

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib)
w leczeniu dorosłych pacjentów
ze szpiczakiem mnogim,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

– analiza ekonomiczna
(aktualizacja)

Instytut Arcana Sp. z o.o.
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, lipiec 2019



SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	8
1. ANALIZA EKONOMICZNA	11
1.1. METODYKA	11
1.1.1. Cel analizy	11
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	11
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	12
1.1.4. Perspektywa	13
1.1.5. Horyzont czasowy	13
1.1.6. Dyskontowanie	13
1.1.7. Technika analityczna	13
1.2. MODEL DECYZYJNY	15
1.2.1. Opis modelu	15
1.2.2. Główne założenia modelu	16
1.2.3. Walidacja modelu	18
1.3. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA POPULACJI W MODELU	18
1.4. DANE WEJŚCIOWE DO MODELU	18
1.4.1. Metodologia wyznaczania parametrycznych funkcji przeżycia	18
1.4.2. Krzywa przeżycia bez progresji (PFS)	23
1.4.2.1. Krzywe Kaplana-Meiera: przeżycie bez progresji (PFS)	23
1.4.2.2. Czynniki ryzyka potencjalnie wpływające na przeżycie bez progresji (PFS)	23
1.4.2.3. Krzywe przeżycia bez progresji (PFS): analiza przeżycia skorygowana o czynniki ryzyka	24
1.4.2.4. Krzywe przeżycia bez progresji (PFS): analiza przeżycia nieskorygowana o czynniki ryzyka	26
1.4.2.5. [Redacted]	29
1.4.2.6. [Redacted]	29
1.4.3.1. Czynniki ryzyka potencjalnie wpływające na długość czasu na leczeniu (ToT)	29
1.4.3.2. Czas na leczeniu (ToT): analiza przeżycia skorygowana o czynniki ryzyka	30
1.4.3.3. Czas na leczeniu (ToT): analiza przeżycia nieskorygowana o czynniki ryzyka	33
1.4.3.4. [Redacted]	34
1.4.3.5. [Redacted]	34
1.4.3.6. [Redacted]	35
1.4.4.1. Krzywe przeżycia całkowitego (OS): analiza przeżycia skorygowana o czynniki ryzyka	36
1.4.4.2. Krzywe przeżycia bez progresji (PFS): analiza przeżycia nieskorygowana o czynniki ryzyka	36
1.4.4.3. [Redacted]	38
1.4.6. Zależność pomiędzy przeżyciem bez progresji (PFS) oraz przeżyciem całkowitym (OS)	39
1.4.7. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania Ixa-RD i RD, badanie TOURMALINE-MM1	39
1.4.8. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów	41
1.4.8.1. Koszt jednostkowy produktu leczniczego Ninlaro® (wnioskowana technologia medyczna)	41
1.4.8.2. Koszty jednostkowe leków aktualnie refundowanych i stosowanych w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego	43
1.4.8.3. Koszty jednostkowe podania leków	44
1.4.8.4. Koszty jednostkowe schematów leczenia; perspektywa NFZ	44
1.4.8.5. Koszty jednostkowe diagnostyki i monitorowania	49
1.4.8.6. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanych z chorobą	52
1.4.8.7. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych	55
1.4.8.8. Koszty jednostkowe schematów leczenia stosowanych po progresji choroby (perspektywa NFZ)	59
1.4.8.9. Koszty jednostkowe monitorowania stanu pacjenta, u którego wystąpiła progresja i nie zastosowano kolejnej linii leczenia aktywnego	62
1.4.8.10. Całkowity koszt opieki związanej bezpośrednio z końcem życia chorego (opieka hospicyjna)	62
1.4.9. Użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu	63

1.4.9.1. Użyteczności z badania klinicznego TOURMALINE-MM1.....	63
1.4.9.2. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu	65
1.4.9.3. Uzasadnienie wyboru użyteczności w modelu.....	66
1.5. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ	67
1.6. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU.....	68
1.7. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ Z PERSPEKTYWY NFZ	74
1.7.1. Zestawienie kosztów z perspektywy NFZ i wyników zdrowotnych.....	74
1.7.2. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: analiza podstawowa, perspektywa NFZ	76
1.7.3. Deterministyczna analiza wrażliwości, perspektywa NFZ.....	77
.....	83
.....	85
1.8. DYSKUSJA I OGRANICZENIA.....	86
1.9. WNIOSKI KOŃCOWE	90
2. ZAŁĄCZNIKI	92
2.1. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ Z PERSPEKTYWY NFZ+PACJENT	92
2.1.1. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: analiza podstawowa, perspektywa NFZ+pacjent 92	
.....	92
.....	96
2.2. PRAWDOPODOBIENSTWO WYSTĄPIENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH W PRZYPADKU SCHEMATÓW LECZENIA ZASTOSOWANYCH PO PROGRESJI CHOROBY	97
2.3. PRZEGŁĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH	101
2.3.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych	104
2.3.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.....	106
2.4. PRZEGŁĄD SYSTEMATYCZNY UŻYTECZNOŚCI	108
2.4.1. Diagram wyszukiwania użyteczności	109
2.4.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności wyłączonych z przeglądu na podstawie analizy pełnych tekstów 110	
2.5. WSKAŹNIKI CEN TOWARÓW I USŁUG KONSUMPCYJNYCH WEDŁUG DANYCH GUS	110
2.6. DANE NFZ O WYDATKACH NA CHEMIOTERAPIĘ I PROGRAMY LEKOWE W 2017 ROKU	111
2.7. OPISY PROGRAMÓW LEKOWYCH W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA MNOGIEGO.....	112
2.8. KOSZTY JEDNOSTKOWE OPAKOWAŃ LEKÓW STOSOWANYCH W SZPICZAKU MNOGIM; NA PODSTAWIE OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA.	120
2.9. KOSZTY JEDNOSTKOWE SCHEMATÓW LECZENIA; PERSPEKTYWA NFZ+PACJENT	126
2.10. KOSZTY SCHEMATÓW LECZENIA STOSOWANYCH PO PROGRESJI CHOROBY; PERSPEKTYWA NFZ+PACJENT	129
2.11. ADRESY STRON INTERNETOWYCH ZAWIERAJĄCE DANE NFZ O KWOCIE ORAZ LICZBIE ZREFUNDOWANYCH OPAKOWAŃ PRODUKTÓW LECZNICZYCH	131
2.12. KWESTIONARIUSZ WALIDACJI WEWNĘTRZNEJ MODELU.	132
3. PIŚMIENNICTWO	134
4. SPIS TABEL	139
5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW	142

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Takeda Pharma sp. z o.o.	
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	sierpień 2018; w lipcu 2019 r. przeprowadzono aktualizację analizy (aktualizacja kosztów i progu opłacalności) oraz korektę redakorską dokumentu	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOR]	• Wyszukiwanie i analiza danych do modelu • Dostosowanie modelu do warunków polskich • Zbieranie danych kosztowych • Wykonanie obliczeń • Opracowanie dokumentu • Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych • Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia • Kontrola poprawności danych i obliczeń
[REDAKTOR]	• Wyszukiwanie i analiza danych do modelu • Dostosowanie modelu do warunków polskich • Zbieranie danych kosztowych • Wykonanie obliczeń • Opracowanie dokumentu • Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych • Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia
[REDAKTOR]	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koordynator prac
[REDAKTOR]	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koordynator prac
[REDAKTOR]	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Takeda Pharma sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AIC	kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
APT	Leki dostępne w aptece na receptę
art	artykuł
ASCT	Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplantation</i>)
AUC	Pole pod krzywą (ang. <i>area under curve</i>)
BEN	Bendamustyna
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartz (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BOR	Bortezomib
BORDX	Bortezomib + doksorubicyna
CARDEX	Karfilzomib + deksametazon
CARLENDEX	Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
CEA	Analiza efektywności kosztów (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>)
CHEM	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
CYC	Cyklofosfamid
D	Deksametazon
DDD	Definiowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
df	Liczba stopni swobody (ang. <i>degrees of freedom</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOX	Doksorubicyna
DSA	Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>)
Dz.U.	Dziennik Ustaw
ECOG	skala sprawności ECOG, skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
EXP	Matematyczna funkcja eksponencjalna
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD 9	Międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ISS	Skala <i>International Staging System</i>
Ixa	Iksazomib

Ixa-RD	Schemat leczenia iksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
kg	Kilogram
lit	Litera
ll, LL	<i>log-likeliness</i> (metoda największej wiarygodności)
LN	Logarytm naturalny
LY	Lata życia (ang. <i>Life years</i>)
m ²	Metr kwadratowy (jednostka powierzchni)
mg	Miligram
mln	Milion
MM	Szpiczak mnogi (ang. <i>Multiple myeloma</i>)
MP	Melfalan + prednizon
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczebność populacji
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OAIIT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Opieki
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>)
PD	Częściowa odpowiedź (ang. <i>Partial response</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>Progression-free survival</i>)
PICO	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt	punkt
PL	Program lekowy
POMDEX	Pomalidomid + deksametazon
PR	Progresja choroby (ang. <i>Progressed disease</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>),
PSM	Model przeżycia podzielonego (ang. <i>Partitioned survival model</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
R	Lenalidomid, produkt leczniczy Revlimid®
r.	Rok
r.ż.	Rok życia
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Schemat leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem
RRMM	Nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi (ang. <i>Relapsed/refractory multiple myeloma</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Stabilizacja choroby (ang. <i>Stable disease</i>)
THAL	Talidomid
TOT	Czas leczenia (ang. <i>Time on treatment</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>)

tys.	Tysiąc
VGPR	Bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. <i>Very good partial response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych
µg	Mikrogram

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Ninlaro® (ikszamib, Ixa) stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem (R) i deksametazonem (D) (schemat terapeutyczny Ixa-RD) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [REDAKTOWANE]

Wnioskuje się o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ninlaro® w ramach programu lekowego „*ikszamib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)*”. Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c tiret 2 Ustawy o refundacji niniejsza analiza ekonomiczna wchodzi w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ninlaro®.

Metodyka i założenia

Populację docelową stanowią pacjenci z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej; [REDAKTOWANE]

Mając na uwadze polskie standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych, aktualną praktykę kliniczną stanowi przede wszystkim leczenie lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem (schemat terapeutyczny RD), stosowanymi w ramach programu lekowego „*Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)*”.

Ocenianą interwencję stanowi leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Ninlaro® (ikszamib, opakowania zawierające 2,3 mg, 3 mg, 4 mg substancji czynnej; lek w postaci kapsułek twardych) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Ixa-RD). Randomizowane badanie kliniczne TOURMALINE-MM1 wykazało istotną przewagę stosowania Ixa-RD nad RD w skuteczności, zatem zasadne jest przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność zastąpienia aktualnej praktyki, tj. schematu RD, przez schemat Ixa-RD zawierający wnioskowaną interwencję.

W analizie symulacja dożywotnego przebiegu choroby u jednego „uśrednionego” pacjenta została przeprowadzona dwukrotnie: z zastosowaniem Ixa-RD oraz z zastosowaniem RD. Stosowanie Ixa-RD oraz RD skutkuje różnymi kosztami oraz wynikami zdrowotnymi (lata życia, LY, ang. *Life Years*; lata życia skorygowane o jakość, QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*) w horyzoncie dożywotnym. Wynikiem analizy ekonomicznej jest inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość w przypadku zastosowania schematu Ixa-RD zamiast RD, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu typu PSM (ang. *partitioned survival model*), który bywa również określany jako model AUC (ang. *area under curve* – pole pod krzywą przeżycia). W modelu PSM przebieg choroby podzielony jest na rozłączne stany chorobowe/zdrowia, związane z rozważaną jednostką chorobową. Wyznaczenie proporcji pacjentów przebywających w danym momencie w poszczególnych stanach zdrowia opiera się na wyznaczeniu obszaru pod krzywą (AUC) z wykorzystaniem krzywych przeżycia OS (przeżycie całkowite, ang. *overall survival*) i PFS (przeżycie bez progresji, ang. *progression-free survival*). W modelu wyróżniono trzy rozłączne stany związane z przebiegiem analizowanej choroby: stan wyjściowy „Przeżycie bez progresji”, stan „Przeżycie po progresji” oraz stan absorbujący „Zgon”. Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji (PFS) zostało modelowanie w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego TOURMALINE-MM1.

Przyjęto długość cyklu modelu wynoszącą 1 tydzień (z taką częstotliwością pacjent może przechodzić pomiędzy stanami modelu). W trakcie przebywania w danym stanie modelu generowane są koszty oraz efekty zdrowotne przypisane do danego stanu.

W modelu uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty monitorowania, koszty hospitalizacji związanych z chorobą, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia w przypadku wystąpienia progresji choroby (kolejne linia leczenia), koszty opieki paliatywnej (w okresie poprzedzającym zgon). Koszty przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie realizacji świadczeń opieki

[REDACTED] jest niższy od ustawowej wysokości progu opłacalności (139 953 zł/QALY). Jest to aspekt szczególnie warty podkreślenia, ponieważ w przypadku chorób rzadkich do których zalicza się m.in. szpiczak mnogi, taki wynik jest trudny do osiągnięcia.

Tabela 1. Wyniki analizy ekonomicznej: Ixa-RD vs RD; perspektywa NFZ

	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	Wyniki z uwzględnieniem RSS		Wyniki bez uwzględnienia RSS	
	Ixa-RD	RD	Ixa-RD	RD
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	361 934 zł	[REDACTED]	361 934 zł
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu RD przez Ixa-RD [PLN/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ustawowa wysokość progu opłacalności [PLN/QALY]	139 953 zł/QALY			

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników analizy podstawowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z perspektywy wspólnej NFZ+pacjent wyniki analizy były bardzo zbliżone.

Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Ninlaro® zapewni chorym [REDACTED]
[REDACTED] dostęp do skutecznego, bezpiecznego oraz opłacalnego kosztowo schematu leczenia, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej jednoznacznie wskazują na dużą korzyść terapeutyczną wynikającą z leczenia schematem Ixa-RD, czego dowodem jest aż blisko dwukrotne wydłużenie przeżycia skorygowanego o jakość we wnioskowanej populacji..

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Ninlaro® (iksazomib, Ixa) stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem (R) i deksametazonem (D) (schemat terapeutyczny Ixa-RD) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [REDACTED]
[REDACTED]

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Takeda Pharma sp. z o.o.

Wnioskuję się o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ninlaro® w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” [6]. Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c tiret 2 Ustawy o refundacji [2] niniejsza analiza ekonomiczna wchodzi w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ninlaro®.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego (APD) oraz analizą kliniczną [9,10]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia analiz: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” [7].

Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej:

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib, lek w postaci kapsułek twardych; opakowania zawierające: 2,3 mg; 3 mg; 4 mg substancji) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Ixa-RD).

Iksazomib jest doustnym, wysoce selektywnym i odwracalnym inhibitorem proteasomów. Iksazomib wiąże się preferencyjnie z chymotrypsynopodobną aktywnością podjednostki beta 5 proteasomu 20S. Wykazuje właściwości cytotoksyczne w stosunku do komórek szpiczakowych u pacjentów, u których doszło do nawrotu po uprzednim zastosowaniu kilku schematów leczenia, w tym po zastosowaniu leczenia bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem. Iksazomib wpływa na aktywność komórek znajdujących się w mikrośrodkowisku szpiku kostnego, w tym komórek śródbłonna naczyniowego, osteoklastów i osteoblastów [12].

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [9].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia produkt leczniczy Ninlaro® nie jest refundowany [5].

Komparator (C)

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT komparatorem (technologią alternatywną) dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiony przez ocenianą interwencję [1].

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych w Polsce, do analizy ekonomicznej dla iksazomibu (Ixa-RD), jako komparator przyjęto leczenie lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem (schemat terapeutyczny RD), stosowanymi w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” [5].

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [9].

Efekty Zdrowotne (O)

W niniejszej analizie ekonomicznej oszacowano koszty stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i komparatora) u jednego „uśrednionego” chorego z populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej.

Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi oraz Wytycznymi AOTMiT w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono wyniki zdrowotne wyrażone jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych (interwencji i komparatora) u jednego „uśrednionego” pacjenta z populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej [1, 3].

Dodatkowo – w celu przeprowadzenia oceny wpływu zastosowania Ixa-RD na przeżycie całkowite bez uwzględnienia jakości życia – przedstawiono wyniki zdrowotne, wyrażone jako zyskane lata życia (LY, ang. *Life Years*).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o Wytyczne AOTMiT [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej już analizy ekonomicznej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowywanej analizy ekonomicznej.

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [9] oraz wyniki analizy klinicznej [10], z wykorzystaniem ekonomicznego modelu globalnego

udostępnionego przez Wnioskodawcę. W modelu uwzględniono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych (wyniki te są zgodne z wynikami analizy klinicznej [10]).

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw ekonomicznych:

- perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ);
- perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i pacjenta świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent).

Wnioskuje się o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ninlaro® w ramach programu lekowego. Zgodnie z art. 6 ust. 8 Ustawy o refundacji lek stosowany w ramach programu lekowego jest wydawany świadczeniobiorcy (pacjentowi) bezpłatnie [2]. W ramach programu lekowego nie dochodzi zatem do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców, a koszt terapii pokrywa płatnik publiczny.

W skład terapii Ixa-RD oraz RD wchodzi lenalidomid oraz deksametazon. Lenalidomid wydawany jest pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego natomiast deksametazon znajduje się na liście *A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym* i jest dostępny z ryczałtową odpłatnością pacjenta [5].

Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [3] oraz z *Wytycznymi AOT-MiT* [1].

1.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter szpiczaka mnogiego, koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu całego życia chorego. Wobec powyższego w niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, definiowany jako okres po którym prognozowany odsetek pacjentów, którzy zmarli przekroczy wartość 99% w ramieniu interwencji (lub 25 lat, jeśli próg 99% nie zostanie osiągnięty do tego czasu).

Horyzont czasowy jest wspólny dla interwencji i komparatora oraz dla kosztów i wyników zdrowotnych.

Przyjęty horyzont czasowy jest zgodny z *Wymaganiami minimalnymi* [3] oraz z *Wytycznymi AOTMiT* [1].

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości przyjęto dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [3] oraz z *Wytycznymi AOTMiT* [1].

1.1.7. Technika analityczna

Według *Wymagań minimalnych* analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*) przy zastąpieniu komparatora przez interwencję. W przypadku, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów, należy przeprowadzić analizę efektywności kosztów (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*), której wynikiem jest koszt uzyskania

dodatkowego roku życia (LY, ang. *Life Years*) przy zastąpieniu komparatora przez interwencję. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy interwencją i komparatorem (technologią opcjonalną) dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego). [3]

W analizie klinicznej [10] w procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano badanie kliniczne RCT (ang. *Randomized controlled trial*) TOURMALINE-MM1, którego wyniki przedstawiono w publikacjach *Moreau 2016* [14], *Avet-Loiseau 2017* [15] i *Mateos 2017* [16] oraz w modelu globalnym, zawierającym szczegółowe dane nieopublikowane. W badaniu TOURMALINE-MM1 przeprowadzono bezpośrednie porównanie leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego w schemacie iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Ixa-RD) ze schematem lenalidomid plus deksametazon (RD). Badanie było podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*). W badaniu oceniono również przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*). Do badania włączono 722 pacjentów z nawrotowym, opornym lub nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim.

W analizie klinicznej wykazano różnice w przeżyciu bez progresji (PFS) i przeżyciu całkowitym (OS) pomiędzy Ixa-RD i RD [10]. Przeżycie bez progresji oraz przeżycie całkowite wpływają zarówno na koszty generowane w trakcie dożywotniej terapii chorego, jak również generują wyniki zdrowotne wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Wobec powyższego analiza ekonomiczna została przeprowadzona w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA).

W analizie ekonomicznej przeprowadzone jest modelowanie przebiegu życia identycznego „uśrednionego” chorego w dwóch scenariuszach: przy zastosowaniu Ixa-RD oraz przy zastosowaniu RD.

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość w przypadku zastosowania w leczeniu opornego i/lub nawrotowego szpiczaka mnogiego schematu Ixa-RD zamiast RD w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR obliczany jest według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{interwencja} - Koszt_{komparator}}{QALY_{interwencja} - QALY_{komparator}}$$

Przeprowadzono następujące rodzaje analiz wrażliwości:

- deterministyczna analiza wrażliwości (DSA, ang. *deterministic sensitivity analysis*): parametrom modelu przypisano alternatywne wartości (np. alternatywny zestaw użyteczności), koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość został obliczony dla alternatywnych wartości każdego z kluczowych parametrów modelu; deterministyczna analiza wrażliwości pozwala ocenić, które parametry modelu mogą istotnie wpływać na stabilność wyników;
- probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*): parametrom modelu przypisano rozkłady prawdopodobieństwa dla wartości tych parametrów; przeprowadzonych zostało 1000 symulacji, przy czym w każdej symulacji losowana była wartość każdego parametru, dla którego zdefiniowano rozkład prawdopodobieństwa; głównym wynikiem probabilistycznej analizy wrażliwości jest prawdopodobieństwo, że Ixa-RD jest opłacalny w porównaniu z RD przy założeniu ustawowej wysokości progu opłacalności.

Przeprowadzono została również analiza progowa, w której wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Ninlaro®, przy której koszt uzyskania dodatkowego

roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy ustawowej wysokości progu opłacalności.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z:

- *Wymaganiami minimalnymi* (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu) [3];
- *Wytocznymi AOTMiT* [1].

1.2. Model decyzyjny

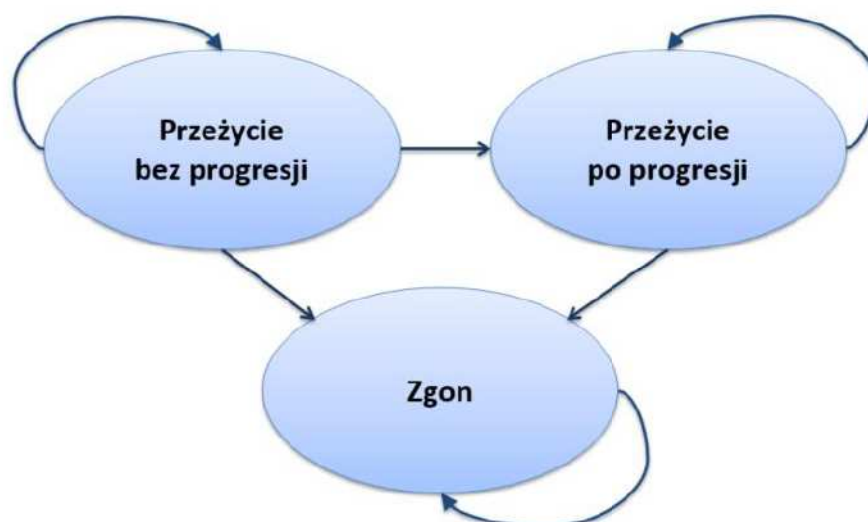
1.2.1. Opis modelu

Do oceny opłacalności leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego iksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat Ixa-RD) w porównaniu ze schematem RD (lenalidomid i deksametazon) wykorzystano model globalny udostępniony przez wnioskodawcę. Model globalny został wykonany z wykorzystaniem oprogramowania Microsoft Office Excel (skoroszyt kalkulacyjny) oraz elementów języka programowania *Visual Basic for Application*. Model został skonstruowany w sposób zapewniający możliwość wykorzystania w różnych krajach; istnieje możliwość wprowadzania danych specyficznych dla danego kraju lub płatnika. Model jest w pełni transparentny – możliwa jest weryfikacja lub edycja każdego z powiązań pomiędzy komórkami.

Zastosowano model typu PSM (ang. *partitioned survival model*), który bywa również określany jako model AUC (ang. *area under curve* – pole pod krzywą przeżycia) [33]. W modelu PSM przebieg choroby podzielony jest na rozłączne stany chorobowe/zdrowia, związane z rozważaną jednostką chorobową. Wyznaczenie proporcji pacjentów przebywających w danym momencie w poszczególnych stanach zdrowia opiera się na wyznaczeniu obszaru pod krzywą (AUC) z wykorzystaniem krzywych OS i PFS. W przeciwieństwie do modeli Markowa, podejście to nie wymaga określenia prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami (np. przejścia ze stanu „Przeżycie po progresji” do stanu „Zgon”). Model PSM opiera się na estymacjach każdego punktu końcowego (PFS, OS) osobno, tzn. czas do przerwania leczenia, czas do progresji i czas do wystąpienia zgonu są modelowane niezależnie w oparciu o odpowiednie krzywe przeżycia z badania klinicznego. Podejście PSM pozwala zachować spójność między punktami końcowymi stosowanymi w analizie ekonomicznej i opublikowanymi danymi klinicznymi, ponieważ zazwyczaj w randomizowanych badaniach klinicznych (RCT) dane o przeżyciu wolnym od progresji choroby (PFS) i całkowitym przeżyciu (OS) są raportowane bezpośrednio.

W modelu wyróżniono trzy rozłączne stany związane z przebiegiem analizowanej choroby: stan wyjściowy „Przeżycie bez progresji”, stan „Przeżycie po progresji” oraz stan absorbujący „Zgon”. Tak zbudowany model PSM jest często wykorzystywany w analizach dotyczących wskazań onkologicznych [33]. Schemat struktury modelu przedstawia Rysunek 1. Możliwy przebieg choroby oznaczono strzałkami.

Rysunek 1. Schemat struktury modelu



Model uwzględnia najistotniejsze stany z punktu widzenia rozważanego problemu zdrowotnego:

- „Przeżycie bez progresji” – przeżycie przed ewentualną progresją choroby lub zgonem. Jest to stan wyjściowy modelu, w którym pacjenci Chorzy pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia progresji lub zgonu (tzn. możliwe są przejścia do stanu „Przeżycie po progresji” lub stanu „Zgon”) albo pozostanie w niniejszym stanie „Przeżycie bez progresji”.
- „Przeżycie po progresji” – przeżycie po stwierdzeniu progresji choroby. Do niniejszego stanu przechodzą pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby. Możliwe jest pozostanie w stanie „Przeżycie po progresji” lub przejście do stanu „Zgon”.
- „Zgon” – stan absorbujący (pacjenci pozostają już w tym stanie do końca horyzontu czasowego analizy). Przejście do niniejszego stanu jest możliwe z dowolnego stanu w modelu.

Odsetek pacjentów przebywających w danym momencie w stanie „Przeżycie bez progresji” został wyznaczony wprost z krzywych przeżycia bez progresji (PFS). Odsetek pacjentów przebywających w danym punkcie czasowym w stanie „Zgon” został wyznaczony wprost z krzywych przeżycia bez progresji (OS). Odsetek pacjentów przebywających w danym momencie w stanie „Przeżycie po progresji” został wyznaczony jako różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów, którzy dożyli do danego momentu a odsetkiem pacjentów, którzy dożyli bez progresji do danego momentu.

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej podsumowano podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono na drodze adaptacji do warunków polskich modelu globalnego. Adaptacja modelu do warunków polskich obejmowała wprowadzenie polskich danych dotyczących kosztów i zużycia zasobów, a także dostosowanie modelu do wnioskowanego projektu programu lekowego z wykorzystaniem iksazomibu.
- W modelu wykorzystane zostały wyniki międzynarodowego randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy efektywności klinicznej (TOURMALINE-MM1) oraz dane o zużytych zasobach i kosztach

jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu również zaczerpnięto z badania TOURMALINE-MM1, gdyż w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano wartości jakości życia pacjentów odpowiadającym poszczególnym stanom zdrowia wyróżnionym w modelu oraz wartości spadku użyteczności (ang. *disutility*) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

- Dane o PFS, OS, TOT (czas leczenia, ang. *Time on treatment*) zebrane z poziomu pacjenta w badaniu TOURMALINE-MM1 poddano analizie z wykorzystaniem pakietu statystycznego R (v3.3.0), a następnie dopasowano do nich parametryczne modele przeżycia (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny i uogólniony Gamma).
- Ze względu na przewlekły charakter schorzenia (koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu całego życia) uwzględniono dożywotni horyzont czasowy. Przyjęto długość cyklu modelu równą 1 tydzień, aby odzwierciedlić schematy dawkowania rozważanych opcji terapeutycznych.
- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu modelu zastosowano korektę połowy cyklu.
- W modelu uwzględniono następujące koszty bezpośrednie: koszty leków i ich podania, koszty monitorowania, koszty hospitalizacji związanych z chorobą, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia w przypadku wystąpienia progresji choroby (kolejne linia leczenia), koszty opieki paliatywnej.
- W celu dokładnego odzwierciedlenia kosztów leczenia, czas leczenia (TOT, ang. *Time on treatment*) modelowano niezależnie, bezpośrednio na podstawie krzywych TOT. Przyjęto, zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego [7], że czas leczenia nie może być dłuższy niż czas przeżycia bez progresji (PFS).
- Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym dla ikksazomibu leczenie powinno być prowadzone w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego [7]. Według charakterystyki produktu leczniczego leczenie ikksazomibem należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności, przy czym podstawą leczenia produktem leczniczym Ninlaro® w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłuższego niż 24 cykle powinna być indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności leku po upływie 24 cykli leczenia są ograniczone [12].
- Śmiertelność przyjęto zgodnie z krzywymi przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*). Krzywe przeżycia całkowitego OS z badania klinicznego objęły wszystkie przypadki zgonu, tj. uwzględniają śmiertelność zarówno będącą skutkiem postępu choroby, jak i wynikającą z innych przyczyn. Ewentualne zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu zgodnego z krzywymi przeżycia całkowitego OS o prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej, skutkowałoby zawyżeniem całkowitej śmiertelności u chorych na szpiczaka mnogiego.
- W trakcie przebywania w danym stanie modelu generowane są koszty oraz efekty zdrowotne przypisane ściśle do danego stanu. W dalszej części obliczeń rzeczony koszty oraz efekty zdrowotne przemnożone zostają przez odsetek pacjentów przebywających w danym stanie modelu w danym cyklu modelu. Przykładowo, w ramieniu modelu dla RD na koniec drugiego cyklu modelu: 99,6% pacjentów przebywa w stanie „Przeżycie bez progresji”, tj. u 99,6% pacjentów naliczony zostaje koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem choroby w ramieniu RD; z kolei 0,3% pacjentów znajduje się w stanie modelu „Przeżycie po progresji” i u tych pacjentów naliczony zostaje koszt leczenia po progresji choroby. W modelu koszty oraz efekty zdrowotne generowane w kolejnych tygodniowych cyklach modelu zostają zsumowane w horyzoncie dożywotnim co pozwala oszacować łączne koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w horyzoncie dożywotnim.

1.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Przeprowadzono również testowanie poprawności wyników przy celowej zmianie wartości parametrów – zmieniano wartości poszczególnych parametrów modelu i sprawdzono czy w modelu nastąpiły oczekiwane zmiany w oszacowaniu kosztów lub wyników zdrowotnych. Kwestionariusz walidacji wewnętrznej przedstawiono w załączniku (rozdział 2.12, str. 132). W ramach walidacji wewnętrznej przeanalizowano również wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, sprawdzając czy modyfikacja parametrów prowadziła do oczekiwanych zmian w wynikach końcowych analizy ekonomicznej (np. w przypadku zmiany wartości parametrów kosztowych nie odnotowano zmian w wynikach zdrowotnych).

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Metodologię oraz wyniki przeprowadzonego przeglądu przedstawiono w rozdziale 2.3 (str. 101).

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [10].

1.3. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Dane dotyczące średniej powierzchni ciała i średniej wagi pacjenta zaczerpnięto z charakterystyki wyjściowej chorych z badania TOURMALINE-MM1, przedstawionej w modelu globalnym. W poniższej tabeli zestawiono wyjściowe charakterystyki, które wykorzystywano w modelowaniu.

Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu

Parametr	Wartość parametru	Źródło
Średni wiek (w momencie rozpoczęcia leczenia Ixa-RD / RD)	65,7 lat	Badanie TOURMALINE-MM1 (charakterystyka łącznej populacji włączonej do badania; brak danych dla subpopulacji)
Waga	76,24 kg	
Powierzchnia ciała	1,87 m ²	

1.4. Dane wejściowe do modelu

1.4.1. Metodologia wyznaczania parametrycznych funkcji przeżycia

W modelu uwzględniono dane z poziomu pacjenta w zakresie oceny przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez progresji (PFS) oraz czasu na leczeniu (TOT) z badania TOURMALINE-MM1. Do krzywych Kaplana-Meiera obrazujących przeżycia OS, PFS i TOT dopasowano parametryczne krzywe przeżycia o proporcjonalnym hazardzie (krzywe parametryczne: eksponencjalna, Weibulla i Gompertza) oraz o hazardzie zmiennym w czasie (krzywe parametryczne: log-normalna, log-logistyczna i Gamma). Uwzględnione krzywe parametryczne są krzywymi powszechnie akceptowanymi w analizie przeżycia [34].

Zastosowanie parametrycznych krzywych przeżycia zapewnia odwzorowanie przebiegu przeżycia zgodnego z krzywymi Kaplana-Meiera. Wzór na prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia przedstawiony w formie równania matematycznego pozwala łatwo i wiarygodnie oszacować prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w horyzoncie czasowym wykraczającym poza horyzont obserwacji z badania klinicznego; przy odpowiednio wyznaczonych wartościach parametrów krzywej parametrycznej, prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia obliczone może zostać dla dowolnej jednostki czasu.

Dopasowanie krzywej parametrycznej do krzywej Kaplana-Meiera polega na wyznaczeniu wartości parametrów wchodzących w skład matematycznego wzoru krzywej parametrycznej, dla których to wartości krzywa parametryczna możliwie najdokładniej odwzorowuje przebieg krzywej Kaplana-Meiera. Tabela 3 przedstawia formuły parametrycznych krzywych przeżycia wykorzystanych w modelu.

Tabela 3. Formuły parametrycznych krzywych przeżycia wykorzystanych w modelu

Nazwa parametrycznej krzywej przeżycia	Formuła matematyczna wykorzystana w modelu (skoroszyt kalkulacyjny Excel)
Eksponencjalna	$\text{EXP}(-(\text{EXP}(\text{lambda}+\text{wsp_lxa}) * \text{Time_Weeks}))$
Weibulla	$1-\text{ROZKŁ.WEIBULL}((\text{Time_Weeks}) * \text{EXP}(-\text{wsp_lxa}); \text{gamma}; \text{EXP}(\text{lambda}); \text{PRAWDA})$
Gompertza	$\text{EXP}((-\text{EXP}(\text{lambda}+\text{wsp_lxa}) * \text{gamma}^{\wedge}1) * (\text{EXP}(\text{gamma} * (\text{Time_Weeks})) - 1))$
Log-logistyczna	$(1/(1+((\text{Time_Weeks} * \text{EXP}(-\text{wsp_lxa}))/\text{lambda})^{\text{gamma}})) / (1/(1+(((\text{Time_Weeks} - \text{\$F\$10}) * \text{EXP}(-\text{wsp_lxa}))/\text{lambda})^{\text{gamma}})))$
Log-normalna	$1-\text{ROZKŁ.LOG}(\text{Time_Weeks} * \text{EXP}(-\text{wsp_lxa}); (\text{lambda}); \text{sigma}; \text{PRAWDA})$
Gamma	$\text{JEŻELI}(\text{kappa} < 0; \text{ROZKŁAD.GAMMA}((-\text{kappa}^{\wedge}2) * \text{EXP}(-\text{kappa} * ((\text{LN}(\text{Time_Weeks}) - (\text{lambda} + \text{wsp_lxa}))/\text{sigma})); -\text{kappa}^{\wedge}2; 1; 1); 1-\text{ROZKŁAD.GAMMA}((-\text{kappa}^{\wedge}2) * \text{EXP}(-\text{kappa} * ((\text{LN}(\text{Time_Weeks}) - (\text{lambda} + \text{wsp_lxa}))/\text{sigma})); -\text{kappa}^{\wedge}2; 1; 1))$

W powyższych wzorach zastosowano następujące oznaczenia:

- „EXP(t)” oznacza funkcję wykładniczą dla wartości „t” (tj. dla jednostki czasu „t”);
- „ROZKŁ.WEIBULL(t; parametr1; parametr2; rozkład skumulowany[wartość logiczna: prawda/fałsz])” oznacza rozkład Weibulla;
- „ROZKŁ.LOG(t; wartość średnia; odchylenie standardowe; rozkład skumulowany[wartość logiczna: prawda/fałsz])” oznacza rozkład logarytmiczno-normalny;
- „ROZKŁAD.GAMMA(t; parametr1; parametr2; rozkład skumulowany[wartość logiczna: prawda/fałsz])” oznacza rozkład Gamma;
- „Time_Weeks” oznacza numer tygodnia licząc od rozpoczęcia leczenia lxa-RD / RD;
- wartości liczbowe parametrów lambda, gamma, sigma i kappa przedstawiono w dalszych podrozdziałach;
- wsp_lxa jest wartością współczynnika odpowiadającego populacji leczonej z zastosowaniem lxa-RD; we wzorach dla ramienia RD wartość wsp_lxa przyjmuje wartość zerową (0).

