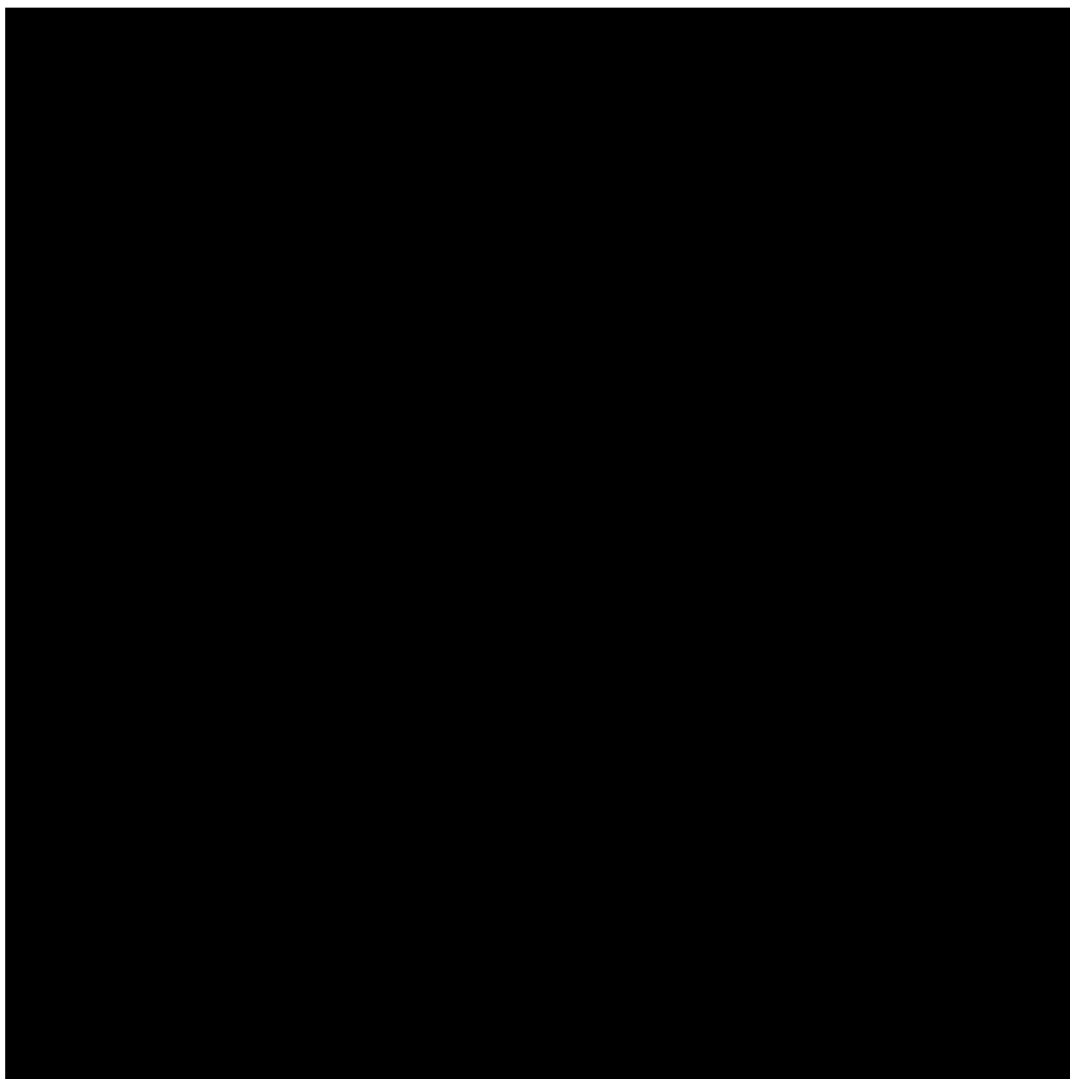
Tabela 10.
Ocena dopasowania (AIC i BIC) – TTD

Typ rozkładu	VRD		DVRd		Dopasowanie łączne	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy						
Weibulla						
Gompertza						
Log-logistyczny						
Log-normalny						
Gamma						
Uogólniony gamma						



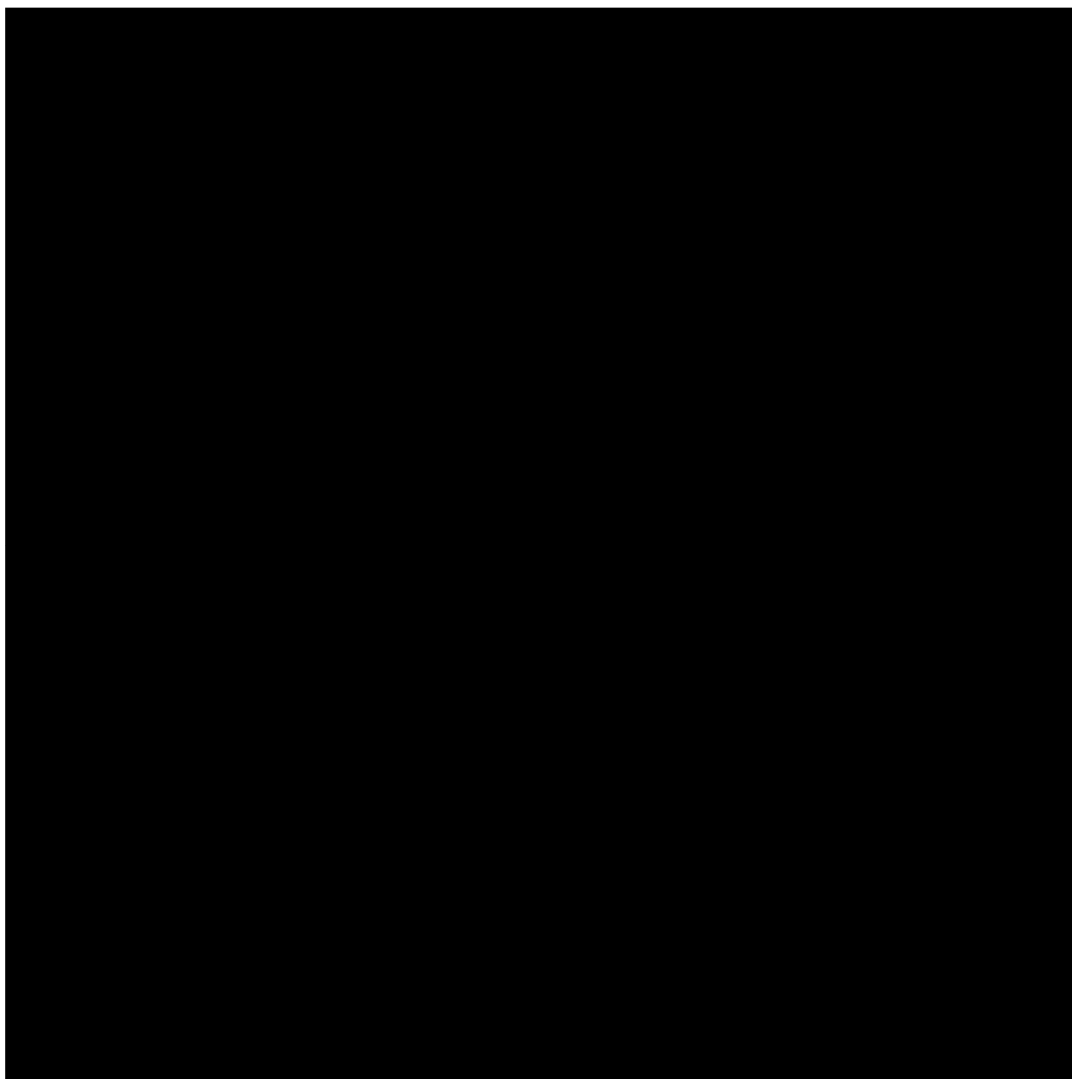
Wykres 21.

Dopasowanie krzywych parametrycznych do krzywych KM z badania CEPHEUS – TTD



Na kolejnym wykresie zestawiono długoterminową ekstrapolację krzywych TTD.

Wykres 22.
TTD – zestawienie krzywych parametrycznych



Podsumowanie

[Redacted text block]

Wykres 23.
Krzywe TTD – analiza podstawowa



Tabela 11.
TTD – wybór krzywych – założeń analizy

Scenariusz	Typ rozkładu
Analiza podstawowa	
Analiza wrażliwości TTD_1	
Analiza wrażliwości TTD_2	

3.4. Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono wyłącznie AE ≥ 3 . stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w ramieniu DVRd lub VRd w badaniu CEPHEUS. Nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem drugiej i trzeciej linii.

W modelu AE wpływają na koszty oraz użyteczności pacjentów otrzymujących leczenie. Założono, że AE występują tylko w pierwszym roku leczenia. Dlatego pacjenci, którzy pozostają w stanie „w trakcie leczenia” w kolejnych latach nie ponoszą dalszych kosztów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi. W modelu wykorzystano skumulowane prawdopodobieństwa wystąpienia AE w całym okresie leczenia.

Założono, że skumulowane prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych są niezależne od PFS i czasu trwania leczenia. Całkowity koszt AE i spadek użyteczności z nimi związany jest aplikowany jednorazowo na początku leczenia.

Skumulowane prawdopodobieństwa wystąpienia AE w okresie leczenia dla populacji TIE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia AE – populacja TIE

AE	DVRd	VRd	DRd
Neutropenia	43,75%	31,69%	50,00%
Trombocytopenia	30,56%	23,24%	-
Niedokrwistość	12,50%	12,68%	11,80%
Limfopenia	11,11%	9,86%	15,10%
Zapalenie płuc	13,89%	11,97%	13,70%
COVID-19	9,72%	3,52%	-
Obwodowa neuropatia czuciowa	9,72%	8,45%	-
Omdlenie	4,86%	6,34%	-
Hipokaliemia	14,58%	8,45%	-
Hiponatremia	3,47%	5,63%	-
Zmęczenie	9,03%	10,56%	8,00%
Oslabienie mięśni	6,94%	5,63%	-
Biegunka	11,81%	9,86%	6,60%
Nadciśnienie tętnicze	6,94%	2,11%	-
Zatorowość płucna	6,25%	2,82%	-
Zaćma	9,72%	6,34%	-
Źródło	CEPHEUS [3]	CEPHEUS [3]	MAIA (Facon 2019 [4])

3.5. Użyteczności

3.5.1. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia:

- przed progresją,
- po progresji.

Wybór wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wyróżnionych w modelu oparto na danych z badania CEPHEUS oraz przeglądzie systematycznym badań pierwotnych i wtórnych (opis przeszukania przedstawiono w aneksie). W kolejnych podrozdziałach przedstawiono opis źródeł danych poddanych analizie w niniejszym opracowaniu.

Dodatkowo uwzględniono spadki użyteczności związane z AE.

3.5.1.1. WARTOŚCI UŻYTECZNOŚCI Z BADAŃ KLINICZNYCH

W analizie wykorzystano dane dotyczące użyteczności z badania CEPHEUS. Ponadto zidentyfikowano inne badania kliniczne dla populacji TIE: ALCYONE [15] (badanie porównujące DVMP z VMP w 1. linii leczenia MM u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT) oraz MAIA [4], w których przeprowadzono ocene jakości życia przed i po progresji choroby.

W ramach analizy podstawowej wartości użyteczności dla stanu zdrowia bez progresji choroby i z progresją choroby uzyskane w badaniu CEPHEUS. Dane z badania klinicznego są preferowane jako źródło wejściowych użyteczności, ponieważ ich wykorzystanie umożliwia przypisanie użyteczności i skuteczności z tej samej populacji, z której zaczerpnięto dane na temat skuteczności. Wartości użyteczności zostały uzyskane przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L.

Wartości użyteczności zostały przeliczone przez autorów oryginalnego modelu zgodnie z normami polskimi, przedstawionymi w publikacji Golicki 2019 [16], co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

[illegible]

Tabela 13.
Użyteczności stanów zdrowia – badanie CEPHEUS – analiza podstawowa

Stan zdrowia	Cykl	Wartość użyteczności	Błąd standardowy
██████████	██████	████	████
██████████	██████	████	████
██████████	██████	████	████
██████████	██████	████	████

Tabela 14.
Użyteczności stanów zdrowia – badanie CEPHEUS – analiza wrażliwości (scenariusz U_1)

Stan zdrowia	Wartość użyteczności
██████████	████
██████████	████

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu były również dostępne w badaniach ALCYONE i MAIA, które obejmowały populacje podobne do podgrupy pacjentów TIE z badania CEPHEUS. Wartości z tych badań zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości (wartości te nie zostały przeliczone zgodnie z polskimi normami).

