



**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego
decyzji o finansowaniu produktu Farydak[®] (panobinostat)
stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem
w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy
na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie
linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek
immunomodulujący, w ramach programu lekowego**

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, styczeń 2016



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA	12
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	15
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....	15
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	17
2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	23
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....	32
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....	32
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	37
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	37
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	40
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	40
3.2. SCENARIUSZ NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY	41
3.3. SCENARIUSZ MINIMALNY	43
3.4. SCENARIUSZ MAKSYMALNY.....	45
3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	47
3.6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	54
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	55
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	55
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	56
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	56
8. OGRANICZENIA I WALIDACJA ANALIZY	57
9. DYSKUSJA	59
10. WNIOSKI KOŃCOWE	60
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ.....	61
12. PROGNOZA PRZEKROCZENIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ LEKÓW	61
13. BIBLIOGRAFIA	63
14. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	69

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BTZ	Bortezomib
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DDD	ang. <i>Defined Daily Dose</i> ; Zdefiniowana dzienna dawka
DEX	ang. <i>Dexamethasone</i> ; Deksametazon
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LEN	Lenalidomid
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAN	Panobinostat
PANORAMA-1	Badanie rejestracyjne dla wnioskowanej technologii [84], [85]
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
Płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i budżet Ministra Zdrowia w przypadku leków sprowadzanych w trybie importu docelowego)
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
THAL	ang. <i>Thalidomide</i> ; Talidomid
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Farydak® (6 kapsułek po 20, 15 lub 10 mg panobinostat) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po co najmniej dwóch liniach leczenia zawierających bortezomib oraz lek immunomodulujący. Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wpisania wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiając realizację programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD10 C90.0)” [40], [99].
- II. Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Farydak®. Ustalono, że aktualna wielkość tej populacji [REDACTED]
- III. Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że uwzględnienie sugerowanego sposobu finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych z wysokim prawdopodobieństwem będzie wiązać się [REDACTED]
- IV. W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu leczniczego Farydak® wyniosą (w nawiasach podano wyniki scenariuszy skrajnych wielkości analizowanej populacji; wariant bez RSS): [REDACTED]
- V. Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że uwzględnienie sugerowanego sposobu finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych z wysokim prawdopodobieństwem będzie wiązać się z [REDACTED]
- VI. W ramach analizy wrażliwości wykazano stabilność wniosków z analizy podstawowej [REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wpisania wnioskowanej technologii nowej grupy limitowej części B. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych umożliwiając realizację proponowanego programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD10 C90.0)” [40], [99].

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik [osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- analizowana populacja obejmuje dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego [40], [99] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu Farydak® (panobinostat), w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem (PAN+BTZ+DEX), zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania wnioskowanej technologii [73] i proponowanym programem lekowym [40], [99] **(I)**,
- w analizie wpływu na budżet założono, że wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji nastąpi kosztem aktualnie stosowanych schematów chemioterapii. Uwzględniono schematy chemioterapii o najwyższym wykorzystaniu w analizowanym wskazaniu (>5%): dwa schematy chemioterapii, których wyniki zdrowotne można było porównać ze wnioskowaną technologią (stosowanie bortezomibu z deksametazonem, tj. BTZ+DEX oraz stosowanie lenalidomidu z deksametazonem, tj. LEN+DEX) oraz jeden (stosowanie bortezomibu, talidomidu i deksametazonu, tj. BTZ+THAL+DEX) wobec którego nie udało się porównać wyników zdrowotnych z wnioskowaną technologią i który wymagał przyjęcia dodatkowych założeń w zakresie oceny średniego zużycia zasobów medycznych [40], [41] **(C)**,
- w opracowaniu uwzględniono finansowe konsekwencje efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji w analizowanym wskazaniu, tj. na podstawie wyników modelu Markowa opisanego w [107] wygenerowano średnie roczne koszty opieki nad pacjentem z analizowanej populacji uwzględniające wszystkie efekty kliniczne zastosowania wnioskowanej technologii; nie dokonano oceny efektów klinicznych w ujęciu populacyjnym **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkości populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji (dane częściowo prognozowane, oddalone o rok od najbardziej aktualnych informacji dotyczących wielkości populacji docelowej) oraz prognozowanych wydatków na 3 pierwsze lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych i brak stosowania ocenianego produktu) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji realizacji proponowanego programu lekowego („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

[REDAKTION]

Rozważono finansowanie produktu leczniczego Farydak® ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego” przy uwzględnieniu nowej, osobnej grupy limitowej.

[REDAKTION]

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (por. rozdział 2.5.1.). Przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie pierwszych trzech lat obowiązywania decyzji Ministra Zdrowia w zakresie realizacji proponowanego programu lekowego.

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Farydak®. Uwzględniono opublikowane informacje [64]-[66], [76]-[79], informacje uzyskane z DGL NFZ [80], ustalenia zespołu ekspertów [75] oraz wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych z Polski [106], [107].

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny wielkości populacji docelowej: scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny i scenariusz maksymalny. Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Na podstawie przeprowadzonej analizy ustalono, że wielkość docelowej populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Farydak® [REDAKTION]

Ustalono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii wielkość populacji pacjentów stosujących produkt Farydak® w ramach proponowanego programu lekowego wyniesie (wartości zaokrąglone): [REDAKTION]

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].

Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano model decyzyjny i jego wyniki szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [107].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców wpisania wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej części B. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych umożliwiając realizację proponowanego programu lekowego „*Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD10 C90.0)*” [40], [99].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Przeprowadzona analiza pozwoli ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Farydak® stosowanego w zarejestrowanym wskazaniu [73].

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- analizowana populacja obejmuje dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego [40], [99] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu Farydak® (panobinostat), w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem (PAN+BTZ+DEX), zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania wnioskowanej technologii [73] i proponowanym programem lekowym [40], [99] **(I)**,

- w analizie wpływu na budżet założono, że wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji nastąpi kosztem aktualnie stosowanych schematów chemioterapii. Uwzględniono schematy chemioterapii o najwyższym wykorzystaniu w analizowanym wskazaniu (>5%): dwa schematy chemioterapii, których wyniki zdrowotne można było porównać z wnioskowaną technologią (stosowanie bortezomibu z deksametazonem, tj. BTZ+DEX oraz stosowanie lenalidomidu z deksametazonem, tj. LEN+DEX) oraz jeden (stosowanie bortezomibu, talidomidu i deksametazonu, tj. BTZ+THAL+DEX) wobec którego nie udało się porównać wyników zdrowotnych z wnioskowaną technologią i którego uwzględnienie wymagało przyjęcia założeń w zakresie średniego zużycia zasobów medycznych [40], [41] **(C)**,
- w opracowaniu uwzględniono finansowe konsekwencje efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji w analizowanym wskazaniu, tj. na podstawie wyników modelu Markowa opisanego w [107] wygenerowano średnie roczne koszty opieki nad pacjentem z analizowanej populacji uwzględniające wszystkie efekty kliniczne zastosowania wnioskowanej technologii; nie dokonano oceny efektów klinicznych w ujęciu populacyjnym **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkości populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji (dane częściowo prognozowane, oddalone o rok od najbardziej aktualnych informacji dotyczących wielkości populacji docelowej) oraz prognozowanych wydatków na 3 pierwsze lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) i świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych i brak stosowania ocenianego produktu) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji realizacji proponowanego programu lekowego („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny zakresu wpływu finansowania ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i wielkości populacji docelowej: scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny i scenariusz maksymalny.

Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak[®] (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano model decyzyjny i jego wyniki szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [107].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Firma Novartis Poland Sp. z o. o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Farydak[®] w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący (w trzeciej lub kolejnej linii chemioterapii).

Proponowany sposób refundacji obejmuje finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego” [40].

Wniosek dotyczy inicjalizacji i realizacji proponowanego programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD10 C90.0)” [40], [99]

Założono, że produkt leczniczy Farydak[®] będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, zgodnie z aktualną praktyką finansowania substancji czynnych w programach lekowych [37], [40].

Analiza aspektów ustawy o refundacji leków [30] dotycząca kwalifikacji do osobnej lub istniejącej grupy limitowej została zestawiona w tabeli poniżej.

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Farydak® do nowej, osobnej grupy limitowej.

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Farydak®
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione: nie są refundowane leki o takiej samej nazwie międzynarodowej jak wnioskowanej technologii; względem refundowanych opcji terapeutycznych, które mogą być stosowane w analizowanym wskazaniu i dostępne są w ramach programu lekowego (lenalidomid) obserwowane są istotne różnice we wskazaniach objętych refundacją (lenalidomid refundowany również w II linii leczenia po nietolerancji talidomidu lub bortezomibu), zakresie leków stosowanych w skojarzeniu (panobinostat podawany z bortezomibem i deksametazonem, podczas gdy lenalidomid tylko z deksametazonem) oraz odrębny mechanizm działania (lenalidomid to immunosupresant, podczas gdy panobinostat to czynnik przeciwnowotworowy o działaniu nieselektywnego inhibitora deacetylazy histonu) [37]; z uwagi na brak odpowiednich danych klinicznych dla lenalidomidu [41] nie ma możliwości jednoznacznego stwierdzenia równoważności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatora [82], [83]
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione: j.w.
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione: na etapie Analizy klinicznej wykazano dodatkowy efekt dodania panobinostatu do schematu składającego się z bortezomibu i deksametazonu; z uwagi na brak odpowiednich danych klinicznych dla lenalidomidu [41] nie ma możliwości wiarygodnego stwierdzenia równoważności klinicznej wnioskowanej technologii (panobinostat + bortezomib + deksametazon) i komparatora (lenalidomid + deksametazon); nawet przy dostępności takich danych równoważność nie jest możliwa do wykazania (porównanie schematu trójlekowego z dwulekowym); brak możliwości oceny efektów względem innych schematów chemioterapii
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	Kryterium niespełnione – brak możliwości oceny ponieważ żaden lek panobinostatu nie jest refundowany [37]
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione – na etapie Analizy klinicznej wykazano dodatkowy efekt dodania panobinostatu do schematu składającego się z bortezomibu i deksametazonu; z uwagi na brak odpowiednich danych klinicznych dla lenalidomidu [41] nie ma możliwości wiarygodnego stwierdzenia równoważności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatora; brak możliwości oceny efektów względem innych schematów chemioterapii

O zasadności kwalifikacji ocenianego produktu do osobnej grupy limitowej świadczy przede wszystkim brak odpowiedników/zamienników w Wykazie dla wnioskowanej technologii zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt. 2 oraz ust. 3 pkt. 1 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 6 ust. 8 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie w ramach programu lekowego produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący.

Wpływ RDI na wyniki i wnioski niniejszej analizy został przebadany w ramach analizy wrażliwości (scenariusz AW8 pomijający RDI dla wszystkich leków).

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Farydak[®] w ramach nowej grupy limitowej części B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40] (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za lek [30].

Wyniki analizy ekonomicznej [107], świadczą, że udział kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy w całym koszcie opieki nad analizowanymi pacjentami nie jest istotny i nie przekracza 0,18% w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W jednorocznym horyzoncie czasowym uwzględnienie kosztu opieki z perspektywy świadczeniobiorcy zmienia inkrementalne nakłady finansowe tylko o około 0,3%, co zostało wykazane w ramach analizy wrażliwości (w ramach scenariusza uwzględniającego maksymalne wydatki z portfeli świadczeniobiorców zidentyfikowane w ramach badania kwestionariuszowego).

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, Narodowego Funduszu Zdrowia) – analiza podstawowa,
- płatnika publicznego i świadczeniobiorców – analiza wrażliwości (scenariusz AW5).

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Farydak® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej refundacji i ustalenia urzędowej ceny dla produktu Farydak® stosowanego w analizowanym wskazaniu).

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet w horyzoncie obejmującym moment wystąpienia prawdopodobnej stabilizacji ocenianego rynku w warunkach polskich, niemniej jednak uwagę zwraca brak szczegółowych informacji na temat struktury analizowanej populacji i wynikający z tego aspektu brak możliwości dokładnego określenia dynamiki zmian wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (por. rozdział 2.5.).

Przy określeniu momentu stabilizacji rynku w przypadku stosowania wnioskowanej technologii uwzględniono następujące aspekty:

- pierwszy dotyczy skłonności lekarzy prowadzących terapię do zastosowania wnioskowanej technologii (aspekt wpływa na wielkość populacji docelowej rozpoczynającej stosowanie wnioskowanej technologii w danym roku);
- drugi dotyczy długości trwania terapii wśród pacjentów z analizowanej populacji (aspekt wpływa na wielkość populacji docelowej w danym momencie roku – rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku w kolejnych latach obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej refundacji wnioskowanej technologii).

Opisane w rozdziale 2.5. informacje świadczą, że w Polsce wielkość analizowanej populacji można oszacować na około kilkuset pacjentów; ustalono także, że w chwili obecnej panobinostat nie jest stosowany wśród pacjentów z analizowanej populacji i z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie stosowany w przypadku braku refundacji.

Zgodnie z założeniami programu lekowego wnioskowana technologia będzie stosowana maksymalnie przez 48 tygodni.

Mając na uwadze charakter populacji wymagający wysokiej intensyfikacji opieki nad pacjentem z nowotworem w tak zaawansowanym stadium, wydaje się, że w przypadku refundacji wnioskowanej technologii lekowej będzie ona szeroko wykorzystywana, jeżeli stosowanie wnioskowanej technologii będzie zaproponowane przez lekarza prowadzącego terapię.

Z drugiej strony informacje na temat objęcia refundacją wnioskowanej technologii nie muszą być dostępne dla wszystkich lekarzy prowadzących terapię od momentu wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu i wejścia w życie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Co więcej, lekarz prowadzący terapię pacjentów z analizowanej populacji może stopniowo przekonywać się do wnioskowanej technologii lekowej, proponować ją na początku tylko wybranym świadczeniobiorcom. W takiej sytuacji moment stabilizacji analizowanego rynku może się przesunąć.

Eksperti kliniczni wskazują na potrzebę wprowadzenia wnioskowanej technologii do praktyki klinicznej. Na tej podstawie należy sądzić, iż stabilizacja ocenianego rynku sprzedaży (osiągnięcie docelowego udziału wnioskowanej technologii wśród schematów terapeutycznych stosowanych u pacjentów z analizowanej populacji) może nastąpić bardzo szybko, już w pierwszym pełnym roku obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.

Na podstawie przedstawionych powyżej informacji horyzont czasowy niniejszej analizy wpływu na budżet został określony na poziomie 3 lat. Zasadność przyjęcia okresu nie krótszego niż dwuletni potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Farydak[®] stosowanego w analizowanym wskazaniu będzie obowiązywać przez 2 lata od decyzji Ministra Zdrowia.

W ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu leczniczego Farydak[®] w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w trakcie trzech lat.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego”, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach proponowanego programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD10 C90.0)” [40], [99] („nowy scenariusz”).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (por. rozdział 2.5.1.).