Szczegółowe dane tworzące krzywe Kaplana-Meiera przedstawiono w modelu w arkuszach *Lifetable(OS)*, *Lifetable(PFS)*, *Lifetable(TOT)*. Dla kolejnych tygodni licząc od rozpoczęcia terapii dane szczegółowe przedstawiają m.in. liczbę pacjentów, u których analizowane zdarzenie nie wystąpiło do danego tygodnia, liczbę pacjentów ocenianych oraz liczbę pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie. W związku z dużą liczbą danych szczegółowych nie przedstawiono w niniejszym dokumencie.

Wszystkie obliczenia związane z analizą krzywych przeżycia (OS, PFS, TOT) zostały przeprowadzone z wykorzystaniem pakietu statystycznego R v 3.3.0.

Badanie TOURMALINE-MM1 było randomizowanym badaniem klinicznym, do którego włączono pacjentów z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (RRMM) (n=722). Zastosowanie randomizacji pozwoliło zapewnić równowagę w czynnikach mogących wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo w porównywanych

ramionach badania (Ixa-RD vs RD). Należy mieć na uwadze, że w subpopulacjach każdego randomizowanego badania klinicznego może występować nierównomierne rozłożenie czynników w porównywanych ramionach badań (np. gdyby w jednym z ramion subpopulacji pacjenci byli częściej w gorszym stanie ogólnym według skali ECOG, przeżycie całkowite w tym ramieniu mogłoby kształtować się na niższym poziomie w porównaniu z drugim ramieniem, w którym pacjentów cechował lepszy stan ogólny). Aby wykluczyć potencjalny nierównomierny rozkład czynników wpływających na wyniki leczenia autorzy modelu globalnego przeprowadzili analizę skorygowaną danych z badania TOURMALINE-MM1 w sposób zapewniający modyfikację krzywych przeżycia (OS, PFS i TOT), w taki sposób, że wyniki (OS, PFS, TOT) nie faworyzują któregoś z ramion (Ixa-RD vs RD) ze względu na nierównomierny rozkład czynników wpływających na efektywność terapii. Aspekty utraty randomizacji w subpopulacjach oraz zachowania lub odtworzenia równomiernego rozkładu czynników wpływających na wyniki leczenia jest bardzo ważny i w znaczący sposób może wpływać na wiarygodność wyników modelowania w analizie ekonomicznej [54].

Jednocześnie w modelu istnieje możliwość wyboru czy uwzględnione zostaną krzywe przeżycia (OS, PFS, TOT) wyznaczone z wykorzystaniem analizy skorygowanej (*adjusted analysis*), czy też wyniki zdrowotne krzywe przeżycia wyznaczone z wykorzystaniem analizy nieskorygowanej (*unadjusted analysis*), tj. bez korekty względem czynników mogących zakłócić porównywalność charakterystyk subpopulacji w ramionach badania. Jako ustawienie docelowe w modelu przyjęto wykorzystanie analizy skorygowanej gwarantującej brak ewentualnego faworyzowania ocenianej interwencji.

W przypadku analiz nieskorygowanych, analizy statystyczne przeprowadzone przez autorów modelu miały bezpośrednio na celu wyznaczenie wartości parametrów dla każdej z rozważanych parametrycznych krzywych przeżycia, w taki sposób aby wiarygodnie odwzorować prawdopodobieństwo zdarzenia (zgonu, progresji lub przerwania leczenia) w jednostkach czasu oraz zapewnić wiarygodność przebiegu parametrycznej krzywej przeżycia w długim horyzoncie czasowym (np. niepożądanym przebiegiem był niewiarygodnie duży – w kontekście rozważanej jednostki chorobowej – odsetek pacjentów, którzy przeżyli w długim horyzoncie czasowym, w jednym z ramion badania).

W przypadku analiz skorygowanych, w analizach statystycznych uwzględniony został wpływ, jaki poszczególne elementy charakterystyki wyjściowej pacjentów wywierały na wyniki (OS, PFS, TOT). Autorzy modelu poddali dane z poziomu pacjenta ocenie w wieloetapowym procesie. W pierwszym etapie sporządzone zostały krzywe Kaplana-Meiera przeżycia w subpopulacjach z określonymi zmiennymi (tj. charakterystykami wyjściowymi, co do których oczekiwano potencjalnie istotnego wpływu na wyniki). W oparciu o krzywe Kaplana-Meiera obliczone zostały mediany przeżycia oraz wartości *p-value* (w oparciu o testy *log-rank*), co pozwoliło ustalić, które zmienne potencjalnie wpływały na wyniki leczenia (OS, PFS, TOT). Tabela 4 przedstawia elementy charakterystyki wyjściowej populacji rozważane w analizie zależności pomiędzy charakterystyką wyjściową i wynikami (OS, PFS, TOT).

Tabela 4. Elementy charakterystyki wyjściowej populacji rozważane w analizie zależności pomiędzy charakterystyką wyjściową i wynikami (OS, PFS, TOT)

Element charakterystyki populacji	Opcja 1	Opcja 2
Zastosowana terapia	RD	Ixa-RD
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stan według skali ISS (<i>International Staging System</i>)	stan I lub II	Stan III
Wiek	<= 65 r.ż.	> 65 r.ż.
Szpiczak łańcuchów lekkich	Nie	Tak
Oporność i nawrotowość na wcześniejsze terapie	Nie	Tak

Element charakterystyki populacji	Opcja 1	Opcja 2
Pierwotna oporność na leczenie	Nie	Tak
Inhibitor proteasomów stosowany w przeszłości	Nie	Tak
Lek immunomodulujący stosowany w przeszłości	Nie	Tak
Stan pacjenta wg skali ECOG	0 lub 1	2
Przeprowadzenie przeszczepienia ASCT (w historii choroby)	Nie	Tak
Obecność zmian kostnych	Nie	Tak
Nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerki	Nie	Tak
Rasa	Inna niż azjatycka	Azjatycka

Tabela 5 przedstawia odsetki pacjentów z poszczególnymi czynnikami ryzyka w badaniu TOURMALINE-MM1.

Tabela 5. Odsetki pacjentów z poszczególnymi czynnikami ryzyka [REDACTED]

	Ixa-RD	RD	p-value*
ISS = Stage III	3 (60,00%)	2 (40,00%)	1,000
Wiek > 65 r.ż.	18 (56,25%)	14 (43,75%)	0,616
Szpiczak łańcuchów lekkich = Tak	2 (28,57%)	5 (71,43%)	0,366
Oporność i nawrotowość na wcześniejsze terapie = tak	13 (72,22%)	5 (27,78%)	0,070
Pierwotna oporność na leczenie = tak	1 (100,00%)	0 (0,00%)	1,000
Inhibitor proteasomów stosowany w przeszłości = tak	26 (50,98%)	25 (49,02%)	1,000
Lek immunomodulujący stosowany w przeszłości = tak	19 (52,78%)	17 (47,22%)	1,000
Stan pacjenta wg skali ECOG = 2	2 (66,67%)	1 (33,33%)	1,000
Przeprowadzenie przeszczepienia ASCT (w historii choroby) = tak	17 (58,62%)	12 (41,38%)	0,431
Obecność zmian kostnych = tak	19 (54,29%)	16 (45,71%)	0,831
Nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerki = tak	4 (50,00%)	4 (50,00%)	1,000
Rasa = Azjatycka	1 (16,67%)	5 (83,33%)	0,167

* istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami Ixa-RD i RD ma miejsce w sytuacji, gdy $p < 0,05$.

Dla każdej subpopulacji będącej przedmiotem zainteresowania metoda identyfikacji elementów charakterystyki wyjściowej wpływających na wyniki była następująca:

1. Przeanalizowano czy występowało duże różnice w odsetkach pacjentów spełniających kryteria elementów charakterystyki.
2. Sporządzono macierz korelacji w celu określenia zależności między zmiennymi i wynikami. Zmienne, które były wysoce skorelowane z wynikami (tj. $< -0,5$ lub $> 0,5$) zostały wprowadzone do modelu regresji.
3. Do modelu regresji włączono również pozostałe zmienne (z wyjątkiem zmiennej o najmniejszej korelacji). Z wyznaczonego modelu regresji usuwano zmienną nie wpływającą na wyniki, po czym wyznaczano nowy model regresji (już bez zmiennej wykluczonej). Proces konstrukcji modelu regresji powtarzano, aż do stwierdzenia, że wszystkie zmienne w modelu istotnie wpływają na wyniki.

W drugim etapie przeprowadzania analizy skorygowanej, opracowane zostały jednoczynnikowe oraz wieloczynnikowe modele regresji Coxa. Modele regresji Coxa wyznaczały zależność pomiędzy czynnikami wpływającymi na wyniki leczenia (z uwzględnieniem również zastosowanej terapii) na czas do wystąpienia zdarzeń (zgon progresji, przerwania leczenia) [35]. Wykorzystano analizę regresji Coxa ze względu na fakt, że jest to metoda semi-parametryczna, tj. zmienne objaśniające nie są wyrażone konkretną formułą matematyczną przedstawiającą funkcję przeżycia; przyjęto założenie, że niezależnie od funkcji przeżycia w modelu Coxa zmienne potencjalnie wpływające na wyniki są przemnożone przez ustalony współczynnik ryzyka.

Zatem, podsumowując – jak to zostało opisane powyżej – analiza skupiała się na identyfikacji ważnych zmiennych, które miały silny związek z wynikiem i które były klinicznie ważnymi zmiennymi objaśniającymi w charakteryzowaniu różnic w wynikach.

Parametryczne krzywe przeżycia obejmowały krzywe: wykładnicza, Weibulla, Gompertza, logarytmiczna, log-logistyczna i gamma. Wymienione parametryczne krzywe przeżycia zostały dopasowane do wyników badania TOURMALINE-MM1 zgodnie z wytycznymi [34].

W celu zapewnienia najwiarygodniejszego podejścia do modelowania, przed określeniem najbardziej odpowiedniej parametrycznej krzywej przeżycia wymagane było przetestowanie założenia o proporcjonalności hazardów. Proporcjonalność hazardów oznacza, że prawdopodobieństwo zdarzenia w jednej grupie jest proporcjonalne do prawdopodobieństwa zdarzenia w drugiej grupie, przy czym proporcja ta jest stała w czasie. Ten test wymaga, aby dwa ramiona zabiegowe były proporcjonalne w okresie obserwacji, umożliwiając zastosowanie pojedynczego współczynnika ryzyka, który jest spójny w czasie. Aby przetestować założenie o proporcjonalności hazardów, przeprowadzono wizualną ocenę krzywych Kaplana-Meiera i wykresów zlogarytmowanych krzywych przeżycia (funkcje log-log) oraz przeprowadzono test statystyczny reszt Schoenfelda. Zgodnie z zaleceniami metodologicznymi założenie o proporcjonalności hazardów nie może zostać przyjęte, jeśli istnieją dowody, że przebieg krzywych Kaplana-Meiera nie jest proporcjonalny (tj. niezerowy gradient resztki Schoenfelda i nakładanie się krzywych Kaplana-Meiera lub zlogarytmowanych krzywych przeżycia). W przypadku spełnienia kryteriów proporcjonalności hazardów, parametryczna krzywa przeżycia jednego z ramion badania może zostać zmodyfikowana o stałą wartość wyznaczając tym samym parametryczną krzywą przeżycia dla drugiego ramienia badania.

W ramach analizy dopasowania parametrycznych krzywych przeżycia do wyników badania klinicznego uwzględniono następujące kryteria:

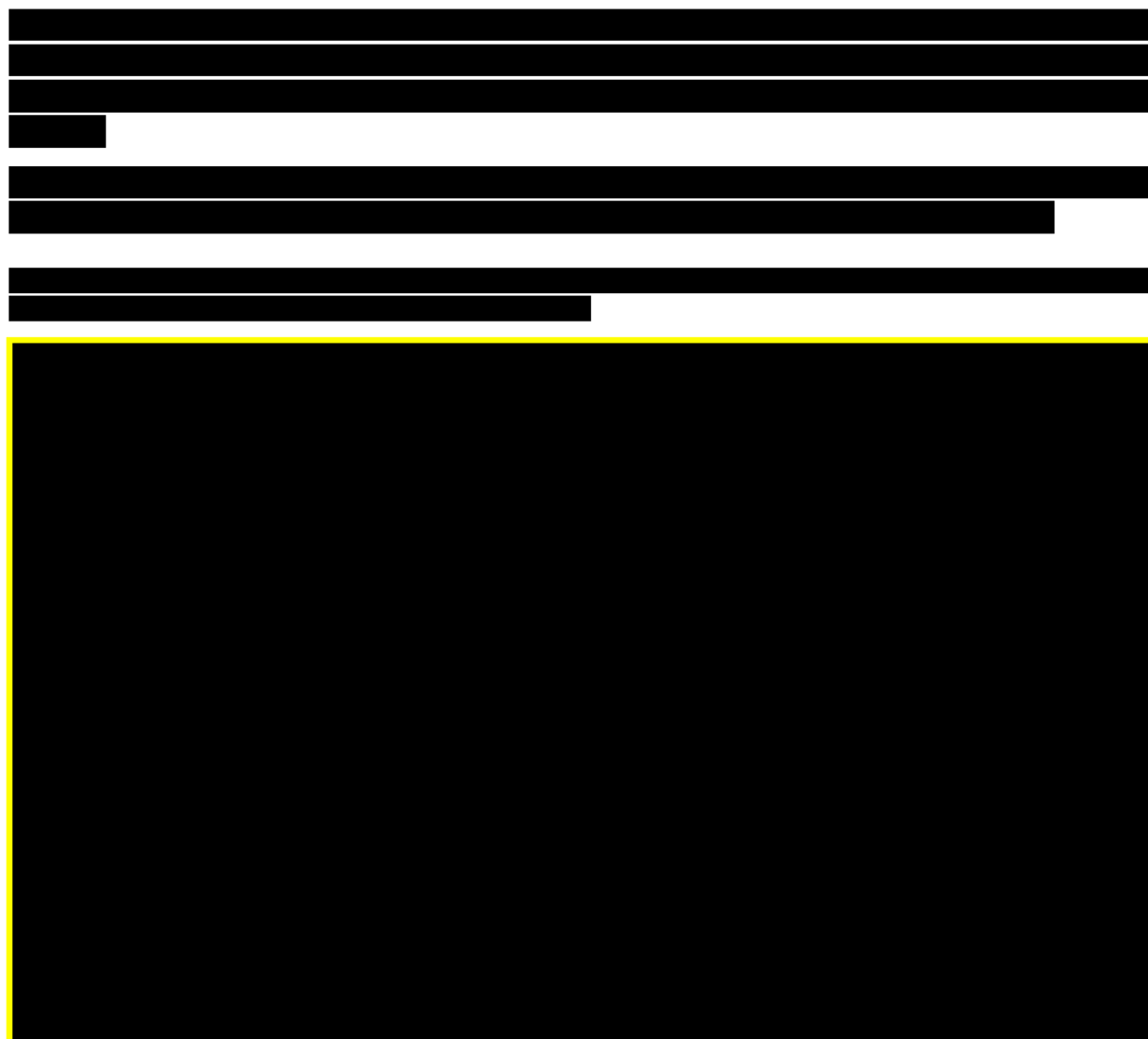
- wizualna ocena dopasowania parametrycznych krzywych przeżycia do krzywych Kaplana-Meiera z badania klinicznego;
- wiarygodność ekstrapolowania parametrycznej krzywej przeżycia dla długiego horyzontu czasu;
- kliniczna wiarygodność przebiegu parametrycznej krzywej przeżycia;
- kryterium informacyjne Akaikego (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*) i Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*).

Parametryczne krzywe przeżycia zostały wyznaczone przez autorów modelu globalnego.

Oprócz możliwości wykorzystania parametrycznych krzywych przeżycia od początku modelowania, funkcjonalność modelu zapewnia bezpośrednie wykorzystanie wartości z krzywych Kaplana-Meiera do wprowadzonego przez użytkownika miesiąca (licząc od początku modelowania).

1.4.2. Krzywa przeżycia bez progresji (PFS)

1.4.2.1. Krzywe Kaplana-Meiera: przeżycie bez progresji (PFS)



1.4.2.2. Czynniki ryzyka potencjalnie wpływające na przeżycie bez progresji (PFS)

Przeprowadzona została eksploracyjna analiza czynnikowa, której celem była identyfikacja tych czynników ryzyka, które wpływały na przeżycie bez progresji (PFS). Ocenę istotności statystycznej wpływu czynnika ryzyka na przeżycie bez progresji przeprowadzono testem log-rank. Testy wykazały, że jedynym czynnikiem wpływającym w sposób istotny statystycznie na przeżycie bez progresji jest zastosowane leczenie: Ixa-RD albo RD ($p = 0,02$). Szczegółowe wyniki eksploracyjnej analizy czynnikowej przedstawia Tabela 6.

Tabela 6. Przeżycie bez progresji: średnie i mediany PFS w zależności od czynników ryzyka.

PFS dla czynnika			PFS dla czynnika			p-value*
Czynnik	Mediana	Średnia	Czynnik	Mediana	Średnia	
Ixa-RD = Tak	NA	17,35	RD = Tak	11,10	10,96	0,02
ISS Stage III	NA	14,74	ISS Stage I lub II	NA	14,61	0,96
wiek > 65 r.ż.	NA	15,77	wiek <= 65 r.ż.	13,86	12,31	0,30

Szpiczak łańcuchów lekkich = Tak	NA	10,11	Szpiczak łańcuchów lekkich = Nie	NA	14,72	0,70
Oporność i nawrotowość na wcześniejsze terapie = Tak	NA	16,87	Oporność i nawrotowość na wcześniejsze terapie = Nie	14,06	12,71	0,22
Pierwotna oporność na leczenie = Tak	NA	22,31	Pierwotna oporność na leczenie = Nie	NA	13,41	0,41
Inhibitor proteasomów stosowany w przeszłości = Tak	NA	14,57	Inhibitor proteasomów stosowany w przeszłości = Nie	NA	11,79	0,95
Lek immunomodulujący stosowany w przeszłości = Tak	NA	13,97	Lek immunomodulujący stosowany w przeszłości = Nie	13,86	13,58	0,64
Stan pacjenta wg skali ECOG = 2	NA	15,67	Stan pacjenta wg skali ECOG = 0/1	14,06	13,88	0,20
Przeprowadzenie przeszczepienia ASCT = Tak	NA	15,36	Przeprowadzenie przeszczepienia ASCT = Nie	13,86	11,60	0,52
Obecność zmian kostnych = Tak	NA	15,43	Obecność zmian kostnych = Nie	8,15	11,38	0,32
Nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerki = Tak	NA	15,29	Nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerki = Nie	14,06	14,35	0,63
Rasa = Azjatycka	NA	8,45	Rasa = inna niż azjatycka	NA	14,54	0,95

Średnia została wyznaczona dla okresu obserwacji i nie obejmuje horyzontu żywotności.

NA oznacza, że mediana nie została osiągnięta;

* istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami Ixa-RD i RD ma miejsce w sytuacji, gdy $p < 0,05$.

1.4.2.3. Krzywe przeżycia bez progresji (PFS): analiza przeżycia skorygowana o czynniki ryzyka

Celem skorygowanej analizy przeżycia było wyznaczenie krzywych przeżycia skorygowanych w sposób zapewniający brak nierównomiernego wpływu czynników ryzyka na przeżycie bez progresji (np. gdy w jednym z ramion badania dany czynnik ryzyka występowałby u zdecydowanie większego odsetka pacjentów niż w drugim ramieniu badania, a różnica ta istotnie wpływałaby na wyniki zdrowotne).

Pierwszym etapem analizy skorygowanej przeżycia była ocena różnic w częstości występowania czynników ryzyka (zobacz Tabela 5, str. 21). Tabela 5 wskazuje na brak czynników ryzyka, które występowałyby znacząco częściej w którymkolwiek z ramion badania (Ixa-RD vs RD).

Drugim etapem analizy skorygowanej przeżycia była ocena występowania związków między czynnikami ryzyka, przy czym zwracano uwagę na współliniowość czynników ryzyka. Współliniowość czynników ryzyka oznaczałaby, że czynniki te w porównywalny sposób wpływają na przeżycie, co pociągałoby za sobą konieczność wykluczenia czynników ryzyka, w taki sposób aby krzywą przeżycia modelowały czynniki nie współliniowe. Ocenę współliniowości przeprowadzono w oparciu o stworzoną macierz współczynników korelacji Pearsona (Tabela 7, str. 25).

Tabela 7. Czynniki wpływające na wyniki zdrowotne: macierz współczynników korelacji Pearsona.

	Ixa-RD = Tak	ISS Stage III	wiek > 65 r.ż.	Szpiczak łańcuchów lekkich = Tak	Oporność i nawroto-wość na wcześniejsze terapie = Tak	Pierwotna oporność na leczenie = Tak	Inhibitor proteasomów stosowany w przeszło-ści = Tak	Lek immunomodulu-jący stosowany w prze-życiu = Tak	Stan pacjenta wg skali ECOG = 2	Przeprowadzenie prze-szczenia ASCT = Tak	Obecność zmian kost-nych = Tak	Nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerki = Tak	Rasa = Azjatycka
Ixa-RD = Tak		-0,008	0,068	-0,508	0,380	0,373	-0,178	0,014	-0,007	0,201	-0,032	-0,226	-0,544
ISS Stage III			0,161	0,084	0,060	-0,348	-0,363	0,247	-0,397	-0,221	-0,453	0,537	-0,043
wiek > 65 r.ż.				0,332	0,537	0,068	-0,699	0,087	-0,164	-0,831	-0,296	0,525	0,269
Szpiczak łańcuchów lekkich = Tak					-0,170	-0,433	-0,109	-0,107	0,050	-0,648	-0,026	0,601	0,743
Oporność i nawrotość na wcześniejsze terapie = Tak						0,480	-0,479	-0,157	-0,393	-0,430	-0,019	0,027	-0,137
Pierwotna oporność na leczenie = Tak							0,017	-0,550	-0,127	0,205	0,316	-0,321	-0,312
Inhibitor proteasomów stosowany w przeszłości = Tak								-0,397	0,241	0,459	0,488	-0,392	0,052
Lek immunomodulujący stosowany w przeszłości = Tak									-0,042	-0,050	-0,552	-0,118	-0,297
Stan pacjenta wg skali ECOG = 2										0,232	0,358	-0,338	-0,210
Przeprowadzenie przeszczepienia ASCT = Tak											0,249	-0,645	-0,590
Obecność zmian kostnych = Tak												-0,313	-0,131
Nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerki = Tak													0,631
Rasa = Azjatycka													

Zidentyfikowano następujące istotne zależności pomiędzy czynnikami ryzyka (oznaczone jako wartość $> 0,5$ dla silnej dodatniej korelacji oraz $< -0,5$ dla silnej ujemnej korelacji; Tabela 7):

- Ixa-RD vs Szpiczak łańcuchów lekkich (-0,508)
- Ixa-RD vs rasa azjatycka (-0,544)
- ISS Stage III vs Nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerki (0,537)
- wiek > 65 r.ż. vs Oporność I nawrotowość na wcześniejsze terapie (0,537)
- wiek > 65 r.ż. vs Inhibitor proteasomów stosowany w przeszłości (-0,699)
- wiek > 65 r.ż. vs Przeprowadzenie przeszczepienia ASCT (-0,831)
- wiek > 65 r.ż. vs Nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerki (0,525)
- Szpiczak łańcuchów lekkich vs Przeprowadzenie przeszczepienia ASCT (-0,648)
- Szpiczak łańcuchów lekkich vs Nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerki (0,601)
- Szpiczak łańcuchów lekkich vs rasa azjatycka (0,743)
- Pierwotna oporność na leczenie vs Lek immunomodulujący stosowany w przeszłości (-0,550)
- Lek immunomodulujący stosowany w przeszłości vs Obecność zmian kostnych (-0,552)
- Przeprowadzenie przeszczepienia ASCT vs Nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerki (-0,645)
- Przeprowadzenie przeszczepienia ASCT vs rasa azjatycka (-0,590)
- Nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerki vs rasa azjatycka (0,631).

Do dalszego etapu analizy skorygowanej przeżycia włączono czynniki ryzyka, dla których nie występowała współliniowość.

W trzecim etapie, aby określić finalne wzory równań parametrycznych krzywych przeżycia, pozostałe czynniki ryzyka utworzyły równanie modelu regresji; po wyznaczeniu wartości parametrów modelu regresji z modelu usunięto czynnik ryzyka o najmniejszym wpływie na model regresji (tj. czynnik ryzyka, dla którego wartość *p-value* była największa). Proces ten powtarzano aż do uzyskania modelu regresji, w którym wartości *p-value* współczynników były mniejsze niż 0,05.

Analiza przeżycia skorygowana o czynniki ryzyka przeprowadzona zgodnie z opisaną powyżej metodyką wykazała brak wpływu skorygowania na przeżycie bez progresji; parametry krzywych przeżycia uzyskane w zgodzie z opisaną powyżej metodyką były identyczne, jak w przypadku analizy przeżycia nieskorygowanej (zobacz Tabela 8, str. 27).

1.4.2.4. Krzywe przeżycia bez progresji (PFS): analiza przeżycia nieskorygowana o czynniki ryzyka

Testowanie założenia o proporcjonalności hazardów

Analiza wizualna funkcji log-log oraz wykresu residuów Schoenfelda wskazuje, że krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla Ixa-RD oraz RD nie przecinają się, przy czym po 9. miesiącu wykresy log-log rozchodzą się (Wykres 2, str. 27). Analiza statystyczna wskazała, że nie istnieją podstawy do odrzucenia hipotezy o proporcjonalności hazardu: $p = 0,19$ dla funkcji log-log; przebieg funkcji log-log wskazuje na ich równoległy przebieg, natomiast na wykresie reszt Schoenfelda wartości residuów nie odbiegają znacząco od linii poziomej zerowej.

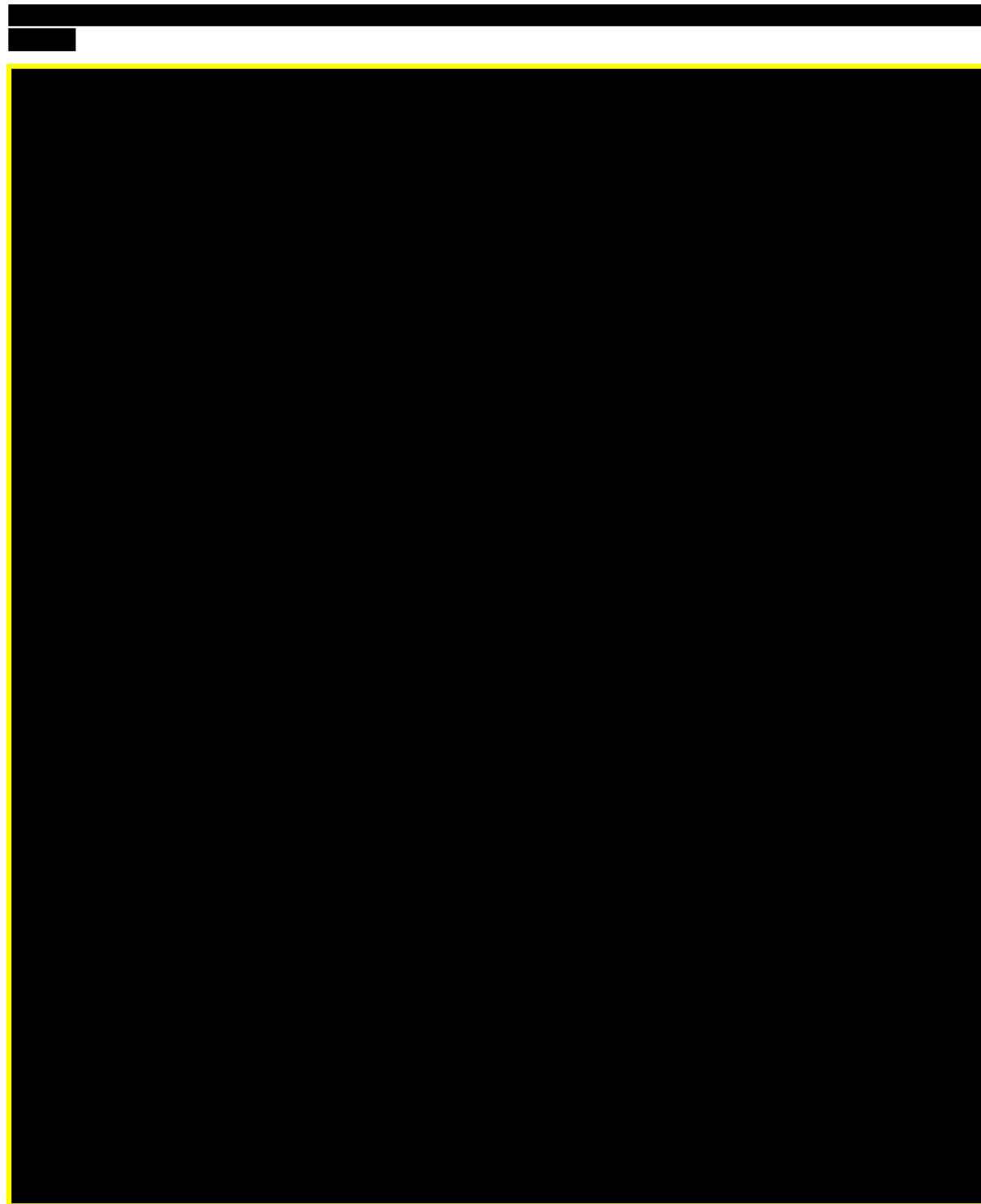
Wybór parametrycznych krzywych przeżycia

Testowano sześć parametrycznych funkcji przeżycia: wykładniczą, Weibulla, log-logistyczną, log-normalną, Gompertza, gamma. Jakość dopasowania oceniono według wizualnej oceny dopasowania i wartości kryteriów AIC, BIC oraz log-likelihood (LL). Tabela 8 przedstawia wartości parametrów tworzących parametryczne krzywe przeżycia oraz wartości parametrów kryteriów służących ocenie dopasowania parametrycznych krzywych przeżycia.

Wizualna ocena dopasowania wskazuje, że w ramieniu Ixa-RD w długim okresie obserwacji przeżycie bez progresji według krzywych Gompertza oraz gamma jest znacząco wyższe od pozostałych parametrycznych krzywych przeżycia (Wykres 3). W przypadku ramienia RD różnica pomiędzy krzywymi Gompertza i gamma oraz pozostałymi krzywymi parametrycznymi nie jest tak znacząca. Wobec powyższego krzywe Gompertza i gamma odrzucono jako krzywe faworyzujące terapię Ixa-RD. Kryterium AIC wskazuje na krzywą log-normalną jako najlepiej dopasowaną parametryczną krzywą przeżycia, natomiast w przypadku kryterium BIC najbardziej odpowiednim dopasowaniem cechuje się krzywa eksponencjalna (Tabela 8). Analiza wartości LL wskazuje, że spośród krzywych wskazanych przez kryteria AIC i BIC nieznacznie lepszym dopasowaniem charakteryzuje się krzywa log-normalna (większe wartości $ll(\text{null})$ i $ll(\text{model})$). Wobec powyższego w analizie przyjęto krzywą log-normalną przeżycia bez progresji. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem wszystkich innych parametrycznych krzywych przeżycia.

Tabela 8. Przeżycie bez progresji, analiza nieskorygowana o czynniki ryzyka: wartości współczynników parametrycznych krzywych przeżycia; kryteria AIC, BIC i LL.

Parametryczna funkcja przeżycia	Lambda	Gamma	Sigma	Kappa	Zastosowanie Ixa-RD	N	ll (null)	ll(model)	df	AIC	BIC
Eksponencjalna	-2,6739				-1,0504	58	-99,747	-96,578	2	197,156	201,277
Weibulla	2,6682	1,0171			1,0366	58	-99,736	-96,574	3	199,147	205,329
Gompertza	-2,4551	-0,0399			-1,0078	58	-99,070	-96,197	3	198,394	204,575
Log-logistyczna	9,9552	1,2139			1,0037	58	-98,885	-96,269	3	198,539	204,720
Log-normalna	2,3141		1,4135		0,9927	58	-98,099	-95,526	3	197,052	203,234
Gamma	1,8608		1,5876	-0,9250	0,9290	58	-97,435	-95,258	4	198,516	206,758





1.4.3.2. Czynniki ryzyka potencjalnie wpływające na długość czasu na leczeniu (ToT)

Przeprowadzona została eksploracyjna analiza czynnikowa, której celem była identyfikacja tych czynników ryzyka, które wpływały na czas na leczeniu (ToT). Ocenę istotności statystycznej wpływu czynnika ryzyka na czas na leczeniu przeprowadzono testem log-rank. Testy wykazały, że jedynymi czynnikami wpływającymi w sposób istotny statystycznie na długość czasu na leczeniu były:

- Przeprowadzenie przeszczepienia ASCT: tak vs nie ($p = 0,02$);
- Rasa azjatycka: tak vs nie ($p \approx 0,00$).

Szczegółowe wyniki eksploracyjnej analizy czynnikowej przedstawia Tabela 9.