Tabela 15.
Użyteczności stanów zdrowia z badań ALCYONE i MAIA

Wariant	Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Scenariusz U_2	Przed progresją	████	ALCYONE
	Po progresji	████	
Scenariusz U_3	Przed progresją	████	MAIA
	Po progresji	████	

3.5.1.2. DANE ZIDENTYFIKOWANE W RAMACH PRZEGLĄDU LITERATURY

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród chorych z nowo rozpoznany MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT, przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (opis przeszukania przedstawiono w aneksie, rozdz. A.2.2). Do przeglądu systematycznego włączono jedną publikację.

Publikacja Fonseca 2023 [17] to przegląd systematyczny literatury, którego celem było zbadanie, w jakim stopniu postęp choroby, kolejne linie terapii oraz odpowiedź kliniczna wpływają na jakość życia pacjentów z MM. W ramach przeglądu przeszukano bazy medyczne Embase, MEDLINE oraz Cochrane. Do przeglądu włączono 44 rekordy. Na podstawie 8 zidentyfikowanych badań dla pacjentów w pierwszej linii leczenia MM oszacowano średnie wartości użyteczności dla stanu przed i po progresji choroby. Użyteczności te wyniosły odpowiednio 0,81 oraz 0,64.

Tabela 16.
Wartości użyteczności prezentowane w przeglądzie systematycznym Fonseca 2023 (pacjenci w pierwszej linii leczenia MM)

Stan zdrowia	Wartość
Przed progresją	0,81
Po progresji	0,64

3.5.1.3. PODSUMOWANIE

Podsumowanie wartości użyteczności przyjętych w analizie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie

Stan	Analiza podstawowa (SE)	Scen. U_1	Scen. U_2	Scen. U_3	Scen. U_4
					0,81
					0,64
Źródło	CEPHEUS	CEPHEUS	ALCYONE	MAIA	Fonseca 2023

3.5.2. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

W systematycznym przeszukaniu pod kątem użyteczności stanów zdrowia nie odnaleziono danych dotyczących spadków użyteczności dla działań niepożądanych włączonych do analizy. Wykorzystano więc dane przedstawione w modelu ekonomicznym dostarczonym od Zamawiającego. W oryginalnym modelu spadki użyteczności stanów zdrowia oraz czas ich trwania zaczerpnięto z analizy NICE 10076 dla monoterapii DARA [18]. W analizie tej spadki użyteczności określono na podstawie publikacji Bacelar 2014 [19], Brown 2013 [20] i Lloyd 2006 [21].

Tabela 18.
Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania (dni)	Źródło
Neutropenia	-0,145	7,0	Brown 2013 / częściowy przegląd TA171
Trombocytopenia	-0,310	7,0	
Niedokrwistość	-0,310	180,0	
Limfopenia	-0,065	15,5	Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014)
Zapalenie płuc	-0,190	7,0	Brown 2013 / częściowy przegląd TA171
COVID-19	-0,190	7,0	Założenie takie same jak dla zapalenia płuc
Obwodowa neuropatia czuciowa	-0,650	180,0	Brown 2013

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania (dni)	Źródło
Omdlenie	0,000	0,0	Założenie
Hipokaliemia	-0,065	11,4	Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014)
Hiponatremia	0,000	0,0	Założenie
Zmęczenie	-0,115	14,6	Lloyd 2006
Oslabienie mięśni	-0,115	14,6	Założenie takie same jak dla zmęczenia
Biegunka	-0,103	12,0	Lloyd 2006
Nadciśnienie tętnicze	-0,065	11,4	Założenie takie same jak dla hipokaliemii
Zatorowość płucna	-0,310	7,0	Założenie (maksymalny spadek spośród pozostałych AE)
Zaćma	-0,065	11,4	Założenie takie same jak dla hipokaliemii

3.5.3. Użyteczności związane z wiekiem

Oprócz przypisania wartości użyteczności dla stanów zdrowia oraz zdarzeń niepożądanych, w analizie uwzględniono zmianę (spadek) jakości życia związaną z wiekiem.

W tym celu wykorzystano publikację Golicki 2021 [22], w której raportowano dane dotyczące wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L.

Wartości użyteczności raportowane w publikacji Golicki 2021 oraz spadki użyteczności związane z wiekiem zestawiono w poniższej tabeli. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz U_5) testowano scenariusz, w którym nie uwzględniono użyteczności związanych z wiekiem.

Tabela 19.
Polski zestaw norm EQ-5D-5L – dostosowanie do wieku

Wiek [lata]	Użyteczności	
	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,985	0,981
25-34	0,978	0,973
35-44	0,969	0,966
45-54	0,947	0,924
55-64	0,890	0,908
65-74	0,880	0,845
75 i więcej	0,780	0,749

3.6. Kolejne linie leczenia po progresji choroby

3.6.1. Rozpowszechnienie leków

Odsetki pacjentów, którzy stosują leczenie aktywne w kolejnych liniach (drugiej i trzeciej) określono na podstawie badania Perrot 2025 [23] (badanie dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzone we Francji).

Tabela 20.
Odsetki pacjentów, którzy otrzymają leczenie w kolejnych liniach

Linia leczenia	DVRd	VRd	DRd
Druga	87,39%	87,39%	87,39%
Trzecia	78,60%	78,60%	78,60%

Dane dotyczące terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia określono w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych w dziedzinie hematologii. Wyniki badania ankietowego przedstawiono w aneksie analizy wpływu na budżet [24].

Tabela 21.
Schematy stosowane w 2. linii leczenia po DVRd, VRd oraz DRd

Schematy stosowane w 2. linii leczenia	Po DVRd	Po VRd	Po DRd

Tabela 22.
Schematy stosowane w 3. linii leczenia po DVRd, VRd oraz DRd

Schematy stosowane w 3. linii leczenia	Po DVRd	Po VRd	Po DRd
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

3.6.2. Czas trwania terapii

Czas trwania leczenia dla poszczególnych schematów stosowanych w 2. linii leczenia określono na podstawie mediany czasu trwania leczenia dla poszczególnych schematów. Na podstawie median TTD określone zostały ryzyka przerwania terapii dla poszczególnych schematów przy założeniu rozkładu wykładniczego. Następnie oszacowano średnie ryzyko przerwania terapii w drugiej linii z uwzględnieniem udziałów schematów stosowanych na tym etapie leczenia.

Należy mieć na uwadze, że fakt przerwania leczenia 2. linii nie oznacza automatycznie przejścia na leczenie 3. linii. Przejście takie następuje dopiero po wystąpieniu progresji. Stąd w analizie uwzględniono również medianę czasu do progresji dla każdego schematu. Mediany PFS aplikowane są do obliczeń w sposób analogiczny do TTD, tj. poprzez wyznaczenie krzywych w oparciu o rozkład wykładniczy, a następnie określenie średniego ryzyka progresji z drugiej do trzeciej linii.

Mediany TTD i PFS określono na podstawie badań klinicznych dla poszczególnych schematów. Przyjęte wartości zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Czas trwania i czas do progresji na 2. linii leczenia

Schemat	Mediana TTD [mies.]	Mediana PFS [mies.]	Źródło
PVd	9,70	11,20	OPTIMISMM [25]
Pd	12,55	12,55	APOLLO [26]
PCd	7,8	10,9	Song 2023 [27]
KRd	19,09	29,60	ASPIRE [28]
Kd	6,63	22,20	ENDEAVOR [29]
IRd	15,64	20,60	TOURMALINE-MM1 [30]
DRd	40,51	50,26	POLLUX [31] (mediana PFS estymowana na podstawie mediany dla ramienia Rd i wartości HR)
DVd	23,20	27,00	NICE TA897 [32]

W przypadku 3. linii, podobnie jak w 2. linii, przyjęto, że przerywanie leczenia modelowane jest rozkładem wykładniczym i zastosowano wspólną medianę czasu do przerywania leczenia odzwierciedlającą mediany czasu terapii poszczególnymi schematami oraz udziały tych schematów w 3. linii po DVRd (por. Tabela 22). Ostatecznie przyjęto medianę czasu leczenia w 3. linii równą 8,5 miesięcy. Ponadto, do oszacowania czasu pobytu w 3. linii wykorzystano również stałe ryzyko zgonu na poziomie 0,47% tygodniowo określone, podobnie jak średni czas terapii, w oparciu o mediany OS dla poszczególnych schematów oraz udziały tych schematów w 3. linii po DVRd.

Tabela 24.
Oszacowanie mediany czasu trwania terapii i mediany OS w 3. linii

Schemat	Mediana czasu trwania leczenia w 3. linii		Mediana OS w 3. linii		Udział w 3. linii po DVRd	
	Wartość [mies.]	Źródło	Wartość [mies.]	Źródło	Wartość	Źródło
PVd	9,7	OPTIMISMM [25]	35,6	OPTIMISMM [33]	7%	
Pd	6,5	APOLLO [26]	23,7	APOLLO [34]	15%	
PCd	7,8	Song 2023 [27]	41,5	Song 2023 [27]	3%	
KRd	20,8	ASPIRE [28]	48,8	ASPIRE [35]	5%	
Kd	6,1	ENDEAVOR [29]	39,5	ENDEAVOR [36]	26%	
IRd	13,3	TOURMALINE-MM1 [30]	53	TOURMALINE-MM1 [37]	2%	Tabela 22
EloPd	8,3	ELOQUENT-3 [38]	29,8	ELOQUENT-3 [39]	38%	
IsaPd	9,4	ICARIA-MM [40]	24,6	ICARIA-MM [41]	2%	
DRd	29,8	POLLUX [42]	53,1	POLLUX [42]	1%	
DVd	12,0	CASTOR [43]	38,8	CASTOR [43]	2%	
Średnia	8,5		33,7^a			

a) na podstawie mediany określono tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu na poziomie 0,47%

3.7. Dawkowanie

Dawkowanie schematu DVRd określono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) [44] oraz projektu programu lekowego. Dawkowanie komparatorów, tj. leków w schematach DRd i VRd oraz schematów stosowanych w kolejnych liniach, tj. PVd, Pd, PCd, Kd, DRd, IRd, KRd, DVd, EloPd i IsaPd określono na podstawie kryteriów programu lekowego B.54 [45] oraz odpowiednich ChPL.

W analizie uwzględniono również względną intensywność dawki (RDI) obliczaną jako średnia liczba dawek na cykl leczenia przez liczbę dawek w cyklu zgodnie ze schematem dawkowania. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym nie uwzględniono RDI (scenariusz RDI).

W poniższej tabeli podsumowano dawkowanie dla interwencji i komparatorów. Szczegóły dotyczące dawkowania schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia przedstawiono w pliku obliczeniowym.

[illegible]

3.8.2. Koszty pozostałych leków

Koszty pozostałych leków stosowanych w ramieniu interwencji i komparatorów oraz w kolejnych liniach leczenia określono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. [45], komunikatu DGL [47], danych z przetargów [48] oraz danych o kwocie refundacji i liczbie sprzedanych opakowań zaczerpniętych z serwisu IkarPro [48].

W przypadku bortezomibu, lenalidomidu oraz pomalidomidu (stosowany w kolejnych liniach) skorzystano z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2025 r. [47].

Koszt deksametazonu i cyklofosfamidu (stosowany w kolejnych liniach) określono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. z uwzględnieniem różnic w zależności od perspektywy analizy jako średnią ważoną wielkością sprzedaży poszczególnych opakowań produktów zawierających te substancje.

W przypadku elotuzumabu, izatuksymabu, icksazomibu i karfilzomibu stosowanych w kolejnych liniach leczenia, koszt za miligram tych substancji ustalono jako najniższą z wartości wynikających z wykazu leków refundowanych, odnalezionych przetargów (analizowano przetargi rozstrzygnięte w 2025 r.) oraz serwisu IkarPro [48].

Podsumowanie kosztów wykorzystanych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Koszt pozostałych leków uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	Koszt NFZ /mg	Koszt NFZ + pacjent /mg	Źródło
Bortezomib	27,42 zł	27,42 zł	Komunikat DGL [47]
Lenalidomid	0,65 zł	0,65 zł	Komunikat DGL [47]
Pomalidomid	159,12 zł	159,12 zł	Komunikat DGL [47]
Deksametazon	0,70 zł	0,81 zł	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [45]

Substancja czynna	Koszt NFZ /mg	Koszt NFZ + pacjent /mg	Źródło
Cyklofosfamid	0,04 zł	0,04 zł	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [45]
Daratumumab stosowany w kolejnych liniach	████	████	████████████████
Elotuzumab	8,32 zł	8,32 zł	IkarPro [48]
Iksazomib	880,88 zł	880,88 zł	IkarPro [48]
Izatuksymab	14,84 zł	14,84 zł	IkarPro [48]
Karfilzomib	46,21 zł	46,21 zł	IkarPro [48]

3.8.3. Koszty leków stosowanych w premedykacji

Zgodnie z ChPL Darzalex, na od 1 do 3 godzin przed infuzją daratumumabu należy podać doustne przeciwgorączkowe (paracetamol w dawce od 650 mg do 1000 mg), oraz doustne lub dożylnie leki przeciwhistaminowe (difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg).