W opracowaniu uwzględniono opcjonalne technologie możliwe do stosowania wśród pacjentów z analizowanej populacji i powszechnie wykorzystywane w analizowanym wskazaniu w Polsce. Charakter i udział schematów aktualnie stosowanych w analizowanym wskazaniu w Polsce określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego, w którym uczestniczyło 6 czołowych ekspertów klinicznych z Polski [40], [106], [107].

W sumie eksperci wskazali 10 schematów leczenia aktualnie stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji [40].

Na podstawie przeprowadzonej analizy odpowiedzi ekspertów stwierdzono, że w Polsce w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący u [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych pozostałe schematy leczenia stosowane są rzadko ($\leq 5\%$ pacjentów), a co więcej wskazywane były przez co najwyżej dwóch ekspertów, co może świadczyć o jeszcze niższym ich wykorzystaniu w ujęciu całego kraju (schematy eksperymentalne, nie stosowane powszechnie, tylko np. w wybranych ośrodkach) [40].

Na uwagę zasługuje, że stosowanie bortezomibu w monoterapii zwykle wynika z nietolerancji deksametazonu lub przeciwwskazań do stosowania tej substancji czynnej. Tak więc, bortezomib w monoterapii stanowi jedną z modyfikacji schematu BTZ+DEX, dokonywaną zazwyczaj w trakcie leczenia (dyskontynuacja deksametazonu w przypadku nietolerancji była umożliwiona we wszystkich badaniach klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii oraz schematu BTZ+DEX; por. informacje przedstawione w Analizie klinicznej [41]).

Na etapie analizy klinicznej [41] udało się zidentyfikować informacje kliniczne dotyczące stosowania wśród pacjentów z analizowanej lub podobnej populacji wyłącznie schematów: LEN+DEX i BTZ+DEX.

Z grona komparatorów zidentyfikowanych na etapie Analizy problemu decyzyjnego nie było możliwości przeprowadzenia porównania z następującymi schematami:

- BTZ+THAL+DEX (brak możliwości porównania efektów klinicznych względem wnioskowanej technologii [41], [82], [83]),
- bendamustyna+prednizon (brak możliwości porównania efektów klinicznych względem wnioskowanej technologii, brak danych klinicznych dla szpiczaka mnogiego opornego na leczenie lub nawrotowego [41], [82], [83]).

Niemniej jednak ponieważ analiza wpływu na budżet nie wymaga szczegółowych informacji dotyczących efektów stosowania porównywanych interwencji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono schemat BTZ+THAL+DEX ze względu na stosunkowo wysokie jego wykorzystanie [redacted]. Wymagane przy tym było przyjęcie pewnych założeń w zakresie: czasu trwania leczenia (dokładnie: odsetka pacjentów leczonych w danym momencie roku), wysokości RDI i charakteru schematów kolejnych linii leczenia.

Jak opisano w Analizie ekonomicznej [107]:

- schemat dawkowania BTZ+DEX i LEN+DEX ustalono na podstawie danych klinicznych zidentyfikowanych w Analizie klinicznej [41];
- oceny dawkowania i długości stosowania substancji czynnych w schemacie BTZ+DEX przeprowadzono w oparciu o wyniki badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii [84] (planowane dawkowanie obejmowało: w cyklach 21-dniowych od 1. do 8.: 1,3 mg/m² bortezomibu w dniach 1., 4., 8. i 11.; 20 mg deksametazonu w dniach: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12.; w cyklach 42-dniowych od 9. do 12.: 1,3 mg/m² BTZ w dniach 1., 8., 22. i 29.; 20 mg DEX w dniach 1., 2., 8., 9., 22., 23., 29. i 30.; maksymalny okres leczenia: do 48 tygodni);
- średnie RDI wśród chorych włączonych do grupy kontrolnej badania PANORAMA-1 o charakterystyce zgodnej z wnioskowaną populacją wyniosło: [redacted] (tabela 13. [68]);
- w przypadku schematu LEN+DEX, oceny efektów klinicznych dokonano na podstawie wyników badania [86] (badanie uwzględnione w ramach porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach raportu [82], [83] zidentyfikowanego na etapie Analizy klinicznej [41]). W badaniu [86] chorzy otrzymywali 25 mg LEN w dniach od 1. do 21. 28-dniowego cyklu oraz 40 mg DEX w dniach: 1. do 4., 9. do 12. i 17. do 20. (przez pierwsze 4 cykle) lub w dniach od 1. do 4. (w kolejnych cyklach). Dla schematu LEN+DEX nie wprowadzono ograniczenia czasowego – stosowano go do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności [86];
- w badaniu [86] umożliwiono redukcję dawki LEN i DEX w przypadku wystąpienia toksyczności podawanych związków. Jego wyniki świadczą, że mediana dawki w grupie badanej wyniosła 25

mg LEN i 40 mg DEX, co świadczy, że mediana RDI dla schematu LEN+DEX była bliska [redacted].
Przy braku informacji na temat średniej wartości RDI w badaniu [86], w ramach niniejszej analizy uwzględniono RDI dla schematu LEN+DEX na takim samym poziomie jak dla schematu BTZ+DEX (odpowiednio: [redacted] co przy uwzględnieniu przedstawionych wcześniej informacji (mediana RDI na poziomie 100% w badaniu [86]) świadczy o konserwatywnym charakterze poczynionego założenia, zaniżającym zużycie i koszt komparatora.

Przedstawione powyżej informacje zostały wykorzystane w modelu decyzyjnym [107] którego wyniki wykorzystano przy ocenie średniego zużycia zasobów medycznych i średniego kosztu uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku schematu BTZ+THAL+DEX uwzględniono standardowe dawkowanie zgodne z założeniami modelu oryginalnego [67], [68] w zakresie dawkowania leków w kolejnych liniach leczenia oraz efekty jak dla schematu BTZ+DEX:

- planowane dawkowanie obejmowało: w cyklach 21-dniowych od 1. do 8.: 200 mg THAL codziennie, 1,3 mg/m² bortezomibu w dniach 1., 4., 8. i 11.; 40 mg deksametazonu w dniach: 1.- 4.; w cyklach 42-dniowych od 9. do 12.: 200 mg THAL codziennie, 1,3 mg/m² BTZ w dniach 1., 8., 15. i 22.; 40 mg DEX w dniach 1.-4. i 22.-25.;
- maksymalny okres leczenia: 48 tygodni;
- RDI dla BTZ+THAL+DEX został ustalony na takim samym poziomie jak w przypadku BTZ+DEX [redacted]
- okres stosowania schematu BTZ+THAL+DEX oraz koszt kolejnych linii leczenia został ustalony na takim samym poziomie jak w przypadku BTZ+DEX.

Przedstawione powyżej informacje były wystarczające do oceny średnich kosztów rocznej opieki nad pacjentem rozpoczynającym leczenie BTZ+THAL+DEX. Obliczenia przedstawiono w arkuszu „BIA calculation”, a wyniki w arkuszu „BIA assumptions” modelu dołączonego do opracowania.

Uwzględniono takie same efekty BTZ+THAL+DEX jak BTZ+DEX, gdyż z jednej strony dodanie THAL do schematu chemioterapii BTZ+DEX może poprawić obserwowane efekty zdrowotne, ale z drugiej strony istotnie pogorszyć bezpieczeństwo. Brakuje informacji klinicznych potwierdzających przewagę pierwszego aspektu nad drugim [41].