W trzecim etapie, aby określić finalne wzory równań parametrycznych krzywych przeżycia, pozostałe czynniki ryzyka utworzyły równanie modelu regresji; po wyznaczeniu wartości parametrów modelu regresji z modelu usunięto czynnik ryzyka o najmniejszym wpływie na model regresji (tj. czynnik ryzyka, dla którego wartość *p-value* była największa). Proces ten powtarzano aż do uzyskania modelu regresji, w którym wartości *p-value* współczynników były mniejsze niż 0,05.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

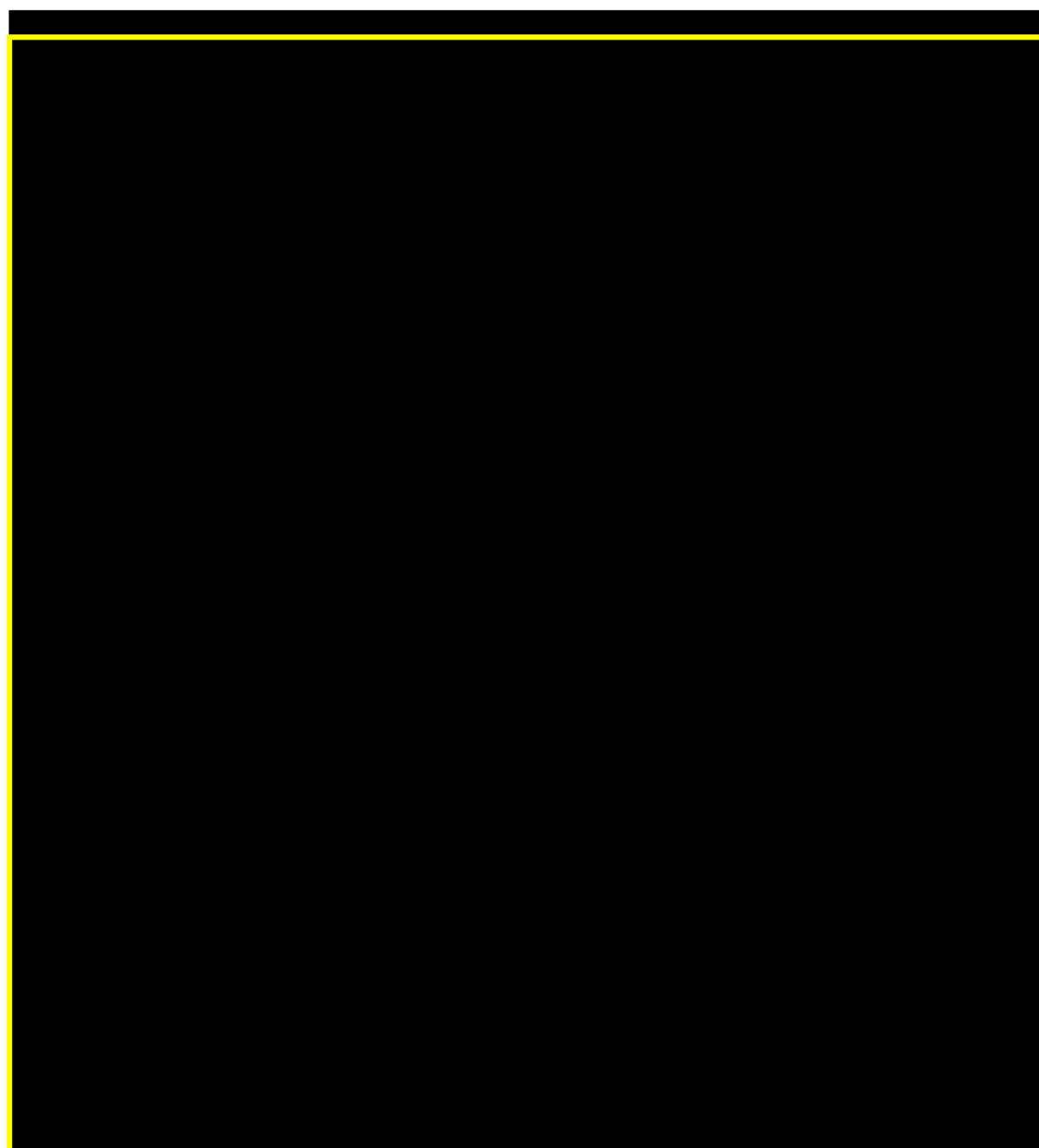
[REDACTED]

Wybór parametrycznych krzywych czasu na leczeniu

Testowano sześć parametrycznych funkcji przeżycia: wykładniczą, Weibulla, log-logistyczną, log-normalną, Gomperta, gamma. Jakość dopasowania oceniono według wizualnej oceny dopasowania i wartości kryteriów AIC, BIC oraz *log-likelihood* (LL). Tabela 10 przedstawia wartości parametrów tworzących parametryczne krzywe przeżycia oraz wartości parametrów kryteriów służących ocenie dopasowania parametrycznych krzywych przeżycia. Wartości kryteriów AIC i BIC wskazują, że najlepiej dopasowana jest krzywa eksponencjalna. Wartości LL dla krzywej eksponencjalnej nie odbiegają znacząco od wartości LL dla innych krzywych. Analiza wizualna dopasowania wskazuje, że przebieg krzywej eksponencjalnej jest wiarygodny.

Tabela 10. Czas na leczeniu, analiza skorygowana o czynniki ryzyka: wartości współczynników parametrycznych krzywych przeżycia; kryteria AIC, BIC i LL.

Parametryczna funkcja przeżycia	Lambda	Gamma	Sigma	Kappa	Zastosowanie Ixa-RD	N	ll (null)	ll(model)	df	AIC	BIC
Eksponencjalna	-4,0907				-0,9565	58	-154,936	-149,950	3	305,899	312,081
Weibulla	4,0995	0,9675			0,9795	58	-154,750	-149,930	4	307,860	316,102
Gompertza	-3,9442	-0,0058			-0,9247	58	-154,399	-149,760	4	307,520	315,762
Log-logistyczna	39,5868	1,2033			1,0006	58	-154,401	-149,478	4	306,956	315,198
Log-normalna	3,7683		1,5802		0,9305	58	-154,568	-150,599	4	309,197	317,439
Gamma	3,9986		1,1865	0,6949	0,9888	58	-154,444	-149,778	5	309,557	319,859



1.4.3.4. Czas na leczeniu (ToT): analiza przeżycia nieskorygowana o czynniki ryzyka

Testowanie założenia o proporcjonalności hazardów

Ocena proporcjonalności hazardu jest przeprowadzana niezależnie od skorygowania krzywych przeżycia. Dla krzywych czasu na leczeniu ocena proporcjonalności została przedstawiona w rozdziale 1.4.3.2 (str. 29).

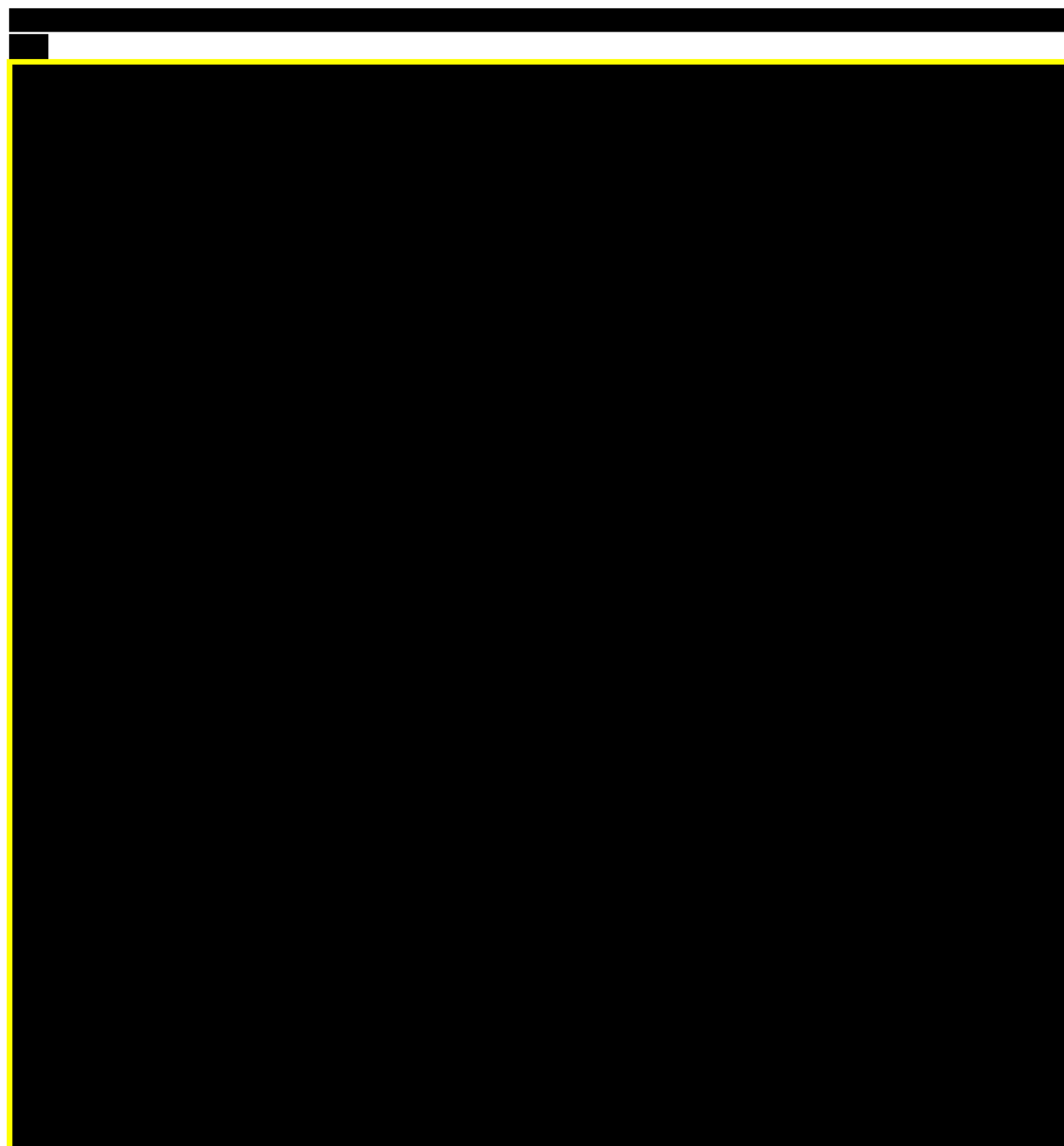
Wybór parametrycznych krzywych czasu na leczeniu

Testowano sześć parametrycznych funkcji przeżycia: wykładniczą, Weibulla, log-logistyczną, log-normalną, Gompertza, gamma. Jakość dopasowania oceniono według wizualnej oceny dopasowania i wartości kryteriów AIC, BIC oraz log-likelihood (LL). Tabela 11 przedstawia wartości parametrów tworzących parametryczne krzywe czasu na leczeniu oraz wartości parametrów kryteriów służących ocenie dopasowania krzywych parametrycznych.

Analogicznie jak miało to miejsce w analizie przeżycia skorygowanego o czynniki ryzyka, wartości kryteriów AIC i BIC wskazują, że najlepiej dopasowana jest krzywa eksponencjalna. Wartości LL dla krzywej eksponencjalnej nie odbiegają znacząco od wartości LL dla innych krzywych. Analiza wizualna dopasowania wskazuje, że przebieg krzywej eksponencjalnej jest wiarygodny.

Tabela 11. Czas na leczeniu, analiza nieskorygowana o czynniki ryzyka: wartości współczynników parametrycznych krzywych przeżycia; kryteria AIC, BIC i LL.

Parametryczna funkcja przeżycia	Lambda	Gamma	Sigma	Kappa	Zastosowanie Ixa-RD	N	ll (null)	ll(model)	df	AIC	BIC
Eksponencjalna	-4,0872				-0,9458	58	-154,936	-151,899	2	307,797	311,918
Weibulla	4,1025	0,9371			0,9950	58	-154,750	-151,823	3	309,646	315,827
Gompertza	-3,8948	-0,0075			-0,9157	58	-154,399	-151,580	3	309,160	315,341
Log-logistyczna	39,6025	1,1403			1,0362	58	-154,568	-152,793	3	311,586	317,768
Log-normalna	3,7789		1,6647		0,9291	58	-154,401	-151,652	3	309,304	315,485
Gamma	4,0376		1,1693	0,8076	1,0075	58	-154,444	-151,768	4	311,536	319,778



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

[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]				[redacted]				[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				[redacted]				
[redacted]				[redacted]				
[redacted]				[redacted]				
[redacted]				[redacted]				
[redacted]				[redacted]				
[redacted]				[redacted]				
[redacted]				[redacted]				
[redacted]				[redacted]				
[redacted]				[redacted]				

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

1.4.4.3. Krzywe przeżycia całkowitego (OS): analiza przeżycia skorygowana o czynniki ryzyka

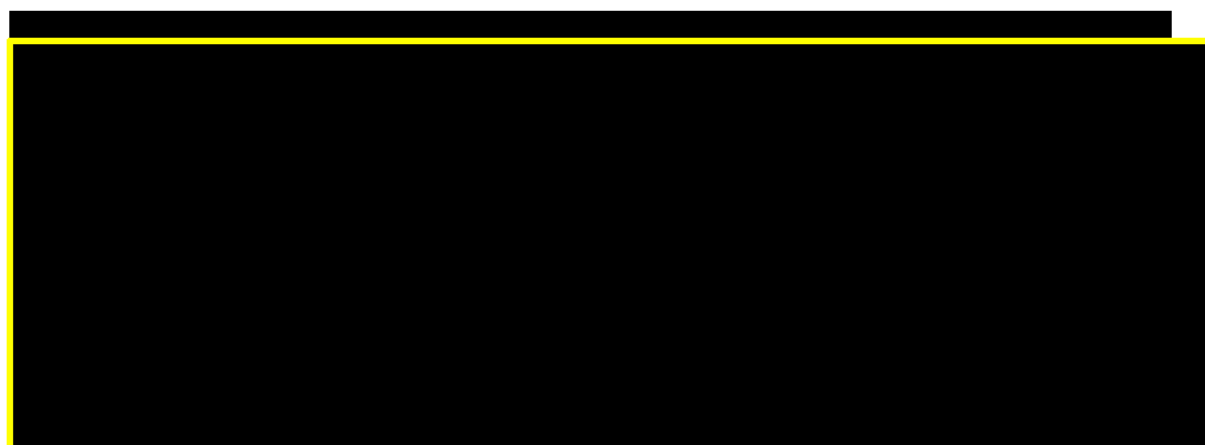
Analogicznie, jak opisano to w zakresie przeżycia bez progresji, celem skorygowanej analizy przeżycia całkowitego było wyznaczenie krzywych przeżycia całkowitego skorygowanych w sposób zapewniający brak nierównomiernego wpływu czynników ryzyka na przeżycie bez progresji. Etapy przeprowadzenia analizy skorygowanej przeżycia całkowitego były analogiczne, jak to miało miejsce w przypadku przeżycia bez progresji oraz czasu na leczeniu.

Analiza przeżycia skorygowana o czynniki ryzyka wykazała brak wpływu skorygowania na przeżycie całkowite. Parametry krzywych przeżycia uzyskane zgodnie z opisaną powyżej metodyką były identyczne, jak w przypadku analizy przeżycia nieskorygowanej (zobacz Tabela 13, str. 37).

1.4.4.4. Krzywe przeżycia bez progresji (PFS): analiza przeżycia nieskorygowana o czynniki ryzyka

Testowanie założenia o proporcjonalności hazardów

Analiza wizualna funkcji log-log oraz wykresu residuów Schoenfelda wskazuje, że krzywe Kaplana-Meiera dla OS nie przecinają się (Wykres 9, str. 36). Analiza statystyczna wskazała, że nie istnieją podstawy do odrzucenia hipotezy o proporcjonalności hazardu: $p = 0,81$ dla funkcji log-log; przebieg funkcji log-log wskazuje na ich względnie równoległy przebieg, natomiast na wykresie reszt Schoenfelda wartości residuów nie odbiegają znacząco od linii poziomej zerowej.



Wybór parametrycznych krzywych przeżycia całkowitego

Testowano sześć parametrycznych funkcji przeżycia: wykładniczą, Weibulla, log-logistyczną, log-normalną, Gomperta, gamma. Jakość dopasowania oceniono według wizualnej oceny dopasowania i wartości kryteriów AIC,

BIC oraz log-likelihood (LL). Tabela 13 przedstawia wartości parametrów tworzących parametryczne krzywe przeżycia całkowitego oraz wartości parametrów kryteriów służących ocenie dopasowania parametrycznych krzywych przeżycia.

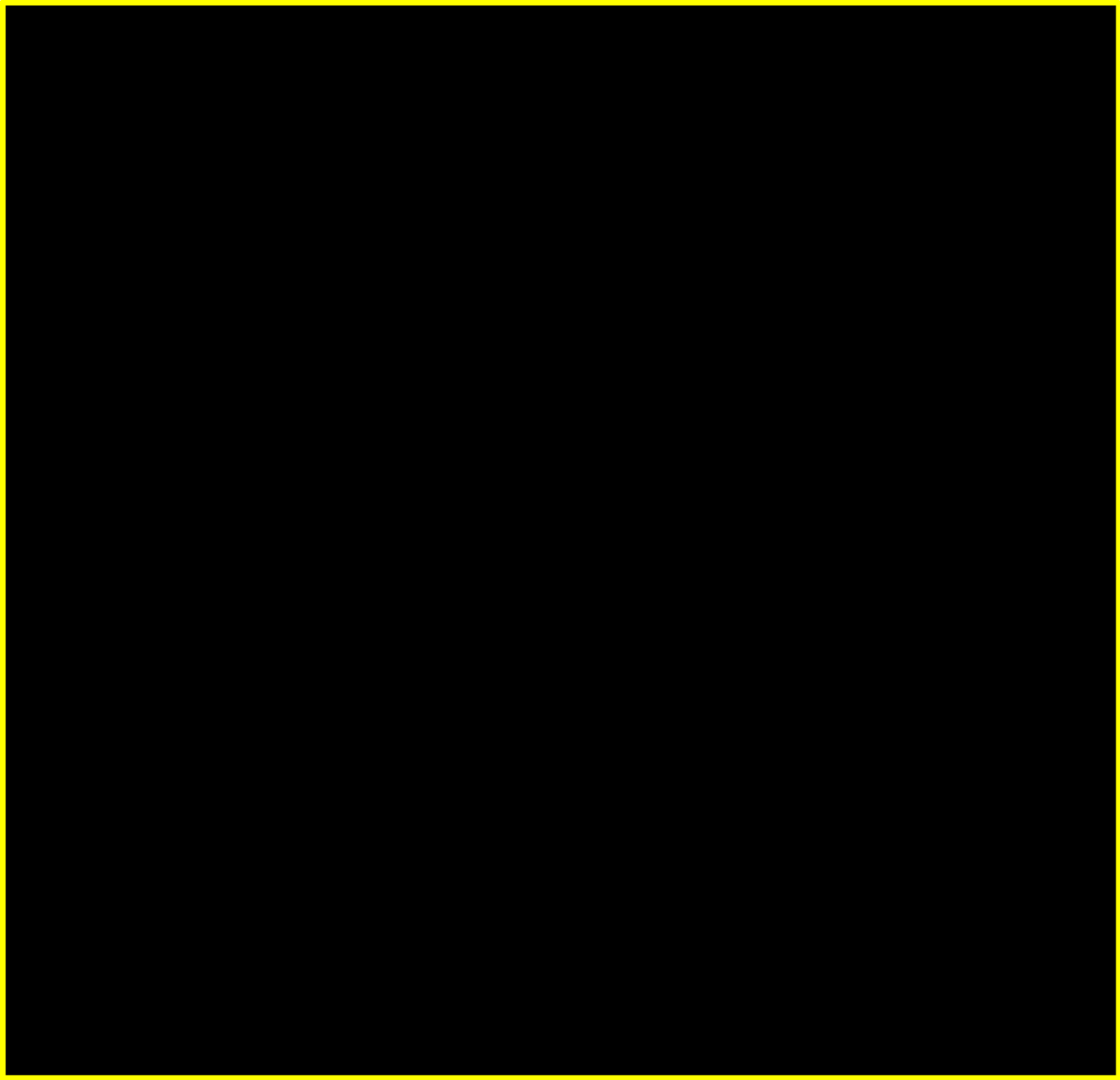
Wizualna ocena dopasowania wskazuje, że w ramieniu RD krzywa gamma odbiega znacząco od krzywej Kaplan-Meiera. Pozostałe krzywe parametryczne cechują się dobrym dopasowaniem do krzywych Kaplan-Meiera. W horyzoncie czasowym znacznie wykraczającym poza okres obserwacji z badania klinicznego długoterminowe przeżycie całkowite różni się w zależności od wyboru krzywej parametrycznej. Kryteria AIC i BIC wskazują na krzywą eksponencjalną jako najlepiej dopasowaną parametryczną krzywą przeżycia (Tabela 13). Analiza wartości LL wskazuje, że spośród krzywych wskazanych przez kryteria AIC i BIC nieznacznie lepszym dopasowaniem charakteryzuje się krzywa log-normalna (większe wartości $ll(\text{null})$ i $ll(\text{model})$).

Wobec powyższego w analizie przyjęto krzywą eksponencjalną przeżycia całkowitego. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem wszystkich innych parametrycznych krzywych przeżycia całkowitego.

Tabela 13. Przeżycie całkowite, analiza nieskorygowana o czynniki ryzyka: wartości współczynników parametrycznych krzywych przeżycia; kryteria AIC, BIC i LL.

Parametryczna funkcja przeżycia	Lambda	Gamma	Sigma	Kappa	Zastosowanie Ixa-RD	N	ll (null)	ll(model)	df	AIC	BIC
Eksponencjalna	-4,0413				-0,8586	58	-48,736	-47,947	2	99,894	104,015
Weibulla	4,2343	0,8804			0,9719	58	-48,644	-47,861	3	101,722	107,904
Gompertza	-3,7888	-0,0362			-0,8592	58	-48,601	-47,811	3	101,623	107,804
Log-logistyczna	54,6615	0,9284			1,0162	58	-48,619	-47,812	3	101,623	107,804
Log normalna	4,2590		2,1324		1,1490	58	48,454	47,528	3	101,055	107,237
Gamma	1,9771		2,9293	-3,3446	1,4364	58	-48,393	-47,218	4	102,435	110,677

[redacted]
[redacted]



[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]							
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.4.6. Zależność pomiędzy przeżyciem bez progresji (PFS) oraz przeżyciem całkowitym (OS)

[REDACTED]

Dostępne są wyniki metaanalizy *Felix 2013*, w ramach której przeanalizowano 153 badania kliniczne (z łączną liczbą 22 696 pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego). Autorzy metaanalizy oszacowali, że na jeden zyskany miesiąc PFS przypada zyskanych 2,45 miesięcy OS [36].

[REDACTED]

Tabela 15. Zależność pomiędzy przeżyciem bez progresji (PFS) oraz przeżyciem całkowitym (OS)

Tabela 2: Zyskanych miesięcy przetrwania (OS) przy zastosowaniu Ixa lub RD przy zastosowaniu Ixa+RD			
	Ixa-RD	RD	Różnica median Ixa-RD vs RD
Liczba zyskanych miesięcy OS przypadających na 1 zyskany miesiąc PFS według metaanalizy <i>Felix 2013</i>			

1.4.7. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania Ixa-RD i RD, badanie TOURMALINE-MM1

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3. lub 4. Uwzględnienie najpoważniejszych zdarzeń niepożądanych pozwoliło oszacować istotny wpływ zdarzeń niepożądanych zarówno na koszty, jak i wyniki zdrowotne (w modelu ujęto obniżenie jakości związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Tabela 16 przedstawia przyjęte w modelu oraz tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4.

Tabela 16. Liczba wystąpień zdarzeń niepożądanych oraz tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4.

Zdarzenie niepożądane	Liczba pacjentów (N) /czas ekspozycji na leczenie / liczba przypadków wystąpienia zdarzenia niepożądanego		Prawdopodobieństwo w przeliczeniu na jeden tydzień terapii ¹	
	Ixa-RD	RD	Ixa-RD	RD
Liczba pacjentów	358	362	-	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Anemia	41	61	0,00232	0,00350
Niewydolność serca	9	7	0,00051	0,00040
Zakrzepica żył głębokich	2	3	0,00011	0,00017
Biegunka	28	8	0,00159	0,00046
Zmęczenie	14	9	0,00079	0,00052
Choroby górnych dróg oddechowych	3	3	0,00017	0,00017
Choroba niedokrwienna serca	2	3	0,00011	0,00017
Nudności	6	0	0,00034	0,00001
Neutropenia	155	124	0,00876	0,00711
Neuropatia obwodowa	1	3	0,00006	0,00017
Zapalenie płuc	36	39	0,00204	0,00224
Zator tętnicy płucnej	8	8	0,00045	0,00046
Wysypka	20	5	0,00113	0,00029
Neutropenia	6	17	0,00034	0,00098
Małopłytkowość	76	22	0,00430	0,00126
Wymioty	4	2	0,00023	0,00012
Nowotwór wtórny	1	2	0,00006	0,00012

¹ 1 - EXP(- { (Liczba wystąpień zdarzenia niepożądanego) / (pacjento-lata ekspozycji na leczenie) } / (liczba tygodni w roku)).

W modelu bezpośrednio w obliczeniach uwzględnione zostały prawdopodobieństwa tygodniowe wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Po zakończeniu leczenia schematami Ixa-RD albo RD możliwe jest zastosowanie innych schematów leczenia. W analizie ekonomicznej uwzględniono schematy terapeutyczne inne niż Ixa-RD oraz RD, szacując koszty stosowania – w tym również koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – tych schematów po zakończeniu leczenia Ixa-RD oraz RD. W związku z dużą liczbą danych prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych schematów leczenia innych niż Ixa-RD i RD przedstawiono w załączniku (zobacz rozdział 2.2, str. 97).

1.4.8. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

W modelu uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne:

- koszty substancji czynnych w ramieniu interwencji i ramieniu komparatora;
- koszty podania leków;
- koszty hospitalizacji związanych z chorobą;
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty związane z progresją choroby;
- koszty opieki paliatywnej.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe dane dotyczące kosztów jednostkowych przyjętych w modelu.

1.4.8.1. Koszt jednostkowy produktu leczniczego Ninlaro® (wnioskowana technologia medyczna)

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o warunkach refundacji produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib).

Tabela 17. Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Ninlaro®

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	Ninlaro®
Nazwa międzynarodowa ¹	iksazomib
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	Kapsułki twarde, 4 mg; 3 mg; 2,3 mg
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	Opakowanie jednostkowe zawiera 3 kapsułki twarde
Prezentacje ¹ (skład jakościowy i ilościowy)	prezentacja 4 mg: każda kapsułka zawiera 4 mg iksazomibu (w postaci 5,7 mg cytrynianu iksazomibu); prezentacja 3 mg: każda kapsułka zawiera 3 mg iksazomibu (w postaci 4,3 mg cytrynianu iksazomibu); prezentacja 2,3 mg: każda kapsułka zawiera 2,3 mg iksazomibu (w postaci 3,3 mg cytrynianu iksazomibu)
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe ²	Nie zdefiniowane przez WHO
Cena zbytu netto ¹	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	[REDACTED]
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%)	[REDACTED]
Czy lek stanowi podstawę limitu? ¹	Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Ninlaro®. ³
Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną) ¹	Nie dotyczy. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Ninlaro® w ramach programu lekowego.
Wysokość limitu finansowania ¹	[REDACTED]
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Ninlaro® w ramach programu lekowego.
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	0 zł
Kwota refundacji NFZ	[REDACTED]

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
---	--------------------------

Instrument dzielenia ryzyka¹

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ninlaro®. Dotyczy części RSS stanowiącej o maksymalnej cenie dla świadczeniodawcy.

² W bazie WHO nie podano DDD dla iksazomibu (stan na dzień 25.06.2018) [13].

³ Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Ninlaro® przedstawiono w dalszej części rozdziału.

Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Ninlaro®

Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji [2] do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania przy tych samych wskazaniach refundacyjnych oraz podobnej skuteczności. Wnioskuję się o wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Ninlaro® w ramach programu lekowego.

Obecnie w ramach wykazu leków refundowanych w zakresie programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD10 C90.0)” refundowane są cztery leki: daratumumab karfilzomib, lenalidomid oraz pomalidomid [5, 6]. Każdy z leków refundowanych w wymienionym programie lekowym samodzielnie tworzy grupę limitową; zostały stworzone zatem następujące grupy limitowe: 1187.0, Daratumumab; 1189.0, Karfilzomib; 1120.0, Lenalidomid; 1182.0, Pomalidomid.

W ramach analizy klinicznej dołączonej do wniosku o refundację iksazomibu przeprowadzono porównanie z lenalidomidem; analiza kliniczna dostarczyła dowodów naukowych w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa dla porównania iksazomib vs lenalidomid. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Zatem jedynie w odniesieniu do lenalidomidu możliwe jest odwołanie się do zapisów Ustawy o refundacji w zakresie tworzenia wspólnej albo odrębnej grupy limitowej w świetle skuteczności, bezpieczeństwa oraz mechanizmów działania. Hipotetyczną sytuacją włączenia produktu leczniczego Ninlaro® do istniejącej grupy limitowej w ramach programów lekowych byłoby włączenie produktu leczniczego Ninlaro® do grupy limitowej „1120.0, Lenalidomid”. Iksazomib oraz lenalidomid cechują się odmiennymi mechanizmami działania [12,97, 98]. W ramach analizy klinicznej wykazano istotną statystycznie przewagę w skuteczności (w przeżyciu bez progresji) iksazomibu stosowanego w schemacie iksazomib + lenalidomid + deksametazon (Ixa-RD) nad stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (RD) [10]. Wobec niespełnienia kryterium podobnej skuteczności nie zachodzą warunki wymagane w art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji, co wskazuje na zasadność utworzenia odrębnej grupy limitowej.

Zgodnie art. 15 ust. 3 Ustawy o refundacji po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;
- 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków;
- 3) odrębnej grupy limitowej dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jeżeli zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

W zakresie utworzenia wspólnej grupy limitowej, zapisy art. 15 ust 3. pkt 2 nie znajdują zastosowania, gdyż stosowanie iksazomibu w skojarzeniu iksazomib + lenalidomid + deksametazon (Ixa-RD) wykazuje przewagę w uzyskiwanych efektach zdrowotnych nad stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (RD) [10].

W świetle zapisów Ustawy o refundacji należy stwierdzić, że zasadne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Ninlaro®.

1.4.8.2. Koszty jednostkowe leków aktualnie refundowanych i stosowanych w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [5] lenalidomid w leczeniu RRMM jest refundowany w ramach programu lekowego *B.54 Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)* i jest wydawany pacjentom bezpłatnie. Deksametazon natomiast znajduje się na liście *A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym* i jest dostępny z ryczałtową odpłatnością pacjenta. Ponieważ deksametazon jest stosowany zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora, a pacjent ponosi stosunkowo niewielkie koszty związane ze stosowaniem deksametazonu, koszty pacjenta zostały uwzględnione tylko w analizie wrażliwości (patrz rozdział 1.7.3).

Tabela 18 przedstawia koszty refundacji lenalidomidu i deksametazonu wykorzystywanych w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim. Tabela przedstawia również koszty jednostkowych innych leków, aktualnie refundowanych, uwzględnionych w schematach leczenia stosowanych po zakończeniu leczenia w ramach schematów Ixa-RD lub RD. Tabela 18 przedstawia koszty jednostkowe w przeliczeniu na 1 mg substancji; obliczenia przeprowadzono w oparciu o ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz dane NFZ w formie komunikatów o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań za okres od 04.2018 do 03.2019 r. (szczegółowe dane zawiera załącznik 2.8, str. 120).

Tabela 18. Koszt jednostkowe leków aktualnie refundowanych i stosowanych w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego

Substancja czynna	Kwota refundacji za 1 mg wg Obwieszczenia MZ	Kwota refundacji za 1 mg wg komunikatów DGL (perspektywa NFZ)	Odpłatność pacjenta za 1 mg wg Obwieszczenia MZ	Koszt 1 mg (perspektywa NFZ+pacjent)
lenalidomid (PL)	43,519 zł	38,072 zł	0,000 zł	0,000 zł
bortezomib (CHEM)	297,067 zł	101,072 zł	0,000 zł	0,000 zł
cyklofosfamid iv (CHEM)	0,058 zł	0,056 zł	0,000 zł	0,000 zł
cyklofosfamid po (CHEM)	0,030 zł	0,029 zł	0,000 zł	0,000 zł
cyklofosfamid po (APT)	0,035 zł	0,035 zł	0,000 zł	0,000 zł
deksametazon (APT)	0,648 zł	0,650 zł	0,217 zł	0,866 zł
doksorubicyna (CHEM)	0,695 zł	0,622 zł	0,000 zł	0,000 zł
doksorubicyna pegylowana (CHEM)	76,800 zł	33,271 zł	0,000 zł	0,000 zł
bendamustyna (CHEM)	3,357 zł	1,243 zł	0,000 zł	0,000 zł
melfalan (CHEM)	6,133 zł	5,890 zł	0,000 zł	0,000 zł
melfalan (APTEK)	6,536 zł	6,536 zł	0,000 zł	6,536 zł
prednizon (APT)	0,059 zł	0,046 zł	0,022 zł	0,068 zł
talidomid* (NFZ)	0,056 zł	0,086 zł	0,032 zł	0,138 zł

Skróty: PL – Program lekowy; CHEM – leki z katalogu substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii; APT – leki dostępne w aptece na receptę.

* Zgodnie z katalogiem świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia [73].

1.4.8.3. Koszty jednostkowe podania leków

Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych oraz chemioterapii przyjęto zgodnie z wyceną świadczeń w zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie realizacji świadczeń w zakresie programów terapeutycznych i chemioterapii [65, 68]. Tabela 19 przedstawia koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

Tabela 19. Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych oraz chemioterapii

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena świadczenia [PLN]	Źródło danych
Podanie leków w ramach programów lekowych			
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72 zł	NFZ 75/2018/1k [64]
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	486,72 zł	NFZ 75/2018/1k [64]
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16 zł	NFZ 75/2018/1k [64]
Podanie leków w ramach chemioterapii			
hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	5.08.05.0000170	Doby 1.-3.: 668,4288 zł Doba 4. i kolejne: 612,7264 zł	NFZ 81/2019/1 [68]
hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	5.08.05.0000171	Doby 1.-3.: 557,024 zł Doba 4. i kolejne: 501,3216 zł	NFZ 81/2019/1 [68]
porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	5.08.05.0000172	167,1072 zł	NFZ 81/2019/1 [68]
porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	5.08.05.0000173	111,4048 zł	NFZ 81/2019/1 [68]
hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	5.08.05.0000175	389,9168 zł	NFZ 81/2019/1 [68]
hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach	5.08.05.0000176	167,1072 zł	NFZ 81/2019/1 [68]

1.4.8.4. Koszty jednostkowe schematów leczenia; perspektywa NFZ

Tabela 20 przedstawia koszty jednostkowe schematów leczenia uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej. Schemat Ixa-RD jest ocenianą interwencją natomiast schemat RD jest komparatorem (technologią alternatywną). Pozostałe schematy leczenia są terapiami stosowanymi po zakończeniu stosowania Ixa-RD albo RD; schematy te zostały zastosowane w populacji włączonej do badania TOURMALINE-MM1 (dane udostępnione wraz z modelem globalnym). Schemat dawkowania oraz intensywność dawki (z uwzględnieniem przerw w leczeniu) poszczególnych substancji przyjęto zgodnie z badaniami klinicznymi. W przypadku wyliczania dawki w oparciu o powierzchnię ciała, przyjęto powierzchnię ciała z charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badania TOURMALINE-MM1 (zobacz Tabela 2, str. 18).

Koszty jednostkowe substancji czynnych przyjęto w oparciu o:

- dane NFZ w formie komunikatów o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań (zobacz Tabela 18, str. 43); dane NFZ posłużyły wyznaczeniu kwot refundacji NFZ za opakowania jednostkowe produktów leczniczych refundowanych; w niniejszej analizie przyjęto, że dane NFZ potencjalnie wskazują realne wydatki NFZ na refundację poszczególnych produktów leczniczych (uwzględniają np. aktualnie obowiązujące instrumenty dzielenia ryzyka);
- charakterystyki cenowe z Obwieszczenia Ministra Zdrowia; z Obwieszczeń Ministra Zdrowia zaczerpnięto dopłaty pacjenta (świadczeniobiorcy) za opakowania jednostkowe produktów leczniczych refundowanych w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę.

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

Przyjęto, że w przypadku dostępności leków w ramach refundacji aptecznej, pacjent wykupi receptę w aptece i będzie przyjmował lek samodzielnie. Tabela 20 przedstawia oszacowania z perspektywy NFZ. Oszacowania z perspektywy NFZ+pacjent przedstawiono w załączniku (Tabela 65, str. 126).

Tabela 20. Koszty jednostkowe schematów leczenia, perspektywa NFZ.