Obecnie leki zawierające paracetamol i difenhydraminę nie są refundowane (nie licząc produktów złożonych zawierających inne substancje, które w tym przypadku nie są objęte zaleceniem). W związku z powyższym, w niniejszej analizie uwzględniono koszt na podstawie informacji z portalu Medycyna Praktyczna. Zgodnie z informacjami tam dostępnymi, jest szereg preparatów zawierających paracetamol. Arbitralnie, za reprezentatywny wybrano Apap. Lek ten dostępny jest tylko w dawce 500 mg, w opakowaniach zawierających 6, 12, 24, 50, 100 tabletek. Za najbardziej reprezentatywną uznano środkowe opakowanie Apap 500 mg x 24 tab. w cenie 14,90 zł.

W przypadku difenhydraminy odnaleziono tylko jeden lek – Nodisen 50 mg x 8 tabl. w cenie 19,00 zł.

Tabela 29.
Koszt leków stosowanych w premedykacji

Substancja czynna	Nazwa	Dawka/skład	Opakowanie	Cena detaliczna	Koszt NFZ za opak.	Koszt NFZ + pacjenta za opak.
Paracetamol	Apap	500 mg	24 tabl.	14,90 zł	0,00 zł	14,90 zł
Difenhydramina	Nodisen	50 mg	8 tabl.	19,00 zł	0,00 zł	19,00 zł

3.8.4. Koszty podania

W analizie uwzględniono, że część schematów jest stosowana w ramach programów lekowych, a część w ramach katalogu chemioterapii. Ma to wpływ na koszty podania – świadczenia, w ramach których rozliczane jest podanie leków, przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 30.

Koszt świadczeń, w ramach których możliwe jest podanie leków w programie lekowym B.54

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt pkt*	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,77 zł	861,49 zł
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,77 zł	191,44 zł

*wycena punktu dla zakresu program lekowy – leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego

Tabela 31.

Koszt świadczeń, w ramach których możliwe jest podanie leków z katalogu chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt pkt*	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,77 zł	690,30 zł
5.08.05.0000173	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181	1,77 zł	320,37 zł

*wycena punktu dla zakresu chemioterapia

Wartość punktową powyższych świadczeń dla leków podawanych w ramach programu lekowego ustalono na podstawie Zarządzenia Nr 175/2023/DGL (z późniejszymi zmianami) [49], dla leków podawanych w ramach chemioterapii ustalono na podstawie Zarządzenia Nr 10/2024/DGL (z późniejszymi zmianami) [50], a koszt punktu określono na podstawie Informatora o umowach [51].

Założono, że leki podawane dożylnie (karfilzomib, elotuzumab, izatuksymab) wymagają hospitalizacji, a leki podawane podskórnie mogą być podawane w trybie ambulatoryjnym (daratumumab, bortezomib). Ponadto założono, że leki podawane doustnie (lenalidomid, deksametazon, pomalidomid, cyklofosfamid, iksazomib) są przyjmowane samodzielnie przez pacjentów.

Założono także, że w przypadku, gdy w tym samym dniu zgodnie ze schematem leczenia przyjmowane są dwa leki, naliczany jest jednokrotny koszt związany z podaniem.

3.8.5. Koszty monitorowania

Schematy uwzględnione w analizie finansowane są w ramach programu lekowego B.54 lub katalogu chemioterapii.

Monitorowanie leczenia w programie lekowym B.54 rozliczane jest w ramach dwóch świadczeń:

- Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego – 1 rok terapii,
- Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego – 2 i kolejny rok terapii.

Wycenę świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z późniejszymi zmianami) [52].

Tabela 32.
Koszty monitorowania w programie lekowym B.54

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt pkt*	Koszt świadczenia
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego – 1 rok terapii	2 790	1,77 zł	4 938,30 zł
5.08.08.0000195	Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego – 2 i kolejny rok	768	1,77 zł	1 359,36 zł

*wartość kosztu punktu dla kodu zakresu program lekowy – leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego

Koszt monitorowania leczenia w ramach katalogu chemioterapii oszacowano na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (z późniejszymi zmianami) [53] na podstawie punktowej wyceny świadczenia „okresowa ocena skuteczności chemioterapii”.

Tabela 33.
Wycena świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,77 zł	478,61 zł

Zgodnie z informacją zawartą w zarządzeniu, w zakresie zasad finansowania świadczenia, świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” realizowane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W związku z tym, w analizie przyjęto wartość średnią tego przedziału i założono, że monitorowanie leczenia chemioterapią odbywa się raz na dwa miesiące (6 razy w roku). Koszt monitorowania przypadający na jeden cykl leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Koszt monitorowania leczenia w ramach katalogu chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia	Koszt roczny
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	478,61 zł	2 871,65 zł

W poniższej tabeli podsumowano koszty monitorowania przed progresją dla schematów porównywanych w analizie.

Tabela 35.
Koszty monitorowania przed progresją

Schemat	Sposób finansowania	Koszt roczny	
		1. rok	Kolejne lata
DVRd	Program lekowy B.54	4 938,30 zł	1 359,36 zł
VRd	Katalog chemioterapii	2 871,65 zł	2 871,65 zł
DRd	Program lekowy B.54	4 938,30 zł	1 359,36 zł

W przypadku monitorowania po progresji, średni koszt określono oddzielnie dla pacjentów leczonych aktywnie i dla pacjentów bez leczenia. Udziały schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia przedstawiono w rozdz. 3.6.1. Schematy te finansowane są w ramach programu lekowego B.54 i katalogu chemioterapii. Zatem średni koszt monitorowania będzie stanowił średnią ważoną kosztów monitorowania dla tych sposobów finansowania. Średni koszt monitorowania na leczeniu po progresji zatem w rzeczywistości będzie zróżnicowany w zależności od linii leczenia (2. linia / 3. linia), schematu stosowanego w 1. linii (DVRd / VRd / DRd) oraz roku leczenia w przypadku schematów stosowanych w programie lekowym (1. rok / kolejne lata). Ze względu na strukturę modelu ekonomicznego brak jest możliwości implementacji kosztu monitorowania po progresji w sposób tak szczegółowy. W konsekwencji wyznaczono jeden średni koszt monitorowania dla leczenia po progresji jako średni ważony koszt monitorowania w 2. linii po schemacie DVRd (z uwzględnieniem kosztu monitorowania dla kolejnych lat leczenia w programie lekowym).

Tabela 36.
Oszacowanie kosztu monitorowania po progresji podczas leczenia

Schemat	Udział w 2. linii po DVRd	Sposób finansowania	Koszt roczny monitorowania	Koszt tygodniowy monitorowania
PVd	23,8%	Katalog chemioterapii	2 871,65 zł	55,22 zł
Pd	7,1%	Katalog chemioterapii	2 871,65 zł	55,22 zł
PCd	5,0%	Katalog chemioterapii	2 871,65 zł	55,22 zł
KRd	12,2%	Program lekowy B.54	1 359,36 zł	26,14 zł
Kd	44,1%	Program lekowy B.54	1 359,36 zł	26,14 zł
IRd	2,0%	Program lekowy B.54	1 359,36 zł	26,14 zł
DRd	0,7%	Program lekowy B.54	1 359,36 zł	26,14 zł
DVd	5,2%	Program lekowy B.54	1 359,36 zł	26,14 zł
Średnia			1 902,31 zł	36,58 zł

W przypadku monitorowania po progresji poza leczeniem wycenę monitorowania przyjęto zgodnie z założeniem z analizy ekonomicznej dla elranatamabu stosowanego w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego ocenianej przez AOTMiT [54] Jako koszt przyjęto wycenę dla świadczenia specjalistycznego 1-go typu zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ [55]. Założono, iż u w ramach monitorowania po progresji poza leczeniem rozliczana będzie jedna wizyta na 4 tygodnie.

Tabela 37.
Koszty monitorowania po progresji bez leczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena pkt*	Koszt świadczenia
5.30.00.0000011	W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,79 zł	78,83 zł

*świadczenia w zakresie onkologii

3.8.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W ramach analizy uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane:

- niedokrwistość,
- hipokaliemia,
- hiponatremia,
- zmęczenie,
- osłabienie mięśni,
- biegunka,
- nadciśnienie tętnicze,
- zatorowość płucna,
- zaćma,
- limfopenia,
- neutropenia,
- zapalenie płuc,
- COVID-19,
- neuropatia obwodowo czuciowa,
- omdlenie,
- trombocytopenia.

Szczegóły dotyczące odsetków pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane przedstawiono w rozdziale 3.4.

3.8.6.1. NIEDOKRWISTOŚĆ, LIMFOPENIA, TROMBOCYTOPENIA

W przypadku niedokrwistości, limfopenii oraz trombocytopenii, które są chorobami krwi – przyjęto, że leczenie odbywać się będzie w ramach hospitalizacji. Na podstawie Statystyk NFZ dotyczących świadczeń JGP za 2023 rok [56] określono średnią wartość jednostek hospitalizacji w grupach S05, S06, S07. Z uwzględnieniem raportowanej liczby hospitalizacji w danej grupie, obliczono średnią ważoną wartości hospitalizacji w grupach S05, S06, S07 i ten koszt wykorzystano w modelu jako średni koszt leczenia. Wycenę punktową hospitalizacji zaczerpnięto z informatora o umowach.

Tabela 38.
Koszt leczenia niedokrwistości, limfopenii oraz trombocytopenii

Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt)	Wycena pkt*	Wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	55 077	11 611,79		20 436,75 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	67 076	4 062,34	1,76 zł	7 149,72 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19 498	797,66		1 403,88 zł

Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt)	Wycena pkt*	Wartość hospitalizacji
Średni koszt leczenia				11 525,10 zł

* wycena punktu dla zakresu hematologia - hospitalizacja

3.8.6.2. NEUTROPENIA, BIEGUNKA

Koszty leczenia neutropenii i biegunki w warunkach polskich określono na podstawie publikacji Ługowska 2012 [57], gdzie został przedstawiony szacunek tych kosztów. Dane z Publikacji Ługowska 2012 zostały zaktualizowane tak, aby uwzględnić wzrost kosztów na przestrzeni lat od powstania publikacji. Według dostępnych danych skumulowany wskaźnik CPI między 2012 a 2024 rokiem wyniósł 1,512 [58], dlatego wartości podane w Ługowska 2012 skorygowano o tę wartość i uwzględniono w analizie.

Tabela 39.
Koszt leczenia neutropenii i biegunki

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość przyjęta w analizie
Neutropenia	5 771,29 zł	8 725,45 zł
Biegunka	2 860,00 zł	4 323,95 zł

3.8.6.3. NADCIŚNIENIE

Koszty wystąpienia nadciśnienia oszacowano na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w roku 2023 określonych dla trzech grup JGP, w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Wycenę punktową hospitalizacji zaczerpnięto z informatora o umowach. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Koszty leczenia nadciśnienia

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt)	Wycena pkt*	Wartość hospitalizacji
E86 Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	773	6 074,25	1,76 zł	10 699,68 zł
E87 Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 019	3 851,35		6 784,08 zł
E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	34 496	2 794,37		4 922,23 zł
Średni koszt leczenia				5 097,58 zł

*wycena punktu dla zakresu kardiologia – hospitalizacja oraz choroby wewnętrzne – hospitalizacja (wartość średnia z dwóch zakresów)

3.8.6.4. HIPOKALIEMIA, HIPONATREMIA

Koszt leczenia hipokaliemii oraz hiponatremii oszacowano na podstawie wyceny punktowej świadczenia K25 Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania. Ze względu na brak danych dotyczących tego świadczenia w Statystykach JGP (jest to nowe świadczenie w katalogu), wycenę świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ [59].

Tabela 41.
Koszt leczenia hipokaliemii oraz hiponatremii

Nazwa świadczenia	Wartość pkt	Wycena pkt*	Wartość świadczenia
K25 Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	2 957	1,77 zł	5 243,79 zł

*wycena punktu dla zakresu choroby wewnętrzne - hospitalizacja

3.8.6.5. ZAPALENIE PŁUC

W przypadku zapalenia płuc założono, że koszt leczenia będzie rozliczany w ramach grupy JGP D48 - Zapalenie płuc. Koszt ten według najnowszych dostępnych danych za 2023 wynosi 4 360,05 zł.