Wpływ RDI na wyniki i wnioski niniejszej analizy został przebadany w ramach analizy wrażliwości (scenariusz AW8 pomijający RDI dla wszystkich leków).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono więc następujące schematy: BTZ+DEX, LEN+DEX oraz BTZ+THAL+DEX.

Odsetki wykorzystania w/w schematów określone na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. informacje w arkuszu „Questionnaire survey” modelu decyzyjnego oraz [40], [107]) zostały przekonwertowane do wartości dopełniających się do 100% z pominięciem pozostałych schematów cechujących się udziałem $\leq 5\%$ i wskazanych przez maksymalnie 2 z 6 ankietowanych ekspertów [40].

W analizie podstawowej uwzględniono tylko udział w/w schematów, podczas gdy w analizie wrażliwości udział schematu BTZ+DEX powiększono o udział monoterapii bortezomibem, co odzwierciedla założenie, że wskazana monoterapia BTZ jest wyłącznie modyfikacją schematu BTZ+DEX.

Porównanie zakresu wykorzystania schematów stosowanych w analizowanym wskazaniu przedstawiono poniżej.

██

██

██

██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

* z uwzględnieniem monoterapii BTZ przy ocenie zakresu wykorzystania BTZ+DEX.

W opracowaniu uwzględniono wpływ zmiany statusu refundacyjnego produktu leczniczego Farydak[®] na wielkość populacji pacjentów stosujących wszystkie w/w opcjonalne technologie lekowe.

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący (<i>status quo</i>)	Nowy scenariusz
Stosowanie wnioskowanej technologii	Nie uwzględniono	Uwzględniono
Sposób finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych	Nie dotyczy	Program lekowy Nowa, osobna grupa limitowa
Wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii lekowej wynikający z	Nie dotyczy	Uwzględniono kosztem aktualnie refundowanych schematów chemioterapii

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



refundacji	Scenariusz istniejący (<i>status quo</i>)	Nowy scenariusz
Wielkość populacji uwzględnionej przy estymacji wyników BIA	Stan kliniczny wskazany we wniosku	Stan kliniczny wskazany we wniosku
Schematy stosowane w analizowanym wskazaniu	LEN+DEX, BTZ+DEX, BTZ+THAL+DEX (>5% udział w rynku)	LEN+DEX, BTZ+DEX, BTZ+THAL+DEX, PAN+BTZ+DEX
Inne różnice pomiędzy scenariuszami	Brak	Brak

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, status quo),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),
- oszacowanie różnicy w w/w prognozach, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3],
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3] przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (scenariusze opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3], ale z ograniczeniami. Z uwagi na brak jakichkolwiek informacji na temat wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów z analizowanej populacji, przy ocenie całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie opieki pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono metody analogiczne jak w przypadku w/w prognoz.

2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który odzwierciedla zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Farydak[®] (szczegóły w [40]).

Zarejestrowane wskazanie do stosowania wnioskowanej technologii obejmuje stosowanie panobinostatu „w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (...) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący” [73]. Zarejestrowane wskazanie odzwierciedla więc stan kliniczny wskazany we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Farydak[®] [99].

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów leczonych z wykorzystaniem porównywanych interwencji w kolejnych latach horyzontu czasowego. Pominięto tym samym koszty wśród pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego [99].

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy. W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we Wniosku (liczbę pacjentów rozpoczynających stosowane danego schematu chemioterapii każdego roku) i następnie na podstawie sumarycznej średniej w roku liczby pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu wyników modelu Markowa opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [107].

Z grona charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji jako bezpośrednie dane wejściowe modelu Analizy ekonomicznej [107] uwzględniono tylko powierzchnie ciała.

Zgodnie z informacjami dostarczonymi wraz z modelem oryginalnym [67], [68] średnia powierzchnia ciała chorego włączonego do badania PANORAMA-1 [84] wynosiła [redacted]. Potwierdzeniem w/w wartości są wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych, którzy wskazują, że średnia powierzchnia ciała pacjenta z analizowanej populacji wynosi [redacted] [redacted] por. rozdział 12.1. Analizy ekonomicznej [107] i arkusz „Questionnaire survey” modelu).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



2.5.2. WIELKOŚĆ POPULACJI

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Uwzględniono opublikowane informacje [64]-[66], [76]-[79], informacje uzyskane z DGL NFZ [80], ustalenia zespołu ekspertów [75] oraz wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych z Polski [106], [107].

2.5.2.1. WIELKOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 I 2 ROZPORZĄDZENIA [3]

Na podstawie informacji przedstawionych w poprzednim rozdziale (zgodność zarejestrowanego wskazania ze wskazaniem określonym we Wniosku) uznano, że wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 1 lit. a rozporządzenia [3] jest taka sama jak wielkość populacji, o której mowa §6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3].

Nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku w Polsce.

Zapadalność na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90 wg ICD-10; tylko część rozpoznania dotyczy szpiczaka mnogiego C90.0 wg ICD-10) została określona na podstawie informacji z Krajowego Rejestru Nowotworów [76]-[79].

Tabela 4. Zapadalność na C90 wg ICD-10. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce [76]-[79].

	Mężczyźni	Kobiety	Suma
2010	570	677	1247
2011	654	652	1306
2012	648	765	1413
2013	708	796	1504
Wzrost między 2013 a 2012	9,3%	4,1%	6,4%

W 2013 roku zidentyfikowano 1504 przypadki nowotworu C90 wg ICD-10; o 6,4% wyższą wartość w odniesieniu do poprzedniego roku [76]-[79].

Aktualnie w Polsce realizowany jest program lekowy uwzględniający stosowanie LEN w skojarzeniu z DEX w szerszej populacji niż wnioskowanej (program „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego”, opisany w załączniku B.54. do Obwieszczenia [37]).

Do września 2015 roku realizowany był również program lekowy „Leczenie szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” (załącznik B.13.) uwzględniający stosowanie komparatora adekwatnego dla wnioskowanej technologii – BTZ w skojarzeniu z DEX, który obecnie jest dostępny w ramach chemioterapii standardowej [37].

Informacje na temat liczby pacjentów leczonych w w/w programach w latach 2013 – 2015, przekazane przez NFZ w listopadzie 2015 roku [80], przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczona w programach lekowych w Polsce, w latach 2013 – 2015 [80].

	B.13.	B.54.
Schemat leczenia	BTZ+DEX (do września 2015 roku)	LEN+DEX
Charakter pacjentów włączonych do programu	pacjenci z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim (1. linia leczenia) lub pacjenci z opornym szpiczakiem mnogim w 2. lub 3. linii [†]	w 2. lub 3. linii leczenia [‡]
Liczba leczonych w 2013	809	Nie dotyczy
Liczba leczonych w 2014	1 006	771
Liczba leczonych w 2015 (niepełne dane)	1 117	857
wzrost między 2015 a 2014	11,0%	11,2%

Ustalono, że w 2014 roku 1006 pacjentów stosowało BTZ w ramach (wówczas istniejącego) programu lekowego. W kolejnym roku liczebność tej grupy chorych wzrosła o co najmniej 11%.

Przedstawione informacje potwierdzają dane z Uchwał Rady NFZ [64]-[66], które wskazują, że:

- w 2014 roku LEN+DEX stosowało od 528 do 873 pacjentów,
- BTZ+DEX stosowało: od 789 do 831 pacjentów w 2013 i od 954 do 1041 pacjentów w 2014.