Leki stosowane w schemacie leczenia	Źródło danych o dawkowaniu	Droga podania	Liczba podań / cykl leczenia	Dni cyklu leczenia, w których podany zostaje lek	Koszt opakowania jednostkowego	Liczba jednostek w opakowaniu	Dawka [mg] w jednostce	Dawka jednorazowa [mg]	Intensywność dawki (z uwzględnieniem przerw w leczeniu)	Liczba jednostek podanych w ramach jednego cyklu leczenia	Koszt leku / cykli terapii [PLN]	Koszt podania [PLN]
Schematy oparte na stosowaniu jednego leku												
Cyklofosfamid												
Cyklofosfamid 600 mg/m ²	Lenhard 1984 [27]	IV	4	1-4	55,79 zł	1	1000	1122,54	100,00%	4,49	250,52 zł	2 618,01 zł ¹
Schematy oparte na stosowaniu dwóch leków												
Bortezomib + Deksametazon												
Bortezomib 1.3mg/m ²	PANORAMA 1 Phase I treatment (San-Miguel 2014) [17]	SC	4	1,4,8,11	353,75 zł	1	3,5	2,43	100,00%	2,78	983,30 zł	1 559,67 zł ¹
Deksametazon 20mg	PANORAMA 1 Phase I treatment (San-Miguel 2014)[17]	Oral	8	1,2,4,5,8,9,11,12	259,82	20	20	20,00	100,00%	8,00	103,93 zł	
Doxorubicin + Bortezomib												
Pegylowana liposomalna doxorubicyna 30mg/m ²	OPTIMUM (Orłowski 2007) [25]	IV	1	4	665,42 zł	1	20	56,13	99,43%	2,79	1 856,81 zł	1 559,67 zł ¹
Bortezomib 1.3mg/m ²	OPTIMUM (Orłowski 2007) [25]	SC	4	1, 4, 8, 11	353,75 zł	1	3,5	2,43	98,46%	2,74	968,17 zł	
Lenalidomid + Deksametazon												
Lenalidomid 25mg	TOURMALINE-MM1. Clinical study protocol p44	Oral	21	1-21	19 987,89 zł	21	25	25,00	94,90%	19,93	18 968,51 zł	108,16 zł ²

Leki stosowane w schemacie leczenia	Źródło danych o dawkowaniu	Droga podania	Liczba podań / cykl leczenia	Dni cyklu leczenia, w których podany zostaje lek	Koszt opakowania jednostkowego	Liczba jednostek w opakowaniu	Dawka [mg] w jednostce	Dawka jednorazowa [mg]	Intensywność dawki (z uwzględnieniem przerw w leczeniu)	Liczba jednostek podanych w ramach jednego cyklu leczenia	Koszt leku / cykli terapii [PLN]	Koszt podania [PLN]
Bendamustyna + prednizon												
Deksametazon 40mg	TOURMALINE-MM1. Clinical study protocol p45	Oral	4	1, 8, 15, 22	259,82 zł	20	20	40,00	94,90%	7,59	98,63 zł	
Bendamustyna 100 mg/m2	Michael 2010 and Knop 2005 [23, 29]	IV	2	1-2	621,57 zł	5	100	187,09	80,00%	2,99	372,13 zł	1 336,86 zł ¹
Prednizon 100 mg/d	Michael 2010 and Knop 2005 [23, 29]	Oral	5	1-5	23,13	100	5	100,00	149,67%	149,67	34,61 zł	
Melfalan+ prednizon												
Melfalan 25 mg/m2	Petrucci 1989 [30]	IV	1	1	294,51 zł	1	50	46,77	100,00%	0,94	275,50 zł	389,92 zł ¹
Prednizon 60 mg/m2	Petrucci 1989, Knauf 2015 [30, 31]	Oral	7	1-7	23,13	100	5	140,32	100,00%	196,44	45,43 zł	
Talidomid + deksametazon												
Talidomid 200mg	Rajkumar 2006 [26]	Oral	28	1-28	0,08 zł	1	1	200,00	100,00%	5600,00	449,90 zł	111,40 zł ³
Deksametazon 40mg	Rajkumar 2006 [26]	Oral	12	1-4, 9-12, 17-20	259,82 zł	20	20	40,00	100,00%	24,00	311,79 zł	
Schematy oparte na stosowaniu trzech leków												
Ixa-RD (ikszamib + lenalidomid + deksametazon)												
Iksamib 4mg	TOURMALINE-MM1	Oral	3	1, 8, 15		3	4	4,00				108,16 zł ²
Lenalidomid 25mg	TOURMALINE-MM1	Oral	21	1-21	19 987,89 zł	21	25	25,00				

Leki stosowane w schemacie leczenia	Źródło danych o dawkowaniu	Droga podania	Liczba podań / cykl leczenia	Dni cyklu leczenia, w których podany zostaje lek	Koszt opakowania jednostkowego	Liczba jednostek w opakowaniu	Dawka [mg] w jednostce	Dawka jednorazowa [mg]	Intensywność dawki (z uwzględnieniem przerw w leczeniu)	Liczba jednostek podanych w ramach jednego cyklu leczenia	Koszt leku / cykli terapii [PLN]	Koszt podania [PLN]
TOURMALINE-MM1												
Deksametazon 40mg		Oral	4	1, 8, 15, 22	259,82 zł	20	20	40,00				

¹ Przyjęto, że podanie leku ma miejsce w ramach świadczenia „hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie” (zobacz Tabela 19, str. 44). Długość hospitalizacji równa jest liczbie dni podań leków o drodze podania sc lub iv.

² Przyjęto, że podanie leku ma miejsce w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (zobacz Tabela 19, str. 44). Leki przyjmowane doustnie wydawane są pacjentowi raz na cykl leczenia.

³ Przyjęto, że podanie leku ma miejsce w ramach świadczenia „porada ambulatoryjna związana z chemioterapią” (zobacz Tabela 19, str. 44). Leki przyjmowane doustnie wydawane są pacjentowi raz na cykl leczenia.

Koszty jednostkowe podania leków w ramach programu lekowego leczenia lenalidomidem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego oraz chemioterapii przyjęto zgodnie z wyceną świadczeń w zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie realizacji świadczeń w zakresie programów lekowych i chemioterapii [66, 67, 69] (zobacz Tabela 22).

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 22. Koszt jednostkowe diagnostyki i monitorowania związane ze stosowaniem leczenia w ramach programów lekowych oraz chemioterapii

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena świadczenia	Źródło danych / komentarz
Diagnostyka i monitorowanie związane ze stosowaniem leków w ramach programu lekowego leczenia lenalidomidem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego			
Diagnostyka w programie Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego - według aktualnie obowiązującego Zarządzenia Prezesa NFZ	5.08.08.0000061	726,00 zł	NFZ 75/2018/11 [66] / wartość punktowa dotyczy ryczałtu rocznego; świadczenie rozliczane proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie: - rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1).
Diagnostyka i monitorowanie związane ze stosowaniem leków w ramach chemioterapii			
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	270,40 zł	NFZ 56/2018/1j [69] / świadczenie możliwe do rozliczenia nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. Przyjęto, że świadczenie rozliczane jest raz w miesiącu.
Diagnostyka i monitorowanie związane ze stosowaniem leków w ramach programu lekowego leczenia lenalidomidem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego			
Diagnostyka w programie Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)	-	Ryczałt roczny: 726,00 zł	W związku z bardzo zbliżonym wykazem badań przyjęto koszt z programu lekowego leczenia lenalidomidem [6, 7, 66]. / Świadczenie rozliczane proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie: - rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty [REDACTED]

Przyjęty w analizie ekonomicznej koszt jednorazowy został uwzględniony w pierwszym cyklu leczenia w modelu. Kalkulacja taka jest uproszczeniem niewpływającym w jakikolwiek negatywny sposób na wiarygodność oszacowań kosztów. Koszt diagnostyki oraz monitorowania mógłby zostać w modelu uwzględniony jako ryczałt roczny, bez rozróżniania na koszt jednorazowo naliczony w pierwszym cyklu leczenia i koszty w dalszych cyklach modelu. Podejście takie wymagałoby jednak aby koszt jednorazowy został wiarygodnie w kalkulowany w ryczałt roczny w warunkach rozliczania świadczeń, tj. gdy u danego pacjenta rozliczony zostaje koszt proporcjonalny do okresu

leczenia w danym roku. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1.4.8.6. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanych z chorobą

W modelu uwzględnione zostały dane z badania klinicznego TOURMALINE-MM1 dotyczące częstości hospitalizacji związanych z przebiegiem szpiczaka mnogiego. Dane zostały udostępnione wraz z modelem globalnym. Hospitalizacje zostały podzielone na cztery kategorie:

- Pobyt na oddziale intensywnej terapii (oryginalna nazwa kategorii: *ICU admissions*).
- Pobyt w hospicjum (oryginalna nazwa kategorii: *Hospice admission*).
- Pobyt na oddziale opieki paliatywnej (oryginalna nazwa kategorii: *Palliative care unit admission*).
- Leczenie szpitalne inne niż wymienione powyżej (oryginalna nazwa kategorii: *Acute care unit admission*).

Tabela 23 przedstawia częstotliwość hospitalizacji związanych z chorobą w oparciu o dane z badania TOURMALINE-MM1.

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

W celu odwzorowania polskich realiów leczenia przyjęto następujące założenia dotyczące kosztów jednostkowych w poszczególnych kategoriach hospitalizacji:

- Pobyt na oddziale intensywnej terapii: leczenie odbywa się w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Opieki (OAiT) dla dorosłych.
- Leczenie szpitalne (inne niż wymienione powyżej): przyjęto, że leczenie chorych ze szpiczakiem mnogim odbywa się w ramach grup JGP S02, S03 i S04.
- Pobyt w hospicjum oraz pobyt na oddziale opieki paliatywnej innym niż hospicjum: leczenie odbywa się w ramach hospicjum stacjonarnego na oddziale medycyny paliatywnej. Zgodnie z katalogiem świadczeń opieki paliatywnej i hospicyjnej [78]; świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej i hospicjum stacjonarnym posiadają wspólną wycenę, wobec czego nie rozróżniano kategorii wyszczególnionych w modelu jako pobyt w hospicjum i pobyt na oddziale opieki paliatywnej innym niż hospicjum.

W ramach leczenia w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Opieki (OAiT) wycena świadczenia zależy od oceny według skali TISS-28. Zgodnie z opisem skali TISS-28 pacjentowi przypisywana jest liczba punktów odpowiadających poszczególnym czynnościom związanym z leczeniem pacjenta, następnie suma liczby punktów decyduje o rozliczeniu danego produktu rozliczeniowego [76, 77]. Leczenie pacjenta może przebiegać zatem w sposób bardzo zindywidualizowany – zależny od pojedynczych czynności, co przy braku danych o przeciętnym lub najczęstszym leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego w ramach OAiT, sprawia trudność z oszacowaniem średniego kosztu jednostkowego. Wobec powyższego w niniejszej analizie przyjęto koszt jednostkowy leczenia pacjenta przebywającego w OAiT na poziomie najniższej wycenionej produktu rozliczeniowego z katalogu produktów do rozliczania świadczeń udzielanych w OAiT [77]. Tabela 24 przedstawia przyjęty w analizie ekonomicznej koszt jednostkowy leczenia w ramach OAiT (850,68 zł/osobodzień).

Tabela 24. Koszt jednostkowy leczenia pacjenta przebywającego na OAiT

Nazwa produktu rozliczeniowego ⁰	Kod produktu ⁰	Wartość punktowa za osobodzień ^{0,1}
Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 19 pkt	5.53.01.0005019	850,68

⁰ Na poziomie katalogu produktów do rozliczania świadczeń udzielanych w OAiT [77].

¹ Wycena zgodnie z informatorem o umowach NFZ [79].

Tabela 25 przedstawia koszty jednostkowe grup JGP w ramach lecznictwa szpitalnego. Średni koszt jednostkowy hospitalizacji w ramach grupy JGP oszacowano na 4 471,58 zł.

Tabela 25. Koszty jednostkowe grup JGP w ramach lecznictwa szpitalnego

Grupa JGP	Liczba chorych na szpiczaka mnogiego leczonych w ramach grupy JGP	Średnia wartość hospitalizacji [PLN]
S02 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	732 ⁰	25 198,65 zł ⁰
S03 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	2 922 ¹	4 934,20 zł ¹
S04 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	5 092 ²	1 226,50 zł ²
Średni koszt / hospitalizacja		4 471,58 zł ³

⁰ Zgodnie ze statystykami NFZ dla grupy JGP S02 [80].

¹ Zgodnie ze statystykami NFZ dla grupy JGP S03 [81].

² Zgodnie ze statystykami NFZ dla grupy JGP S04 [82].

³ Obliczenia własne: średnia wartość hospitalizacji ważona liczbą chorych na szpiczaka mnogiego leczonych w ramach grup JGP.

Tabela 26 przedstawia przyjęte w analizie ekonomicznej koszty jednostkowe świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym. Jako jednostkowy koszt średni świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej i hospicjum stacjonarnym przyjęto średnią arytmetyczną ze świadczeń wymienionych w katalogu świadczeń opieki paliatywnej i hospicyjnej [78].

Tabela 26. Koszty jednostkowe świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym

Nazwa produktu rozliczeniowego ⁰	Kod produktu rozliczeniowego ⁰	Waga punktowa produktu rozliczeniowego ⁰	Taryfa ⁰	Cena punktu ¹	Wycena świadczenia
osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	x	6,10	56,19	342,76 zł ²
osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo	5.15.00.0000147	7,95	x	56,19	446,71 zł ²
osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	5.15.00.0000148	9,80	x	56,19	550,66 zł ²
Średni koszt / osobodzień					446,71 zł ³

⁰ Zgodnie z katalogiem świadczeń opieki paliatywnej i hospicyjnej [78].

¹ Informator o umowach, NFZ. CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE, Warszawa. Dane za 2018 r. [79]

² Obliczenia własne. Iloczyn wagi punktowej lub taryfy oraz ceny punktu.

³ Przyjęto średnią arytmetyczną.

Przedstawiony powyżej jednostkowy koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP uwzględnia długość hospitalizacji odpowiadający polskim warunkom leczenia, natomiast koszty jednostkowe leczenia w OAiIT oraz w ramach opieki paliatywnej dotyczą jednego osobodnia. Wobec powyższego należy uwzględnić długość hospitalizacji w ramach OAiIT oraz w ramach hospicjum. W analizie ekonomicznej wykorzystane zostały informacje o liczbie dni leczenia w ramach danej kategorii hospitalizacji, z badania TOURMALINE-MM1, udostępnione wraz z modelem globalnym (zobacz Tabela 27). Dane z badania TOURMALINE-MM1 przedstawiono w sposób zagregowany bez rozróżniania na stosowany schemat leczenia oraz okres przed oraz po progresji choroby.

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

W modelu koszt hospitalizacji związanej z chorobą szacowany jest następująco:

- 1) W każdym cyklu modelu obliczany jest odsetek pacjentów, u których miała miejsce poszczególna hospitalizacja (Tabela 23).
- 2) Dla hospitalizacji: Pobyt na oddziale intensywnej terapii, Pobyt w hospicjum, Pobyt na oddziale opieki paliatywnej innym niż hospicjum; odsetek obliczony zgodnie z pkt 1) przemnożony zostaje przez koszt jednostkowy danej hospitalizacji oraz długość hospitalizacji.
- 3) Dla hospitalizacji: Leczenie szpitalne (inne niż wymienione powyżej); odsetek obliczony zgodnie z pkt 1) przemnożony zostaje przez koszt jednostkowy hospitalizacji.

1.4.8.7. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia związanych z leczeniem (ang. *Treatment related adverse events*, TRAEs), które wystąpiły u pacjentów włączonych do badania TOURMA-LINE-MM1. Dane dotyczące kosztów poszczególnych zdarzeń zaczerpnięto z opublikowanych na stronie Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT aktualnych (lat 2016–2018) analiz ekonomicznych ocenionych przez AOTMiT [46] oraz – w przypadku braku informacji w analizach opublikowanych na stronach BIP AOTMiT – innych publikacji przedstawiających polskie analizy kosztów.

Wykorzystano trzy analizy ekonomiczne odnalezione w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT:

- *INAR 2018* [55]; analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) stosowanego w leczeniu chorych na czerniaka skóry i błon śluzowych; zużycie zasobów oraz koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o opinie ekspertów klinicznych oraz dane NFZ.
- *HealthQuest 2016* [49]; analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Imnovid® (pomalidomid) stosowanego w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego; zużycie zasobów przyjęto w oparciu o opinię eksperta klinicznego, koszty jednostkowe przyjęto z Zarządzeń Prezesa NFZ oraz komunikatów DGL.
- *HTA Consulting 2017* [56]; analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca: koszty leczenia anemii, gorączki neutropenicznej, zapalenia płuc oraz duszności przyjęto na poziomie statystyk JGP za 2016 rok [58]; koszty leczenia hiperglikemii, zmęczenia i osłabienia skorzystano z wyceny świadczeń specjalistycznych według Zarządzeń Prezesa NFZ. Koszty leczenia biegunki, duszności, nudności oraz neutropenii przyjęto na poziomie danych z publikacji Ługowska 2012 [57] (koszty zaktualizowano do stanu odpowiadającego 2017 r.)

W przypadku, gdy koszt jednostkowy danego zdarzenia niepożądanego nie został przedstawiony w powyżej wymienionych publikacjach, przeprowadzono wyszukiwanie w zasobach Internetu poprzez wpisanie do przeglądarki internetowej *Google* nazwy danego zdarzenia niepożądanego (w cudzysłowie, np. „Choroba niedokrwienność serca”) oraz słowa „koszt” (również w cudzysłowie); uwzględniono pierwszą odnaniezoną analizę kosztów opublikowaną nie wcześniej niż przed 2010. Przeszukano maksymalnie 2 pierwsze strony z wynikami (tj. pierwsze 20 wyników wskazanych przez przeglądarkę internetową). W przypadku nieodnalezienia odpowiednich danych wykorzystano dane NFZ dotyczące wybranych świadczeń opieki zdrowotnej związanych z leczeniem zdarzenia niepożądanego.

Tabela 28 przedstawia przyjęte w modelu koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu 3. lub 4. W modelu uwzględniono koszty jednostkowe z najaktualniejszych opracowań.

Tabela 28. Koszt jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu 3. lub 4.

Zdarzenie niepożądane	Koszt [PLN] (perspektywa)	Źródło	Wartość przyjęta w modelu / komentarz
Anemia	416,65 (NFZ, NFZ+pacjent)	HealthQuest 2016 [49]	435,95 (NFZ / NFZ+pacjent)
	2 137,80 (NFZ / NFZ+pacjent)	HTA Consulting 2017 [56]	
	435,95 (NFZ / NFZ+pacjent)	INAR 2018 [55]	
Biegunka	2 948,95 (NFZ / NFZ+pacjent)	HTA Consulting 2017 [56]	3 353,00 (NFZ / NFZ+pacjent)
	3 353,00 (NFZ / NFZ+pacjent)	INAR 2018 [55]	
Choroba niedokrwienna serca	1 455,00 (NFZ)	Śliwczyński 2017 [62] (analiza danych NFZ odnośnie kosztów leczenia chorych z rozpoznaniem I50 (Niewydolność serca zastoinowa; według kodu ICD-10)	1 455,00 (NFZ / NFZ+pacjent)
Choroby górnych dróg oddechowych	525,05 zł (NFZ)	Szkutlecka-Debek 2014a [59] (w publikacji podano koszty dla 9 schorzeń zaliczonych do chorób górnych dróg oddechowych; w niniejszej analizie przyjęto średnią arytmetyczną kosztów 9 rzeczonych 9 schorzeń)	525,05 zł (NFZ)
	3 894,86 zł (NFZ+pacjent)		3 894,86 zł (NFZ+pacjent)
Małopłytkowość	196,87 (NFZ)	HealthQuest 2016 [49]	196,87 (NFZ)
	197,02 (NFZ+pacjent)		197,02 (NFZ+pacjent)
Neuropatia obwodowa	1 998,59 (NFZ)	Statystyki NFZ za 2016 r.; grupa JGP „A31 – Choroby nerwów obwodowych” [58]	1 998,59 (NFZ / NFZ+pacjent)
	632,63 (NFZ)	HealthQuest 2016 [49]	
Neutropenia	647,83 (NFZ+pacjent)		1 236,47 (NFZ / NFZ+pacjent)
	5 950,78 (NFZ / NFZ+pacjent)	HTA Consulting 2017 [56]	
	1 236,47 (NFZ / NFZ+pacjent)	INAR 2018 [55]	
Niewydolność nerek	166,43 (NFZ)	HealthQuest 2016 [49]	166,43 (NFZ)
	166,44 (NFZ+pacjent)		166,44 (NFZ+pacjent)
Niewydolność serca	8 334,39 (wg stanu na 2011 r.: 7 739,49 zł) (NFZ)	Czech 2013 [61] (wartość z 2011 roku przekalkulowana do wartości adekwatnej dla 2017 r. wg wskaźników cen towarów i usług medycznych – zobacz Tabela 58, str. 110.)	8 334,39 (NFZ / NFZ+pacjent)
Nowotwór wtórny	28 476,64 (NFZ)	Dane NFZ [63] (przyjęto przypadający na jednego pacjenta koszt leczenia w ramach programów lekowych w 2017 r.)	28 476,64 (NFZ+pacjent)

Zdarzenie niepożądane	Koszt [PLN] (perspektywa)	Źródło	Wartość przyjęta w modelu / komentarz
Nudności	2 948,95 (NFZ / NFZ+pacjent) 714,33 (NFZ / NFZ+pacjent)	HTA Consulting 2017 [56] INAR 2018 [55]	714,33 (NFZ / NFZ+pacjent)
Wymioty	2 948,95 (NFZ) 714,33 (NFZ / NFZ+pacjent)	Ługowska 2012 [57] (koszt jak dla nudności) INAR 2018 [55]	714,33 (NFZ / NFZ+pacjent)
Wysypka	71,12 (NFZ) 147,39 (NFZ+pacjent)	Szkulcka-Debek 2014b [60] (w publikacji podano zakres kosztów: min-max; w niniejszej analizie przyjęto średnią arytmetyczną z kosztu min i max; w przypadku per- spektywy pacjenta uwzględniono koszty związane z leczeniem w trybie ambulatoryjnym)	49,26 (NFZ / NFZ+pacjent)
Zakrzepica żył głębokich	2 111,28 (NFZ)	Statystyki NFZ za 2016 r; grupa JGP „E55 – Zakrzepica żył głębokich” [58]	2 111,28 (NFZ / NFZ+pacjent)
Zapalenie płuc	134,39 (NFZ) 195,06 (NFZ+pacjent) 1 741,67 (NFZ / NFZ+pacjent)	HealthQuest 2016 [49] HTA Consulting 2017 [56] (zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym)	1 741,67 (NFZ / NFZ+pacjent)
Zator tętnicy płucnej	4 669,05 (NFZ)	Statystyki NFZ za 2016 r; grupa JGP „D16 – Zator płucny” [58]	4 669,05 (NFZ / NFZ+pacjent)
Zmęczenie	33,00 (NFZ / NFZ+pacjent) 33,00 (NFZ / NFZ+pacjent)	HTA Consulting 2017 [56] INAR 2018 [55]	33,00 (NFZ / NFZ+pacjent)

Tabela 29. Tygodniowe koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania poszczególnych schematów leczenia

Zdarzenie niepożądane	RD	Ix-a-RD	BOR	BORSUPP	BORDX	PANBORDX	R	CARLENDX	CARDEX	POMDEX	BEN	DOX	CYC*	THAL	MP
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych / tydzień terapii	22,10 zł	25,57 zł	61,08 zł	44,00 zł	104,82 zł	22,10 zł	23,21 zł	61,83 zł	27,39 zł	46,11 zł	215,74 zł	22,10 zł	100,16 zł	31,46 zł	61,08 zł

Tabela przedstawia łączny kosztów jednostkowych leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zobacz Tabela 28, str. 56) oraz prawdopodobieństw tygodniowych wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zobacz rozdział 1.4.7, str. 39 oraz 2.2, str. 97).

1.4.8.8. Koszty jednostkowe schematów leczenia stosowanych po progresji choroby (perspektywa NFZ)

W modelu, gdy u pacjenta przebywającego w stanie „Przeżycie bez progresji” wystąpi progresja, następuje przejście do stanu „Przeżycie po progresji”.

Przyjęto, że pewna część pacjentów z progresją otrzymuje kolejną terapię przeciwnowotworową, a część poddana zostaje opiece terminalnej. Założono, że efekt leczenia każdej kolejnej linii terapii został uchwyczony w krzywych przeżycia całkowitego (OS) w ramach badania klinicznego TOURMALINE-MM1, w związku z czym nie modelowano wyników leczenia poszczególnych terapii stosowanych po progresji choroby. [REDACTED]

[REDACTED] W związku z brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami Ixa-RD i RD w częstości stosowania kolejnych linii terapii, przyjęto identyczne odsetki dla każdego z ramion modelu (Ixa-RD i RD). W modelu dla uproszczenia obliczeń koszt schematów naliczany jest jednorazowo w momencie stwierdzenia progresji.

Tabela 30 przedstawia koszty jednostkowe schematów leczenia stosowanych po progresji choroby; oszacowania przedstawiono z perspektywy NFZ (oszacowania z perspektywy NFZ+pacjent przedstawiono w załączniku – zobacz Tabela 66, str. 129).

Tabela 30. Koszty jednostkowe schematów leczenia stosowanych po progresji choroby, perspektywa NFZ.

Przyjęty schemat terapeutyczny		Założenia dotyczące przyjętego schematu terapeutycznego	Liczba tygodni w cyklu leczenia	Długość leczenia [tygodnie] ¹	Koszt terapii / z uwzględnieniem długości leczenia ²	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych / z uwzględnieniem długości leczenia ³	Koszt monitorowania i diagnostyki / z uwzględnieniem długości leczenia ⁴	łącznie ⁵
Łączna liczba pacjentów, u których wystąpiła progresja (w oparciu o Moreau 2016 [14])								
Pacjenci, u których po progresji nie zastosowano terapii antynowotworowej								
Pacjenci, u których po progresji zastosowano terapię antynowotworową								
Terapia								
Bendamustyna + Prednizon		Przyjęto, że bendamustyna będzie podawana w skojarzeniu z prednizonem.	4	15,91	6 933,11 zł	999,13 zł	989,09 zł	967,37 zł
Cyklofosfamid		Przyjęto, że cyklofosfamid podawany będzie w monoterapii.	4	48,03	34 442,48 zł	1 262,49 zł	2 986,69 zł	14 451,10 zł
Doksorubicyna		Przyjęto, że doksorubicyna podawana będzie w skojarzeniu z bortezomibem.	3	15,00	21 923,24 zł	3 551,16 zł	932,80 zł	2 863,43 zł
Bortezomib		Przyjęto, że bendamustyna będzie podawana w skojarzeniu z deksametazonem.	3	26,52	23 402,20 zł	1 319,01 zł	1 649,44 zł	15 091,64 zł
Karfilzomib		Przyjęto, że karfilzomib będzie podawany w skojarzeniu z deksametazonem. W związku z faktem, że karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem nie jest refundowany w leczeniu chorych na MM, przy-	-	-	-	-	-	-

Przyjęty schemat terapeutyczny		Założenia dotyczące przyjętego schematu terapeutycznego	Liczba tygodni w cyklu leczenia	Długość leczenia [tygodnie] ¹	Koszt terapii / z uwzględnieniem długości leczenia ²	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych / z uwzględnieniem długości leczenia ³	Koszt monitorowania i diagnostyki / z uwzględnieniem długości leczenia ⁴	łącznie ⁵
jęto koszt 0 PLN. Zerowy koszt może od- powiadać uczestnictwu pacjenta w badaniu klinicznym.								
Lenalidomid	■	Lenalidomid + deksametazon	4	48,03	230 237,86 zł	1 262,49 zł	668,25 zł	37 762,36 zł
Melfalan	■	Melfalan + prednizon	5	48,00	6 824,15 zł	1 749,03 zł	2 984,95 zł	1 531,80 zł
Pomalidomid	■	Pomalidomid + deksametazon	-	43,48	1 211,03 zł	1 477,59 zł	358,73 zł	440,58 zł
Talidomid	■	Talidomid + deksametazon	3	17,39	5 061,89 zł	1 838,97 zł	1 081,60 zł	1 346,44 zł
łącznie								74 454,72 zł

⁰ Dane z badania TOURMALINE-MM1 udostępnione wraz z modelem globalnym.

¹ Zgodnie z badaniami klinicznymi; szczegóły przedstawia Tabela 46 (str. 98).

² Szczegóły obliczeń przedstawiono w rozdziale 1.4.8.4 (str. 44).

³ Zobacz Tabela 29 (str. 58).

⁴ Dla terapii lenalidomidem przyjęto koszt na poziomie rocznego ryczałtu świadczenia „Diagnostyka w programie lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego”. Dla pozostałych schematów leczenia, tj. chemioterapii przyjęto koszt na poziomie kosztu świadczenia „okresowa ocena skuteczności chemioterapii”, przyjmując, że okresowa ocena ma miejsce raz w miesiącu. Koszty jednostkowe przedstawia Tabela 22, str. 51.

⁵ Iloczyn odsetka pacjentów oraz sumy kosztów terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych i monitorowania/diagnostyki.

1.4.8.9. Koszty jednostkowe monitorowania stanu pacjenta, u którego wystąpiła progresja i nie zastosowano kolejnej linii leczenia aktywnego

W modelu, przyjęto, że pewna część pacjentów z progresją otrzymuje kolejną aktywną terapię przeciwnowotworową, a część poddana zostaje opiece terminalnej.

Monitorowanie stanu pacjenta jest zindywidualizowane – zależne od bardzo wielu czynników związanych z postępem choroby [4].

Przyjęto, że w przypadku stwierdzenia progresji choroby odbędzie się jedna wizyta ambulatoryjna w poradni hematologicznej. W ramach tej porady przeprowadzone zostaną odpowiednie badania diagnostyczne [74].

Koszt monitorowania przyjęto w oparciu o koszt najlepszego leczenia paliatywnego (BSC, ang. *Best Supportive Care*) oszacowany w analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Imnovid® [49, 50]. Koszt ten oszacowano w oparciu o: zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki medycznej, Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, Indeks leków Medycyny Praktycznej oraz opinii eksperta. Na finalny koszt składały się koszty leków (najprawdopodobniej uwzględnione zostały koszty chemioterapeutyków), koszty procedur medycznych oraz hospitalizacji. W niniejszej analizie koszty chemioterapii oraz hospitalizacji naliczane są odrębnie (zobacz rozdziały: 1.4.8.8, str. 59 oraz 1.4.8.6, str. 52), zatem uwzględnienie pełnego kosztu BSC z analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Imnovid®, zdecydowanie zawyżyłoby koszty leczenia po progresji choroby. Wobec powyższego w niniejszej analizie przyjęto koszt monitorowania na poziomie 25% z analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Imnovid®. W analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości ($0,5 \times$ koszt z analizy podstawowej oraz $2 \times$ koszt z analizy podstawowej).

Tabela 32 przedstawia koszt jednostkowy monitorowania pacjenta, u którego wystąpiła progresja i nie zastosowano kolejnej linii leczenia aktywnego.

Tabela 31. Koszt jednostkowy monitorowania pacjenta, u którego wystąpiła progresja i nie zastosowano kolejnej linii leczenia aktywnego

Kategoria kosztu	Koszt na cykl modelu (perspektywa)	Komentarz / źródło
Monitorowanie stanu pacjenta - koszt jednorazowy	33 zł (NFZ / NFZ+pacjent)	Jedna wizyta w poradni hematologicznej. [74]
Monitorowanie stanu pacjenta - koszt / cykl modelu	115,62 zł / NFZ 116,63 zł / NFZ+pacjent	Koszt najlepszego leczenia paliatywnego (BSC, ang. <i>Best Supportive Care</i>) oszacowany w analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Imnovid® [49, 50]. Jedna czwarta z następujących kosztów: 462,48 zł (NFZ) oraz 466,53 zł (NFZ + pacjent)

1.4.8.10. Całkowity koszt opieki związanej bezpośrednio z końcem życia chorego (opieka hospicyjna).

W modelu koszt opieki związanej bezpośrednio z końcem życia chorego jest naliczany jednorazowo u pacjentów, u których wystąpił zgon.

Koszty opieki związanej bezpośrednio z końcem życia chorego przyjęto w oparciu o analizy kosztów związanych z leczeniem chorych na szpiczaka mnogiego przeprowadzone w ramach analiz ekonomicznych upublicznionych w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT [46]. W niniejszej analizie uwzględniono opracowania opublikowane w latach 2016-2018, co zapewniło aktualność oszacowań. Odnaleziono trzy opracowania [47, 48, 49, 50, 53, 54]. Tabela 32 przedstawia oszacowane koszty wraz z opisem metodyki oszacowania tych kosztów w poszczególnych opracowaniach.

Tabela 32. Całkowity koszt opieki związanej bezpośrednio z końcem życia chorego

Kategoria kosztu	Koszt [PLN] (perspektywa)	Źródło	Wartość przyjęta w modelu / komentarz
Opieka w stanie terminalnym	2 915,54 (NFZ / NFZ + pacjent)	Centrum HTA 2016 [47], AOTMiT 2016/panobinostat [48] / Koszt został wyznaczony w oparciu o badanie kwestionariuszowe wśród 6 ekspertów klinicznych. Koszty jednostkowe według Zarządzeń Prezesa NFZ. Nie podano jakiemu okresowi czasu odpowiada wyznaczony koszt.	14 257,74 zł / przyjęto średnią arytmetyczną z wartości 23 555,13 zł i 4 960,35 zł, jako wartości dla których podano zarówno informację o źródłach zasobów jednostkowych oraz kosztów jednostkowych, jak również podano okres czasu, jaki odpowiada opiece związanej bezpośrednio z końcem życia chorego
	23 555,13 (NFZ / NFZ + pacjent)	HealthQuest 2016 [49], AOTMiT 2017/pomalidomid [50] / Zużycie zasobów według ankiety (ekspert kliniczny); koszty jednostkowe procedur według Zarządzeń Prezesa NFZ. Koszty opieki końca życia przypisano do ostatnich 8 tygodni życia pacjenta (źródło danych nieupublicznione), niezależnie od zastosowanej terapii.	
	4 960,35 (NFZ / NFZ + pacjent)	MAHTA 2018 [53] AOTMiT 2018/karfilzomib [54] / Koszt został wyznaczony w oparciu o badanie kwestionariuszowe wśród ekspertów klinicznych. Średnia liczba dni: w hospicjum domowym: 83 dni; hospicjum stacjonarne oraz oddział szpitalny: 14. Dane o czasie leczenia dotyczyły wszystkich chorych (bez rozróżnienia na jednostki chorobowe).	

W niniejszej analizie przyjęto całkowity koszt opieki związanej z bezpośrednio z końcem życia na poziomie 14 257,74 zł. Jest to średni koszt z wartości 23 555,13 zł i 4 960,35 zł [49, 50, 53, 54]. Uwzględniono zatem wartości dla których podano informację o źródłach zasobów jednostkowych i kosztów jednostkowych, oraz podano okres czasu, jaki odpowiada opiece związanej bezpośrednio z końcem życia chorego.

1.4.9. Użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu

Jednostką wyniku analizy typu koszty-użyteczność są lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*). Lata życia skorygowane o jakość obliczane są w oparciu o czas przebywania w poszczególnych stanach uwzględnionych w modelu oraz użyteczności stanów zdrowia odpowiadające danym stanom. Użyteczność odzwierciedla preferencje pomiędzy stanami zdrowia. Przyjmuje się, że w ramach użyteczności wartość 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, wartość 0 oznacza zgon, natomiast wartości mniejsze od 0 oznaczają stany zdrowia „gorsze niż zgon”. [32]

W trakcie przeprowadzenia badania klinicznego TOURMALINE-MM1 przeprowadzony został pomiar użyteczności. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 1.4.9.1 (str. 63).

Na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej – zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] – przeprowadzony został przegląd systematyczny wartości użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 1.4.9.2 (str. 65).

Ostateczne przedstawienie wartości użyteczności wraz z uzasadnieniem dokonanego wyboru przedstawiono w rozdziale 1.4.9.3 (str. 66).

1.4.9.1. Użyteczności z badania klinicznego TOURMALINE-MM1

W badaniu TOURMALINE-MM1 (populacja ITT) gromadzenie danych dotyczących jakości życia przeprowadzono na początku terapii, co 4 tygodnie do wystąpienia progresji oraz co 12 tygodni po stwierdzeniu progresji. Pomiar

jakości życia został dokonany z wykorzystaniem instrumentów: EORTC-QLQ30, EORTC Multiple Myeloma Module (MY20) oraz EQ-5D. W ramach analiz ekonomicznych bezpośrednie zastosowanie znajduje instrument EQ-5D.