Tabela 42.
Koszt leczenia zapalenia płuc

Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt)	Wycena pkt*	Wartość świadczenia
D48 - Zapalenie płuc	2616,58	1,77 zł	4 640,10 zł

* wycena punktu dla zakresu choroby wewnętrzne - hospitalizacja

3.8.6.6. COVID-19

Koszty wystąpienia COVID-19 oszacowano na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w roku 2023 określonych dla trzech grup JGP, w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Koszty leczenia COVID-19

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji*	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt)	Wycena pkt**	Wartość świadczenia
D18 Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	7 836	5422,84	1,77 zł	9 616,58 zł
D52 Niewydolność oddechowa	273	8500,20		15 073,81 zł
S57 Inne choroby wirusowe	4 125	1783,50		3 162,76 zł
Średnia ważona				7 562,29 zł

* liczba hospitalizacji dla pacjentów z rozpoznaniem ICD10 U07.1 COVID-19, wirus zidentyfikowany

**wycena punktu dla zakresu choroby wewnętrzne - hospitalizacja

3.8.6.7. ZMĘCZENIE, OMDLENIE, OSŁABIENIE MIĘŚNI

Koszty wystąpienia zmęczenia, omdlenia oraz osłabienia mięśni oszacowano na podstawie wyceny świadczenia W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-go typu. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Koszty leczenia zmęczenia, omdlenia i osłabienia mięśni

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Wartość hospitalizacji
W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,76 zł	77,55 zł

*wycena punktu dla zakresu świadczenia w zakresie hematologii

3.8.6.8. OBWODOWA NEUROPATIA CZUCIOWA

Koszty leczenia obwodowej neuropatii czuciowej oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2023 określonych dla dwóch grup JGP, w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Koszty leczenia obwodowej neuropatii czuciowej

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt)	Wycena pkt*	Wartość świadczenia
A30 kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni	5676	7 531,22	1,76 zł	13 254,95 zł
A31 choroby nerwów obwodowych	7594	3 220,66		5 668,36 zł
Średnia ważona:				8 913,38 zł

3.8.6.9. ZAĆMA

Koszty leczenia zaćmy oszacowano na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w roku 2023 określonych dla dwóch grup JGP, w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Koszty leczenia zaćmy

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt)	Wycena pkt*	Wartość świadczenia
B18G – Usunięcie zaćmy – kategoria I	20 379	2 616,78	1,50 zł	3 932,35 zł
B19G – Usunięcie zaćmy – kategoria II	306 296	1 949,73		2 929,94 zł
Średnia ważona:				2 992,48 zł

*wycena punktu dla zakresu okulistyka – hospitalizacja B18G, B19G

3.8.6.10. ZATOROWOŚĆ PŁUCNA

Koszty leczenia zatorowości płucnej oszacowano na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w roku 2023 określonych dla jednej grupy JGP, w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Koszty leczenia zatorowości płucnej

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt)	Wycena pkt*	Wartość świadczenia
D16 - Zator płucny	18 068	5 379,37	1,76 zł	9 475,66 zł

*wycena punktu dla zakresu choroby wewnętrzne – hospitalizacja oraz kardiologia – hospitalizacja (wartość średnia z dwóch zakresów)

3.8.7. Koszty opieki terminalnej

Koszty opieki terminalnej ustalono na podstawie Zarządzenia nr 54/2024/DSOZ [60] i Informatora o umowach NFZ [51]. Przyjęto, że pacjenci mogą mieć udzielane świadczenia w ramach hospicjum domowego lub w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym. Określono koszt osobodnia w każdym z tych przypadków (jako iloczyn taryfy i średniej wartości punktu). Przyjęto, że okres opieki paliatywnej wynosi 28 dni, jest to wartość odpowiadająca długości cyklu w modelu. Na końcu, wyliczono średni koszt całkowity opieki paliatywnej, ważony liczbą osobodni udzielonych świadczeń w trybie stacjonarnym i domowym – określonych na podstawie map potrzeb zdrowotnych za 2023 rok [61]. Średni koszt całkowity terapii paliatywnej wynoszący 6 475,20 zł jest naliczany w ostatnim cyklu życia pacjenta.

Tabela 48.
Koszty opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu (zł)	Taryfa	Liczba osobodni	Liczba dni terapii	Koszt osobodnia (zł)	Koszt całkowity (zł)
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	110,87	7,19	1 470 670	28	797,15	22 320,26
Osobodzeń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	109,01	1,08	7 330 565	28	117,73	3 296,34
Średni koszt							6 475,20

4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

■■■■■■■■■■

[illegible]

4.2.1. DVRd vs VRd

</			

4.2.2. DVRd vs DRd

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania DVRd zamiast DRd wynosi [REDACTED] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

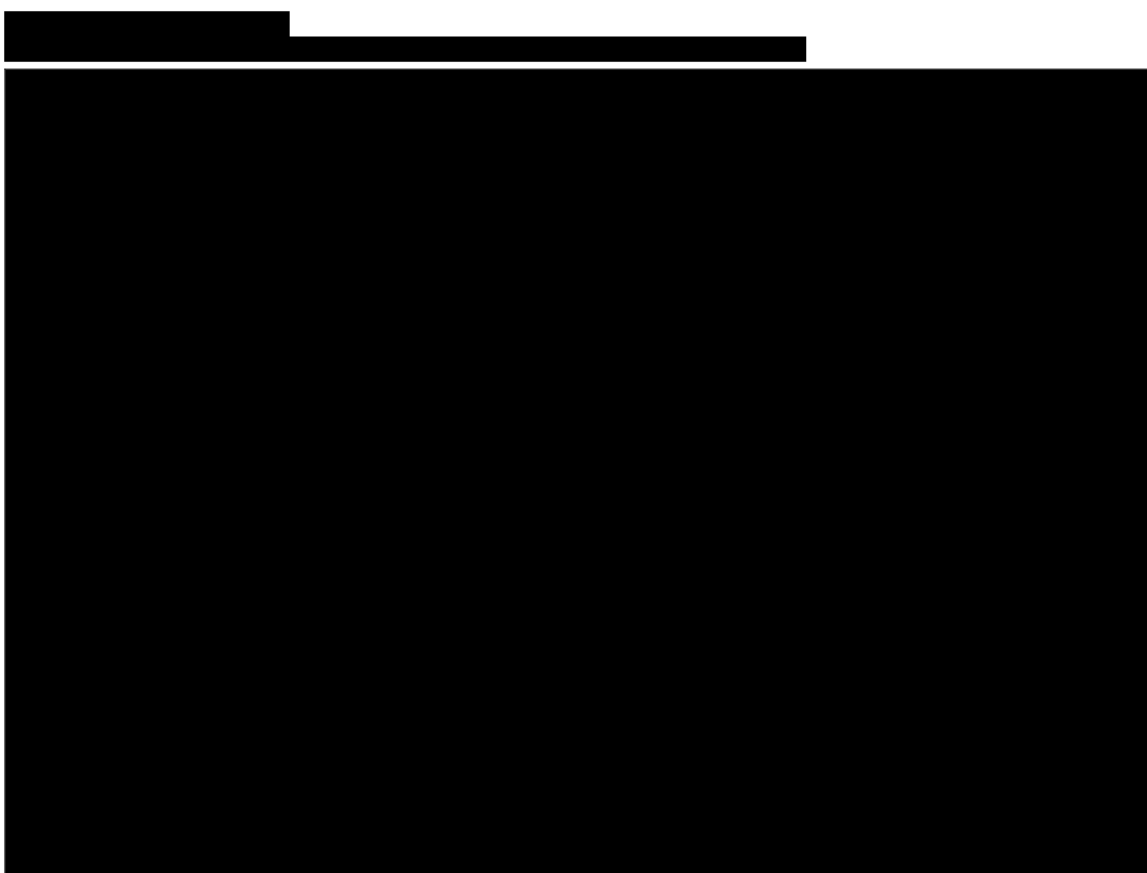
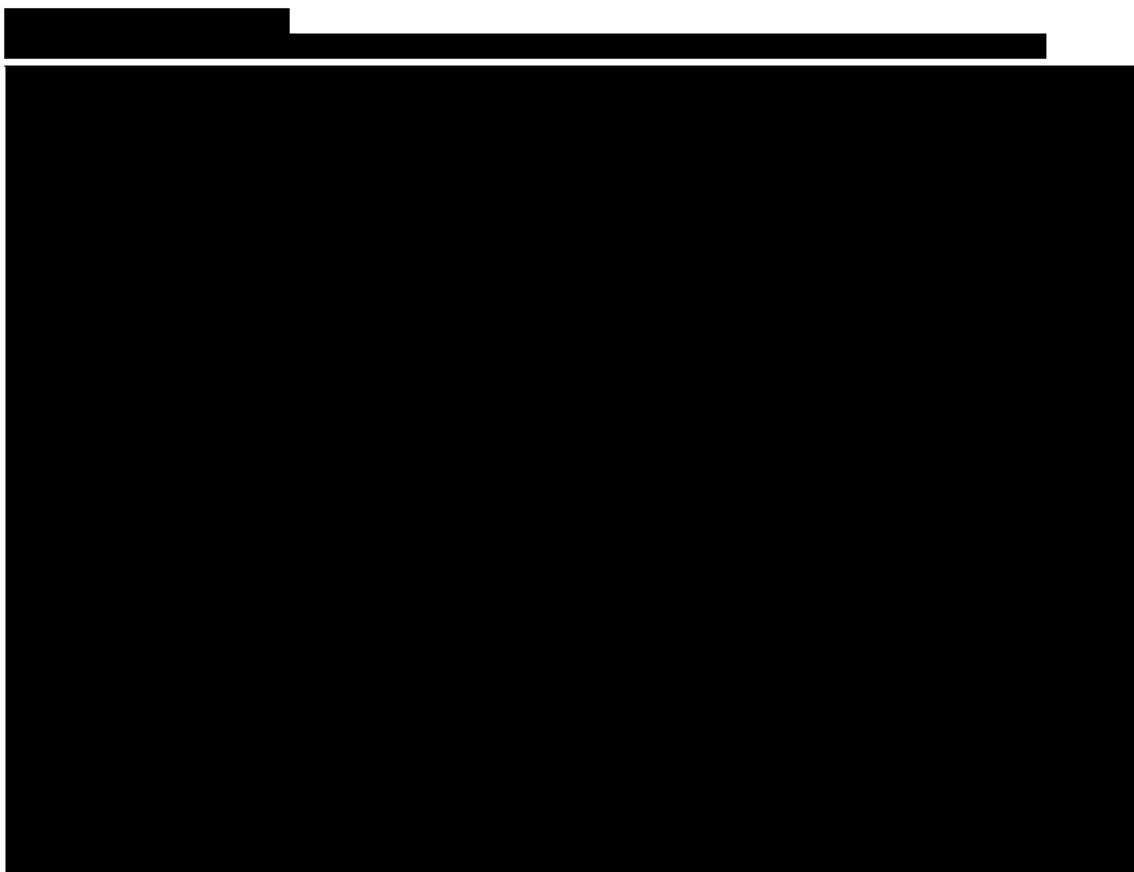
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



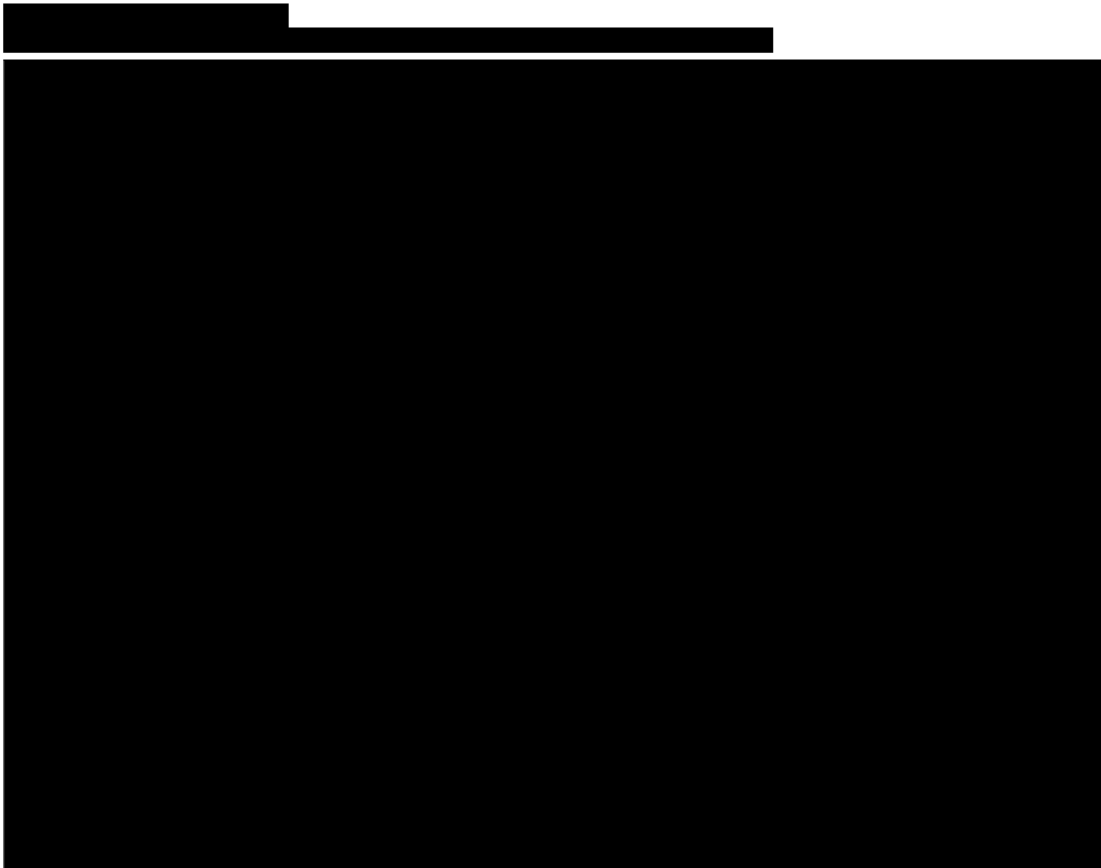
[REDACTED]