[†] Pacjenci z opornym szpiczakiem mnogim: 1) pacjenci z cechami progresji po co najmniej 2 cyklach leczenia I lub II linii bez zastosowania bortezomibu; 2) pacjenci, u których nie stwierdzono co najmniej częściowej odpowiedzi po 4 cyklach leczenia I lub II linii bez zastosowania bortezomibu; 3) pacjenci z nawrotem choroby po skutecznym leczeniu w I lub II linii; 4) pacjenci z nawrotem szpiczaka po chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepieniu własnych komórek krwiotwórczych bez remisji częściowej, kwalifikowani do przeszczepienia allogenicznego komórek krwiotwórczych. Nieuzasadnione jest włączenie do leczenia bortezomibem pacjentów, u których zastosowano ten lek we wcześniejszych liniach leczenia i nie uzyskano odpowiedzi w postaci co najmniej remisji częściowej. 5) pacjenci z nawrotem szpiczaka po uzyskaniu co najmniej bardzo dobrej remisji częściowej po leczeniu za pomocą chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, którzy uzyskali co najmniej remisję częściową po zastosowaniu bortezomibu w ramach wcześniejszego leczenia

[‡] Dorośli (≥18 lat) chorzy z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, 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

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



Na spotkaniu Komitetu Doradczego dotyczącego leku Farydak, które odbyło się 23 września 2015 roku w Szczecinie 9 ekspertów klinicznych w ramach konsensusu ustaliło, że przewidywana liczba pacjentów co roku stosująca wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji wynosić [REDACTED]

Przedstawione dotychczas źródła informacji zostały wykorzystane do oceny wielkości populacji docelowej dla wnioskowanej technologii przeprowadzonej w ramach 3 równoległych wariantów:

- wychodząc od rocznej zapadalności na C.90 wg ICD-10 [76]-[79] i przy uwzględnieniu wyników badania ankietowego wśród 6 ekspertów w ramach wariantu T1;
- wychodząc od liczby pacjentów stosujących BTZ w 2014 roku [80] i przy uwzględnieniu wyników badania ankietowego wśród 6 ekspertów w ramach wariantu T2;
- wychodząc od liczby pacjentów, którzy będą stosować PAN po refundacji zgodnie z wynikami panelu ekspertów [75] oraz stopnia przejścia rynku przez PAN określonego w badaniu ankietowym w ramach wariantu T3.

Ponieważ żadne z w/w źródeł informacji nie było wystarczające do oceny wielkości populacji docelowej dla wnioskowanej technologii, zostały one uzupełnione informacjami uzyskanymi od 6 czołowych ekspertów klinicznych w ramach badania kwestionariuszowego oraz odpowiedzi na dodatkowe pytanie zadane ekspertom uczestniczącym w w/w badaniu po jego zakończeniu (parametr P2 z tabeli poniżej).

Szczegółowe informacje na temat badania kwestionariuszowego przedstawiono w rozdziale 12.1. Analizy ekonomicznej [107] oraz arkusza „Questionnaire survey” modelu dołączonego do opracowania.

Wszystkie parametry oceny wielkości populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

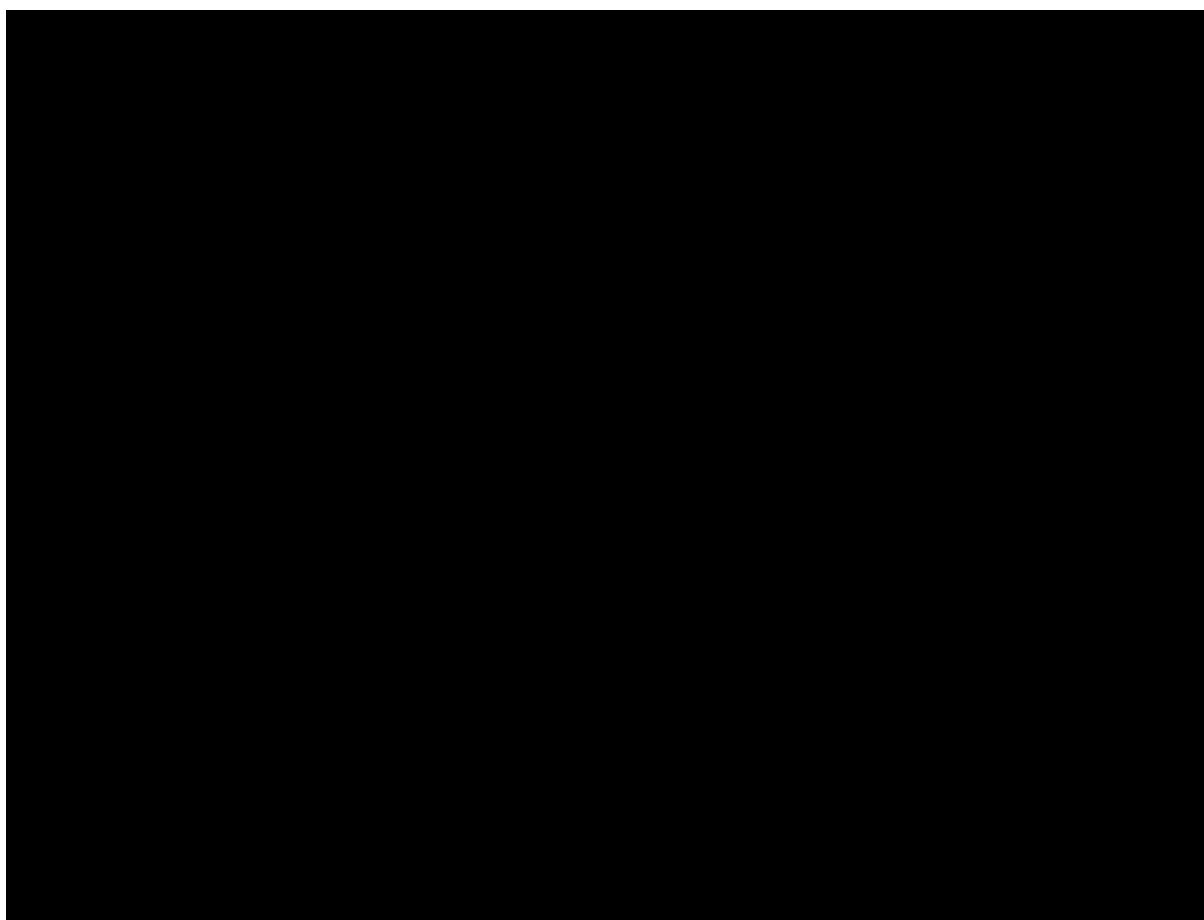
[Redacted header text]

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

Wielkość populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku została określona jako:

- iloczyn parametrów P1, P2, P3 i P5 w ramach wariantu T1;
- iloczyn parametrów P5 i P6 w ramach wariantu T2;
- iloraz parametrów P8 i P7 w ramach wariantu T3.

Przeprowadzona kalkulacja liczebności populacji docelowej została przedstawiona na rysunku poniżej. Przyjęto, że wszystkie dostępne dane dają możliwość kalkulacji wielkości populacji docelowej w roku poprzedzającym aktualny rok i następnie pierwszy rok refundacji wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu lekowego.



Rysunek 1. Etapy kalkulacji liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii w ramach rozważanych wariantów.

Obliczenia każdego z w/w wariantów osobno są obarczone znaczną niepewnością (w przybliżeniu $\pm 50\%$). Zaobserwowano jednak wysoką zbieżność pomiędzy średnimi wynikami wariantów T1 i T2 (różnica w zakresie od kilku do kilkunastu pacjentów).