Autorzy modelu globalnego przeprowadzili analizę statystyczną wartości użyteczności wyrażonych w skali EQ-5D zgromadzonych w ramach badania klinicznego. Celem analizy statystycznej było wyznaczenie użyteczności w zależności od następujących stanów zdrowia:

- Odpowiedź na leczenie:
 - Bardzo dobra częściowa odpowiedź – VGPR+ (ang. *Very good partial response*);
 - Częściowa odpowiedź – PR (ang. *Partial response*);
 - Stabilizacja choroby – SD (ang. *Stable disease*);
 - Progresa choroby – PD (ang. *Progressed disease*).
- Czas jaki pozostał do zgonu (dotyczy stanu terminalnego w okresie 3 miesięcy przed śmiercią).
- Zdarzenia niepożądane związane z chorobą (hospitalizacje).
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) stopnia 3. lub 4.

W modelu regresji zmienne objaśniające (od których zależą użyteczności) objęły każdy typ zdarzenia wskazującego, czy dane zdarzenie miało wpływ na pomiar EQ-5D. Wartość zmiennej objaśniającej przyjmowała wartość 0 (zero), jeśli w momencie pomiaru EQ-5D nie wystąpiło dane zdarzenie i wartość 1, jeśli zdarzenie miało miejsce. Pomiar EQ-5D musiał odbyć się do 2 tygodni przed lub do 2 tygodni po faktycznej dacie zdarzenia niepożądanego, aby zdarzenie mogło być brane pod uwagę, tzn. jeśli pomiar użyteczności wykazał spadek wartości użyteczności w ciągu tych czterotygodniowych przedziałów czasowych, to uznano, że wystąpiło dane zdarzenie. Było zatem możliwe, że pomiar użyteczności nie objął wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia albo objął wystąpienie zdarzenia związanego z chorobą, związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, związanego zarówno z chorobą, jak i zdarzeniem niepożądanym (Tabela 33).

Początkowo w modelu regresji podjęto próbę oszacowania obniżenia użyteczności związanego z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Jednak niektóre zdarzenia niepożądane były bardzo rzadkie (np. niewydolność nerek), w związku z czym uzyskane wyniki użyteczności cechowały się bardzo małą precyzją oszacowania. Analogiczny problem z wiarygodnością oszacowania wystąpił również w przypadku częstszych zdarzeń niepożądanych, które nie występowały często w trakcie 4-tygodniowego przedziału czasowego. Przykładowo wystąpienie niektórych zdarzeń niepożądanych skutkowało wyższymi wartościami użyteczności w porównaniu z sytuacją braku zdarzeń niepożądanych (np. nudności, wymioty i wysypka). W celu rozwiązania przytoczonych powyżej problemów zdecydowano o oszacowaniu wspólnej wartości użyteczności dla wszystkich zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu 3. lub 4. Wyjątek stanowiło stwierdzenie nowej choroby nowotworowej, rozważanej odrębnie w modelu regresji. Należy zaznaczyć, że w modelu globalnym przyjęto identyczną redukcję użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, przy czym czas trwania zdarzenia niepożądanego różni się w zależności od rodzaju zdarzenia. Należy również zauważyć, że takie podejście ma ograniczenia, gdyż niektóre zdarzenia niepożądane mogą wiązać się z mniejszym obniżeniem użyteczności. Pomimo powyższego analogiczne założenie generalnie zostało zaakceptowane przez ERG w ramach oceny analizy ekonomicznej dla Ixa-RD [44].

Dane z pomiarów EQ-5D zostały przekształcone na użyteczności z wykorzystaniem brytyjskich wartości taryfowych [37], a następnie przetransponowane do wzoru uwzględniającego redukcję użyteczności według reguły:

$$\text{Wartość użyteczności} = 1 - \text{EXP}(\text{wartość współczynników regresji}),$$

gdzie EXP oznacza funkcję eksponencjalną.

Wartości współczynników równań regresji (wyznaczone przez autorów modelu), przedstawia Tabela 33.

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

Dla przykładu: użyteczność w przypadku progresji choroby obliczona jest następująco:

$$1 - \text{EXP}(\text{Stała regresji} + \text{PD}) = 1 - \text{EXP}(-1,245 + 0,182) = 0,654$$

Tabela 34 przedstawia wartości użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu wyznaczone w oparciu o dane EQ-5D z badania TOURMALINE-MM1.

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

1.4.9.2. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu

W celu identyfikacji opublikowanych prac przedstawiających użyteczności stanów wyróżnionych w modelu, w jakich może znaleźć się pacjent z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim z wysokim ryzykiem cytogenetycznym przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazach informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*), *EMBASE*, *Cochrane* oraz *CRD*.

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

Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej

zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

- Nieadekwatna populacja [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
- Brak użyteczności (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności),
- Wartości użyteczności występujące w danej publikacji nie odpowiadają stanom wykorzystanym w bieżącej analizie.

W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D (rekomendowaną przez NICE oraz AOTMiT). Wyniki wyszukiwania, szczegóły kwerend, opis selekcji badań oraz charakterystykę publikacji spełniających kryteria przeglądu przedstawiono w rozdziale 2.4.

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Użyteczności przyjęte w analizie NICE 2017-pomalidomid zostały wyznaczone w oparciu o wyniki badania MM-002 i MM-003; wyniki z badania MM-003 poddane zostały analizie statystycznej celem wyznaczenia regresji uzależniającej wartość użyteczności od 16 czynników (m.in. od: wieku pacjenta, wystąpienia progresji, płci, stanu wg skali ECOG oraz liczby krwinek czerwonych). Rzeczne równanie regresji zostało wykorzystane w polskiej analizie ekonomicznej dla stosowania pomalidomidu [49, 50]. W polskiej analizie ekonomicznej dla stosowania pomalidomidu obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych wyniosło 0,076 w równaniu regresji [49, 50]. Tabela 35 przedstawia zestawy użyteczności odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu.

Tabela 35. Zestawienie wartości użyteczności z analizy ekonomicznej dla pomalidomidu (NICE 2017-pomalidomid)

Stan modelu	NICE 2017-pomalidomid [95] Badanie MM-003	NICE 2017-pomalidomid [95] Badanie MM-002
Przeżycie bez progresji: bardzo dobra częściowa odpowiedź – VGPR+	0,760	0,750
Przeżycie bez progresji: Częściowa odpowiedź – PR	0,760	0,750
Przeżycie bez progresji: Stabilizacja choroby – SD	0,660	0,650
Po progresji choroby	0,620	0,610

1.4.9.3. Uzasadnienie wyboru użyteczności w modelu

W analizie ekonomicznej wyniki dotyczące efektywności klinicznej (PFS, OS, bezpieczeństwo) pochodzą z badania TOURMALINE-MM1, wobec czego zdecydowano o przyjęciu użyteczności z badania TOURMALINE-MM1. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywny zestaw użyteczności uwzględniony w analizie ekonomicznej dla lenalidomidu stosowanego u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Overall Summary		
Category	Sub-category	Value
Section 1	Item 1.1	100
	Item 1.2	200
	Item 1.3	300
	Item 1.4	400
Section 2	Item 2.1	500
	Item 2.2	600
	Item 2.3	700
	Item 2.4	800
Section 3	Item 3.1	900
	Item 3.2	1000
	Item 3.3	1100
	Item 3.4	1200
Section 4	Item 4.1	1300
	Item 4.2	1400
	Item 4.3	1500
	Item 4.4	1600
Section 5	Item 5.1	1700
	Item 5.2	1800
	Item 5.3	1900
	Item 5.4	2000
Section 6	Item 6.1	2100
	Item 6.2	2200
	Item 6.3	2300
	Item 6.4	2400
Section 7	Item 7.1	2500
	Item 7.2	2600
	Item 7.3	2700
	Item 7.4	2800
Section 8	Item 8.1	2900
	Item 8.2	3000
	Item 8.3	3100
	Item 8.4	3200
Section 9	Item 9.1	3300
	Item 9.2	3400
	Item 9.3	3500
	Item 9.4	3600
Section 10	Item 10.1	3700
	Item 10.2	3800
	Item 10.3	3900
	Item 10.4	4000

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

67

W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014-2016 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 46 651 PLN [8].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 139 953 PLN/QALY (3 x 46 651 PLN).

1.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli (Tabela 37) zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie).

Tabela 37. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości		Rozkład prawdopodobieństwa w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów					
Średni wiek (w momencie rozpoczęcia leczenia Ixa-RD / RD)	65,7 lat	Nie rozważano	Nie rozważano	Nie rozważano	Badanie TOURMALINE-MM1 W analizie wrażliwości: nie testowano alternatywnych wartości w związku z relatywnie niedużym wpływem zmiany tych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej.
Waga	76,24 kg	Nie rozważano	Nie rozważano	Nie rozważano	
Powierzchnia ciała	1,87 m ²	Nie rozważano	Nie rozważano	Nie rozważano	
Parametry dotyczące efektywności klinicznej					
Czas leczenia (ToT)	krzywa parametryczna eksponencjalna	krzywe parametryczne: Weibulla, Gompertza, log-normalna, log-logistyczna, gamma	krzywe parametryczne: Weibulla, Gompertza, log-normalna, log-logistyczna, gamma	Rozkład normalny dla parametrów tworzących poszczególne parametryczne krzywe przeżycia. Szczegóły zawiera model, w arkuszu „PARAM” (w związku z bardzo dużą liczbą danych, wartości te nie zostały przedstawione w niniejszym dokumencie).	W analizie podstawowej: parametryczne krzywe przeżycia najlepiej dopasowane do krzywych Kaplan-Meiera z badania klinicznego TOURMALINE-MM1. W deterministycznej analizie wrażliwości: wszystkie alternatywne parametryczne krzywe przeżycia.
Przeżycie bez progresji (PFS)	krzywa parametryczna log-normalna	krzywe parametryczne: eksponencjalna, Weibulla, Gompertza, log-logistyczna, gamma	krzywe parametryczne: eksponencjalna, Weibulla, Gompertza, log-logistyczna, gamma		
Przeżycie całkowite (OS)	krzywa parametryczna eksponencjalna	krzywe parametryczne: Weibulla, Gompertza, log-normalna, log-logistyczna, gamma	krzywe parametryczne: Weibulla, Gompertza, log-normalna, log-logistyczna, gamma		
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych; Ixa-RD, RD	Tabela złożona (zobacz rozdział 1.4.7, str. 39)	Nie rozważano	Rozkład Beta alfa = n; beta = N-n (gdzie n oznacza liczbę pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane; N oznacza całkowitą liczbę leczonych pacjentów).		Badanie TOURMALINE-MM1. Cała populacja włączona do badania. W analizie wrażliwości: nie testowano alternatywnych wartości w związku z relatywnie niedużym wpływem zmiany tych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych; schematy leczenia stosowane po progresji choroby	Tabela złożona (zobacz rozdział 2.2, str. 97)	Prawdopodobieństwa przedstawiono jako względną częstość wystąpienia w odniesieniu do schematu RD. Zmiana wartości dla RD pociąga więc za sobą zmiany prawdopodobieństw dla każdego schematu.			Badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo stosowania poszczególnych protokołów leczenia (zobacz rozdział 2.2, str. 97)
Częstotliwość hospitalizacji związanych z przebiegiem szpiczaka mnogiego	Tabela złożona (zobacz Tabela 23, str. 52)	Nie rozważano			Badanie TOURMALINE-MM1. Cała populacja włączona do badania. W analizie wrażliwości: nie testowano alternatywnych wartości w związku z relatywnie niedużym wpływem zmiany tych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości		Rozkład prawdopodobieństwa w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum		
Odsetek pacjentów, którym po progresji choroby podano kolejną linię leczenia		Nie rozważano		Rozkład Beta alfa = n; beta = N-n (gdzie n oznacza liczbę pacjentów, u których zastosowano kolejną linię: 166 pacjentów; N oznacza całkowitą liczbę leczonych pacjentów: 270).	Badanie TOURMALINE-MM1. Cała populacja włączona do badania. W analizie wrażliwości: nie testowano alternatywnych wartości w związku z relatywnie niedużym wpływem zmiany tych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej.
Odsetek pacjentów, którym po progresji choroby podano wyszczególnione protokoły leczenia	Tabela złożona (zobacz Tabela 30, str. 60)	Nie rozważano		Rozkład Beta alfa = n; beta = N-n (gdzie n oznacza liczbę pacjentów, u których zastosowano dany protokół leczenia; N oznacza całkowitą liczbę leczonych pacjentów z progresją leczonych w kolejnej linii)	Badanie TOURMALINE-MM1. Cała populacja włączona do badania. W analizie wrażliwości: nie testowano alternatywnych wartości w związku z relatywnie niedużym wpływem zmiany tych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej.
Liczba pacjentów z odpowiedzią na le- czenie	Tabela złożona (zobacz Tabela 14, str. 38)	Nie rozważano		Nie rozważano	
Parametry kosztowe					
Cena produktu leczniczego Ninlaro®	Zobacz Tabela 17, str. 41	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ninlaro®.
Koszty jednostkowe leków aktualnie re- fundowanych i stosowanych w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego	Tabela złożona (zobacz Tabela 18, str. 43)	Nie rozważano		Nie rozważano	Obliczenia przeprowadzono w oparciu o ceny z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz najaktualniejsze dane NFZ w formie komunikatów o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań. Ceny są ustalone urzędowo wobec czego nie testowano alternatywnych wartości w ramach analizy wrażliwości.
Koszt podania leku: schemat leczenia Ixa-RD	108,16 zł	Nie rozważano		Nie rozważano	Na schemat leczenia Ixa-RD składają się leki przyjmowane doustnie, wobec czego przyjęto, że podanie/wydanie leków będzie miało miejsce w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Przyjęto wycenę świadczenia zgodną z aktualnym zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń. Wycena świadczenia ustalona jest urzędowo wobec czego nie testowano alternatywnych wartości w ramach analizy wrażliwości.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości		Rozkład prawdopodobieństwa w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum		
Koszt podania leku: schematy leczenia inne niż Ix-a-RD	Tabela złożona (zobacz Tabela 19, str. 44)	Nie rozważano	Nie rozważano	Nie rozważano	Przyjęto, że w przypadku gdy schemat leczenia zawiera lek o drodze podania iv albo sc, podanie ma miejsce w ramach hospitalizacji jednodniowej. Przyjęto wyceny świadczeń zgodne z aktualnym zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń. Wycena świadczenia ustalona jest urzędowo wobec czego nie testowano alternatywnych wartości w ramach analizy wrażliwości.
Koszty diagnostyki i monitorowania: pro- tokół RD (program lekowy)	726,00 zł / rok	Nie rozważano	Nie rozważano	Nie rozważano	Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ [66]. Wycena świadczenia ustalona jest urzędowo wobec czego nie testowano alternatywnych wartości w ramach analizy wrażliwości.
Koszty diagnostyki i monitorowania: protokoły w ramach chemioterapii	270,40 zł / miesiąc	Nie rozważano	Nie rozważano	Nie rozważano	Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ [69]. Wycena świadczenia ustalona jest urzędowo wobec czego nie testowano alternatywnych wartości w ramach analizy wrażliwości.
Koszt jednostkowy leczenia pacjenta przebywającego w OAIIT	850,68 zł / osobodzień	Nie rozważano	Nie rozważano	Nie rozważano	Przyjęto koszt jednostkowy leczenia pacjenta przebywającego w OAIIT na poziomie najniższej wycenionego produktu rozliczeniowego z katalogu produktów do rozliczania świadczeń udzielanych w OAIIT [77]; produkt rozliczeniowy: Leczenie w OAIIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 19 pkt. Wycena świadczenia ustalona jest urzędowo wobec czego nie testowano alternatywnych wartości w ramach analizy wrażliwości.
Koszty jednostkowe grup JGP w ramach leczenia szpitalnego	4 471,58 zł / hospitalizacja	Nie rozważano	Nie rozważano	Nie rozważano	Wycena zgodna ze statystykami NFZ dla grupy JGP S02, S03 i S04 [80, 81, 82] (zobacz Tabela 25, str. 53). Wycena świadczenia ustalona jest urzędowo wobec czego nie testowano alternatywnych wartości w ramach analizy wrażliwości.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości		Rozkład prawdopodobieństwa w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum		
Koszty jednostkowe świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	446,71 zł / osobodzień	Nie rozważano	Nie rozważano	Nie rozważano	Wycena zgodna z katalogiem świadczeń opieki paliatywnej i hospicyjnej [78] (zobacz Tabela 26, str. 54). Wycena świadczenia ustalona jest urzędowo wobec czego nie testowano alternatywnych wartości w ramach analizy wrażliwości.
Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych	Tabela złożona (zobacz Tabela 28, str. 56).	Nie rozważano	Nie rozważano	Nie rozważano	Własny niesystematyczny przegląd kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych: dane dotyczące kosztów poszczególnych zdarzeń zaczerpnięto z opublikowanych na stronie Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT aktualnych (z lat 2016-2018) analiz ekonomicznych ocenionych przez AOTMiT [46] oraz – w przypadku braku informacji w analizach opublikowanych na stronach BIP AOTMiT – innych publikacji przedstawiających polskie analizy kosztów W analizie wrażliwości: nie testowano alternatywnych wartości w związku z relatywnie niedużym wpływem zmiany tych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej.
Koszty jednostkowe monitorowania stanu pacjenta, u którego wystąpiła progresja i nie zastosowano kolejnej linii leczenia aktywnego	33 zł / koszt jednorazowy naliczony, gdy wystąpi progresja choroby	Nie rozważano	Nie rozważano	Nie rozważano	Przyjęto jedną wizytę w poradni hematologicznej. W analizie wrażliwości: nie testowano alternatywnych wartości w związku z relatywnie niedużym wpływem zmiany tych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej.
	Koszty przypadające na cykl modelu (tydzień): 115,62 zł / NFZ 116,63 zł / NFZ+pacjent	Koszt analizy podstawowej $\times 0,5$	Koszt analizy podstawowej $\times 2$	Nie rozważano	Koszt monitorowania przyjęto w oparciu o koszt najlepszego leczenia paliatywnego (BSC, ang. <i>Best Supportive Care</i>) oszacowany w analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Imnovid [49, 50]. W analizie wrażliwości przyjęto alternatywną wartość w celu zbadania wpływu znaczącego skrócenia horyzontu na wyniki analizy ekonomicznej (zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1]).
Całkowity koszt opieki związanej bezpośrednio z końcem życia chorego (opieka hospicyjna)	14 257,74 zł / całkowity koszt	Nie rozważano	Nie rozważano	Rozkład normalny średnia = 14 257,74 zł; SD = 10% z wartości z analizy podstawowej	Przyjęto średnią arytmetyczną z kosztów oszacowanych w polskich analizach ekonomicznych w populacji chorych na szpiczaka mnogiego, w których to analizach podano zarówno informację o źródłach zasobów jednostkowych oraz kosztów jednostkowych, jak również podano okres czasu, jaki odpowiada opiece związanej bezpośrednio z końcem życia chorego. W analizie wrażliwości: nie testowano alternatywnych wartości w związku z relatywnie niedużym wpływem zmiany tych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości		Rozkład prawdopodobieństwa w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum		
Użyteczności stanów zdrowia					
Użyteczności	W oparciu o ocenę jakości życia ocenioną w badaniu TOURMALINE-MM1 (tabele złożone: zobacz rozdział 1.4.9.1, str. 63)	Wartości w analizie ekonomicznej dla pomalidomidu NICE TA338 [95] (zobacz Tabela 36, str. 67).		Rozkład normalny (szczegóły przedstawia model w arkuszu „HRQoL”, w wierszach 42:50; w związku z dużą liczbą danych dokładne wartości nie zostały przedstawione w niniejszym dokumencie).	Badanie TOURMALINE-MM1. Cała populacja włączona do badania. W analizie wrażliwości: testowano alternatywne wartości wykorzystane w analizie ekonomicznej dla pomalidomidu [94].
Pozostałe parametry					
Perspektywa ekonomiczna	- NFZ, - NFZ+pacjent	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Zgodnie z Wymaganiami Minimalnymi [3] oraz z Wytycznymi AOTMiT [1].
Horyzont czasowy	Dożywnotni	10 lat	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Przyjęty horyzont jest zgodny z Wymaganiami Minimalnymi [3] oraz z Wytycznymi AOTMiT [1]. W analizie wrażliwości przyjęto alternatywną wartość w celu zbadania wpływu znaczącego skrócenia horyzontu na wyniki analizy ekonomicznej (zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1]).
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 0%, efekty 0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Wymaganiami minimalnymi [3] oraz z Wytycznymi AOTMiT [1].
Próg opłacalności	139 953 PLN/QALY	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Wartość ustalona urzędowo [2, 8]

1.7. Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ+pacjent były bardzo zbliżone wobec czego – w celu zachowania przejrzystości niniejszego dokumentu – zostały przedstawione w załączniku (zobacz rozdział 2.1 od str. 92).

1.7.1. Zestawienie kosztów z perspektywy NFZ i wyników zdrowotnych

Tabela 38 zestawia koszty oraz wyniki zdrowotne wynikające ze stosowania Ixa-RD i RD. Wartości przedstawiają stan w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym (o ile nie podano informacji o innym horyzoncie czasowym). Wartości są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 38. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania Ixa-RD vs RD: perspektywa NFZ

Parametr	Ixa-RD	RD	Różnica
Kategoria kosztu – perspektywa NFZ; koszty zdyskontowane (5%); wariant z RSS			
Koszty całkowite	██████	361 934 zł	██████
Całkowity koszt związany z przebiegiem choroby przed progresją	██████	310 876 zł	██████
Kwota refundacji Ixa-RD	██████	-	██████
Kwota refundacji produktu leczniczego Ninlaro®	██████	-	██████
Koszty lenalidomidu i deksametazonu	333 314 zł	301 805 zł	31 509 zł
Całkowity koszt związany z przebiegiem choroby po progresji	36 862 zł	51 058 zł	-14 196 zł
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	501 zł
Całkowite koszty wynikające z opieki związanej bezpośrednio z końcem życia chorego	9 045 zł	11 756 zł	-2 711 zł
Kategoria kosztu – perspektywa NFZ; koszty zdyskontowane (5%); wariant bez RSS			
Koszty całkowite	██████	361 934 zł	██████
Całkowity koszt związany z przebiegiem choroby przed progresją	██████	310 876 zł	██████
Kwota refundacji Ixa-RD	██████	-	██████
Kwota refundacji produktu leczniczego Ninlaro®	██████	-	██████
Koszty lenalidomidu i deksametazonu	333 314 zł	301 805 zł	31 509 zł
Całkowity koszt związany z przebiegiem choroby po progresji	36 862 zł	51 058 zł	-14 196 zł
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	501 zł
Całkowite koszty wynikające z opieki związanej bezpośrednio z końcem życia chorego	9 045 zł	11 756 zł	-2 711 zł
Warianty opłacalności			
Wariant A	██████	██████	██████
Wariant B	██████	██████	██████
Wariant C	██████	██████	██████
Wariant D	██████	██████	██████
Wariant E	██████	██████	██████
Wariant F	██████	██████	██████
Wariant G	██████	██████	██████
Wariant H	██████	██████	██████
Wariant I	██████	██████	██████
Wariant J	██████	██████	██████
Wariant K	██████	██████	██████
Wariant L	██████	██████	██████
Wariant M	██████	██████	██████
Wariant N	██████	██████	██████
Wariant O	██████	██████	██████
Wariant P	██████	██████	██████
Wariant Q	██████	██████	██████
Wariant R	██████	██████	██████
Wariant S	██████	██████	██████
Wariant T	██████	██████	██████
Wariant U	██████	██████	██████
Wariant V	██████	██████	██████
Wariant W	██████	██████	██████
Wariant X	██████	██████	██████
Wariant Y	██████	██████	██████
Wariant Z	██████	██████	██████

[illegible]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.7.2. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: analiza podstawowa, perspektywa NFZ

Tabela 39 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w wariantach z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego Ninlaro®. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla dożywotniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego na szpiczaka mnogiego [REDACTED]

Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej; perspektywa NFZ; wariant z RSS i bez RSS

	Perspektywa NFZ Wyniki z uwzględnieniem RSS		Perspektywa NFZ Wyniki bez uwzględnienia RSS	
	Ixa-RD	RD	Ixa-RD	RD
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	361 934 zł	[REDACTED]	361 934 zł
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu RD przez Ixa-RD [PLN/QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Ustawowa wysokość progu opłacalności [PLN/QALY]	139 953 zł/QALY		139 953 zł/QALY	

Analiza ekonomiczna wykazała, że **stosowanie Ixa-RD w wariantcie uwzględniającym RSS jest kosztowo efektywne**, tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ([REDACTED]) nie przekracza ustawowej wysokości progu opłacalności (139 953 zł/QALY).

1.7.3. Deterministyczna analiza wrażliwości, perspektywa NFZ

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy.

Tabela 40 przedstawia wykaz wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Tabela 40. Wykaz wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości

	Perspektywa NFZ Wyniki z uwzględnieniem RSS		Perspektywa NFZ Wyniki bez uwzględnienia RSS	
	Ixa-RD	RD	Ixa-RD	RD
I [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[illegible]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

</			

1.8. Dyskusja i ograniczenia

W celu oceny opłacalności stosowania iksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem oraz deksametazonem (Ixa-RD) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]

[REDACTED] Wykorzystany został model globalny, który zaadaptowano do warunków polskich, w sposób zapewniający rzetelne odzwierciedlenie polskich realiów leczenia.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu RD przez Ixa-RD oszacowano na poziomie [REDACTED] w wariancie z RSS. Analiza ekonomiczna wykazała zatem, że stosowanie Ixa-RD jest kosztowo efektywne, tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ([REDACTED]) nie przekracza ustawowej wysokości progu opłacalności (139 953 zł/QALY). Jest to aspekt szczególnie warty podkreślenia, ponieważ w przypadku chorób rzadkich do których zalicza się m.in. szpiczak mnogi, taki wynik jest trudny do osiągnięcia.

Każde modelowanie opiera się na pewnych założeniach dotyczących zarówno skuteczności klinicznej, jak i kosztów. Poniżej przedstawiono potencjalne ograniczenia analizy z odniesieniem się do wpływu, jaki te ograniczenia wywierają na wyniki końcowe analizy ekonomicznej:

- Skuteczność kliniczna

W zakresie czasu na leczeniu (ToT), przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) analizę ekonomiczną oparto na wynikach randomizowanego badania klinicznego TOURMALINE-MM1. W badaniu tym porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania protokołu Ixa-RD i RD w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.

[REDACTED] Zachowanie takiej równowagi jest bardzo ważne w świetle wiarygodności uzyskanych wyników analizy ekonomicznej, co zostało podkreślane w pracach AOTMiT nad oceną raportu HTA [54]. W celu zachowania tej równowagi przeprowadzone zostało odpowiednie skorygowanie krzywych przeżycia. Jak pokazała to deterministyczna analiza wrażliwości (wariant 6. analizy wrażliwości) uwzględnienie braku skorygowania krzywych przeżycia pozwala osiągnąć koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość zbliżony do wyników analizy podstawowej.

Przykładowo gdyby w jednym z ramion subpopulacji większy odsetek pacjentów charakteryzował się gorszym stanem ogólnym według skali ECOG, przeżycie całkowite w tym ramieniu mogłoby kształtować się na niższym poziomie w porównaniu z drugim ramieniem, w którym to ramieniu stan ogólny pacjentów był lepszy. Aspekty utraty randomizacji w subpopulacjach oraz zachowania równomiernego rozkładu czynników wpływających na wyniki leczenia są bardzo ważne i w znaczący sposób mogą wpływać na wiarygodność wyników analizy klinicznej. W

Autorzy modelu globalnego przeprowadzili szczegółową analizę statystyczną weryfikującą wpływ poszczególnych parametrów charakterystyki wyjściowej pacjentów na kluczowe wyniki wyrażone przeżyciem bez progresji (PFS), czasem leczenia (ToT) oraz przeżyciem całkowitym (OS). Analiza statystyczna wykazała, że w przypadku przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) nie ma podstaw do przyjęcia, że którykolwiek z parametrów charakterystyki wyjściowej pacjentów występując w danym ramieniu częściej zaburza wiarygodność porównania Ixa-RD vs RD. W przypadku oceny punktu końcowego czas leczenia (ToT) wskazano, że występowanie nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerek może wpływać na różnice pomiędzy Ixa-RD i RD, niemniej jednak obliczenia przeprowadzone w analizie ekonomicznej, wskazały, że wpływ ten jest minimalny. W

W modelu w zakresie przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) uwzględniono wyniki randomizowanego badania klinicznego TOURMALINE-MM1.

Dostępne są wyniki metaanalizy *Felix 2013*, w ramach której przeanalizowano 153 badania kliniczne (z łączną liczbą 22 696 pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego). Autorzy metaanalizy oszacowali, że w zakresie median na jeden zyskany miesiąc PFS przypada zyskanych 2,45 miesięcy OS [36]. Powyższe świadczy o tym, że wyniki modelowania w niniejszej analizie ekonomicznej nie odbiegają znacząco od wyników metaanalizy badań oceniających przeżycie u chorych na szpiczaka mnogiego, a można wręcz zauważyć, że przeżycie całkowite może być jeszcze dłuższe od oszacowań z niniejszej analizy ekonomicznej.

Warto mieć jednak na uwadze, iż od momentu zakończenia rekrutacji pacjentów do omawianego badania (maj 2014) wachlarz dostępnych opcji terapeutycznych dla grupy osób ze szpiczakiem mnogim w zakresie nowych możliwości leczenia w obrębie kolejnych linii, uległ poszerzeniu. Znalazło to konsekwencje w przebiegu badania TOURMALINE-MM1. Ponad 61% pacjentów, u których wystąpiła progresja, otrzymało kolejną linię terapii, natomiast pozostałe 38,5% pacjentów poddanych zostało obserwacji (lub najlepszemu leczeniu podtrzymującemu). Zastosowanie Ixa-RD skutkuje istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji, co w powiązaniu z faktem, że niemal 2/3 pacjentów,

u których nastąpiła progresja, otrzymuje kolejną linię aktywnego leczenia, pozwala wyjaśnić brak osiągnięcia mediany przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu Ixa-RD w badaniu TOURMALINE-MM1. Powyższe wyjaśnia również przewagę osiągniętą przez Ixa-RD w zakresie przeżycia całkowitego w badaniu TOURMALINE-MM1.

- Czas leczenia protokołem Ixa-RD

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym dla iksazomibu leczenie powinno być prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego [7]. Według charakterystyki produktu leczniczego leczenie iksazomibem należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności, przy czym podstawą leczenia produktem leczniczym Ninlaro® w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłuższego niż 24 cykle powinna być indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności leku po upływie 24 cykli leczenia są ograniczone [12]. Wobec powyższego w modelu przyjęto, że leczenie protokołem Ixa-RD trwać może maksymalnie 24 cykle. Z drugiej strony wnioskowany dla Ixa-RD program lekowy wskazuje, że jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia. Dostępne wyniki z badania TOURMALINE-MM1 (zarówno opublikowane, jak i niepublikowane udostępnione wraz z modelem globalnym) nie dostarczają informacji o odsetku pacjentów z brakiem remisji częściowej po 6 cyklach leczenia. W badaniu TOURMALINE-MM1 brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia nie był kryterium wykluczającym pacjenta z badania klinicznego, wobec czego krzywe przeżycia (ToT, PFS, OS) mogą być zawyżone w stosunku do polskiej praktyki klinicznej w ramach programu lekowego (zarówno dla protokołu Ixa-RD, jak i RD).

Uwzględnienie w modelu maksymalnej liczby 24 cykli dla protokołu Ixa-RD może stanowić próbę wypośrodkowania czasu leczenia pomiędzy wynikami badania klinicznego (ToT) oraz prognozowanej polskiej praktyki klinicznej w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Obowiązujące w warunkach polskich zapisy w programie lekowym leczenia szpiczaka mnogiego (załącznik B.54. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych) określające maksymalny czas leczenia w programie lekowym w przypadku braku co najmniej częściowej remisji nie odzwierciedlają realiów badań klinicznych. Aktualnie kryterium czasowe w programie lekowym jest ustalone na poziomie 6 cykli terapii dla lenalidomidu, pomalidomidu, daratumumabu oraz na poziomie 4 cykli dla terapii karfilzomibem. Również kryterium zakończenia leczenia iksazomibem („*brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia*”) nie odpowiada metodologii przeprowadzania randomizowanego badania klinicznego TOURMALINE-MM1.

Przeanalizowane zostały trzy zlecenia Ministra Zdrowia w sprawie refundacji leków stosowanych u chorych na szpiczaka mnogiego: Imvonid (zlecenie 38/2017), Kyprolis (zlecenie 20/2017) oraz Darzalex (zlecenie 80/2018). Analizie poddano podejście do modelowania czasu leczenia w kontekście kryterium limitu czasowego leczenia, które to kryterium odnosiło się do braku co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie.

W opracowaniach dotyczących zlecenia dla produktu leczniczego Imvonid (zlecenie 38/2017), tj. w analizie ekonomicznej, w analizie weryfikacyjnej, stanowisku Rady Przejrzystości ani w Rekomendacji Prezesa AOTMiT nie odnaleziono krytycznych adnotacji AOTMiT o nieuwzględnieniu w analizie ekonomicznej wnioskodawcy zapisów wnioskowanego programu lekowego w zakresie kryteriów zakończenia udziału w programie „*Brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia*” (zgodnie z Analizą weryfikacyjną OT.4351.8.2017, str. 12).

W opracowaniach dotyczących zlecenia dla produktu leczniczego Kyprolis (zlecenie 20/2017), tj. w analizie ekonomicznej, w analizie weryfikacyjnej, stanowisku Rady Przejrzystości ani w Rekomendacji Prezesa AOTMiT nie odnaleziono krytycznych adnotacji AOTMiT odnoszących się do kryteriów zakończenia

udziału we wnioskowanym programie lekowym. Należy jednak zauważyć, że w analizie ekonomicznej wnioskodawcy dotyczącej zlecenia 20/2018 (produkt leczniczy Kyprolis) kluczowa część opisu danych wejściowych została nieupubliczniona, zatem nie jest możliwe zweryfikowanie czy analizę ekonomiczną wnioskodawcy dostosowano do zapisów wnioskowanego programu lekowego w zakresie kryteriów zakończenia udziału w programie „Brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 4 cyklach leczenia” (zgodnie z Analizą weryfikacyjną OT.4331.4.2018, str. 12).

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dla produktu leczniczego Darzalex (zlecenie 80/2018), na str. 28, autorzy odnieśli się do braku zgodności pomiędzy przyjętymi w modelu krzywymi czasu do zakończenia leczenia, a kryterium zakończenia udziału w programie dotyczącym braku co najmniej częściowej remisji po 4 cyklach leczenia daratumumabem. Autorzy analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Darzalex brak zgodności argumentowali brakiem odpowiednich danych dotyczących odsetka pacjentów z co najmniej częściową remisją po 4 cyklach leczenia daratumumabem. Autorzy rzeczowej analizy stwierdzili, że brak zgodności oznaczał podejście konserwatywne. W opracowaniach dotyczących zlecenia dla produktu leczniczego Imvonid (zlecenie 80/2018), tj. w analizie ekonomicznej, w analizie weryfikacyjnej, stanowisku Rady Przejrzystości ani w Rekomendacji Prezesa AOTMiT nie odnaleziono krytycznych adnotacji AOTMiT o nieuwzględnieniu w analizie ekonomicznej wnioskodawcy zapisów wnioskowanego programu lekowego w zakresie kryteriów zakończenia udziału w programie dotyczących braku co najmniej częściowej odpowiedzi po 4 cyklach leczenia” (zgodnie z Analizą wnioskodawcy, str. 29).

Z powyższej analizy podejścia do modelowania czasu leczenia w kontekście kryterium limitu czasowego leczenia w zakresie braku co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie, wynika, że ewentualny brak korekty czasu leczenia zaczerpniętego wprost z badań klinicznych, nie stanowił dla Agencji krytycznego argumentu decydującego o akceptacji ani jakiegokolwiek negatywnej krytyce analizy ekonomicznej.

- Koszty jednostkowe schematów leczenia stosowanych po progresji choroby

Przyjęto, że pewna część pacjentów z progresją otrzymuje kolejną terapię przeciwnowotworową, a pozostała część poddana zostaje opiece terminalnej.

W związku brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami 1xa-RD i RD w częstości stosowania kolejnych linii terapii, przyjęto identyczne odsetki dla każdego z ramion modelu (1xa-RD i RD). W modelu dla uproszczenia obliczeń kosztów schematów naliczany jest jednorazowo w momencie stwierdzenia progresji.