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted header]	
[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]
I	[Redacted]
■	■
■	■

5. Analiza wrażliwości

5.1.Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 56.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w modelu	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont czasowy (30)	13	Arkusz: Settings, Komórka: I12	Rozdz. 2.6
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Arkusz: Settings, Komórki: I13, I14	Rozdz. 2.10
S_COVID-19	Wpływ COVID-19 na efektywność terapii (wariant bez dostosowania względem zgonów na COVID-19)	Wariant z dostosowaniem względem zgonów na COVID-19	Arkusz: Settings, Komórka: I25	Rozdz. 3.3.1
PFS_1	Typ krzywych dla PFS		Arkusz: Clinical Inputs, Komórki: N36, O36	Rozdz. 3.3
PFS_2				
OS_1	Typ krzywych dla OS		Arkusz: Clinical Inputs, Komórki: N56, O56	
OS_2				
TTD_1	Typ krzywych dla TTD		Arkusz: Clinical Inputs, Komórki: N80, O80	
TTD_2				
U_1	Użyteczności stanów zdrowia (wartości z CEPHEUS, Tabela 17)	CEPHEUS	Arkusz: Utilities, Komórka: H10	Rozdz. 3.5.1
U_2		ALCYONE (Tabela 17)		
U_3		MAIA (Tabela 17)		
U_4		Fonseca 2023 (Tabela 17)		
U_5	Użyteczności związane z wiekiem (uwzględnione)	Nieuwzględnione	Arkusz: Utilities, Komórka: H27	Rozdz. 3.5.3
RDI	Uwzględnione	Nieuwzględnione	Arkusz: Medical Cost – Drug, Komórka: H15	Rozdz. 3.7
P	Perspektywa (NFZ)	NFZ + pacjent	Arkusz: Settings, Komórka: I17	Rozdz. 2.5

5.2.Wyniki z uwzględnieniem RSS

5.3.Podsumowanie

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

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

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienie ich przyczyn.

W przeprowadzonym przeglądzie nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych umożliwiających przeprowadzenie walidacji konwergencji. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie (rozd. A.1.1).

6.3. Walidacja zewnętrzna

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

W ramach procesu wyboru krzywych parametrycznych dla OS i PFS dopasowane krzywe dla VRd porównano z wynikami innych badań klinicznych (IMROZ i SWOG S0777), co umożliwiło przyjęcie najbardziej wiarygodnych założeń w tym zakresie.

Nie odnaleziono innych badań, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

7. Podsumowanie i wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania DVRd zamiast VRd wynosi [REDACTED] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł). [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania DVRd zamiast VRd wynosi [REDACTED] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł). [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania DVRd zamiast DRd wynosi [REDACTED] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł). [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania DVRd zamiast DRd wynosi [REDACTED] jest niższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł). [REDACTED]

WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Krzywe PFS, OS i TTD ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w uwzględnionych badaniach, co obarczone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne scenariusze obliczeniowe.
- Koszty leczenia w kolejnych liniach na podstawie median czasu trwania terapii poszczególnymi schematami oraz udziałów schematów w 2. linii. Uwzględniono przy tym wprost wartości z badań, bez dostosowania względem różnic w populacjach włączonych do poszczególnych badań.
- Brak jest opublikowanych danych pozwalających na określenie schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia. W związku z tym przyjęto udziały schematów zgodnie z wynikami ankiet przeprowadzonych wśród polskich ekspertów klinicznych.
- Krzywe OS oprócz efektywności porównywanych schematów stosowanych w pierwszej linii odzwierciedlają również efektywność schematów stosowanych w kolejnych liniach w badaniach klinicznych CEPHEUS i MAIA. Praktyka kliniczna w Polsce odbiega od tej stosowanej w badaniach klinicznych, co może skutkować wynikami przeżycia odbiegającymi od tych z badań klinicznych. Ograniczenie to dotyczy w podobnym stopniu wszystkich porównywanych interwencji.
- Dane dotyczące przeżycia w badaniu CEPHEUS mogą być zaburzone w związku z pandemią COVID-19. Pacjenci leczeni DARA są w większym stopniu narażeni na zakażenie i mają wyższe ryzyko cięższego przejścia zakażenia. W konsekwencji korzyści z zastosowania schematu DVRd mogą być niedoszacowane. W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym krzywe PFS i OS dostosowano względem zgonów związanych z COVID-19.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności daratumumabu stosowanego w ramach schematu DVRd w populacji docelowej.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną, w której oceniono efektywność DVRd w porównaniu z VRd oraz DRd. W przypadku porównania DVRd vs VRd efektywność terapii określono na podstawie wyników badania randomizowanego CEPHEUS. Wyniki analizy klinicznej wskazują wysoki efekt terapeutyczny DVRd względem VRd w odniesieniu do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby oraz znamiennej statystycznie przewagę odnośnie przeżycia całkowitego w przypadku cenzorowania zgonów związanych z COVID-19.

Dla porównania DVRd z DRd wykorzystano wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przeprowadzonego w oparciu o dane z badań CEPHEUS i MAIA. W ramach porównania pośredniego wykazano znamiennej statystycznie przewagę schematu DRd nad VRd w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego w przypadku cenzorowania zgonów związanych z COVID-19.

W celu określenia długoterminowych efektów konieczna była ekstrapolacja krzywych PFS i OS, która została przeprowadzona z zastosowaniem standardowych metod statystycznych i oceny wizualnej. W analizie podstawowej przyjęto podejście konserwatywne i uwzględniono krzywe przeżycia całkowitego nieuwzględniające cenzorowania względem zgonów związanych z COVID-19.

W analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników badania CEPHEUS dostosowanych do norm polskich, co oznacza, że uwzględnione wartości w maksymalnie dokładny sposób odzwierciedlają jakość życia polskich pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. W analizie wrażliwości testowano alternatywne założenia na podstawie danych z innych badań i publikacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że schemat DVRd jest wysoce skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną do stosowania w populacji chorych z nowo rozpoznany MM niekwalifikujących się do procedury ASCT. Finansowanie schematu DRd pozwoli na rozszerzenie możliwości terapeutycznych pacjentów w populacji docelowej, a tym samym znacząco wpłynie na poprawę ich rokowania.

10. Bibliografia

1. ██████████ (2025) Analiza problemu decyzyjnego. Daratumumab (Darzalex®) w schemacie DVRd stosowany w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytozy u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT.
2. ██████████ (2025) Analiza kliniczna. Daratumumab (Darzalex®) w schemacie DVRd stosowany w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytozy u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT.
3. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, Bahlis NJ, Venner CP, Braunstein M, Pour L, Martí JM, Basu S, Cohen YC, Matsumoto M, Suzuki K, Hulin C, Grosicki S, Legiec W, i in. (2025) Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med* 31(4):1195–1202.
4. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2019) Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 380(22):2104–2115.
5. Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (19.8.2022).
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf> (18.2.2025).
7. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696> (18.2.2025).
8. Główny Urząd Statystyczny. Baza Demograficzna. Trwanie życia. Dostęp: <https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/TrwanieZycia.aspx> (21.7.2025).
9. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2020-2022-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,11.html> (21.7.2025).
10. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2023 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html> (21.7.2025).
11. Latimer NR. (2013) Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making* 33(6):743–754.
12. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kahanic SP, Thakuri MC, Reu FJ, Reynolds CM, Orlowski RZ, Barlogie B. (2020) Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J* 10(5):53.
13. Durie BGM, Kumar SK, Ammann EM, Fu AZ, Kaila S, Lam A, Usmani SZ, Facon T. (2024) Adjusted Indirect Treatment Comparison of Progression-Free Survival with D-Rd and VRd Based on MAIA and SWOG S0777 Individual Patient-Level Data. *Adv Ther* 41(5):1923–1937.
14. Facon T, Dimopoulos M-A, Leleu XP, Beksac M, Pour L, Hájek R, Liu Z, Minarik J, Moreau P, Romejko-Jarosinska J, Spicka I, Vorobyev VI, Besemer B, Ishida T, Janowski W, i in. (2024) Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 391(17):1597–1609.
15. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, Doyen C, Lucio P, Nagy Z, Kaplan P, Pour L, Cook M, Grosicki S, Crepaldi A, Liberati AM, i in. (2018) Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 378(6):518–528.
16. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.
17. Fonseca R, Tran D, Laidlaw A, Rosta E, Rai M, Duran J, Ammann EM. (2023) 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* 23(6):426–437.e11.
18. Single Technology Appraisal daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID933]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta783/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-ta510-pdf-11016892909> (19.8.2022).

19. Bacelar M, Cooper C, Hyde C, Latimer N, Murray D. The clinical and cost-effectiveness of lenalidomide for people who have received at least one prior therapy with bortezomib (partial review of TA171). Single Technology Appraisal NIHR HTA Programme (13/07/01). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta586/documents/multiple-myeloma-lenalidomide-post-bortezomib-part-rev-ta171-evaluation-report2> (19.8.2022).
20. Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. (2013) Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *Eur J Health Econ* 14(3):507–514.
21. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 95(6):683–690.
22. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med* 131(5):484–486.
23. Perrot A, Raguideau F, Denis H, Prodel M, Javelot M, Pierres M, Touzeau C. (2025) Survival, Years of Life Lost and Attrition Rates in Multiple Myeloma Patients in France. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 25(8):606–614.e1.
24. ██████████ (2025) Analiza wpływu na budżet. Daratumumab (Darzalex®) w schemacie DVRd stosowany w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytozy u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT. HTA Consulting.
25. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, Lindsay J, Weisel K, White D, Facon T, San Miguel J, Sunami K, O’Gorman P, Sonneveld P, Robak P, i in. (2019) Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20(6):781–794.
26. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, Moreau P, Baldini L, Symeonidis A, Bila J, Oriol A, Mateos M-V, Einsele H, Orfanidis I, Ahmadi T, i in. (2021) Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 22(6):801–812.
27. Song Y, Kim JS, Chim C, Lee J-J, Yoon S-S, Ng SC, Gan GG, Handa H, Jen W-Y, Li X, Pokharkar YM, Durie BG, Chng W-J. (2023) Randomized Phase 3 Study of Pomalidomide Cyclophosphamide Dexamethasone (PCD) Versus Pomalidomide Dexamethasone (PD) in Relapse or Refractory Myeloma: An Asian Myeloma Network (AMN) Study. *Blood* 142(Supplement 1):1009–1011.
28. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel D, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak A, San-Miguel J, i in. (2017) Carfilzomib–lenalidomide–dexamethasone vs lenalidomide–dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. *Blood Cancer Journal* 7(4):e554–e554.
29. Moreau P, Joshua D, Chng W-J, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Pour L, Niesvizky R, Oriol A, Rosiñol L, Suvorov A, Gaidano G, Pika T, i in. (2017) Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 31(1):115–122.
30. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker BW, Jackson SR, Stoppa A-M, Simpson DR, Gimsing P, Palumbo A, Garderet L, i in. (2016) Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 374(17):1621–1634.
31. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon S-S, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, i in. (2016) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375(14):1319–1331.
32. (2023) Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma - Technology appraisal guidance: TA897. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta897>.
33. Richardson P, Beksac M, Oriol A, Lindsay J, Schjesvold F, Galli M, Yağcı M, Larocca A, Weisel K, Yu X, Donahue C, Acosta J, Peluso T, Dimopoulos M. (2025) Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Final Survival and Subgroup Analyses From the OPTIMISMM Trial. *European J of Haematology* 114(5):822–831.
34. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, Moreau P, Baldini L, Symeonidis A, Bila J, Oriol A, Mateos M-V, Einsele H, Orfanidis I, Kampfenkel T, i in. (2023) Subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (APOLLO): extended follow up of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 10(10):e813–e824.
35. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, San-Miguel J, Obreja M, Blaedel J, Stewart AK. (2018) Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 36(8):728–734.
36. Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, Goldschmidt H, Yang Z, Kimball AS, Dimopoulos M. (2019) Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 19(8):522-530.e1.

37. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker BW, Jackson SR, Stoppa A-M, Gimsing P, Garderet L, Touzeau C, i in. (2021) Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 39(22):2430–2442.
38. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, Leleu X, LeBlanc R, Suzuki K, Raab MS, Richardson PG, Poppa McKiver M, Jou Y-M, Shelat SG, Robbins M, i in. (2018) Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 379(19):1811–1822.
39. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, Leleu X, LeBlanc R, Suzuki K, Raab MS, Richardson PG, Poppa McKiver M, Jou Y-M, Yao D, Das P, i in. (2023) Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial. *JCO* 41(3):568–578.
40. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, Schjesvold F, Moreau P, Dimopoulos MA, Huang JS-Y, Minarik J, Cavo M, Prince HM, Macé S, i in. (2019) Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 394(10214):2096–2107. doi:10.1016/S0140-6736(19)32556–5(10214):.
41. Richardson PG, Perrot A, Miguel JS, Beksac M, Spicka I, Leleu X, Schjesvold F, Moreau P, Dimopoulos MA, Huang S-Y, Minarik J, Cavo M, Prince HM, Macé S, Zhang R, i in. (2024) Isatuximab-pomalidomide-dexamethasone versus pomalidomide-dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: final overall survival analysis. *haematol*.
42. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlowski RZ, Suzuki K, Plesner T, Yoon S-S, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, i in. (2023) Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 41(8):1590–1599.
43. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos M-V, Mark TM, Levin M-D, Ahmadi T, Qin X, Garvin Mayo W, i in. (2023) Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 41(8):1600–1609.
44. Charakterystyka produktu leczniczego Darzalex (daratumumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf (8.8.2025).
45. (2025) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r>.
46. Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf (22.7.2025).
47. (2025) Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2025 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8794.html>.
48. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
49. (2024) Zarządzenie Nr 175/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z późniejszymi zmianami 129/2024/DGL). Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43453/>.
50. (2025) Zarządzenie Nr 10/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (z późniejszymi zmianami 11/2025/DGL). Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43101/Zarzadzenie-10_2024_DGL.
51. Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> (6.2.2025).
52. Zarządzenie Nr 9/2025/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z późniejszymi zmianami Nr 29/2025/DGL). Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43531/> (24.4.2025).
53. Zarządzenie Nr 10/2024/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (z późniejszymi zmianami Nr 28/2025/DGL). Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43527/> (18.4.2025).
54. (2024) Elranatamab (Elrexifo) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaka mnogim. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/130/AW/130_AW_Elrexifo_WS.423.3.2024_AE.pdf (25.7.2025).
55. (2025) Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późniejszymi zmianami Nr 60/2025/DSOZ). Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43515/> (22.7.2025).

56. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (19.8.2022).
57. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Sola A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* 41–47.
58. Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> (10.2.2025).
59. Zarządzenie Nr 27/2024/DSOZ Prezesa Narodowe Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43595/> (25.7.2025).
60. (2024) Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadzenie-54_2024_DSOZ.
61. (2025) Mapy Potrzeb Zdrowotnych - Opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/opieka-paliatywno-hospicyjna/opieka-paliatywna-i-hospicyjna-mapy-potrzeb-zdrowotnych/>.
62. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (19.8.2022).
63. AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/> (19.8.2022).
64. PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/home> (19.8.2022).
65. NICE | National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (19.8.2022).
66. CDA-AMC | Canada's Drug Agency- L'Agence des médicaments du Canada. Dostęp: <https://www.cda-amc.ca/> (6.5.2025).
67. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (9.11.2022).
68. HAS | Haute Autorite de Sante. Dostęp: <https://www.has-sante.fr/> (19.8.2022).
69. ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (19.8.2022).
70. SMC | Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (11.3.2022).

11. Spis elementów

SPIS TABEL

		17
Tabela 2.	Charakterystyki początkowe pacjentów – populacja TIE	23
Tabela 3.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2023)	23
Tabela 4.	Wpływ COVID-19 na efektywność leczenia – założenia analizy	26
Tabela 5.	Podsumowanie wyników porównania pośredniego dla DVRd vs DRd wykorzystanych w analizie	26
Tabela 6.	Ocena dopasowania (AIC i BIC) – PFS	28
Tabela 7.	PFS – wybór krzywych – podsumowanie założeń analizy	35
Tabela 8.	Ocena dopasowania (AIC i BIC) – OS	37
Tabela 9.	OS – wybór krzywych – podsumowanie założeń analizy	44
Tabela 10.	Ocena dopasowania (AIC i BIC) – TTD	46
Tabela 11.	TTD – wybór krzywych – założeń analizy	49
Tabela 12.	Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia AE – populacja TIE	50
Tabela 13.	Użyteczności stanów zdrowia – badanie CEPHEUS – analiza podstawowa	51
Tabela 14.	Użyteczności stanów zdrowia – badanie CEPHEUS – analiza wrażliwości (scenariusz U_1)	52
Tabela 15.	Użyteczności stanów zdrowia z badań ALCYONE i MAIA	52
Tabela 16.	Wartości użyteczności prezentowane w przeglądzie systematycznym Fonseca 2023 (pacjenci w pierwszej linii leczenia MM)	52
Tabela 17.	Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie	53
Tabela 18.	Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych	53
Tabela 19.	Polski zestaw norm EQ-5D-5L – dostosowanie do wieku	54
Tabela 20.	Odsetki pacjentów, którzy otrzymają leczenie w kolejnych liniach	55
Tabela 21.	Schematy stosowane w 2. linii leczenia po DVRd, VRd oraz DRd	55
Tabela 22.	Schematy stosowane w 3. linii leczenia po DVRd, VRd oraz DRd	56
Tabela 23.	Czas trwania i czas do progresji na 2. linii leczenia	56
Tabela 24.	Oszacowanie mediany czasu trwania terapii i mediany OS w 3. linii	57
Tabela 25.	Dawkowanie leków uwzględnionych w ramach interwencji i komparatorów	58
		58
		59
Tabela 28.	Koszt pozostałych leków uwzględnionych w analizie	59
Tabela 29.	Koszt leków stosowanych w premedykacji	60
Tabela 30.	Koszt świadczeń, w ramach których możliwe jest podanie leków w programie lekowym B.54	61
Tabela 31.	Koszt świadczeń, w ramach których możliwe jest podanie leków z katalogu chemioterapii	61
Tabela 32.	Koszty monitorowania w programie lekowym B.54	62
Tabela 33.	Wycena świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii	62
Tabela 34.	Koszt monitorowania leczenia w ramach katalogu chemioterapii	62
Tabela 35.	Koszty monitorowania przed progresją	62
Tabela 36.	Oszacowanie kosztu monitorowania po progresji podczas leczenia	63
Tabela 37.	Koszty monitorowania po progresji bez leczenia	63
Tabela 38.	Koszt leczenia niedokrwistości, limfopenii oraz trombocytopenii	64
Tabela 39.	Koszt leczenia neutropenii i biegunki	65
Tabela 40.	Koszty leczenia nadciśnienia	65
Tabela 41.	Koszt leczenia hipokaliemii oraz hiponatremii	66
Tabela 42.	Koszt leczenia zapalenia płuc	66

Tabela 43.	Koszty leczenia COVID-19	66
Tabela 44.	Koszty leczenia zmęczenia, omdlenia i osłabienia mięśni	66
Tabela 45.	Koszty leczenia obwodowej neuropatii czuciowej	67
Tabela 46.	Koszty leczenia zaćmy	67
Tabela 47.	Koszty leczenia zatorowości płucnej	67
Tabela 48.	Koszty opieki terminalnej	68
		69
		70
		71
		73
		74
		76
		77
Tabela 56.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	78
		79
		80
Tabela 59.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	95
Tabela 60.	Wyniki analizy kosztów – porównanie DVRd vs VRd – perspektywa NFZ, bez RSS	97
Tabela 61.	Wyniki analizy kosztów – porównanie DVRd vs DRd – perspektywa NFZ, bez RSS	97
		99
		101
		102
		104
		105
		106
Tabela 68.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	107
Tabela 69.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)	107
Tabela 70.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CDA-AMC, HAS, ISPOR, NICE, SMC, CRD)	108
Tabela 71.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z MM	110
Tabela 72.	Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed (w tym MEDLINE)	110

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Krzywe PFS z badania CEPHEUS dla populacji TIE	27
Wykres 2.	Wykres logarytmicznego skumulowanego hazardu dla PFS	28
Wykres 3.	Dopasowanie krzywych parametrycznych do krzywych KM z badania CEPHEUS – PFS	29
Wykres 4.	Wygładzona krzywa ryzyka z badania CEPHEUS – PFS	30
Wykres 5.	PFS – wykres wygładzonego ryzyka progresji dla krzywych parametrycznych	31

Wykres 6.	Porównanie naiwne PFS dla VRd w badaniach CEPHEUS, IMROZ i SWOG S0777	33
Wykres 7.	PFS – zestawienie krzywych parametrycznych dla DVRd.....	34
Wykres 8.	PFS – zestawienie krzywych parametrycznych dla VRd	34
Wykres 9.	Krzywe PFS – analiza podstawowa	35
Wykres 10.	Krzywe OS z badania CEPHEUS dla populacji TIE	36
Wykres 11.	Wykres logarytmicznego skumulowanego hazardu dla OS.....	37
Wykres 12.	Dopasowanie krzywych parametrycznych do krzywych KM z badania CEPHEUS – OS	38
Wykres 13.	Wyglądzona krzywa ryzyka z badania CEPHEUS – OS	39
Wykres 14.	OS – wykres wyglądzonego ryzyka progresji dla krzywych parametrycznych.....	39
Wykres 15.	Porównanie naiwne OS dla VRd w badaniach CEPHEUS, IMROZ i SWOG S0777	41
Wykres 16.	OS – zestawienie krzywych parametrycznych dla DVRd	42
Wykres 17.	OS – zestawienie krzywych parametrycznych dla VRd	43
Wykres 18.	Krzywe OS – analiza podstawowa	44
Wykres 19.	Krzywe TTD z badania CEPHEUS dla populacji TIE	45
Wykres 20.	Wykres logarytmicznego skumulowanego hazardu dla TTD	46
Wykres 21.	Dopasowanie krzywych parametrycznych do krzywych KM z badania CEPHEUS – TTD	47
Wykres 22.	TTD – zestawienie krzywych parametrycznych.....	48
Wykres 23.	Krzywe TTD – analiza podstawowa	49
		72
		72
		73
		74
		75
		75
		76
		77
		98
		99
		100
		100
		101
		102
		103
		103

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia.....	15
Rysunek 2.	Sposób modelowania w modelu <i>partitioned survival</i>	15
Rysunek 3.	Proces selekcji analiz ekonomicznych	109
Rysunek 4.	Proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	111

12. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 59.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 3.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 4.3 i 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdz. 4

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. A.1
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Nie dotyczy
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.		Rozdz. 2.10
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdz. A.2.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		Rozdz. 5
2. uzasadnienie zakresów zmienności		
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		Rozdz. 5, A.1
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.		Rozdz. 2.6
§ 5.12		
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.		Rozdz. A.2.1 i A.2.2
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;		Rozdz. 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.		

Aneks A.