Średnie wyniki wariantu T3 odbiegają od pozostałych ale reprezentują bezpośrednią opinię ekspertów (różnice w wynikach między wariantami T1, T2 a T3 mogą również wynikać z założeń poczynionych na potrzeby obliczeń wariantów T1 i T2, m.in. osiągnięcie stanu stacjonarnego chorobowości szpiczaka mnogiego i udziału linii 3. i kolejnych wśród wszystkich żyjących pacjentów – w obliczeniach nie uwzględniono np. śmiertelności pomiędzy kolejnymi liniami leczenia co istotnie może zawyżyć obliczenia liczebności populacji docelowej w ramach wariantów T1 i T2).

Na podstawie przedstawionych informacji, uwzględniając zadowalającą zbieżność obliczeń dokonanych z uwzględnieniem danych epidemiologicznych (wariant T1) i danych NFZ (wariant T2), w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono całkowitej szacowanej zmienności liczebności populacji docelowej, gdyż wynika ona z charakteru obliczeń i uwzględnionych danych (oceniono maksymalny zakres zmienności wyniku końcowego) i nie będzie odzwierciedlała oczekiwanej niepewności.

Tym samym średnie wyniki oceny wielkości populacji w ramach wariantów T1-T2 zostały uwzględnione w analizie podstawowej. [REDACTED]

Przy ocenie wielkości populacji docelowej w horyzoncie analizy wpływu na budżet osobno uwzględniono następujące parametry:

- oczekiwany wzrost wykorzystania BTZ w szpiczaku mnogim po zmianie sposobu refundacji tej substancji czynnej (parametr P4 z tabeli powyżej) określony na podstawie opinii ekspertów klinicznych i ustalony na poziomie: [REDACTED]
- roczny wzrost analizowanej populacji (parametr P9) na poziomie: [REDACTED]
- docelowy udział wykorzystania schematu PAN+BTZ+DEX po objęciu refundacją PAN (parametr P7) na poziomie: [REDACTED]

Podsumowanie wielkości populacji docelowej zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



[REDACTED]

[REDACTED]

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

Ustalono, że wielkość docelowej populacji pacjentów dla wnioskowanej technologii wynosi w przybliżeniu:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zamawiającego, w chwili obecnej wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. c rozporządzenia [3] (wielkość populacji pacjentów stosujących produkt Farydak® w chwili obecnej) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na brak refundacji PAN w chwili obecnej można się spodziewać istotnego wzrostu wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku zmiany statusu refundacyjnego.

Określona w ramach analizy podstawowej liczba „przejmowanych” pacjentów przez refundowany produkt leczniczy Farydak®, tj. wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3] została przedstawiona w tabeli poniżej (dane uwzględniające iloczyn liczby pacjentów ze scenariusza istniejącego i wskazanego przez ekspertów stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii).

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

W opracowaniu nie przedstawiono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji w ujęciu populacyjnym – uwzględniono wyłącznie finansowe konsekwencje efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

Dane kosztowe zebrano w okresie od listopada 2015 do stycznia 2016 roku (z datą odjęcia 5 stycznia 2016 roku).

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [107].

Na podstawie wyników modelu ekonomicznego określono średnie roczne koszty stosowania porównywanych interwencji oraz pozostałe koszty opieki nad pacjentem z analizowanej populacji (koszty leczenia działań niepożądanych, koszty stosowania kolejnych linii leczenia w przypadku niepowodzenia stosowania porównywanych interwencji, koszt opieki końca życia, koszt monitorowania leczenia i wydania/podania leków, koszt diagnostyki).

Szczegóły dotyczące oszacowań poszczególnych kosztów jednostkowych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w Analizie ekonomicznej (przede wszystkim w rozdziałach: 3.7. i 12.1.) [107] oraz w dołączonym do raportu modelu decyzyjnym.

Poniżej przedstawiono tylko podstawowe informacje dotyczące kosztów uwzględnionych w opracowaniu – nie duplikowano opisu metod Analizy ekonomicznej.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [46]-[52], [56]-[58], [71], [72], [74], [81] (styczeń 2016).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy 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.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 stycznia 2016 roku [37].

Przy ocenie kosztu dodatkowej opieki nad pacjentami z analizowanej populacji (wszystkich świadczeń medycznych za wyjątkiem porównywanych schematów leczenia) uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych z Polski (por. informacje przedstawione w rozdziale 12.1. Analizy ekonomicznej [107] oraz arkusza „Questionnaire survey” modelu decyzyjnego).

[Redacted text block]

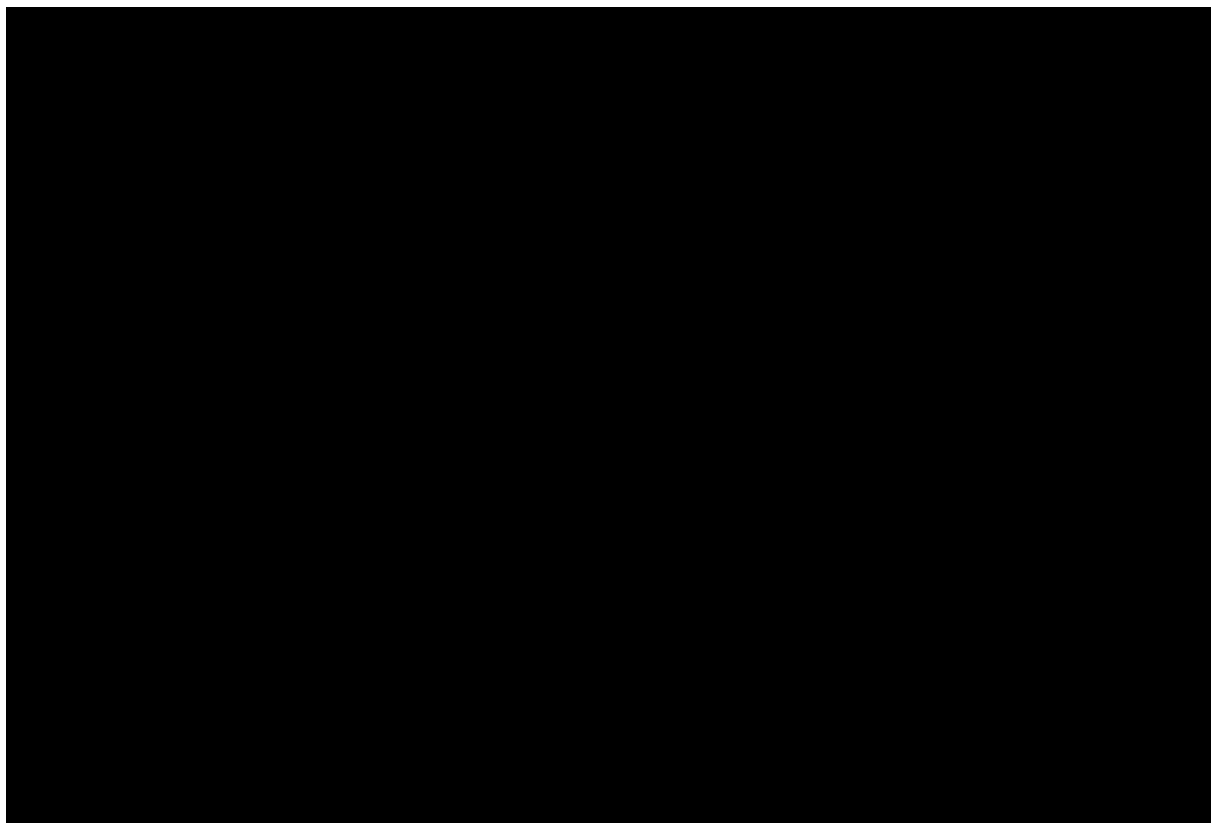
Bezpośrednie kosztowe dane wejściowe modelu decyzyjnego Analizy ekonomicznej [107] przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

Szczegóły dotyczące w/w kategorii kosztu znajdują się w arkuszu „BIA calculation” modelu decyzyjnego i w Analizie ekonomicznej [107].