Założono, że efekt leczenia każdej kolejnej linii terapii został uchwyciony w krzywych przeżycia całkowitego (OS) w ramach badania klinicznego TOURMALINE-MM1, w związku z czym nie modelowano wyników leczenia poszczególnych terapii stosowanych po progresji choroby.

Jak wykazano w deterministycznej analizie wrażliwości, koszty leczenia po progresji nie wpływają znacząco na wyniki końcowe analizy ekonomicznej (wariant 3. analizy wrażliwości).

- Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych

Na potrzeby niniejszej analizy dane dotyczące kosztów poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z opublikowanych na stronie Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT aktualnych (z lat 2016-2018) polskich analiz ekonomicznych ocenionych przez AOTMiT [46] oraz – w przypadku braku informacji w analizach opublikowanych na stronach BIP AOTMiT – innych publikacji przedstawiających polskie analizy kosztów. Koszty leczenia niektórych zdarzeń niepożądanych różniły się w zależności od publikacji. W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto średnią arytmetyczną z odnalezionych kosztów jednostkowych aby w ten sposób uwzględnić rozrzut odnalezionych kosztów.

- **Użyteczności**

W analizie ekonomicznej wykorzystano użyteczności wyznaczone w badaniu TOURMALINE-MM1, co należy uznać za wykorzystanie możliwie najlepszego dostępnego źródła danych, gdyż zarówno wyniki zdrowotne (ToT, PFS, OS), jak i użyteczności pochodziły z tego samego badania. [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

1.9. Wnioski końcowe

Odniesienie do progu opłacalności

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).

Biorąc pod uwagę wysokość progu oraz wyniki niniejszej analizy należy uznać, że dla zastosowania Ixa-RD w porównaniu z RD koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynoszący [REDAKTOWANE], był niższy od progu opłacalności (139 953 zł/QALY), co świadczy o kosztowej efektywności protokołu Ixa-RD jest niezwykle trudne do osiągnięcia w przypadku chorób rzadkich do których zaliczany jest szpiczak mnogi.

Wnioski

W świetle *Wymagań minimalnych* oraz *Wytycznych AOTMiT* podstawowym wynikiem zdrowotnym w analizie ekonomicznej powinna być liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*). [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Zastosowanie Ixa-RD pozwala osiągnąć znaczące wydłużenie przeżycia o 2,587 QALY.

Innym ważnym wynikiem zdrowotnym, którego oszacowanie dopuszczają zarówno *Wymagania minimalne*, jak i *Wytyczne AOTMiT* są lata życia (LY, ang. *life years*). Jest to wynik zdrowotny obrazujący wpływ zastosowania porównywanych technologii medycznych na przeżycie całkowite bez różnicowania stanów zdrowia ze względu na jakość życia. [REDAKTOWANE]. **Zastosowanie Ixa-RD pozwala zatem na wydłużenie przeżycia całkowitego o 3,717 LY.**

Modelowanie wyników zdrowotnych w zakresie przeżycia bez progresji (PFS) wskazuje na znaczące wydłużenie (o 25,99 miesiąca) mediany PFS w przypadku zastosowania Ixa-RD (38,87 miesiąca) w porównaniu z protokołem RD (12,88 miesiąca). W zakresie przeżycia całkowitego (OS) prognozuje się znaczące wydłużenie o 53,81 miesiąca mediany OS w przypadku zastosowania Ixa-RD (95,44 miesiąca) w porównaniu z RD (41,63 miesiąca).

Przewaga w wynikach zdrowotnych modelowania wynikająca z zastosowania protokołu leczenia Ixa-RD w porównaniu z RD wynika z przewagi Ixa-RD uzyskanej w ramach badania klinicznego TOURMALINE-MM1. W ramach modelowania ekstrapolowano wyniki badania TOURMALINE-MM1 na horyzont dożywności.

Łączne zdyskontowane (5% w skali roku) koszty z perspektywy NFZ w horyzoncie dożywności wynikające z zastosowania protokołu Ixa-RD oszacowano na [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE]. W przypadku protokołu RD koszt kształtuje się na poziomie 362 tys. zł. Największą część kosztów stanowią kwoty refundacji leków wchodzących w skład protokołów Ixa-RD i RD, odpowiednio, [REDAKTOWANE] i 302 tys. zł. Łączną kwotę refundacji produktu leczniczego Ninlaro® (ikszomib) oszacowano na [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] w wariantcie bez RSS.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Ninlaro® zapewni chorym [REDACTED]
[REDACTED] do-
stęp do skutecznego, bezpiecznego oraz opłacalnego kosztowo schematu leczenia, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej jednoznacznie wskazują na dużą korzyść terapeutyczną wynikającą z leczenia schematem Ixa-RD, czego dowodem jest aż blisko dwukrotne wydłużenie przeżycia skorygowanego o jakość we wnioskowanej populacji..

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ+pacjent

2.1.1. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: analiza podstawowa, perspektywa NFZ+pacjent

Tabela 43 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzone z perspektywy wspólnej płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta (świadczeniobiorcy), w wariantach z RSS i bez RSS. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla dożywotniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego na szpiczaka [REDACTED]

Tabela 43. Wyniki analizy ekonomicznej; perspektywa NFZ+pacjent; wariant z RSS i bez RSS

	Perspektywa NFZ Wyniki z uwzględnieniem RSS		Perspektywa NFZ Wyniki bez uwzględnienia RSS	
	Ixa-RD	RD	Ixa-RD	RD
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	362 741 zł	[REDACTED]	362 741 zł
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu RD przez Ixa-RD [PLN/QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Ustawowa wysokość progu opłacalności [PLN/QALY]	139 953 zł/QALY		139 953 zł/QALY	

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie Ixa-RD w wariantach z RSS jest kosztowo efektywne, tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ([REDACTED]) nie przekracza ustawowej wysokości progu opłacalności (134 514 zł/QALY).

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[illegible]

2.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku schematów leczenia zastosowanych po progresji choroby

Po zakończeniu leczenia schematami Ixa-RD albo RD możliwe jest zastosowanie innych schematów leczenia. W analizie ekonomicznej uwzględniono schematy terapeutyczne inne niż Ixa-RD oraz RD, szacując koszty stosowania – w tym również koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – tych schematów po zakończeniu leczenia Ixa-RD oraz RD. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych schematów leczenia innych niż Ixa-RD i RD przyjęto w oparciu o randomizowane badania kliniczne. Tabela 46 przedstawia odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia schematami możliwymi do zastosowania po Ixa-RD lub RD.

Tabela 47 przedstawia względną częstość wystąpień zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4. Przedstawiona została względna częstość wystąpień w porównaniu ze schematem RD; w przypadku niewystąpienia danego zdarzenia niepożądanego przy stosowaniu RD, w obliczeniu względnej częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych przyjęto, że dane zdarzenie niepożądane wystąpi u 0,25 pacjenta (uniknięto w ten sposób niepoprawnego matematycznie działania, mianowicie dzielenia przez zero).

Tabela 48 przedstawia tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpień zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4. Prawdopodobieństwa obliczono ze wzoru:

$$= 1 - \text{EXP}[-\{ \text{względna częstość wystąpień zdarzenia niepożądanego} \} \times \{ (\text{Liczba wystąpień zdarzenia niepożądanego przy stosowaniu RD}) / (\text{pacjento-lata ekspozycji na leczenie przy stosowaniu RD}) \} \} \\ / (\text{liczba tygodni w roku})]$$

Tabela 46. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia schematami innymi niż Ika-RD i RD.

Zdarzenie niepożądane	RD	BOR	BORSUPP	[18]	BORDX	[17]	PANBORDX	R*	CARLENDEX			[20]	POMDEX	BEN	DOX	CYC*	THAL	[26]	MP	[24]
									[19]	CARDEX	[21]									
N		331	331	331	377	381	-	-	392	380	300	39	318	-	102	-	34			
Średni czas leczenia [miesiące]		8,30	8,30	6,10	5,00	-	-	-	20,24	5,52	10,00	3,66	3,45	-	4,00	-	11,04			
Pacjento-lata ekspozycji na leczenie		228,94	228,94	191,64	158,75	-	-	-	661,11	174,78	250,00	10,69	91,42	-	34,00	-	31,28			
Anemia		9,97%	9,97%	19,10%	17,59%	-	-	-	17,86%	-	33,00%	10,26%	22,64%	-	-	-	44,12%			
Niewydolność serca		15,00%	15,00%	1,86%	4,20%	-	-	-	3,83%	12,11%	-	-	7,23%	-	-	-	-			
Zakrzepica żył głębokich		-	-	-	-	-	-	-	1,79%	-	1,00%	-	-	-	16,67%	-	-			
Biegunka		7,25%	7,25%	7,96%	25,46%	-	-	-	3,83%	-	1,00%	-	42,77%	-	-	-	-			
Zmęczenie		5,44%	5,44%	11,94%	23,88%	-	-	-	7,65%	-	5,33%	-	31,45%	-	14,71%	-	-			
Choroby górnych dróg oddechowych		-	-	1,59%	2,36%	-	-	-	1,79%	-	1,67%	15,38%	-	-	-	-	5,88%			
Choroba niedokrwienna serca		-	-	0,00%	-	-	-	-	3,32%	-	-	-	-	-	-	-	-			
Nudności		2,42%	2,42%	0,53%	5,51%	-	-	-	-	-	0,67%	-	45,91%	-	3,92%	-	-			
Neutropenia		14,50%	14,50%	11,41%	34,38%	-	-	-	29,59%	-	47,67%	41,03%	34,59%	-	-	-	-			
Neuropatia obwodowa		7,85%	7,85%	14,59%	17,59%	-	-	-	2,55%	2,11%	1,33%	-	11,01%	-	6,86%	-	-			
Zapalenie płuc		-	-	10,34%	12,60%	-	-	-	-	-	14,00%	-	-	-	-	-	-			
Zator tętnicy płucnej		-	-	0,27%	0,00%	-	-	-	3,06%	-	1,00%	-	-	-	19,61%	-	-			
Wysypka		1,21%	1,21%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,92%	-	-			
Neutropenia		-	-	0,00%	0,52%	-	-	-	3,32%	2,37%	-	-	-	-	-	-	-			
Małopłytkowość		29,31%	29,31%	31,30%	67,19%	-	-	-	16,58%	-	22,33%	25,64%	29,87%	-	-	-	44,12%			
Wymioty		3,32%	3,32%	1,33%	7,35%	-	-	-	-	-	-	-	31,45%	-	-	-	38,24%			
Nowotwór wtórny		-	-	-	-	-	-	-	2,30%	-	-	-	-	-	-	-	-			
Tabela przedstawia względną częstość wystąpień w porównaniu ze schematem RD.																				
* przyjęto, że prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych będzie takie jak dla RD.																				

Tabela przedstawia względną częstość wystąpień w porównaniu ze schematem RD.
* przyjęto, że prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych będzie takie jak dla RD.

Tabela 47. Względna częstość wystąpień zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4.

Zdarzenie niepożądane	RD	BOR	BORSUPP	[18]	BORDX	[17]	PANBORDX	R*	CARLENDEX	[19]	CARDX	[20]	POMDEX	[21]	BEN	[23]	DOX	[25]	CYC*	THAL	[26]	MP	[24]
Anemia		0,787	0,787	2,052	2,305	1,000	0,578	1,000	1,000	0,578	1,000	2,163	2,043	4,302	1,000	1,000	2,620						
Niewydolność serca		10,323	10,323	1,739	4,798	1,000	1,080	1,000	12,528	1,000	11,976	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000						
Zakrzepica żył głębokich		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,176	1,000	1,333	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	55,534	1,000					
Biegunka		4,366	4,366	6,520	25,449	1,000	0,945	1,000	0,500	1,000	61,963	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000						
Zmęczenie		2,911	2,911	8,693	21,222	1,000	1,680	1,000	2,369	1,000	40,499	1,000	16,334	1,000	1,000	1,000	1,000						
Choroby górnych dróg oddechowych		1,000	1,000	3,477	6,297	1,000	1,176	1,000	2,221	62,326	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	7,102						
Choroba niedokrwienna serca		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	2,184	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000						
Nudności		46,573	46,573	13,909	176,31	1,000	1,000	1,000	10,663	1,000	2128,6	1,000	156,82	1,000	1,000	1,000	1,000						
Neutropenia		0,563	0,563	0,603	2,217	1,000	0,471	1,000	1,537	4,021	3,233	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000						
Neuropatia obwodowa		12,614	12,614	31,876	46,876	1,000	1,680	1,000	5,084	1,777	42,524	1,000	22,867	1,000	1,000	1,000	1,000						
Zapalenie płuc		1,000	1,000	1,739	2,583	1,000	1,000	1,000	1,435	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000						
Zator tętnicy płucnej		1,000	1,000	0,217	1,000	1,000	0,756	1,000	0,500	1,000	1,000	1,000	24,500	1,000	1,000	1,000	1,000						
Wysypka		1,164	1,164	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	7,840	1,000	1,000	1,000	1,000						
Neutropenia		1,000	1,000	1,000	0,247	1,000	0,385	1,000	1,009	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000						
Małopłytkowość		6,417	6,417	9,326	24,424	1,000	1,489	1,000	4,059	14,165	15,739	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	7,264						
Wymioty		8,005	8,005	4,347	29,385	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	182,24	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	69,246						
Nowotwór wtórny		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	2,268	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000						

Tabela przedstawia względną częstość wystąpień w porównaniu ze schematem RD.

* przyjęto, że prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych będzie takie jak dla RD.

Tabela przedstawia względną częstość wystąpień w porównaniu ze schematem RD.
* przyjęto, że prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych będzie takie jak dla RD.

Tabela 48. Tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4.

Zdarzenie niepożądane	BOR	BORSUPP	BORDX	PANBORDX	R*	CARLENDEX	CARDEX	POMDEX	BEN	DOX	CYC*	THAL	MP
Anemia	0,00276	0,00276	0,00717	0,00806	0,00350	0,00203	0,00350	0,00756	0,00714	0,01498	0,00350	0,00350	0,00915
Niewydolność serca	0,00415	0,00415	0,00070	0,00193	0,00040	0,00043	0,00503	0,00040	0,00040	0,00481	0,00040	0,00040	0,00040
Zakrzepica żył głębokich	0,00017	0,00017	0,00017	0,00017	0,00017	0,00020	0,00017	0,00023	0,00017	0,00017	0,00017	0,00954	0,00017
Biegunka	0,00201	0,00201	0,00300	0,01164	0,00046	0,00043	0,00046	0,00023	0,00046	0,02811	0,00046	0,00046	0,00046
Zmęczenie	0,00151	0,00151	0,00449	0,01093	0,00052	0,00087	0,00052	0,00123	0,00052	0,02075	0,00052	0,00842	0,00052
Choroby górnych dróg oddechowych	0,00017	0,00017	0,00060	0,00109	0,00017	0,00020	0,00017	0,00038	0,01070	0,00017	0,00017	0,00017	0,00122
Choroba niedokrwienna serca	0,00017	0,00017	0,00000	0,00017	0,00017	0,00038	0,00017	0,00017	0,00017	0,00017	0,00017	0,00017	0,00017
Nudności	0,00067	0,00067	0,00020	0,00253	0,00001	0,00001	0,00001	0,00015	0,00001	0,03014	0,00001	0,00225	0,00001
Neutropenia	0,00401	0,00401	0,00429	0,01569	0,00711	0,00336	0,00711	0,01090	0,02827	0,02280	0,00711	0,00711	0,00711
Neuropatia obwodowa	0,00217	0,00217	0,00549	0,00806	0,00017	0,00029	0,00088	0,00031	0,00017	0,00731	0,00017	0,00394	0,00017
Zapalenie płuc	0,00224	0,00224	0,00389	0,00578	0,00224	0,00224	0,00224	0,00321	0,00224	0,00224	0,00224	0,00224	0,00224
Zator tętnicy płucnej	0,00046	0,00046	0,00010	0,00000	0,00046	0,00035	0,00046	0,00023	0,00046	0,00046	0,00046	0,01121	0,00046
Wysypka	0,00033	0,00033	0,00029	0,00029	0,00029	0,00029	0,00029	0,00029	0,00029	0,00029	0,00029	0,00225	0,00029
Neutropenia	0,00098	0,00098	0,00000	0,00024	0,00098	0,00038	0,00099	0,00098	0,00098	0,00098	0,00098	0,00098	0,00098
Małopłytkowość	0,00809	0,00809	0,01173	0,03043	0,00126	0,00188	0,00126	0,00512	0,01776	0,01972	0,00126	0,00126	0,00915
Wymioty	0,00092	0,00092	0,00050	0,00337	0,00012	0,00012	0,00012	0,00012	0,00012	0,02075	0,00012	0,00012	0,00793
Nowotwór wtórny	0,00012	0,00012	0,00012	0,00012	0,00012	0,00026	0,00012	0,00012	0,00012	0,00012	0,00012	0,00012	0,00012

2.3. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Ninlaro®.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową Ninlaro®, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),
- Embase.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.3.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania wnioskowanej technologii medycznej (schemat Ixa-RD) wśród pacjentów z RRMM (patrz rozdział 2.3.2).

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania terapii skojarzonej: iksazomib + lenalidomid + deksametazon w leczeniu chorych z nawrotnym/opornym szpiczakiem mnogim.

Tabela 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"ixazomib" [Supplementary Concept]	87
2.	ixazomib OR "MLN 9708" OR MLN9708 OR MLN-9708 OR Ninlaro OR "[1 [(2, 5 dichlorobenzamido) acetamido] 3 methylbutyl] boronic acid" OR "[1 [2 (2, 5 dichlorobenzamido) acetamido] 3 methylbutyl] boronic acid" OR "mln 2238" OR mln2238 OR "n2 [(2, 5 dichlorophenyl) carbonyl] n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] glycine" OR "2 [1 [(2, 5 dichlorobenzoyl) amino] acetyl] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diacetic acid" OR "2, 2' [2 [1 [(2, 5 dichlorobenzoyl) amino] acetyl] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diyl] diacetic acid" OR "2, 2' [2 [1 [(2, 5 dichlorobenzoyl) glycol] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diyl] diacetic acid"	245
3.	#1 OR #2	245
4.	"lenalidomide" [Supplementary Concept]	2 138
5.	lenalidomide OR "2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)-" OR "3-(4-Amino-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione" OR "IMI3 cpd" OR "CC 5013" OR CC5013 OR CC-5013 OR Revlimid OR	3 797

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	Revimid OR "3 (4 amino 1 oxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione" OR "3 (4 amino 1, 3 dihydro 1 oxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide" OR "3 (4' aminoisoindoline 1' one) 1 piperidine 2, 6 dione" OR "cdc 501" OR "cdc 5013" OR cdc501 OR cdc5013 OR "enmd 0997" OR enmd0997 OR "imid 3" OR imid3	
6.	#4 OR #5	3 797
7.	"Dexamethasone"[Mesh]	48 825
8.	dexamethasone OR Methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR Decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR Decaject-L.A. OR "Decaject L.A." OR Hexadrol OR "16alpha methyl 9alpha fluoroprednisolone" OR "9 alpha fluoro 16 alpha methyl delta corticosterone" OR "9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methyl 1, 4 pregnadiene 3, 20 dione" OR "9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione" OR "9alpha fluoro 16alpha methyl delta corticosterone" OR adrecort OR adrenocort OR "aeroseb dex" OR aeroseb-dex OR aflucoson OR aflucosone OR alfaly OR anaflogistico OR "anaflogistico novobios" OR arcodexan OR arcodexane OR artrosone OR azium OR bidexol OR calonat OR cebedex OR cetadexon OR colofoam OR corsona OR cortastat OR "cortastat 10" OR "cortastat la" OR cortidex OR cortidexason OR cortidrona OR cortidrone OR cortisumman OR "dacortina fuerte" OR "dacortine fuerte" OR dalalone OR "dalalone d.p." OR "dalalone l.a." OR danasone OR "de-sone la" OR decacortin OR decadeltosona OR decadeltosone OR decaderm OR decadion OR decadran OR decadron OR "decadron 5-12 pak" OR "decadron la" OR decadrone OR decadrone OR decaesadriol OR decaject OR decamethasone OR decasone OR decaspray OR decasterolone OR decdan OR decilone OR "decilone forte" OR decofluor OR dectancyl OR dekaort OR delladec OR deltafluoren OR deltafluorene OR dergramin OR deronil OR desacort OR desacortone OR desadrene OR desalark OR desameton OR desameton OR desameton OR desigdrone OR "dexa cortisyl" OR "dexa dabrosan" OR "dexa korti" OR "dexa scherosan" OR "dexa scherozon" OR "dexa scherozone" OR dexa-p OR "dexacen 4" OR dexacen-4 OR dexachel OR dexacort OR dexacort OR dexacortin OR dexacortin OR dexacortisyl OR dexadabrosan OR dexadecadrol OR dexadrol OR dexagel OR dexagen OR dexahelvacort OR dexakorti OR dexalien OR dexalocal OR dexame OR dexamecortin OR dexameson OR dexamesone OR dexametason OR dexametason OR dexameth OR dexamethason OR "dexamethasone alcohol" OR "dexamethasone intensol" OR dexamethazon OR dexamethazone OR dexamethonium OR dexamonozon OR dexan OR dexane OR dexano OR dexapot OR dexascheroson OR dexascherozon OR dexascherozone OR dexason OR dexasone OR "dexasone la" OR "dexasone s" OR dexinoral OR dexinonil OR dexmethasone OR dexona OR dexone OR "dexone 0.5" OR "dexone 0.75" OR "dexone 1.5" OR "dexone 4" OR "dexpak taperpak" OR dextelan OR dextrason OR dezone OR dibasona OR doxamethasone OR esacortene OR "ex s1" OR exadion OR exadione OR firmalone OR "fluor-methyl prednisolone" OR fluormethylprednisolon OR fluormethylprednisolone OR fluormone OR fluorocort OR fluorodelta OR fluoromethylprednisolone OR fortacortin OR gammacortin OR gammacortene OR grosodexon OR grosodexone OR hexadecadiol OR hexadecadrol OR hexadiol OR hexadrol OR isnacort OR "isopto dex" OR "isopto maxidex" OR isopto-dex OR isopto-maxidex OR isoptodex OR isoptomaxidex OR "lokalison f" OR loverine OR luxazone OR marvidione OR maxidex OR mediamethasone OR megacortin OR mephameson OR mephamesone OR metason OR metason OR "methazon ion" OR "methazone ion" OR methazonion OR methazonione OR "metisone lafi" OR mexasone OR millicorten OR millicortenol OR "mk 125" OR mk125 OR mymethasone OR neofordex OR neofordex OR nisomethasone OR novocort OR "nsc 34521" OR nsc34521 OR oftan-dexa OR optacortin OR optacortinol OR oradexan OR oradexon OR oradexone OR orgadron OR ozurdex OR pidexon OR policort OR posurdex OR "predni f tablinen" OR predni-f OR "prednisolone f" OR prodexona OR prodexone OR sanamethasone OR santenson OR santeson OR sawasone OR solurex OR "solurex la" OR spoloven OR sterasone OR thilodexine OR triamcimetil OR vexamet OR visumetazone OR visumethazone	3 434 803
9.	#7 OR #8	3 434 803
10.	#3 AND #6 AND #9	50

Data wyszukiwania: 15.03.2018 r. - zaktualizowano 25.07.2018 r.

Tabela 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ixamib OR "MLN 9708" OR MLN9708 OR MLN-9708 OR Ninlaro OR "[1 [(2, 5 dichlorobenzamido) acetamido] 3 methylbutyl] boronic acid" OR "[1 [2 (2, 5 dichlorobenzamido) acetamido] 3 methylbutyl] boronic acid" OR "mln 2238" OR mln2238 OR "n2 [(2, 5 dichlorophenyl) carbonyl] n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] glycina-mide" OR "2 [1 [(2, 5 dichlorobenzoyl) amino] acetyl] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diacetic acid" OR "2, 2' [2 [1 [(2, 5 dichlorobenzoyl) amino] acetyl] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diyl] diacetic acid" OR "2, 2' [2 [1 [(n (2, 5 dichlorobenzoyl) glycy] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diyl] diacetic acid"	106
2.	lenalidomide OR "2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H- isoindol-2-yl)-" OR "3-(4-Amino-1-oxo-isoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione" OR "IMiD3 cpd" OR "CC 5013" OR CC5013 OR CC-5013 OR Revlimid OR Revimid OR "3 (4 amino 1 oxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione" OR "3 (4 amino 1, 3 dihydro 1 oxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide" OR "3 (4' aminoisoindoline 1' one) 1 piperidine 2, 6 dione" OR "cdc 501" OR "cdc 5013" OR cdc501 OR cdc5013 OR "enmd 0997" OR enmd0997 OR "imid 3" OR imid3	1 389
3.	"Dexamethasone" [Mesh]	3 692

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
4.	dexamethasone OR Methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR Decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR Decaject-L.A. OR "Decaject L.A." OR Hexadrol OR "16alpha methyl 9alpha fluoroprednisolone" OR "9 alpha fluoro 16 alpha methyl delta corticosterone" OR "9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methyl 1, 4 pregnadiene 3, 20 dione" OR "9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione" OR "9alpha fluoro 16alpha methyl delta corticosterone" OR adrecort OR adrenocot OR "aeroseb dex" OR aeroseb-dex OR aflucoson OR aflucosone OR alfalyl OR anaflogistico OR "anaflogistico novobios" OR arcodexan OR arcodexane OR artrosone OR azium OR bidexol OR calonat OR cebedex OR cetadexon OR colofoam OR corsona OR cortastat OR "cortastat 10" OR "cortastat la" OR cortidex OR cortidexason OR cortidrona OR cortidrone OR cortisumman OR "dacortina fuerte" OR "dacortine fuerte" OR dalalone OR "dalalone d.p." OR "dalalone l.a." OR danasone OR "de-sone la" OR decacortin OR decadeltosona OR decadeltosone OR decaderm OR decadion OR decadran OR decadron OR "decadron 5-12 pak" OR "decadron la" OR decadronal OR decadrone OR decaesadriol OR decaject OR dexamethasone OR decasone OR decaspray OR decasterolone OR decdan OR decilone OR "decilone forte" OR decofluor OR dectancyl OR dekacort OR delladec OR deltafluoren OR deltafluorene OR dergramin OR deronil OR desacort OR desacortone OR desadrene OR desalark OR desametone OR desametone OR desigdrone OR "dexta cortisyl" OR "dexta dabrosan" OR "dexta korti" OR "dexta scherosan" OR "dexta scherozon" OR "dexta scherozone" OR dexta-p OR "dexasen 4" OR dexasen-4 OR dexachel OR dexacort OR dexacortal OR dexacorten OR dexacortin OR dexacortisyl OR dexadabrosan OR dexadecadrol OR dexadrol OR dexagel OR dexagen OR dexahelvacort OR dexakorti OR dexalien OR dexalocal OR dexame OR dexamecortin OR dexameson OR dexamesone OR dexametason OR dexametason OR dexamethazone OR dexamethazone OR "dexamethasone alcohol" OR "dexamethasone intensol" OR dexamethazon OR dexamethazon OR dexamethonium OR dexamonozone OR dexan OR dexane OR dexano OR dexaport OR dexascheroson OR dexascherozon OR dexascherozone OR dexason OR dexasone OR "dexasone la" OR "dexasone s" OR dexinoral OR dexionil OR dexmethsone OR dexona OR dexone OR "dexone 0.5" OR "dexone 0.75" OR "dexone 1.5" OR "dexone 4" OR "dexpak taperpak" OR dextelan OR dextrason OR dezone OR dibasona OR doxamethasone OR esacortene OR "ex s1" OR exadion OR exadione OR firmalone OR "fluormethyl prednisolone" OR fluormethylprednisolon OR fluormethylprednisolone OR fluormone OR fluorocort OR fluorodelta OR fluoromethylprednisolone OR fortacortin OR gammacortin OR gammacortene OR grosodexon OR grosodexone OR hexadecadiol OR hexadecadrol OR hexadiol OR hexadrol OR isnacort OR "isopto dex" OR "isopto maxidex" OR isopto-dex OR isopto-maxidex OR isoptodex OR isoptomaxidex OR "lokalison f" OR loverine OR luxazone OR marvidione OR maxidex OR mediamethasone OR megacortin OR mephameson OR mephamesone OR metason OR metason OR metason OR "methazon ion" OR "methazone ion" OR methazonion OR methazonione OR "metison lafi" OR mexasone OR millicorten OR millicortenol OR "mk 125" OR mk125 OR mymethasone OR neoforderx OR neoforderx OR nisomethasone OR novocort OR "nsc 34521" OR nsc34521 OR oftan-dexa OR optocortin OR optocortinol OR oradexan OR oradexon OR oradexone OR orgadron OR ozurdex OR pidexon OR policort OR posurdex OR "predni f tablinen" OR predni-f OR "prednisolone f" OR prodexona OR prodexone OR sanamethasone OR santenson OR santeson OR sawasone OR solurex OR "solurex la" OR spoloven OR sterasone OR thilodexine OR triamcimetil OR vexamet OR visumetazone OR visumethazone	8 762
5.	#3 OR #4	8 779
6.	#1 AND #2 AND #5	64

Data wyszukiwania: 15.03.2018 r. - zaktualizowano 25.07.2018 r.

Tabela 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'ixazomib'/exp	949
2.	'ixazomib citrate'/exp	298
3.	ixazomib OR mln9708 OR 'mln 9708' OR ninlaro OR '[1 [(2, 5 dichlorobenzamido) acetamido] 3 methylbutyl] boronic acid' OR '[1 [2 (2, 5 dichlorobenzamido) acetamido] 3 methylbutyl] boronic acid' OR 'mln 2238' OR mln2238 OR 'n2 [(2, 5 dichlorophenyl) carbonyl] n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] glycinamide' OR '2 [1 [(2, 5 dichlorobenzoyl) amino] acetyl] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diacetic acid' OR '2, 2 [2 [1 [(2, 5 dichlorobenzoyl) amino] acetyl] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diyl] diacetic acid' OR '2, 2 [2 [1 [(n (2, 5 dichlorobenzoyl) glycidyl) amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diyl] diacetic acid'	1 007
4.	#1 OR #2 OR #3	1 007
5.	'lenalidomide'/exp	15 607
6.	lenalidomide OR '2,6-piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2h- isoindol-2-yl)-' OR '3-(4-amino-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione' OR 'imid3 cpd' OR cc5013 OR 'cc 5013' OR revlimid OR revimid OR '3 (4 amino 1 oxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione' OR '3 (4 amino 1, 3 dihydro 1 oxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide' OR '3 (4 aminoisoindoline 1 one) 1 piperidine 2, 6 dione' OR 'cdc 501' OR 'cdc 5013' OR cdc501 OR cdc5013 OR 'enmd 0997' OR enmd0997 OR 'imid 3' OR imid3	16 261
7.	#5 OR #6	16 261

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
8.	'dexamethasone'/exp	138 220
9.	dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR decameth OR dexpak OR 'decacort i.a.' OR '16alpha methyl 9alpha fluoroprednisolone' OR '9 alpha fluoro 16 alpha methyl delta corticosterone' OR '9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methyl 1, 4 pregnadiene 3, 20 dione' OR '9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione' OR '9alpha fluoro 16alpha methyl delta corticosterone' OR adrecort OR adrenocot OR 'aeroseb dex' OR aflucoson OR aflucosone OR alfaly OR anaflogistico OR 'anaflogistico novobios' OR arcodexan OR arcodexane OR artosone OR azium OR bidexol OR calonat OR cebedex OR cetadexon OR colofam OR corsona OR cortastat OR 'cortastat 10' OR 'cortastat la' OR cortidex OR cortidexason OR cortidrona OR cortidrone OR cortisumman OR 'dacortina fuerte' OR 'dacortine fuerte' OR dalalone OR 'dalalone d.p.' OR 'dalalone i.a.' OR danasone OR 'de-sone la' OR decacortin OR decadeltona OR decadeltonone OR decaderm OR decadion OR decadrin OR decadron OR 'decadron 5-12 pak' OR 'decadron la' OR decadrone OR decadrone OR decaedril OR decacort OR dexamethasone OR decasone OR decaspray OR decasterolone OR decdan OR decilone OR 'decilone forte' OR decofluor OR decancyl OR decaort OR delladec OR deltafluoren OR deltafluorene OR dergramin OR deronil OR desacort OR desacortone OR desadrene OR desalark OR desameton OR desametonone OR desigdrone OR 'dexa cortisyl' OR 'dexa dabrosan' OR 'dexa korti' OR 'dexa scherosan' OR 'dexa scherozon' OR 'dexa scherozone' OR 'dexa p' OR 'dexacen 4' OR dexachel OR dexacort OR dexacortal OR dexacorten OR dexacortin OR dexacortisyl OR dexadabrosan OR dexadecadol OR dexadol OR dexagel OR dexagen OR dexahelvacort OR dexakorti OR dexalien OR dexalocal OR dexame OR dexamecortin OR dexameson OR dexamesone OR dexametason OR dexametasonone OR dexameth OR dexamethason OR 'dexamethasone alcohol' OR 'dexamethasone intensol' OR dexamethazon OR dexamethazone OR dexamethonium OR dexamonozone OR dexan OR dexane OR dexano OR dexaport OR dexascheroson OR dexascherozon OR dexascherozone OR dexason OR dexasone OR 'dexasone la' OR 'dexasone s' OR dextrinal OR dexionil OR dexmethasone OR dexona OR dexone OR 'dexone 0.5' OR 'dexone 0.75' OR 'dexone 1.5' OR 'dexone 4' OR 'dexpak taperpak' OR dextelan OR dextrason OR dezone OR dibasona OR doxamethasone OR esacortene OR 'ex s1' OR exadion OR exadione OR firmalone OR 'fluormethyl prednisolone' OR fluormethylprednisolon OR fluormethylprednisolone OR fluormone OR fluorocort OR fluorodelta OR fluoromethylprednisolone OR fortacortin OR gammacorten OR gammacortene OR grosodexon OR grosodexone OR hexadecadiol OR hexadecadol OR hexadiol OR hexadol OR isnacort OR 'isopto dex' OR 'isopto maxidex' OR isoptodex OR isoptomaxidex OR 'lokalison f' OR loverine OR luxazone OR marvidione OR maxidex OR mediamethasone OR megacortin OR mephameson OR mephamesone OR metason OR metasonone OR 'methazon ion' OR 'methazone ion' OR methazonion OR methazonione OR 'metisone lafi' OR mexasone OR millicorten OR millicortenol OR 'mk 125' OR mk125 OR mymethasone OR neoforderx OR neoforderx OR nisomethasona OR novocort OR 'nsc 34521' OR nsc34521 OR 'oftan dexa' OR optocorten OR optocortinol OR oradexan OR oradexon OR oradexone OR orgadrone OR ozurdex OR pidexon OR policort OR posurdex OR 'predni f tablinen' OR 'predni f' OR 'prednisolone f' OR prodexona OR prodexone OR sanamethasone OR santenson OR sawasone OR solurex OR 'solurex la' OR spoloven OR sterasone OR thilodexine OR triamcimetil OR vexamet OR visumetazone OR visumethazone	152 101
10.	#8 OR #9	152 101
11.	#4 AND #7 AND #10	442
12.	#11 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	245

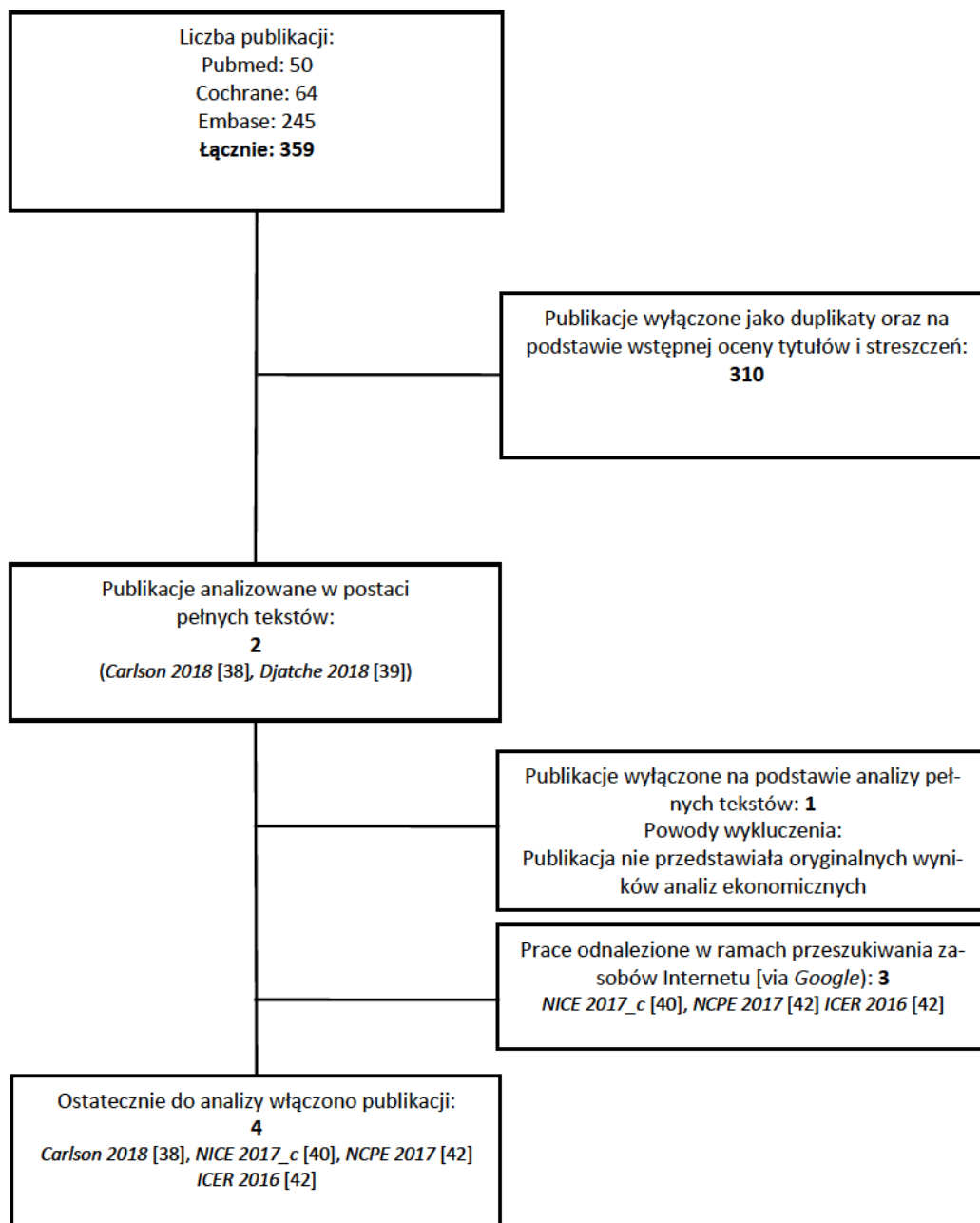
Data wyszukiwania: 15.03.2018 r. - zaktualizowano 25.07.2018 r.