A.1. Wyniki analizy w wariancie bez RSS

A.1.1. Wyniki ekonomiczne analizy podstawowej

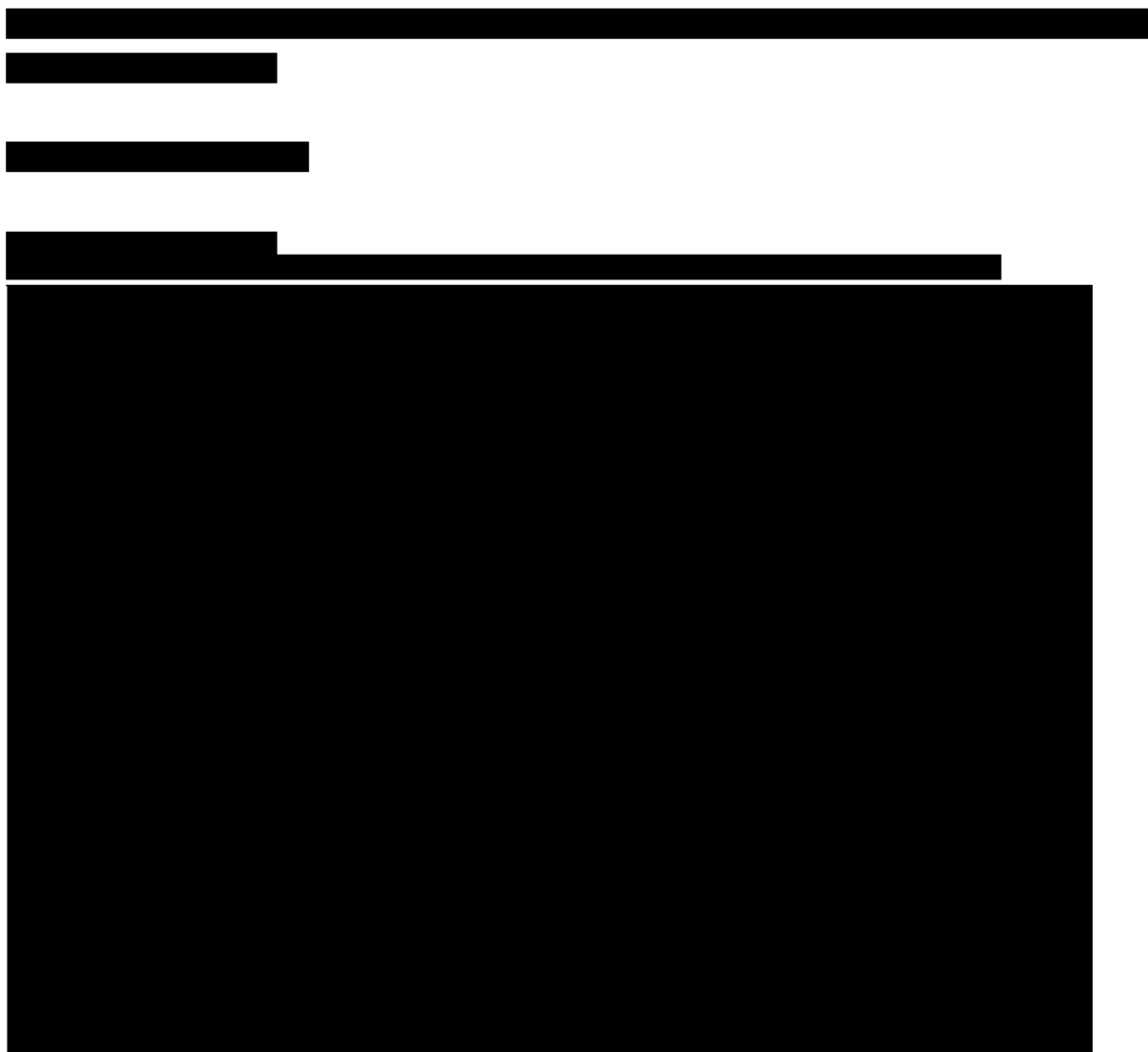
Tabela 60.
Wyniki analizy kosztów – porównanie DVRd vs VRd – perspektywa NFZ, bez RSS

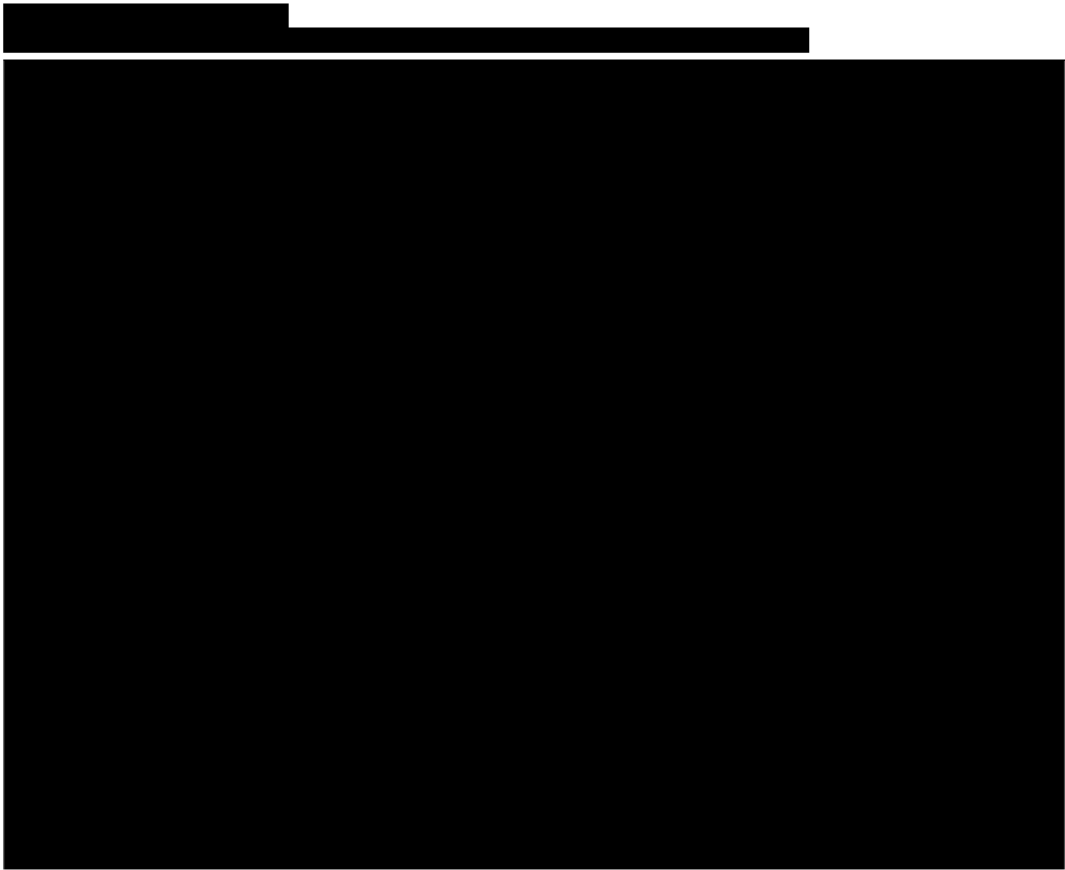
Kategoria	DVRd	VRd	DVRd vs VRd
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (QALY)	-	-	2 060 257 zł
ICER (LY)	-	-	1 637 556 zł
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			

Tabela 61.
Wyniki analizy kosztów – porównanie DVRd vs DRd – perspektywa NFZ, bez RSS

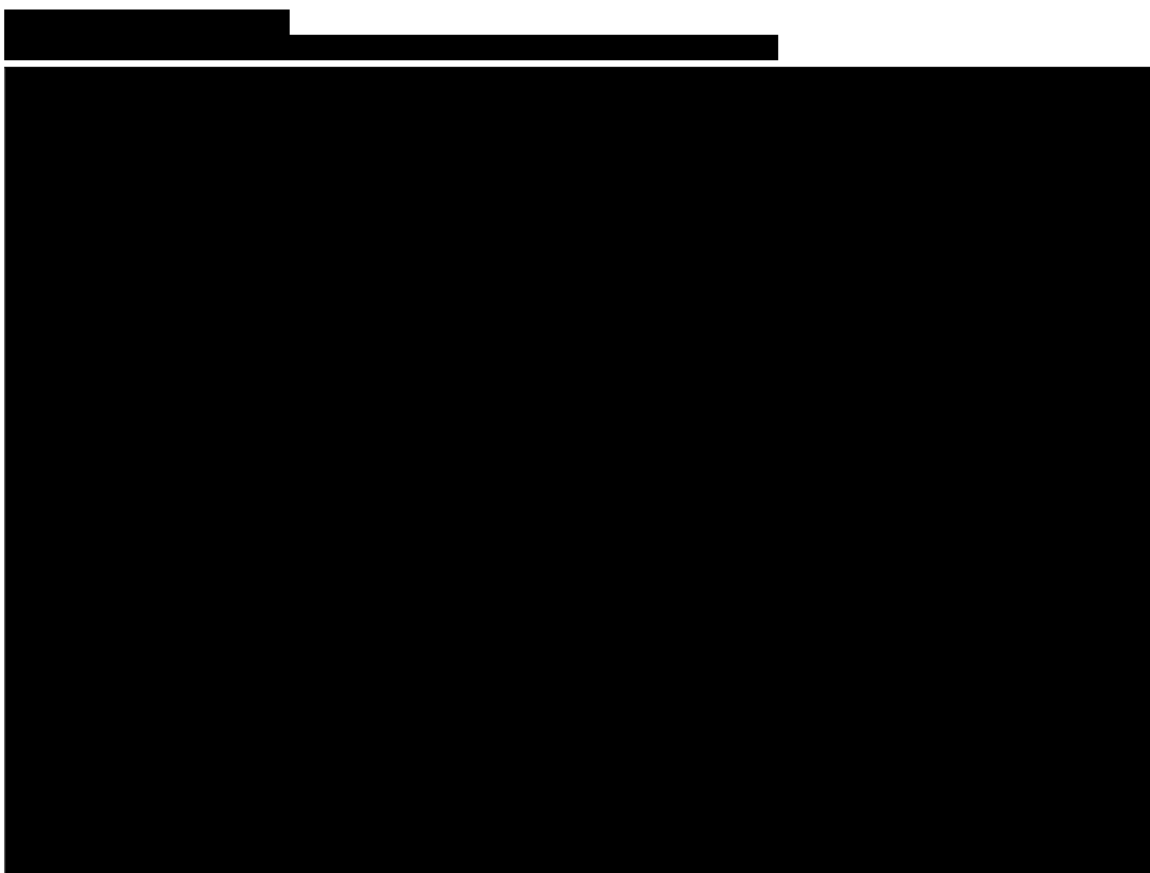
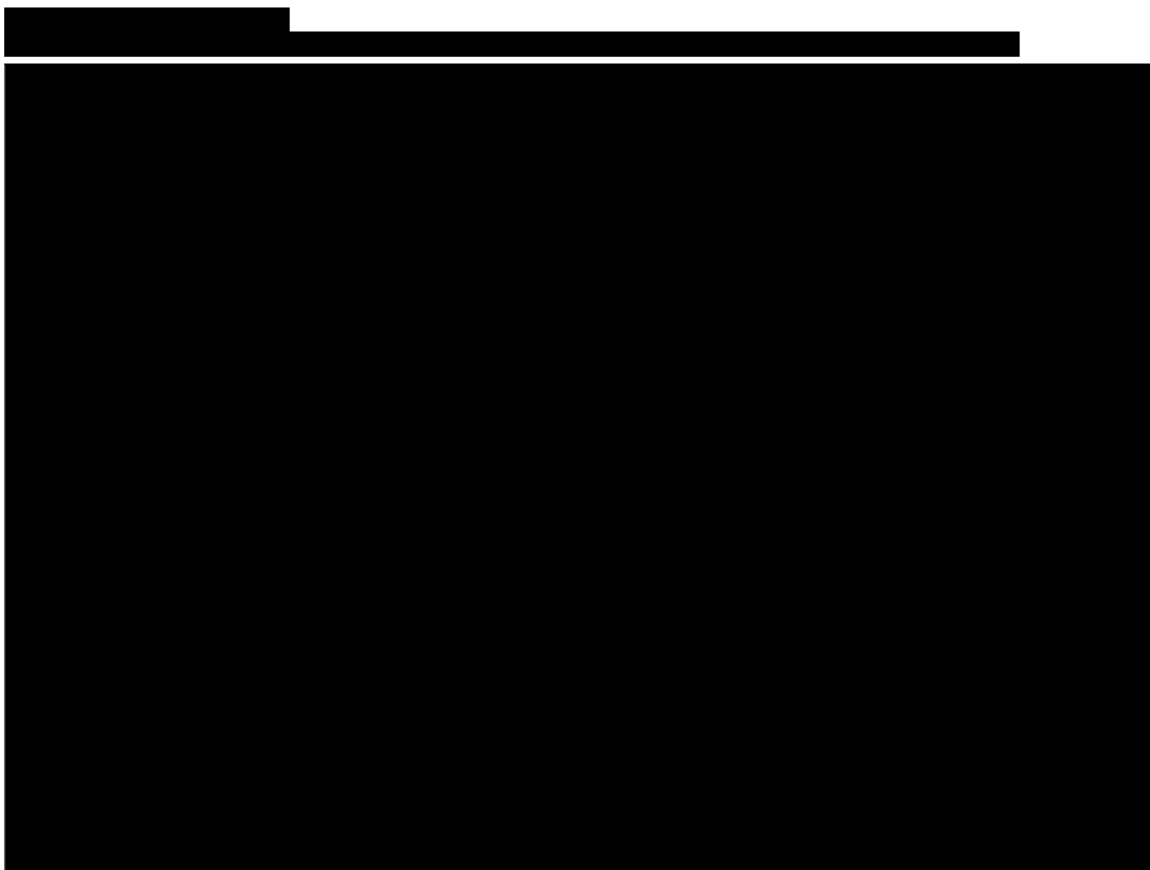
	DVRd	DRd	DVRd vs DRd
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (QALY)	-	-	2 755 794 zł
ICER (LY)	-	-	2 111 492 zł
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			

A.1.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości





	I		
	I		
	I		
	I		



[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]