Przedstawiona metoda oceny zużycia zasobów i kosztów z estymacją rocznego kosztu leczenia w przeliczeniu na 1 pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem danego schematu (w modelu opisana jako wariant 2.) cechuje się ograniczeniem polegającym na braku uwzględnienia kosztu LEN+DEX generowanego przez pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich (stosowanie LEN+DEX nie jest ograniczone czasowo jak pozostałe z uwzględnionych schematów chemioterapii). Jak wskazano na wykresie poniżej znaczna część pacjentów kontynuuje leczenie LEN+DEX po zakończeniu roku.



Rysunek 2. Przeżycie na terapii z wykorzystaniem LEN+DEX.

Na podstawie przedstawionych informacji przyjęte założenie odnośnie estymacji kosztu schematu LEN+DEX należy traktować jako konserwatywne gdyż zaniża koszty stosowania LEN+DEX każdego roku (średni okres stosowania LEN+DEX w horyzoncie roku jest krótszy od średniego okresu stosowania tego schematu w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem odsetka pacjentów kontynuujących leczenie tym schematem po zakończeniu 1. roku obserwacji od momentu włączenia pacjenta do leczenia).

W ramach scenariusza AW6 analizy wrażliwości koszt porównywanych interwencji określono na podstawie średniego czasu leczenia w każdej z grup i przypisanego mu średniego kosztu stosowania porównywanych interwencji (w modelu wariant ten jest opisany jako 1.). Należy zwrócić uwagę, że w ramach tego wariantu średni okres stosowania LEN+DEX wynosi około 46 tygodni, jest więc krótszy od roku.

Metoda uwzględniająca średni okres stosowania schematów określony w trakcie horyzontu czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji nie uwzględnia kosztu kolejnych linii leczenia i opieki po zakończeniu stosowania porównywanych interwencji. Stanowi tylko uzupełnienie wyników analizy podstawowej obrazujące w przybliżeniu poprawę wyników analizy wpływu na budżet wynikającą z

uwzględnienia kontynuacji leczenia LEN+DEX wśród pacjentów rozpoczynających to leczenie w poprzednich latach. Niemniej jednak cechuje się większą liczbą ograniczeń ze względu na: pominięcie kosztu kolejnych linii leczenia, pominięcie kosztu generowanego w okresie poza leczeniem jak i pominięciem kosztu końca życia.

Założenia w/w wariantu przedstawiono w arkuszu „BIA assumptions”; obliczenia przedstawiono w arkuszu „BIA calculation” modelu dołączonego do opracowania.

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania Ocen Technologii Medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację rocznej liczby pacjentów, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym.

W uproszczeniu, iloczyn liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku oraz średniego rocznego zużycia danego zasobu medycznego (lub średniego rocznego kosztu) pozwala określić całkowite zużycie zasobów medycznych (lub kosztów) wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy scenariusze:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

Parametry poszczególnych scenariuszy zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 ramach analizy wrażliwości rozpatrywano dodatkowe scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 13. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Scenariusz	Opis
AW1	Wyniki analizy podstawowej
AW2	[REDACTED]
AW3	[REDACTED]
AW4	Koszt jednostkowy leków na podstawie komunikatu DGL NFZ [42]
AW5	Uwzględnij wydatki z portfeli pacjentów
AW6	Alternatywna metoda oceny średnich kosztów realizacji porównywanych interwencji - wariant 1. uwzględniający średni okres stosowania schematów, bez kolejnych linii leczenia w miejsce wariantu 2. uwzględniającego estymatory rocznego kosztu opieki na podstawie modelu analizy ekonomicznej (wariant uwzględniający kolejne linie leczenia, ale pomijający kontynuację leczenia z wykorzystaniem porównywanych interwencji w kolejnych latach)
AW7	Brak przejścia pacjentów stosujących LEN+DEX; przejście pozostałych schematów zgodnie ze wskazaniami ekspertów
AW8	Brak uwzględnienia RDI dla porównywanych schematów leczenia
AW9	Uwzględnienie odsetka monoterapii bortezomibem w ramach oceny udziału schematu bortezomib z deksametazonem w analizowanym rynku - założenie, że wskazany przez ekspertów udział monoterapii bortezomibem jest wyłącznie modyfikacją schematu bortezomib z deksametazonem

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Farydak® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce i tym samym składowa kosztów opieki pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku uwzględniająca podawanie analizowanego produktu nie występuje.

Nie są dostępne informacje na temat aktualnych wydatków wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Wykorzystując metody niniejszej analizy (por. rozdziały 2.5. i 2.7.) określono aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tabela poniżej).

[Redacted Table Header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted Row 1]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

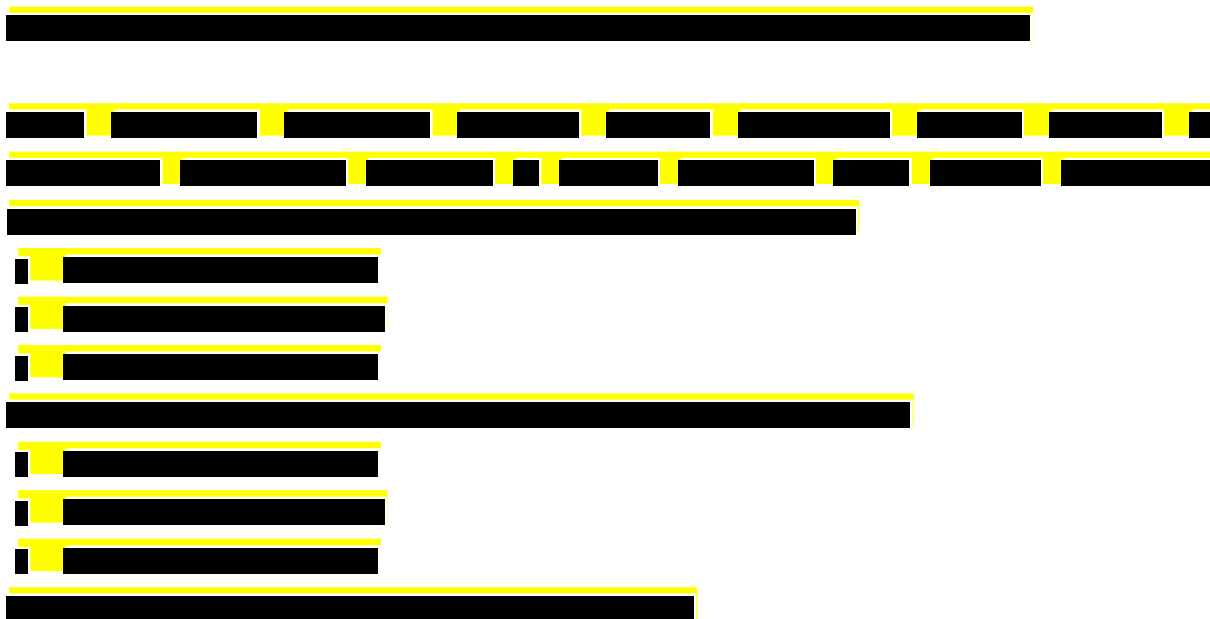
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabelach poniżej.