Dodatkowo przeprowadzono także wyszukiwanie na stronach internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki Google, z hasłami wyszukiwania: *ixazomib*, *cost-effectiveness*, *coist-utility*, *QALY*, *ICER*, *ICUR*.

2.3.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia szpiczaka mnogiego z zastosowaniem iksazomibu.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.3.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 52. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
<i>Publikacja Carlson 2018 [38]</i>	
Interwencje	Lenalidomid i deksametazon (LEN+DEX) Bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (BOR+DEX) Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (CFZ+LEN+DEX) Elotuzumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (ELO+LEN+DEX) Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (IX+LEN+DEX) Panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PAN+BOR+DEX) Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (DAR+LEN+DEX) Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DAR+BOR+DEX)
Populacja	Pacjenci z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim w drugiej lub trzeciej linii leczenia
Technika analityczna	CEA; podejście PSM (ang. <i>Partitioned survival model</i>)
Horyzont	Dożywotni
Dyskontowanie	3% dla efektów i kosztów
Kraj	USA
Perspektywa	Perspektywa systemu opieki zdrowotnej
Wyniki i wnioski	2. linia LEN+DEX: \$309 997 i 2,59 QALY BOR+DEX: \$189 357 2,74 QALY IX+LEN+DEX: \$622 378 i 3,27 QALY ICUR (obliczenia własne) IX+LEN+DEX vs LEN+DEX: \$459 384 IX+LEN+DEX vs BOR+DEX: \$817 021 3. linia LEN+DEX: \$281 754 i 2,04 QALY BOR+DEX: \$175 315 i 2,6 QALY IX+LEN+DEX: \$566 512 i 2,60 QALY ICUR (obliczenia własne) IX+LEN+DEX vs LEN+DEX: \$508 496 IX+LEN+DEX vs BOR+DEX: \$889 084
<i>Publikacja NICE 2017_c [40]</i>	
Interwencje	Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (IXA+LEN+DEX) Lenalidomid i deksametazon (LEN+DEX)
Populacja	Dorośli pacjenci z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim (RRMM), którzy otrzymali 2 lub 3 wcześniejsze terapie
Technika analityczna	CUA
Horyzont	Brak danych
Dyskontowanie	Brak danych
Kraj	UK
Perspektywa	Perspektywa płatnika publicznego – National Health Service (NHS)
Wyniki i wnioski	Wyniki zaktualizowane przez wnioskodawcę; Co najmniej 3. linia leczenia LEN+DEX: 2,70 QALY IX+LEN+DEX: 3,68 QALY Wyniki inkrementalne: IX+LEN+DEX vs LEN+DEX: £30 880; 0,974 QALY; ICUR = £ 31 691
<i>Publikacja NCPE 2017 [41]</i>	
Interwencje	Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (IXA+LEN+DEX) Lenalidomid i deksametazon (LEN+DEX) Bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (BOR+DEX) Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (CAR+LEN+DEX) Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (CAR+DEX) Bortezomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (BOR+LEN+DEX)
Populacja	Dorośli pacjenci ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Technika analityczna	CUA; model Markowa
Horyzont	Dożywotni
Dyskontowanie	Brak danych
Kraj	Irlandia
Perspektywa	Perspektywa płatnika publicznego - Health and Safety Executive (HSE)
Wyniki i wnioski	2. linia; wyniki inkrementalne IXA+LEN+DEX vs LEN+DEX: €195 494 i 0,29 QALY; ICUR €668 357 IXA+LEN+DEX vs BOR+DEX: €331 218 i 0,85 QALY; ICUR €387 742 IXA+LEN+DEX vs BOR+LEN+DEX: €240 193 i 1,23 QALY; ICUR €195 486 IXA+LEN+DEX dominujący w porównaniu z CAR+DEX 3. linia; wyniki inkrementalne IXA+LEN+DEX vs LEN+DEX: €251 100 i 0,97 QALY; ICUR €260 328 IXA+LEN+DEX vs POM+DEX: €242 743 i 1,68 QALY; ICUR €144 535
<i>Publikacja ICER 2016 [42]</i>	
Interwencje	Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (CFZ+LEN+DEX) Elotuzumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (ELO+LEN+DEX) Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (IX+LEN+DEX) Panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PAN+BOR+DEX) Lenalidomid i deksametazon (LEN+DEX)
Populacja	Dorośli pacjenci z RRMM, nieotrzymujący terapii podtrzymującej, nie będący kandydatami do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), u których stosowano co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia.
Technika analityczna	CEA; podejście PSM (ang. <i>Partitioned survival model</i>)
Horyzont	Dożywotni
Dyskontowanie	3% dla efektów i kosztów
Kraj	USA
Perspektywa	Perspektywa systemu opieki zdrowotnej (uwzględniono tylko koszty bezpośrednie)
Wyniki i wnioski	<u>2. linia leczenia</u> LEN+DEX: \$284 400 i 2,59 QALY IX+LEN+DEX: \$582 428 i 3,27 QALY ICUR (obliczenia własne) IX+LEN+DEX vs LEN+DEX: \$433 794 <u>3. linia leczenia</u> LEN+DEX: \$258 609 i 2,04 QALY IX+LEN+DEX: \$530 228 i 2,60 QALY ICUR (obliczenia własne) IX+LEN+DEX vs LEN+DEX: \$484 582

2.4. Przegląd systematyczny użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu.

Tabela 53. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 20.06.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Multiple Myeloma"	46 257
2	((utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] OR "health-related quality of life"[tiab] OR "HRQL"[tiab]) AND ("quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "EQ-5D"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))	9 535
3	#1 AND #2	29

Tabela 54. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie EMBASE (wyszukiwanie zakończone 21.06.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma'	76 533
2	(utility:ab,ti OR utilities:ab,ti OR utility*:ab,ti OR 'health-related quality of life':ab,ti OR 'hrql':ab,ti) AND ('quality of well-being':ab,ti OR qol:ab,ti OR 'standard gamble':ab,ti OR 'time trade-off':ab,ti OR tto:ab,ti OR 'time tradeoff':ab,ti OR hui:ab,ti OR hui1:ab,ti OR hui2:ab,ti OR hui3:ab,ti OR euroqol:ab,ti OR 'euro qol':ab,ti OR 'eq-5d':ab,ti OR 'eq5d':ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti)	15 392
3	#1 AND #2	126
4	#1 AND #2 AND [embase]/lim	121

Tabela 55. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 20.06.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Multiple Myeloma"	3 975
2	(utility:ab,ti OR utilities:ab,ti OR utility*:ab,ti OR "health-related quality of life":ab,ti OR "HRQL":ab,ti) and ("quali-ty of well-being":ab,ti OR QoL:ab,ti OR "standard gamble":ab,ti OR "time trade-off":ab,ti OR TTO:ab,ti OR "time tradeoff":ab,ti OR hui:ab,ti OR hui1:ab,ti OR hui2:ab,ti OR hui3:ab,ti OR euroqol:ab,ti OR "euro qol":ab,ti OR "EQ-5D":ab,ti OR "eq5d":ab,ti OR "eq 5d":ab,ti)	2 662
3	#1 and #2	32*
All Results (32), w tym: Cochrane Reviews (4); Other Reviews (0); Trials (28); Methods Studies (0); Technology Assessments (0); Economic Evaluations (0); Cochrane Groups (0)		

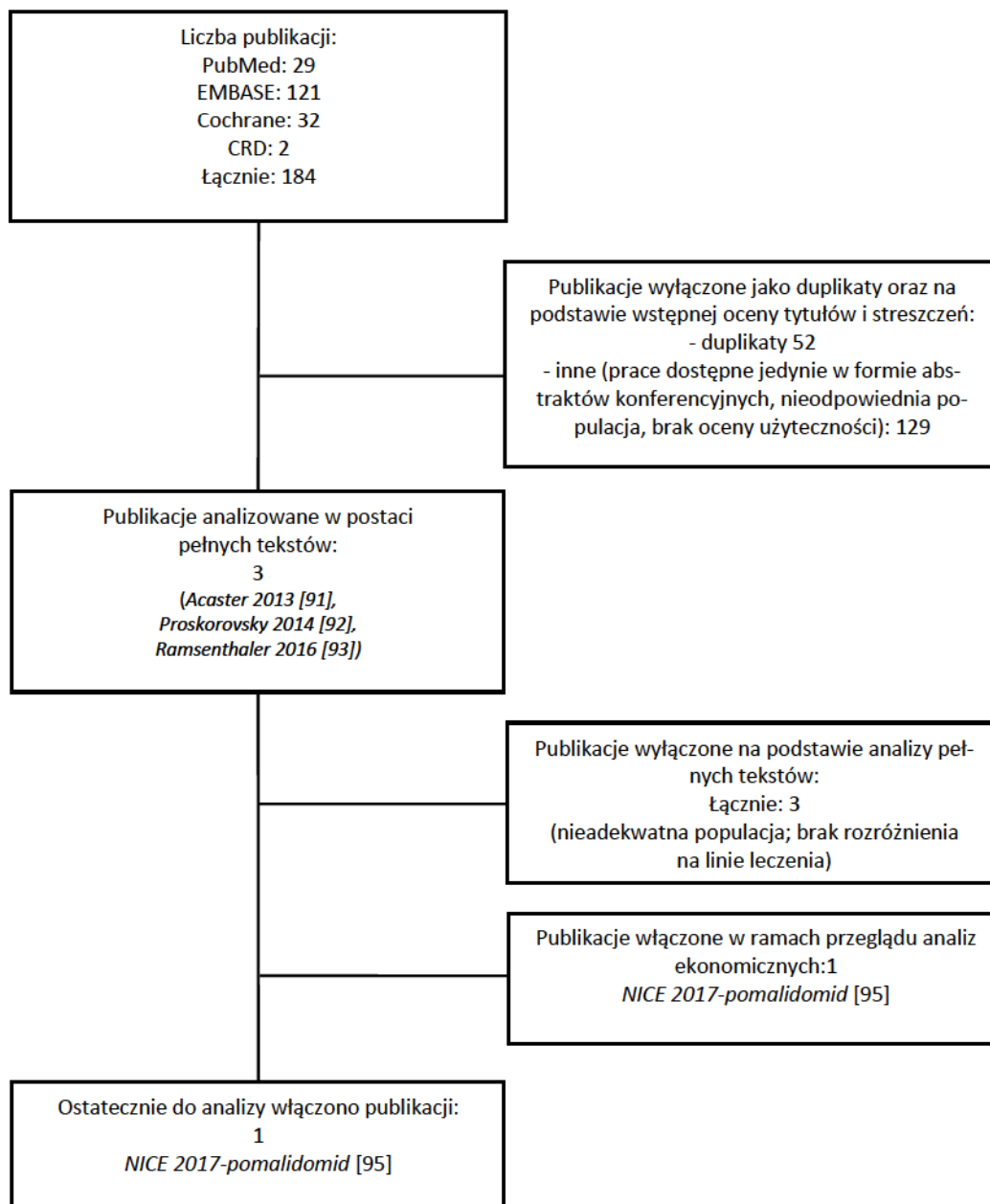
Tabela 56. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 20.06.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	("Multiple Myeloma")	231
2	((utility or utilities or utility* or "health-related quality of life" or "HRQL") and ("quali-ty of well-being" or QoL or "standard gamble" or "time trade-off" or TTO or "time tradeoff" or hui or hui1 or hui2 or hui3 or euroqol or "euro qol" or "EQ-5D" or "eq5d" or "eq 5d"))	1 270
3	#1 and #2	2

2.4.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



2.4.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności wyłączonych z przeglądu na podstawie analizy pełnych tekstów

Tabela 57. Publikacje dotyczące użyteczności wyłączone z przeglądu na podstawie analizy pełnych tekstów

Publikacja	Cel	Populacja	Metoda pomiaru	Wyniki (użyteczności)
<i>Acaster 2013 [91]</i>	Sprawdzenie, czy: 1) okres bez leczenia (ang. <i>Treatment-free interval</i> ; TFI) jest związany z lepszą jakością życia (HRQoL) niż inne fazy leczenia; 2) długość TFI ma wpływ na HRQoL.	370 pacjentów ze szpiczakiem mnogim (badanie rozesłano do 605 pacjentów z bazy organizacji Myeloma UK).	EQ-5D	- Pierwsza linia (n=12): 0,63 - Pierwszy TFI (n=177): 0,72 - Druga linia (n=59): 0,67 - Późniejsze stadium (n=122): 0,63
<i>Proskorovsky 2014 [92]</i>	Opracowanie algorytmu mapowania, wykorzystującego dane zebrane poprzez kwestionariusz EORTC QLQ-C30 do oszacowania wartości użyteczności EQ-5D wśród pacjentów z MM.	154 pacjentów ze szpiczakiem mnogim z UK i Niemiec.	EQ-5D	Wartości zebrane bezpośrednio z podziałem na grupy ze względu na stopień zaawansowania objawów: - Bez objawów (n=17): 0,923 - Łagodne objawy (n=48): 0,806 - Umiarkowane objawy (n=50): 0,675 - Ciężkie objawy (n=39): 0,501
<i>Ramsenthaler 2016 [93]</i>	1) Ocena ciężkości objawów, opieki paliatywnej i jakości życia wśród pacjentów z MM. 2) Określenie jakie czynniki są związane z niższą jakością życia. 3) Sprawdzenie czy występowanie objawów ma większy wpływ na jakość życia niż charakterystyka choroby.	557 pacjentów z MM. 18,2% stanowili pacjenci nowo zdiagnozowani; 47,9% - w fazie bez leczenia; 32,7% - nawrotowa/progresywna faza choroby.	EQ-5D	Wartości średnie (mediana): - Ogółem (n=550): 0,65 (0,69) - Nowo zdiagnozowani (n=101): 0,66 (0,69) - Okres bez leczenia/ stabilizacja choroby (n=264): 0,67 (0,69) - Choroba nawrotowa/progresywna/stadium paliatywne (n=182): 0,59 (0,69)

2.5. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych według danych GUS

Tabela 58. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych według danych GUS; kategoria: Zdrowie przeglądu

Rok	Dane GUS za miesiące	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (okres poprzedni = 100); Kategoria: Zdrowie
2011	1-12	104,5
2012	1-12	103,2
2013	1-12	101,8
2014	1-12	100,2
2015	1-12	101,9
2016	1-12	99,2
2017	1-12	101,2

Tabela sporządzona w oparciu o dane GUS [85,86,87,88,89,90].

2.6. Dane NFZ o wydatkach na chemioterapię i programy lekowe w 2017 roku

Tabela 59. Dane NFZ o wydatkach na chemioterapię i programy lekowe w 2017 roku

	Chemioterapia	Programy lekowe
Koszty wykonanych świadczeń opieki zdrowotnej według oddziałów wojewódzkich Funduszu w rodzaju: leczenie szpitalne	1 348 061 470 zł	3 435 250 490 zł
Liczba osób, które skorzystały ze świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: leczenie szpitalne	132 940	120 634
Kosz świadczeń w przeliczeniu na jedną osobę	10 140,38 zł	28 476,64 zł

Tabela sporządzona w oparciu o dane z Uchwały Rady NFZ w sprawie sprawozdania za IV kwartał 2017 [63].

2.7.Opisy programów lekowych w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Tabela 60. Opis programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD10 C90.0)” (Załącznik B.54. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [6])

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Leczenie lenalidomidem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego. 1.1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków: 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia; 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib; 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib. 1.2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem pkt 1.4. niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 15, 10 lub 5 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. 1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo: 1) bezwzględna liczba neutrofili $<1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<75 \times 10^9/l$ lub $<30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.	1. Dawkowanie lenalidomidu i deksametazonu Lenalidomid w postaci kapsułek twardych a 5,10, 15 lub 25 mg, jest stosowany w skojarzeniu z deksametazonem Lenalidomid: Zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. U chorych z niewydolnością nerek początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Deksametazon: Zalecana dawka: 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby. UWAGA: Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg. 2. Dawkowanie pomalidomidu i deksametazonu Pomalidomid w postaci kapsułek twardych a 1, 2, 3 lub 4 mg, jest stosowany w skojarzeniu z deksametazonem.	1. Badania przy kwalifikacji: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) Aspartat, ALT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kości do decyzji lekarza) 9) pośredni test antyglobulinowy (test pośredni Coombs'a) - przy kwalifikacji do leczenia daratumumabem 10) stężenie potasu w surowicy krwi, EKG i ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca – przy kwalifikacji do leczenia karfilizomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem. Badania winny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogący zająć w ciężę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml. (przy leczeniu lenalidomidem lub pomalidomidem) 2. Monitorowanie leczenia Przed każdym cyklem leczenia: 1. morfologia krwi ze wzorem odsetkowym 2. w przypadku leczenia lenalidomidem lub pomalidomidem - test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zająć w ciężę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie: 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia. 2. Leczenie pomalidomidem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy. 2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pomalidomidem Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być włączeni pacjenci leczeni pomalidomidem w ramach innego sposobu finansowania do czasu objęcia refundacją leku w programie lekowym, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji wskazane w punkcie 2.1. oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo, określonych w pkt 2.3. 2.2. Określenie czasu leczenia w programie. Leczenie pomalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem p. 2.4. niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 3, 2 lub 1 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. 2.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo: 1) bezwzględna liczba neutrofili $<1 \times 10^9/l$ i/lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 2.4. Kryteria zakończenia udziału w programie 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia.	Pomalidomid: Zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Deksametazon: Zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia. UWAGA: Dawkowanie pomalidomidu i deksametazonu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków i/lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania pomalidomidu w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.	3. w przypadku leczenia daratumumabem: badania biochemiczne (AST, ALT, bilirubina całkowita, wapń, kreatynina i klirens kreatyniny); 4. w przypadku leczenia karfilizomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem: raz w miesiącu należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi oraz EKG. Ocena skuteczności: W przypadku leczenia lenalidomidem lub pomalidomidem: po 6. cyklu leczenia należy wykonać: 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AlAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kości do decyzji lekarza). W przypadku leczenia daratumumabem: oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia, a po 6 cyklu leczenia wykonanie badań pozwalających na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoliconymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG). W przypadku leczenia karfilizomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem: Po 4. cyklu leczenia należy wykonać: 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AlAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M;

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3. Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy. 3.1 Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są dorośli (≥18 lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów: 1. Pacjenci u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia; 2. Pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.	3. Dawkowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem Daratumumab w dawce 16 mg/kg masy ciała jest podawany we wlewie dożylnym raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Długość cyklu od 1 do 24 tyg. leczenia wynosi 3 tygodnie, a od 25 tyg. leczenia wynosi 4 tygodnie. Zmiana dawkowania oraz szybkości infuzji daratumumabu powinny być prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Przed i po zakończeniu infuzji należy podać leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji okołoinfuzyjnych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylnej w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni 1., 4., 8. i 11.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 21 dni (3-tygodnie) przez 8 cykli. Deksametazon jest podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli bortezomibu (80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu bortezomibu) lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat, BMI < 18,5; ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami. Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej daratumumabem z bortezomibem i deksametazonem zaleca się profilaktykę przeciwwirusową, zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.	7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kości do decyzji lekarza) 3. Monitorowanie programu: 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontroli-rów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
3.2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem kontynuuje się do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności zgodnie z zaleceniami Charakterystyk Produktów Leczniczych. 3.3. Kryteria wykluczające udział w programie 1. Nadwrażliwość na daratumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2. Oporność na leczenie bortezomibem lub przeciwskazania do jego stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego 3.4. Kryteria zakończenia udziału w programie: 1. Progresja choroby w trakcie stosowania leczenia (po co najmniej 2 cyklach leczenia);		

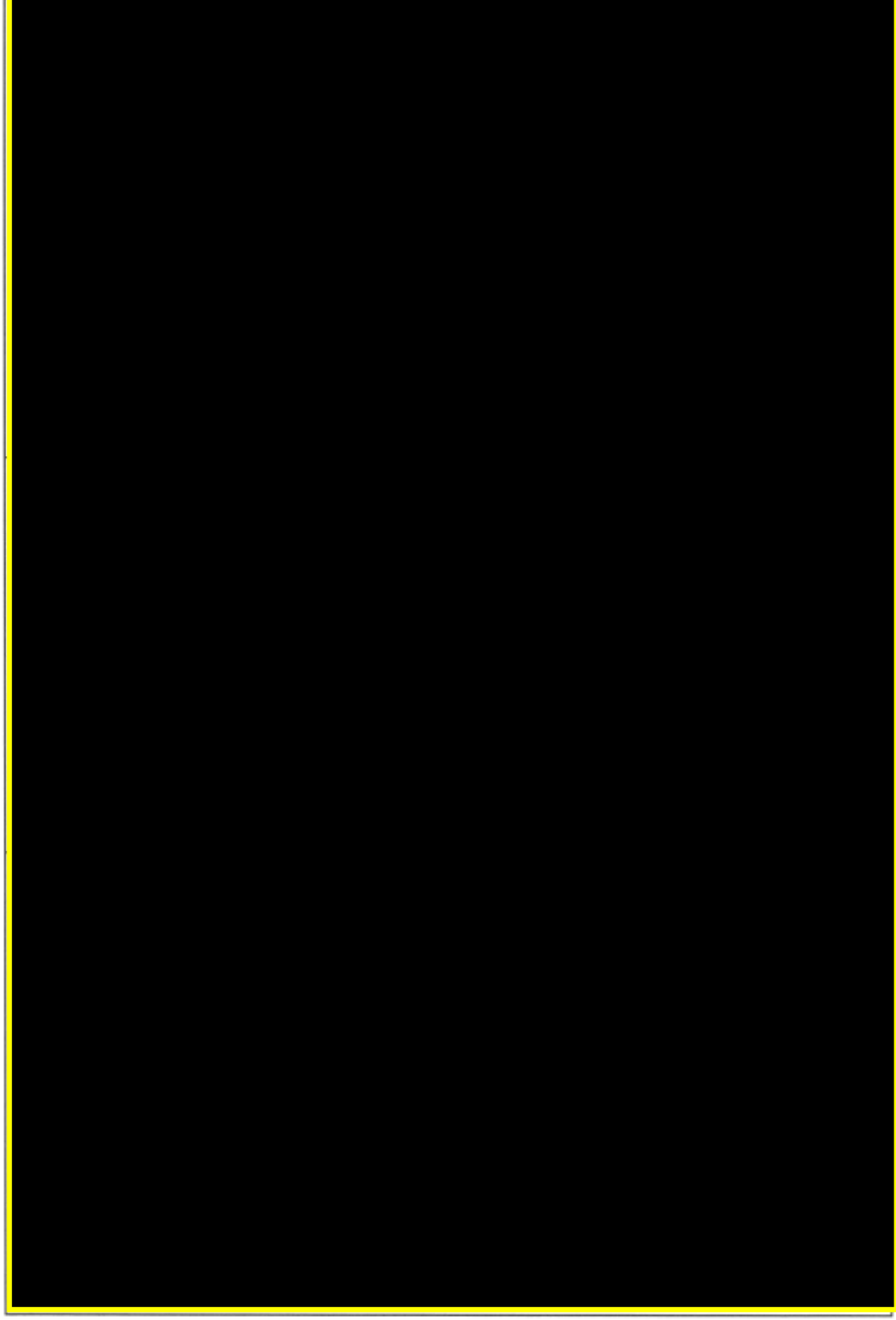
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2. Brak co najmniej częściowej remisji po 6 cyklach leczenia; 3. Powikłania okołoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia dawką terapeutyczną zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4. Ciąża. 4. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy z wykorzystaniem skojarzonego leczenia karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem. 4.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki 1) stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid); 3) nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia; 4) pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych	4. Dawkowanie karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem Karfilzomib w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji stosowany jest w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem. Karfilzomib: Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Karfilzomib jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/ m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/ m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). UWAGA: Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m² powinni otrzymywać dawkę karfilzomibu obliczoną dla pc. wynoszącej 2,2 m² a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki.	
4.2. Określenie czasu leczenia w programie		

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie karfilzomibem kontynuuje się do czasu osiągnięcia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie, przez maksymalnie 8 cykli, lub wystąpienia nie- tolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki leku do 20 lub 15 mg/m² pc. zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem pkt 4 niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 15, 10 lub 5 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. 4.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo: 1) bezwzględna liczba neutrofili <0,5x10⁹/l ; liczba płytek krwi < 30x10⁹/l (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <75x10⁹/l decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revlimid); 2) ciąża i okres karmienia piersią; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 5) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 6) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA 7) zawał mięśnia sercowego przebieżył w ciągu ostatnich 4 miesięcy. 8) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym 4.4. Kryteria zakończenia udziału w programie: 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak remisji częściowej po 4 cyklach leczenia.	Przed podaniem karfilzomibu w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, które należy kontynuować w następnych cyklach stosownie do potrzeb (zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie należy podawać karfilzomibu w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/m² pc. jest podawana przez 10 minut. Dawkowanie karfilzomibu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Lenalidomid w postaci kapsulek twardych a 5,10, 15 lub 25 mg, jest stosowany w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem. Lenalidomid: Zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. UWAGA: Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.	

ŚWIADCZENIOWIORY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
	Deksametazon w skojarzeniu z lenalidomidem i karfilzomibem: Zalecana dawka: 40 mg doustnie lub dożylnie raz na dobę w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu trwającego 28 dni. Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, bio- rąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby (u chorych powy- żej 75 r.ż. dawkę należy zmniejszyć do 20 mg). Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.	

Tabela 61. Opis programu lekowego „IKSAZOMIB W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA MNOGIEGO (ICD10 C90.0)” (zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji produktu leczniczego Ninlaro®; Program Ixa-RD [7])

--



2.8.Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim; na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Tabela 62. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim: Obwieszczenie Ministra Zdrowia, wykaz leków refundowanych dostępnych w aptece

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialnej kowid/IAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie wg DGL (okres 04.2018 - 03.2019)	Liczba zrefundowanych opakowań wg DGL	Kwota refundacji wg Komunikatów DGL	Kwota refundacji wg DGL / mg	Srednia wazona kwota refundacji wg DGL / mg	Kwota pacjenta wg ObwMZ / mg	Srednia wazona kwota pacjenta wg ObwMZ / mg
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blister po 10 szt.)	05909990240814	88,08	88,08	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	0,00	2500	86,49 zł	6 948,0	86,49 zł	0,03 zł	0,03 zł	0,00	0,00 zł
Dexamethasonum	Dexamethasone KRA, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	05909991353735	9,2	7,56	We wszystkich zrefundowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,84	10	4,37 zł	1 061,0	4,37 zł	0,44 zł		4,84	
Dexamethasonum	Dexamethasone KRA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	286,81	286,81	We wszystkich zrefundowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	28,44	400	258,58 zł	9 977,0	258,58 zł	0,65 zł		28,44	
Dexamethasonum	Dexamethasone KRA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	63,37	60,45	We wszystkich zrefundowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,61	80	54,82 zł	93 237,0	54,82 zł	0,69 zł		8,61	
Dexamethasonum	Dexamethasone KRA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	553,19	553,19	We wszystkich zrefundowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	56,89	800	497,56 zł	271,0	497,56 zł	0,62 zł		56,89	

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL (okres 04.2018 - 03.2019)	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba refundacji wg DGL	Kwota refundacji wg DGL	Kwota refundacji wg DGL	Srednia ważona kwota refundacji wg DGL / mg	Kwota pacjenta wg Obw MZ / mg	Srednia ważona kwota pacjenta wg Obw MZ / mg
Dexametasonum	Dexamethasone KRIKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	120,9	120,9	We wszystkich zrefundowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,38	160	109,59 zł	21 501,0	3 440 160,0	109,59 zł	0,68 zł	11,38		
Dexametasonum	Pabi-Dexametason, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170517	22,08	15,11	We wszystkich zrefundowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,17	20	11,96 zł	309 548,7	6 190 974,0	11,96 zł	0,60 zł	10,17		
Dexametasonum	Pabi-Dexametason, tabl., 500 µg	20 szt.	05909990170418	11,46	7,56	We wszystkich zrefundowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,10	10	4,38 zł	23 101,0	231 010,0	4,38 zł	0,44 zł	7,10		
Melphalanum	Alkeran, tabl., 2 mg	25 szt.	05909990283514	326,81	326,81	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	0,00	50	326,81 zł	2 786,0	139 300,0	326,81 zł	6,54 zł	0,00	0,00 zł	
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170616	8,32	1,18	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	7,14	20	0,13 zł	38 020,0	760 400,0	0,13 zł	0,01 zł	7,14		
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	20,34	11,84	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	8,50	200	8,95 zł	361 765,0	72 353 000,0	8,95 zł	0,04 zł	8,50	0,02 zł	
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	27,95	23,68	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	4,27	400	20,00 zł	222 940,0	89 175 980,0	20,00 zł	0,05 zł	4,27		

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie wg DGL (okres 04.2018 - 03.2019)	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Kwota refundacji wg komunikatów DGL	Kwota refundacji wg DGL / mg	Średnia ważona kwota refundacji wg DGL / mg	Średnia ważona kwota pacjenta wg Obw MZ / mg	Średnia ważona kwota pacjenta wg Obw MZL / mg
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	29,6	29,6	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	0,00	500	24,62 zł	151 570,4	75 785 200,0	24,62 zł	0,05 zł		0,00
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	12,09	5,92	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	6,17	100	2,93 zł	249 209,0	2,93 zł	0,03 zł			6,17

Tabela 63. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim: Obwieszczenie Ministra Zdrowia, wykaz leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie wg DGL (okres 04.2018 - 03.2019)	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych mg (wg DGL)	Kwota refundacji wg komunikatów DGL	Kwota refundacji wg DGL / mg	Średnia ważona kwota refundacji wg DGL / mg
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	05909990086702	14990,81	14990,81	<1>B.54; <2>B.84.	bezpłatny	0	210	12 738,59 zł	2 969,9	623 671,0	12 738,59 zł	60,66 zł	
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	05909990086764	15812,08	15812,08	B.54.	bezpłatny	0	315	14 049,85 zł	2 367,0	745 590,0	14 049,85 zł	44,60 zł	
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	05909990086771	17393,00	17393,00	B.54.	bezpłatny	0	525	15 457,43 zł	5 941,7	3 119 373,0	15 457,43 zł	29,44 zł	38,07 zł
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	05909990086696	14297,70	14297,70	<1>B.54; <2>B.84.	bezpłatny	0	105	11 704,05 zł	1 033,2	108 482,0	11 704,05 zł	111,47 zł	

Tabela 64. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim: Obwieszczenie Ministra Zdrowia, wykaz leków refundowanych dostępnych w ramach chemioterapii

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL	Kwota refundacji wg komponentów DGL	Liczba zrefundowanych mg (wg DGL)	Kwota refundacji wg DGL / mg	Średnia ważona kwota refundacji wg DGL / mg
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05055565718339	1134	1134	C.76.	bezpłatny	0	3,5	293,06 zł	10 464,1	36 624,3	293,06 zł	83,73 zł
Bortezomibum	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05906414000771	340,2	324	C.76.	bezpłatny	0	1	186,15 zł	4 917,9	4 917,9	186,15 zł	186,15 zł
Bortezomibum	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05906414000788	1190,7	1134	C.76.	bezpłatny	0	3,5	373,28 zł	9 683,6	33 892,5	373,28 zł	106,65 zł
Bortezomibum	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05902020241461	294,84	294,84	C.76.	bezpłatny	0	1	152,02 zł	1 005,2	1 005,2	152,02 zł	152,02 zł
Bortezomibum	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05902020241478	1031,94	1031,94	C.76.	bezpłatny	0	3,5	400,71 zł	2 391,6	8 370,7	400,71 zł	114,49 zł
Bortezomibum	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05909991250829	181,44	181,44	<1>C.76.; <2>C.76.b.	bezpłatny	0	1	145,80 zł	2 547,0	2 547,0	145,80 zł	145,80 zł
Bortezomibum	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991250812	283,5	283,5	<1>C.76.; <2>C.76.b.	bezpłatny	0	3,5	243,64 zł	2 269,6	7 943,5	243,64 zł	69,61 zł
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	05909990241019	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny	0	1000	55,72 zł	74 175,7	74 175 651,5	55,72 zł	0,06 zł
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990240913	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny	0	200	11,46 zł	18 414,0	3 682 806,6	11,46 zł	0,06 zł

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL	Liczba zrefundowanych mg (wg DGL)	Kwota refundacji wg komponentów DGL	Kwota refundacji wg DGL / mg	Średnia ważona kwota refundacji wg DGL / mg
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990240814	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny	0	2500	73,23 zł	2 906 738,4	73,23 zł	0,03 zł	0,03 zł
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909990471027	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny	0	50	35,00 zł	11 285,8	35,00 zł	0,70 zł	0,70 zł
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990471010	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny	0	10	7,80 zł	33 422,6	7,80 zł	0,78 zł	0,78 zł
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	31,75	31,75	C.20.	bezpłatny	0	50	29,25 zł	435 459,5	29,25 zł	0,58 zł	0,58 zł
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909991030599	16,44	16,44	C.20.	bezpłatny	0	20	7,27 zł	84,4	7,27 zł	0,36 zł	0,62 zł
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990851409	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny	0	200	105,85 zł	1 740,2	105,85 zł	0,53 zł	0,53 zł
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990851386	7,04	7,04	C.20.	bezpłatny	0	10	7,04 zł	8 652,5	7,04 zł	0,70 zł	0,70 zł
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909991141882	64,64	64,64	C.20.	bezpłatny	0	100	59,47 zł	2 474,8	59,47 zł	0,59 zł	0,59 zł
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	05909991198183	1701	1701	C.67.	bezpłatny	0	500	511,19 zł	1 811,2	511,19 zł	1,02 zł	1,24 zł
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	05909991198145	510,3	425,25	C.67.	bezpłatny	0	125	151,88 zł	1 358,5	151,88 zł	1,22 zł	1,22 zł

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialny kodowi EAN	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL (okres 04.2018 - 03.2019)	Liczba zrefundowanych (wg DGL)	Kwota refundacji wg komunikatów DGL	Kwota refundacji wg DGL / mg	Średnia ważona kwota refundacji wg DGL / mg
Bendamustyna hydrochloryd	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	2717,06	1701	C.67.	bezpłatny	0	500	1 043,81 zł	558,0	279 010,7	1 043,81 zł	2,09 zł	
Bendamustyna hydrochloryd	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	679,27	425,25	C.67.	bezpłatny	0	125	267,04 zł	506,4	63 296,2	267,04 zł	2,14 zł	
Bendamustyna hydrochloryd	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991242022	1701	1701	C.67.	bezpłatny	0	500	451,12 zł	384,2	192 088,7	451,12 zł	0,90 zł	
Bendamustyna hydrochloryd	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991242039	425,25	425,25	C.67.	bezpłatny	0	125	149,91 zł	294,8	36 844,0	149,91 zł	1,20 zł	
Bendamustyna hydrochloryd	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991267285	907,2	907,2	C.67.	bezpłatny	0	500	380,09 zł	83,2	41 598,2	380,09 zł	0,76 zł	
Bendamustyna hydrochloryd	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991267292	226,8	226,8	C.67.	bezpłatny	0	125	149,17 zł	47,5	5 933,2	149,17 zł	1,19 zł	
Melphalan	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990283514	306,64	306,64	C.39.	bezpłatny	0	50	294,51 zł	1 134,9	56 743,1	294,51 zł	5,89 zł	

2.9.Koszty jednostkowe schematów leczenia; perspektywa NFZ+pacjent

Tabela 65. Koszty jednostkowe schematów leczenia, perspektywa NFZ+pacjent.