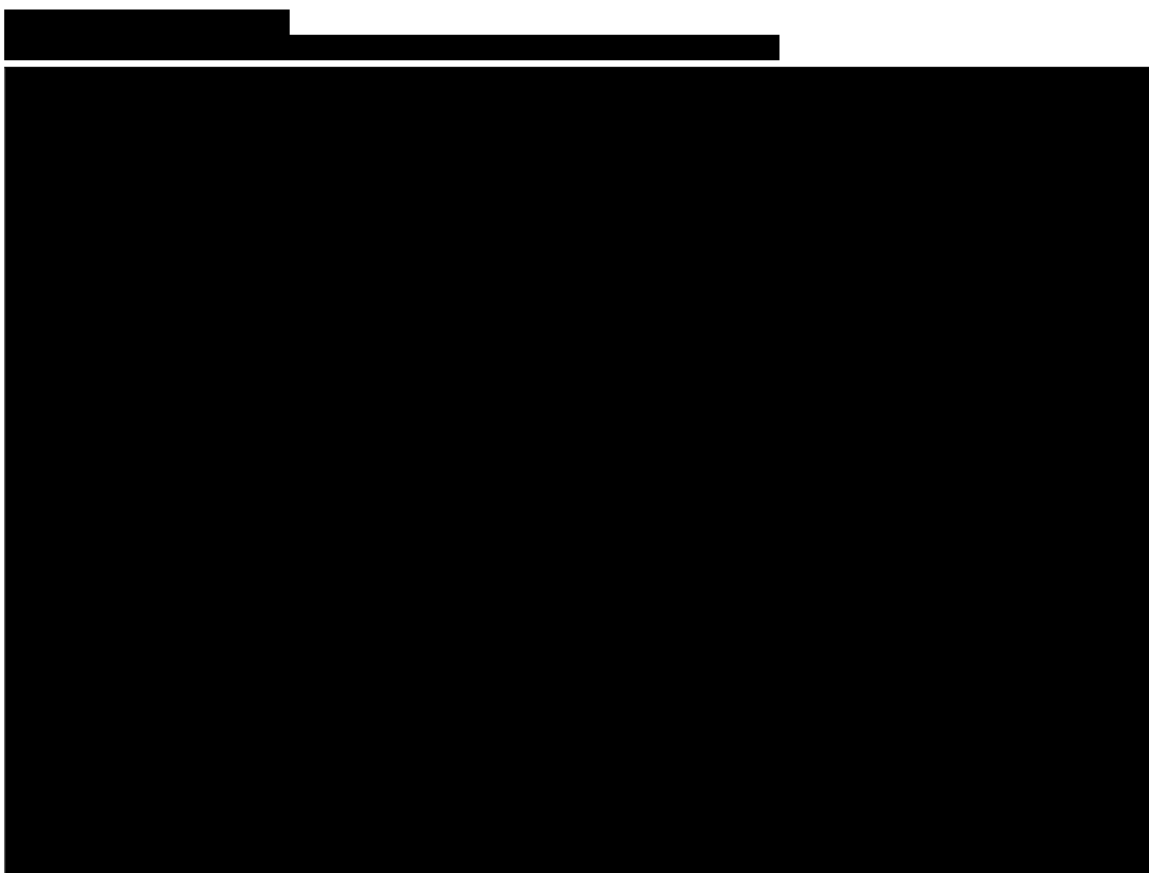
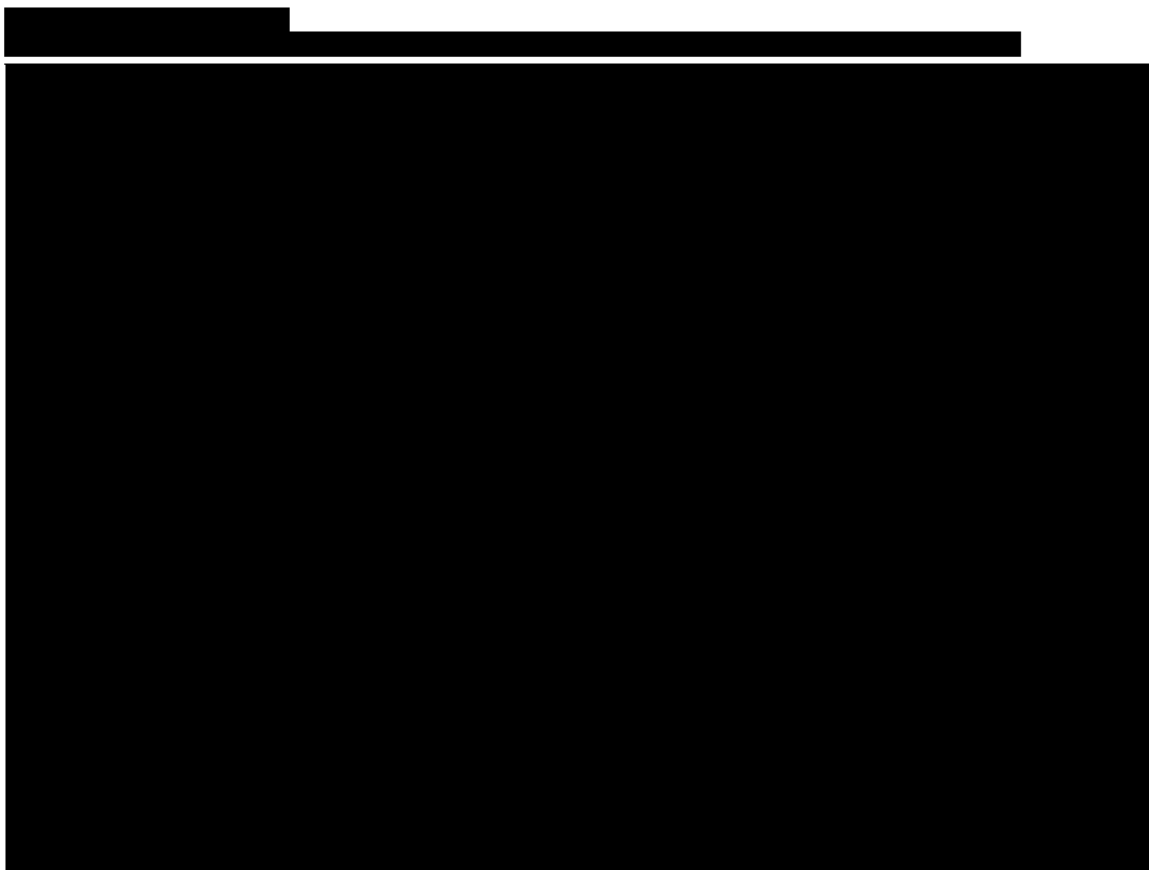
A solid black rectangle.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	
	I		
	I		
	I		
	I		



[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

A.1.3. Analiza wrażliwości

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

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

- PubMed (w tym MEDLINE) [62],
- AOTMiT [63],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [64],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [65],
- CDA-AMC (*Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada*) [66],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*); wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) [67],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [68],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [69],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [70].

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

Tabela 68.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Analizy ekonomiczne; • Interwencja: DVRd; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY lub wartości ICUR.	• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych lub ICUR; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia; • Interwencja inna niż belzutyfan, • Niezgodność populacji.

Tabela 69.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	2 076 182
#2	((Darzalex) OR Daratumumab) OR "HuMax-CD38" OR "JNJ-54767414"	2 171
#3	#1 AND #2	119
Data przeszukania: 30 czerwca 2025 r.		

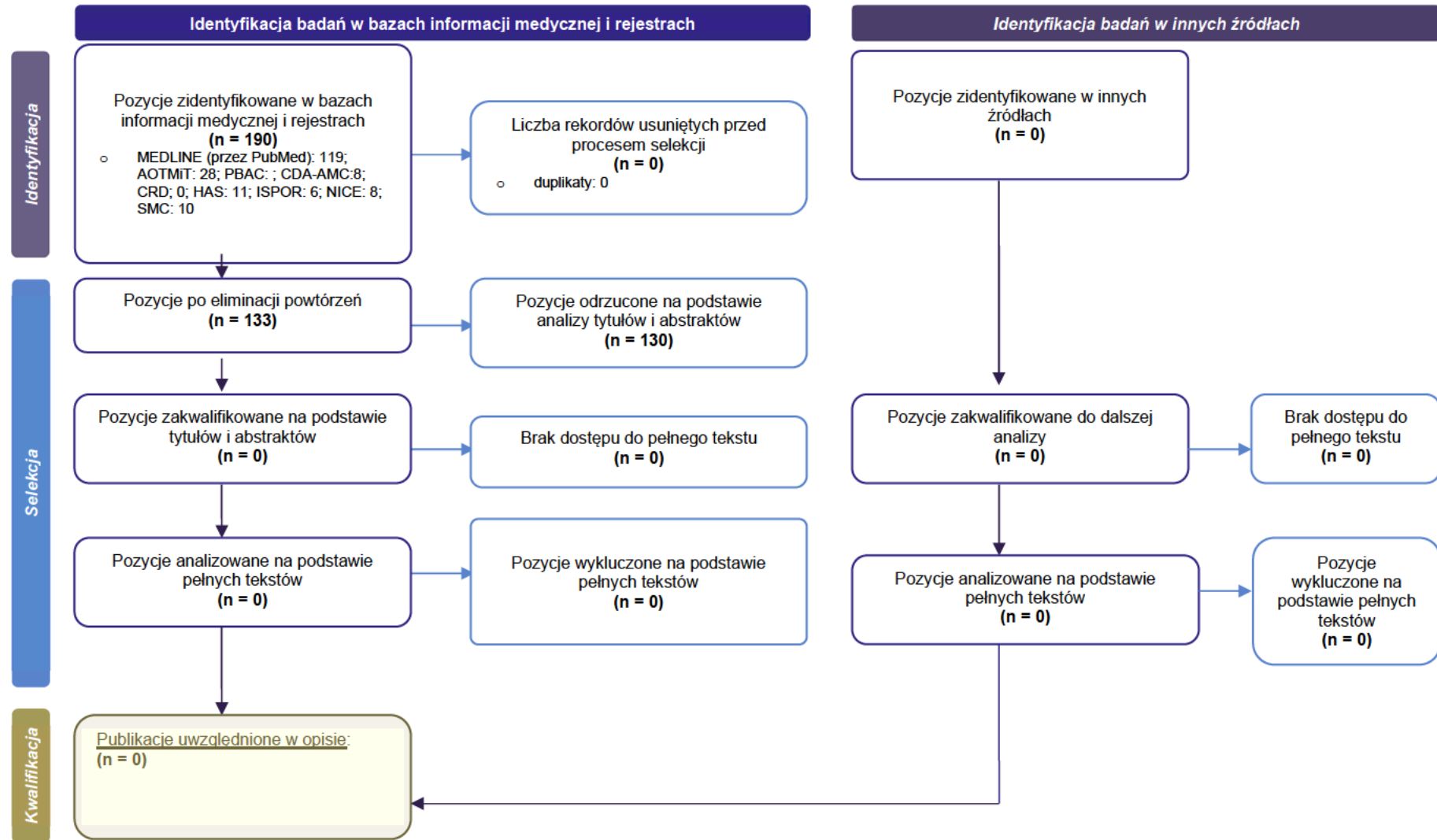
Tabela 70.

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

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Szukaj: <i>Darzalex</i>	28	0
PBAC	Szukaj: <i>Darzalex</i>	0	0
CDA-AMC	Search: <i>Darzalex</i> Result type: <i>Reports</i>	8	0
CRD	Search Any field: <i>Darzalex</i>	0	0
HAS	Les médicaments: <i>Darzalex</i>	11	0
ISPOR	Keyword: <i>Darzalex</i>	6	0
NICE	Search: <i>Darzalex</i> Document type: <i>Guidance</i>	8	0
SMC	Medicines advice: <i>Darzalex</i>	10	0
Łącznie		71	0
Data przeszukania: 30 czerwca 2025 r.			

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu oraz przyczyny wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 190 rekordów. Finalnie do analizy nie włączono żadnej publikacji.

Rysunek 3.
Proces selekcji analiz ekonomicznych



A.2.2. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu poszukiwano przeglądów systematycznych, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D, a w dalszej kolejności za pomocą skal generycznych i kwestionariuszy typowych dla chorób onkologicznych, opublikowanych w przeciągu 5 lat od daty przeszukania. Takie zawężenie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT. Strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia/wykluczenia badań zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 71.

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z MM

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Publikacja będąca przeglądem systematycznym; • Populacja z nowo rozpoznanym MM; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą skali EQ-5D, <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>; • Ocena jakości życia na skalach generycznych lub specyficznych dla chorób nowotworowych.	• Brak danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia; • Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

TTO – *time trade off*, SG – *standard gamble*, HUI – *health utility index*

Tabela 72.

Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR "sf 36" OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR EORTC OR "EORTC QLQ-C30"	67 317
#2	"multiple myeloma"	66 913
#3	"systematic review"	401 268
#4	#1 AND #2 AND #3	12
#5	Search: #1 AND #2 AND #3 Filters: in the last 5 years	6
Data przeszukania: 26 czerwca 2025 r.		

W wyniku systematycznego przeglądu literatury odnaleziono 6 publikacji. W ramach analizy na podstawie tytułów i abstraktów odrzucono 5 pozycji. Ostatecznie do analizy zakwalifikowano 1 pozycję (Fonseca 2023 [17]). Na diagramie poniżej przedstawiono schemat kwalifikacji artykułów do analizy.

Rysunek 4.

Proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