Leki stosowane w schemacie leczenia	Źródło danych o dawkowaniu	Droga podania	Liczba podań / cykli leczenia	Dni cyklu leczenia, w których podany zostaje lek	Koszt opakowania jednostkowego	Liczba jednostek w opakowaniu	Dawka [mg] w jednostce	Dawka jednorazowa [mg]	Intensywność dawki (z uwzględnieniem przerw w leczeniu)	Liczba jednostek podanych w ramach jednego cyklu leczenia	Koszt leku / cykli terapii [PLN]	Koszt podania [PLN]
Schematy oparte na stosowaniu jednego leku												
Cyklofosfamid												
Cyklofosfamid 600 mg/m ²	Lenhard 1984 [27]	IV	4	1-4	55,79 zł	1	1000	1122,54	100,00%	4,49	250,52 zł	2 618,01 zł ¹
Schematy oparte na stosowaniu dwóch leków												
Bortezomib + Deksametazon												
Bortezomib 1.3mg/m ²	PANORAMA 1 Phase I treatment (San-Miguel 2014) [17]	SC	4	1,4,8,11	353,75 zł	1	3,5	2,43	100,00%	2,78	983,30 zł	1 559,67 zł ¹
Deksametazon 20mg	PANORAMA 1 Phase I treatment (San-Miguel 2014)[17]	Oral	8	1,2,4,5,8,9,11,12	346,44	20	20	20,00	100,00%	8,00	138,57 zł	
Doxorubicin + Bortezomib												
Pegylowana liposomalna doxorubicyna 30mg/m ²	OPTIMUM (Orlowski 2007) [25]	IV	1	4	665,42 zł	1	20	56,13	99,43%	2,79	1 856,81 zł	1 559,67 zł ¹
Bortezomib 1.3mg/m ²	OPTIMUM (Orlowski 2007) [25]	SC	4	1, 4, 8, 11	353,75 zł	1	3,5	2,43	98,46%	2,74	968,17 zł	
Lenalidomid + Deksametazon												

Leki stosowane w schemacie leczenia	Źródło danych o dawkowaniu	Droga podania	Liczba podań / cykl leczenia	Dni cyklu leczenia, w których podany zostaje lek	Koszt opakowania jednostkowego	Liczba jednostek opakowania	Dawka [mg] w jednostce	Dawka jednorazowa [mg]	Intensywność dawki (z uwzględnieniem przerw w leczeniu)	Liczba jednostek podanych w ramach jednego cyklu leczenia	Koszt leku / cykli terapii [PLN]	Koszt podania [PLN]
TOURMALINE-MM1. Clinical study protocol p44												
Lenalidomid 25mg		Oral	21	1-21	19 987,89 zł	21	25	25,00	94,90%	19,93	18 968,51 zł	
TOURMALINE-MM1. Clinical study protocol p45												
Deksametazon 40mg		Oral	4	1, 8, 15, 22	346,44 zł	20	20	40,00	94,90%	7,59	131,51 zł	108,16 zł ²
Bendamustyna + prednizon												
Bendamustyna 100 mg/m ²	Michael 2010 and Knop 2005 [23, 29]	IV	2	1-2	621,57 zł	5	100	187,09	80,00%	2,99	372,13 zł	1 336,86 zł ¹
Prednizon 100 mg/d	Michael 2010 and Knop 2005 [23, 29]	Oral	5	1-5	34,22	100	5	100,00	149,67%	149,67	51,22 zł	
Melfalan+ prednizon												
Melfalan 25 mg/m ²	Petrucci 1989 [30]	IV	1	1	294,51 zł	1	50	46,77	100,00%	0,94	275,50 zł	389,92 zł ¹
Prednizon 60 mg/m ²	Petrucci 1989, Knauf 2015 [30, 31]	Oral	7	1-7	34,22	100	5	140,32	100,00%	196,44	67,23 zł	
Tolidomid + deksametazon												
Tolidomid 200mg	Rajkumar 2006 [26]	Oral	28	1-28	0,08 zł	1	1	200,00	100,00%	5600,00	449,90 zł	111,40 zł ³
Deksametazon 40mg	Rajkumar 2006 [26]	Oral	12	1-4, 9-12, 17-20	346,44 zł	20	20	40,00	100,00%	24,00	415,72 zł	
Schematy oparte na stosowaniu trzech leków												
Ixa-RD (ikszamib + lenalidomid + deksametazon)												
Iksamib 4mg	TOURMALINE-MM1	Oral	3	1, 8, 15		3	4	4,00				108,16 zł ²

Leki stosowane w schemacie leczenia	Źródło danych o dawkowaniu	Droga podania	Liczba podań / cykl leczenia	Dni cyklu leczenia, w których podany zostaje lek	Koszt opakowania jednostkowego	Liczba jednostek w opakowaniu	Dawka [mg] w jednostce	Dawka jednorazowa [mg]	Intensywność dawki (z uwzględnieniem przerw w leczeniu)	Liczba jednostek podanych w ramach jednego cyklu leczenia	Koszt leku / cykli terapii [PLN]	Koszt podania [PLN]
TOURMALINE-MM1												
Lenalidomid 25mg		Oral	21	1-21	19 987,89 zł	21	25	25,00			18 608,72 zł	
TOURMALINE-MM1												
Deksameton 40mg		Oral	4	1, 8, 15, 22	346,44 zł	20	20	40,00			129,01 zł	

¹ Przyjęto, że podanie leku ma miejsce w ramach świadczenia „hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie” (zobacz Tabela 19, str. 44). Długość hospitalizacji równa jest liczbie dni podać leków o drodze podania sc lub iv.

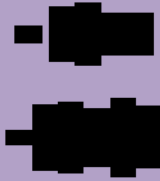
² Przyjęto, że podanie leku ma miejsce w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (zobacz Tabela 19, str. 44). Leki przyjmowane doustnie wydawane są pacjentowi raz na cykl leczenia.

³ Przyjęto, że podanie leku ma miejsce w ramach świadczenia „porada ambulatoryjna związana z chemioterapią” (zobacz Tabela 19, str. 44). Leki przyjmowane doustnie wydawane są pacjentowi raz na cykl leczenia.

2.10. Koszty schematów leczenia stosowanych po progresji choroby; perspektywa NFZ+pacjent

Tabela 66. Koszty schematów leczenia stosowanych po progresji choroby, perspektywa NFZ+pacjent.

		Przyjęty schemat terapeutyczny	Założenia dotyczące przyjętego schematu terapeutycznego	Liczba tygodni w cyklu leczenia	Długość leczenia [tygodnie] ¹	Koszt terapii / z uwzględnieniem długości leczenia ²	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych / z uwzględnieniem długości leczenia ³	Koszt monitorowania i diagnostyki / z uwzględnieniem długości leczenia ⁴	Łącznie ⁵
Łączna liczba pacjentów, u których wystąpiła progresja (w oparciu o Moreau 2016 [14])		■							
Pacjenci, u których po progresji nie zastosowano terapii antynowotworowej		■		■					
Pacjenci, u których po progresji zastosowano terapię antynowotworową		■		■					
Terapia									
Bendamustyna + Prednizon	■	■	Przyjęto, że bendamustyna będzie poddawana w skojarzeniu z prednizonem.	4	15,91	6 999,15 zł	1 572,50 zł	989,09 zł	1 036,71 zł
Cyklofosfamid	■	■	Przyjęto, że cyklofosfamid podawany będzie w monoterapii.	4	48,03	34 442,48 zł	1 290,42 zł	2 986,69 zł	14 461,53 zł
Dokсорubicyna	■	■	Przyjęto, że dokсорubicyna podawana jest w skojarzeniu z bortezomibem.	3	15,00	21 923,24 zł	3 559,92 zł	932,80 zł	2 864,38 zł
Bortezomib	■	■	Przyjęto, że bendamustyna będzie poddawana w skojarzeniu z deksametazonem.	3	26,52	23 708,50 zł	1 372,67 zł	1 649,44 zł	15 297,64 zł
Karfilzomib	■	■	Przyjęto, że karfilzomib będzie poddawana w skojarzeniu z deksametazonem.	-	-				

		Przyjęty schemat terapeutyczny	Założenia dotyczące przyjętego schematu terapeutycznego	Liczba tygodni w cyklu leczenia	Długość leczenia [tygodnie] ¹	Koszt terapii / z uwzględnieniem długości leczenia ²	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych / z uwzględnieniem długości leczenia ³	Koszt monitorowania i diagnostyki / z uwzględnieniem długości leczenia ⁴	łącznie ⁵
W związku z faktem, że karfilzomib nie jest refundowany w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych na MM, przyjęto koszt 0 PLN. Zerowy koszt może odpowiadać uczestnictwu pacjenta w badaniu klinicznym.									
Lenalidomid	■	Lenalidomid + deksametazon	Przyjęto, że lenalidomid będzie poddawana w skojarzeniu z deksametazonem.	4	48,03	230 632,62 zł	1 290,42 zł	668,25 zł	37 831,11 zł
Melfalan	■	Melfalan + prednizon	Przyjęto, że melfalan będzie poddawana w skojarzeniu z prednizonem.	5	48,00	7 033,39 zł	1 947,20 zł	2 984,95 zł	1 585,79 zł
Pomalidomid	■	Pomalidomid + deksametazon	Przyjęto, że pomalidomid będzie poddawana w skojarzeniu z deksametazonem.	-	-	1 211,03 zł	1 533,77 zł	358,73 zł	448,70 zł
Talidomid	■	Talidomid + deksametazon	Przyjęto, że talidomid będzie poddawana w skojarzeniu z deksametazonem.	3	17,39	5 664,46 zł	1 849,09 zł	1 081,60 zł	1 449,78 zł
łącznie									74 975,66 zł

⁰ Dane z badania TOURMALINE-MM1 udostępnione wraz z modelem globalnym.

¹ Zgodnie z badaniami klinicznymi: szczegóły przedstawia Tabela 46 (str. 98).

² Szczegóły obliczeń przedstawiono w rozdziale 1.4.8.4 (str. 44).

³ Zobacz Tabela 29 (str. 58).

⁴ Dla terapii lenalidomidem przyjęto koszt na poziomie rocznego ryczałtu świadczenia „Diagnostyka w programie lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego”. Dla pozostałych schematów leczenia, tj. chemioterapii przyjęto koszt na poziomie kosztu świadczenia „okresowa ocena skuteczności chemioterapii”, przyjmując, że okresowa ocena ma miejsce raz w miesiącu. Koszty jednostkowe przedstawia Tabela 22, str. 51.

⁵ Iloczyn odsetka pacjentów oraz sumy kosztów terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych i monitorowania/diagnostyki.

2.11. Adresy stron internetowych zawierające dane NFZ o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań produktów leczniczych

Tabela 67. Adresy stron internetowych zawierające dane NFZ o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań produktów leczniczych.

<u>Adres strony internetowej</u>	Miesiąc objęty danymi NFZ (dane NFZ przedstawiają wartości skumulowane od stycznia do podanego miesiąca w roku kalendarzowym)
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7392.html	03.2019
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7360.html	02.2019
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7345.html	01.2019
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7315.html	12.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7298.html	11.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7280.html	10.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7262.html	09.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7251.html	08.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7228.html	07.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7212.html aktualizacja: http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7218.html	06.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7201.html	05.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7185.html	04.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7162.html	03.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7150.html	02.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7138.html	01.2018
Komunikat aktualniejszy: http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7171.html	12.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html	
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7110.html	11.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7104.html	10.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7086.html	09.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7075.html	08.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7062.html	07.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7047.html	06.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7040.html	05.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7026.html	04.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7011.html	03.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6998.html	02.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6988.html	01.2017

Data dostępu do stron internetowych: 15.07.2019r.

2.12. Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu.

Tabela 68. Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Parametr modelu	Wprowadzona zmiana	Oczekiwana zmiana wyników w modelu	Potwierdzenie uzyskania oczekiwanej zmiany wyników w modelu
Cena produktu leczniczego Ninlaro®	Cena = 0 zł (w arkuszu modelu „PLN data”)	Całkowity koszt refundacji produktu leczniczego Ninlaro® = 0 (w arkuszu modelu „DrugCosts”) Brak wpływu na wyniki zdrowotne.	Potwierdzono
Cena jednostkowe lenalidomidu	Cena = 0 zł (w arkuszu modelu „PLN data”)	Całkowity koszt refundacji lenalidomidu = 0 (w arkuszu modelu „DrugCosts”) Brak wpływu na wyniki zdrowotne.	Potwierdzono
Cena jednostkowe deksametazonu	Cena = 0 zł (w arkuszu modelu „PLN data”)	Całkowity koszt refundacji deksametazonu = 0 (w arkuszu modelu „DrugCosts”) Brak wpływu na wyniki zdrowotne.	Potwierdzono
Ceny jednostkowe leków	Ceny = 0 zł (w arkuszu modelu „PLN data”)	Całkowite koszty refundacji leków = 0 (w arkuszu modelu „DrugCosts”) Brak wpływu na wyniki zdrowotne.	Potwierdzono
Użyteczności	Obniżenie jakości życia w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych = 0 (w arkuszu modelu „HRQoL”) Użyteczności = 1	Wyniki zdrowotne wyrażone liczbą lat życia równe wynikom zdrowotnym wyrażonym liczbą lat życia skorygowanych o jakość (w arkuszu modelu „Results”) Brak wpływu na wyniki wyrażone w kosztach.	Potwierdzono
Użyteczności	Obniżenie jakości życia w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych = 0 (w arkuszu modelu „HRQoL”) Użyteczności = 0	Wyniki zdrowotne wyrażone liczbą lat życia skorygowanych o jakość (QALY) = 0 (w arkuszu modelu „Results”) Brak wpływu na wyniki wyrażone w kosztach.	Potwierdzono
Obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Obniżenie jakości życia w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych = 0 (w arkuszu modelu „HRQoL”)	Modelowane obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych = 0 (arkusze modelu: Comp1 i Comp2: kolumny DV) Brak wpływu na wyniki wyrażone w kosztach.	Potwierdzono
Obniżenie jakości życia w ostatnich 3 miesiącach życia	Obniżenie jakości życia w ostatnich 3 miesiącach życia = 0 (w arkuszu modelu „HRQoL”)	Modelowane obniżenie jakości życia w ostatnich 3 miesiącach życia = 0 (arkusze modelu: Comp1 i Comp2: kolumny DW)	Potwierdzono

Parametr modelu	Wprowadzona zmiana	Oczekiwana zmiana wyników w modelu	Potwierdzenie uzyskania oczekiwanej zmiany wyników w modelu
		Brak wpływu na wyniki wyrażone w kosztach.	
Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych = 0 (w arkuszu modelu „TRAES”)	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych = 0 (w arkuszu modelu „Results”) Brak wpływu na wyniki wyrażone w kosztach.	Potwierdzono

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Dmoszyńska A, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2017. *Acta Haematol Pol.* (2017), <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581417300622?via%3Dihub>, data dostępu 30.07.2018.
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-czerwca-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2019-r>, data dostępu 15.07.2019.
6. Załącznik B.54. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych z dnia 27 czerwca 2019 r. „Opis programu lekowego „LENALIDOMID W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA MNOGIEGO (ICD10 C90.0)”
7. Proponowany program lekowy IKSZOMIB W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA MNOGIEGO (ICD10 C90.0) udostępniony przez wnioskodawcę
8. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016, <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-2014-2016,281,5.html> data dostępu 15.07.2019.
12. Charakterystyka produktu leczniczego Ninlaro®. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161121136234/anx_136234_pl.pdf, data dostępu 30.07.2018.
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. Dostęp online: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX50, data dostępu 15.07.2019.
14. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2016; 374:1621-1634.
15. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. 2017; 130(24):2610-2618.
16. Mateos MV, Masszi T, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. *Haematologica*. 2017;102(10):1767-1775.
17. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1195-206.
18. Richardson P, Sonneveld P, Schuster M. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2487-98.
19. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-52.
20. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet* 2016; 17(1): 27-38.

21. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1055-66.
22. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2007;357:2123-2132.
23. Michael M, Bruns I, Bolke E, Zohren F, et al. Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Med Res.* 2010; 15(1): 13-19.
24. Petrucci MT, Avvisati G, Tribalto M, Cantonetti M, et al. Intermediate-dose (25 mg/m²) intravenous melphalan for patients with multiple myeloma in relapse or refractory to standard treatment. *Eur J Haematol.* 1989; 42(3): 233-237
25. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *Journal of Clinical Oncology.* 2007; 25(25): 3892-901
26. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2006; 24(3): 431-6.
27. Lenhard RE Jr, Oken MM, Barnes JM, Humphrey RL, Glick JH, Silverstein MN. High-dose cyclophosphamide. An effective treatment for advanced refractory multiple myeloma. *Cancer.* 1984 Apr 1;53(7):1456-60. PubMed PMID: 6697291.
28. Kropff, M., H. G. Baylon, J. Hillengass, et al. (2012). Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* 97(5) 784-791.
29. Knop S, Straka C, Haen M, Schwedes R, Hebart H, Einsele H. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica.* 2005 Sep;90(9):1287-8.
30. Petrucci MT, Avvisati G, Tribalto M, Cantonetti M, Giovangrossi P, Mandelli F. Intermediate-dose (25 mg/m²) intravenous melphalan for patients with multiple myeloma in relapse or refractory to standard treatment. *Eur J Haematol.* 1989 Mar;42(3):233-7.
31. Knauf W, Tappich C, Schlag R, Schütz S, Alkemper B, Gaede B, Reschke D, Schmits R, Schwarzer A. Bortezomib-containing regimens are effective in multiple myeloma—results of a non-interventional phase IV study. *Oncol Res Treat.* 2015;38(4):167-73.
32. Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, et al. Estimating health-state utility for economic models in clinical studies: an ISPOR good research practices task force report. *Value in Health.* 2016; 19(6):/04-/19.
33. Woods B, E Sideris, S Palmer, N Latimer, M Soares. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 19: PARTITIONED SURVIVAL ANALYSIS FOR DECISION MODELLING IN HEALTH CARE: A CRITICAL REVIEW. June 2017. <http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/06/Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf>, data dostępu 30.07.2018.
34. Latimer N. Nice DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for the Economic Evaluations Alongside Clinical Trials: Extrapolation with Patient-Level Data. 2013. <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>, data dostępu 30.07.2018.
35. Cox D.R. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, Vol. 34, No. 2. (1972), pp. 187-220.
36. Félix J, Aragão F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, Rodrigues R, Rijo JF. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer.* 2013 Mar 16;13:122.
37. Kind P. UK Population Norms EQ-5D. University of York, 1998. <http://www.york.ac.uk/che/pdf/DP172.pdf>. Data dostępu 30.07.2018.
38. Carlson JJ, Guzauskas GF, Chapman RH et al. Cost-effectiveness of Drugs to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(1):29-38.
39. Djatche LM, Goble JA, Chun G, Varga S. Evaluating Oncology Value-Based Frameworks in the U.S. Marketplace and Challenges in Real-World Application: A Multiple Myeloma Test Case. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018 Jan;24(1):39-46.
40. National Institute of Health and Care Excellence. Ixazomib with lenalidomide and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma [ID807]: Response to the second ACD. Single Technology Appraisal (STA). September 2017
41. National Centre for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of ixazomib (Ninlaro®) for the Treatment of Adult Patients with Multiple Myeloma who have Received at Least One Prior Therapy. December 2017.
42. Institute for Clinical and Economic Review. Treatment Options for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks. Evidence Report. May 2016. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Final appraisal determination Ixazomib with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta505/documents/final-appraisal-determination-document>,
43. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL. Ixazomib with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma [ID807]. Final appraisal determination. 19 December 2017. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta505/documents/committee-papers-3>, data dostępu 30.07.2018.

44. (NICE 2017 b) NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL. Ixazomib citrate for treating relapsed or refractory multiple myeloma [ID807]. Appraisal consultation. 27 April 2017. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta505/documents/committee-papers>, data dostępu 30.07.2018.
45. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Single Technology Appraisal. Pomalidomide with dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma after at least two regimens including lenalidomide and bortezomib (review of TA338) [ID985]. Committee papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta427/documents/committee-papers>, data dostępu 30.07.2018.
46. AOTMiT <http://bipold.aotm.gov.pl/>, data dostępu 30.07.2018
47. Centrum HTA. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy w wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego. ANALIZA EKONOMICZNA. Kraków, styczeń 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/AW/146_AW_3_OT_4351_24_Farydak_szpiczak_2016.08.11.pdf, data dostępu 30.07.2018.
48. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.24.2016. Data ukończenia: 11.08.2016 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/AWA/146_AWA_OT_4351_24_2016_Farydak_MM_2016.08.12.pdf, data dostępu 30.07.2018
49. Health Quest. Pomalidomid (Imnovid) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Analiza ekonomiczna. Warszawa. Grudzień 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AW/038_AW_OT_4351_8_Imnovid_AE_2017.05.17.pdf, data dostępu 30.07.2018
50. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.8.2017. Data ukończenia: 17.05.2017 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AWA/038_AWA%20_OT_4351_8_Imnovid_2017.05.17.pdf, data dostępu 30.07.2018.
51. HTA Consulting. ANALIZA EKONOMICZNA UKIERUNKOWANA NA UZASADNIENIE CENY IDELALIZYB (ZYDELIG®) W TERAPII PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ Z OBECNOŚCIĄ DELEKCJI 17P I/LUB MUTACJI TP53 PO NIEPOWODZENIU PRZYNAJMNIEJ JEDNEJ LINII LECZENIA. Wersja 2.0. Kraków, luty 2017. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/AW/071_AW_3_OT_4351.22.2017_Zydelig_CLL_2017.08.03.pdf, data dostępu 30.07.2018.
52. AOTMiT. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Zydelig (idelalizyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.22.2017 Data ukończenia: 4 sierpnia 2017 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/AWA/071_AWA_OT_4351_22_2017_Zydelig_CLL_2017.08.04.pdf, data dostępu 30.07.2018.
53. MAHTA Sp. z o.o. Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmacytowym) w II, III i IV linii leczenia Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. Warszawa, 25 kwietnia 2018 r. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_\[karfilzomib\]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf), data dostępu 30.07.2018.
54. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.4.2018. Data ukończenia: 23 maja 2018 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf, data dostępu 30.07.2018.
55. Instytut Arcana Sp. z o.o. Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% - analiza ekonomiczna. Kraków, styczeń 2018 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/AW/186_AW_4331_11_Opdivo_Ye-rvov_AE.pdf, data dostępu 30.07.2018.
56. HTA Consulting sp. z o.o. Sp. K. ANALIZA EKONOMICZNA PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIE-DROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA. Kraków, sierpień 2017. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/124/AW/124_AW_3_OT_4351_40_Keytruda_NDRP_AE_2017.11.22.pdf, data dostępu 30.07.2018.
57. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozanska-Solak A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. Journal of Health Policy Outcome Research(2):41–47.
58. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/app-igp/KatalogJGP.aspx>, data dostępu 15.07.2019.
59. Szkultecka-Debek M, Drozd M, Jahnz-Rozyk K, Kiepuska N, Mazurek J, Janowska A, Paprzycki P, Adamczyk-Korbel M, Paluchowska B, Drozd K. An analysis of potential costs of adverse events based on Drug Programs in Poland. Pulmonology focus. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences, 2014, 27, 1, 32–36.
60. Szkultecka-Debek M, Drozd M, Kiepuska N, Janowska A, Paprzycki P, Paluchowska B. An adverse events potential costs analysis based on Drug Programs in Poland. Dermatology focus. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences, 2014, 27, 3, 183–186.

61. Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, Dubiel JS, Wizner B, Bolisęga D, Fedyk-Łukasik M, Grodzicki T. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiologia Polska*. 2013;71(3):224-32.
62. Śliwczyński A. Koszty bezpośrednie terapii pacjentów z niewydolnością serca. http://ingos.pl/public/userfiles/pdf/Ocena_kosztow_niewydolnosci_serca_w_Polsce_z_perspektywy_gospodarki_panstwa.pdf, data dostępu 30.07.2018.
63. UCHWAŁA Nr 2/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html>, data dostępu 30.07.2018.
64. Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy lekowe.
65. Załącznik nr 1k do zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe.
66. Załącznik nr 1l do zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych.
67. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. r. Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń z zakresu programów lekowych.
68. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2019 r. Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia.
69. Załącznik nr 4 do zarządzenia Nr 54/2017 Prezesa NFZ . Tekst ujednolicony. Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia.
70. Załącznik nr 7 do zarządzenia Nr 64/2018 Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2019 r. Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych.
71. Załącznik nr Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ z dnia 29 czerwca 2018 r. Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych.
72. Załącznik nr 1c do zarządzenia Nr 66/2018/DSOZ. Katalog produktów do sumowania.
73. Załącznik nr 1t do zarządzenia Nr 56/2018 Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia.
74. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 64/2018 Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.
75. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 16/2018 Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2018 r. Katalog zakresów świadczeń.
76. Załącznik nr 4a do zarządzenia Nr 119/2017 Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. Skala TISS-28.
77. Załącznik nr 1ts do zarządzenia Nr 119/2017 Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. Katalog produktów do rozliczania świadczeń udzielanych w OAiT.
78. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej.
79. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/>, dostęp dnia 30.07.2018.
80. Statystyki NFZ za 2016 rok. Grupa JGP S02 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=hf04DDYE06E%3d>, dostęp dnia 15.08.2019.
81. Statystyki NFZ za 2016 rok. Grupa JGP S03 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=idwSxGJG8T4%3d>, dostęp dnia 15.08.2019.
82. Statystyki NFZ za 2016 rok. Grupa JGP S04 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=U0e4C4Fll4w%3d>, dostęp dnia 15.08.2019.
83. Medycyna Praktyczna. Baza leków. <https://bazalekow.mp.pl/>, data dostępu 30.07.2018.
84. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <http://leki.urpl.gov.pl/>, data dostępu 30.07.2018.
85. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2012 r. Warszawa, 2013.01.15 http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbr/gus/chu_inflacja_cpi_01-12_2012.zip, data dostępu 30.07.2018.
86. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - styczeń-grudzień 2013 r. Warszawa. https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/20/4/chu_inflacja_cpi_01-12_2013.zip, data dostępu 30.07.2018.

87. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2014-r-2,33.html>, data dostępu 30.07.2018.
88. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Warszawa. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html>, data dostępu 30.07.2018.
89. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/62/1/wskazniki_cen_towarow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2016_roku.pdf, data dostępu 30.07.2018.
90. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku. https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/74/1/wskazniki_cen_towarow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2017.pdf, data dostępu 30.07.2018.
91. Acaster S, Gaugris S, Velikova G, Yong K, Lloyd AJ. Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. *Support Care Cancer* 2013; 21:599–607.
92. Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD, et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health and Quality of Life Outcomes* 2014; 12:35.
93. Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, et al. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. *BMC Cancer* 2016; 16:427.
94. NICE. Multiple myeloma - lenalidomide (post bortezomib) (part rev TA171): Appraisal consultation. Evaluation report. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag452/documents/multiple-myeloma-lenalidomide-post-bortezomib-part-rev-ta171-evaluation-report2>, data dostępu 30.07.2018.
95. NICE. Pomalidomide with dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma after at least two regimens including lenalidomide and bortezomib. (review of TA338) [ID985]. Committee papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta427/documents/committee-papers>, data dostępu 30.07.2018.
96. van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, Uyl-de Groot CA, van der Holt B, Lokhorst HM, Sonneveld P. A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study. *Eur J Cancer*. 2004 May;40(8):1159-69.
97. Charakterystyka produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid), dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf, data dostępu 01.08.2018 r
98. Giannopoulos K, Jędrzejczak WW, Jamrozik K, et al. Iksazomib u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym. *Acta Haematologica Polonica* 2017; 48:160-164.
99. Charakterystyka produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151119133351/anx_133351_pl.pdf, data dostępu 16.07.2019.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki analizy ekonomicznej: Ixa-RD vs RD; perspektywa NFZ	10
Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu	18
Tabela 3. Formuły parametrycznych krzywych przeżycia wykorzystanych w modelu	19
Tabela 4. Elementy charakterystyki wyjściowej populacji rozważane w analizie zależności pomiędzy charakterystyką wyjściową i wynikami (OS, PFS, TOT)	20
Tabela 5. Odsetki pacjentów z poszczególnymi czynnikami ryzyka	21
Tabela 6. Przeżycie bez progresji: średnie i mediany PFS w zależności od czynników ryzyka.	23
Tabela 7. Czynniki wpływające na wyniki zdrowotne: macierz współczynników korelacji Pearsona.	25
Tabela 8. Przeżycie bez progresji, analiza nieskorygowana o czynniki ryzyka: wartości współczynników parametrycznych krzywych przeżycia; kryteria AIC, BIC i LL.	27
.....	30
Tabela 10. Czas na leczeniu, analiza skorygowana o czynniki ryzyka: wartości współczynników parametrycznych krzywych przeżycia; kryteria AIC, BIC i LL.	32
Tabela 11. Czas na leczeniu, analiza nieskorygowana o czynniki ryzyka: wartości współczynników parametrycznych krzywych przeżycia; kryteria AIC, BIC i LL.	33
.....	35
Tabela 13. Przeżycie całkowite, analiza nieskorygowana o czynniki ryzyka: wartości współczynników parametrycznych krzywych przeżycia; kryteria AIC, BIC i LL.	37
.....	38
Tabela 15. Zależność pomiędzy przeżyciem bez progresji (PFS) oraz przeżyciem całkowitym (OS)	39
Tabela 16. Liczba wystąpień zdarzeń niepożądanych oraz tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4.	40
Tabela 17. Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Ninlaro®	41
Tabela 18. Koszt jednostkowe leków aktualnie refundowanych i stosowanych w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego .	43
Tabela 19. Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych oraz chemioterapii.....	44
Tabela 20. Koszty jednostkowe schematów leczenia, perspektywa NFZ.	46
.....	50
Tabela 22. Koszt jednostkowe diagnostyki i monitorowania związane ze stosowaniem leczenia w ramach programów lekowych oraz chemioterapii	51
.....	52
Tabela 24. Koszt jednostkowy leczenia pacjenta przebywającego na OAiT	53
Tabela 25. Koszty jednostkowe grup JGP w ramach leczenia szpitalnego	53
Tabela 26. Koszty jednostkowe świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym.....	54
.....	54
Tabela 28. Koszt jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu 3. lub 4.	56
Tabela 29. Tygodniowe koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania poszczególnych schematów leczenia .	58
Tabela 30. Koszty jednostkowe schematów leczenia stosowanych po progresji choroby, perspektywa NFZ.	60
Tabela 31. Koszt jednostkowy monitorowania pacjenta, u którego wystąpiła progresja i nie zastosowano kolejnej linii leczenia aktywnego	62

Tabela 32. Całkowity koszt opieki związanej bezpośrednio z końcem życia chorego.....	63
[REDACTED]	65
[REDACTED]	65
Tabela 35. Zestawienie wartości użyteczności z analizy ekonomicznej dla pomalidomidu (NICE 2017-pomalidomid)	66
[REDACTED]	67
Tabela 37. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	69
Tabela 38. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania Ixa-RD vs RD; perspektywa NFZ	74
Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej; perspektywa NFZ; wariant z RSS i bez RSS	77
Tabela 40. Wykaz wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.....	77
[REDACTED]	81
[REDACTED]	85
Tabela 43. Wyniki analizy ekonomicznej; perspektywa NFZ+pacjent; wariant z RSS i bez RSS	92
[REDACTED]	94
[REDACTED]	96
Tabela 46. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia schematami innymi niż Ixa-RD i RD.	98
Tabela 47. Względna częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4.	99
Tabela 48. Tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4.	100
Tabela 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed	101
Tabela 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.....	102
Tabela 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase	103
Tabela 52. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	106
Tabela 53. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 20.06.2018 r.)	108
Tabela 54. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie EMBASE (wyszukiwanie zakończone 21.06.2018 r.)	108
Tabela 55. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 20.06.2018 r.)	108
Tabela 56. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 20.06.2018 r.).....	108
Tabela 57. Publikacje dotyczące użyteczności wyłączone z przeglądu na podstawie analizy pełnych tekstów	110
Tabela 58. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych według danych GUS; kategoria: Zdrowie przeglądu.....	110
Tabela 59. Dane NFZ o wydatkach na chemioterapię i programy lekowe w 2017 roku.....	111
Tabela 60. Opis programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD10 C90.0)” (Załącznik B.54. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [6])	112
Tabela 61. Opis programu lekowego „IKSAZOMIB W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA MNOGIEGO (ICD10 C90.0)” (zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji produktu leczniczego Ninlaro®; Program Ixa-RD [7])	118
Tabela 62. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim: Obwieszczenie Ministra Zdrowia, wykaz leków refundowanych dostępnych w aptece.....	120
Tabela 63. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim: Obwieszczenie Ministra Zdrowia, wykaz leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego	122
Tabela 64. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim: Obwieszczenie Ministra Zdrowia, wykaz leków refundowanych dostępnych w ramach chemioterapii	123

Tabela 65. Koszty jednostkowe schematów leczenia, perspektywa NFZ+pacjent.	126
Tabela 66. Koszty schematów leczenia stosowanych po progresji choroby, perspektywa NFZ+pacjent.	129
Tabela 67. Adresy stron internetowych zawierające dane NFZ o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań produktów leczniczych.....	131
Tabela 68. Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu	132

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

[REDACTED]	23
[REDACTED]	27
[REDACTED]	28
[REDACTED]	29
[REDACTED]	31
[REDACTED]	32
[REDACTED]	34
[REDACTED]	35
[REDACTED]	36
[REDACTED]	38
[REDACTED]	76
[REDACTED]	76
[REDACTED]	80
[REDACTED]	80
[REDACTED]	83
[REDACTED]	83
[REDACTED]	84
[REDACTED]	84
[REDACTED]	93
[REDACTED]	93

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne 105

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności 109