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Mając na uwadze metody przeprowadzenia niniejszej analizy oparte o estymowany na podstawie wyników modelu ekonomicznego średni roczny koszt stosowania porównywanych interwencji oraz średni roczny koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji, nie przeprowadzono analizy zużycia zasobów. Przedstawiono wyłącznie informacje na temat oczekiwanej liczby zrefundowanych opakowań produktu Farydak®.

[Redacted content]

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

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

W ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono oceny skutków zdrowotnych w ujęciu populacyjnym (por. rozdział 2.6.).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że uwzględnienie sugerowanego sposobu finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych z wysokim prawdopodobieństwem będzie wiązać się z [REDAKTOWANE]

Stosowanie produktu leczniczego Farydak® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie preparatem panobinostatu pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne) czy stosowania dodatkowych środków ostrożności. Wszystkie ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Farydak® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji poddawany jest terapii z wykorzystaniem dostępnych schematów chemioterapii opartych przede wszystkim na preparatach bortezomibu i lenalidomidu.

Stosowanie preparatów panobinostatu może istotnie poprawić wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji, szczególnie tej grupy chorych wobec której zastosowano wszystkie dostępne opcje terapeutyczne i wymagana jest zmiana schematu leczenia.

[REDAKTOWANE]

Dodatkowe efekty kliniczne po udostępnieniu pacjentom wnioskowanej technologii mogą przełożyć się na istotny wzrost poziomu satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem,
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na rozszerzenie dostępu do skutecznej opcji terapeutycznej;
- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na wyższą efektywność leczenia;
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących ich terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Farydak® w analizowanym wskazaniu nie przeprowadzono identyfikacji przeciwników czy zwolenników rozważanej decyzji.

8. OGRANICZENIA I WALIDACJA ANALIZY

Ze względu na brak opublikowanych informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w ramach niniejszej analizy dane wejściowe dotyczące kosztów

określono na podstawie wyników modelu opisanego w Analizie ekonomicznej [107]. Tym samym większość ograniczeń modelu ekonomicznego dotyczy również niniejszego opracowania.

Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet. Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych z Polski.

Zastosowana metoda oceny wielkości populacji wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wdrożono ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych w warunkach polskich.

Ze względu na ograniczenia dostępnych informacji, w ramach analizy przyjęto szereg konserwatywnych założeń maksymalizujących dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego związane z realizacją proponowanego programu lekowego. Wykorzystanie średnich rocznych kosztów opieki nad pacjentem z analizowanej populacji na podstawie wyników modelu ekonomicznego dla pierwszego roku może zawyżać dodatkowe nakłady finansowe związane z wprowadzeniem wnioskowanej technologii do praktyki klinicznej [REDACTED]

[REDACTED] poprzez pominięcie kontynuacji stosowania schematu LEN+DEX w kolejnych latach. Niemniej jednak brak informacji na temat struktury analizowanej populacji oraz niski udział innych kategorii kosztowych niż koszt panobinostatu w inkrementalnych zmianach netto całkowitych wydatków z budżetu NFZ świadczy, że w/w ograniczenie nie ma istotnego wpływ na wyniki niniejszej analizy.

Szczególną kwestią są informacje na temat rzeczywistych kosztów stosowania leków refundowanych w analizowanym wskazaniu. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że jeżeli informacje przedstawione w komunikacie DGL NFZ [42] obrazują realny koszt stosowania lenalidomidu z perspektywy płatnika publicznego, wówczas istotnie, [REDACTED]

Niemniej jednak z uwagi na niejawny charakter wszelkich porozumień między Ministrem Zdrowia a firmami farmaceutycznymi, nie ma możliwości jednoznacznego rozwiązania w/w kwestii.

Przeszukano medyczne bazy danych (Polska Biblioteka Lekarska, MEDLINE, EMBASE®, Google Scholar) w celu odnalezienia analogicznej analizy wpływu na budżet przeprowadzonej w warunkach polskich (por. informacje na temat przeprowadzonego przeglądu systematycznego przedstawione w rozdziale 6.2. Analizy ekonomicznej [107]). Nie odnaleziono analizy wpływu na budżet dotyczącej analizowanej populacji z Polski. Wprawdzie dostępne były analizy weryfikacyjne i inne dokumenty

AOTMiT dotyczące oceny innych substancji czynnych stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego [100]-[102], ale nie była możliwa ekstrakcja podstawowych informacji z tych źródeł.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania jest ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Farydak®.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje uzyskane od ekspertów klinicznych.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [107] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej produkt leczniczy Farydak® w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji nie jest finansowany ze środków publicznych.

[REDACTED]

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Farydak® została przedstawiona w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



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

10. WNIOSKI KOŃCOWE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10. Wnioski końcowe

11. Ocena zapotrzebowania na analizę racjonalizacyjną

12. Prognoza przekroczenia budżetu na refundację leków



[REDACTED]

[REDACTED]

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30] uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

[REDACTED]

12. PROGNOZA PRZEKROCZENIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ LEKÓW

Zgodnie z komunikatem DEF NFZ z 8 stycznia 2013 roku, do końca listopada 2012 roku wykonano 78,02% całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację. Nie są dostępne informacje na temat wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2012 roku, jednak przeprowadzając prostą ekstrapolację w/w danych można uznać, że w 2012 roku wykonano około 85% całkowitego budżetu na refundację ($78,02\% \times 12/11$).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak[®] (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 7 stycznia 2014 roku ustalono, że do końca listopada 2013 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2013 roku wyniósł 79,39%. Przeprowadzając ekstrapolację dostępnych danych ustalono, że do końca 2013 roku wykonane zostało około 86% całkowitego budżetu na refundację ($79,39\% \times 12/11$).

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 13 stycznia 2015 roku ustalono, że do końca listopada 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 85,25%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 93% ($85,25\% \times 12/11$). Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczonego na refundację w 2014 roku zostało więc około 763 mln PLN.

Informacje z komunikatu DEF NFZ z 5 stycznia 2016 roku świadczą, że do końca listopada 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 87,23%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 95,2% ($87,23\% \times 12/11$). Planowany budżet na refundację w 2015 roku wynosił 11 280 853 000 PLN. Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczonego na refundację w 2015 roku zostało więc około 546 mln PLN.

Na podstawie przedstawionych informacji, w ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono oceny potencjalnego udziału produktu leczniczego Farydak[®] w kwocie przekroczenia budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację leków w horyzoncie niniejszej analizy.

Dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego związane z realizacją scenariusza nowego (maksymalnie 40 mln PLN rocznie przy uwzględnieniu kosztu jednostkowego komparatorów na podstawie [42] i scenariuszu maksymalnym wielkości populacji) stanowią tylko do 7,3% niewykorzystanych środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w 2015 roku.

13. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytuczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytuczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf (dostęp: 2 stycznia 2016).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.

- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2015 poz. 345.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154, 879, 983, 1290, 1623, 1646, 1650, z 2014 r. poz. 24, 295, 496, 567, 619, 773, 1004, 1136, 1138, 1146, 1175, 1188, 1491, 1831 (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 2 stycznia 2016).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013. M.P.2015.1070.

-
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.86).
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: styczeń 2016).
- [39] Katalog produktów leczniczych OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szczegoly/8090303> (ostatnia aktualizacja: styczeń 2016).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, styczeń 2016 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, styczeń 2016 roku.
- [42] Komunikat DGL z 23-12-2015. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do września 2015 r. www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 21.07.2015 r. Errata informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r.; <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6715.html> oraz komunikat DGL z 23.04.2015.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: 3 stycznia 2016)
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2015 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (styczeń 2016).
- [46] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 85/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [47] Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. www.nfz.gov.pl (stary, dla programu dla BTZ)
- [48] Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik do zarządzenia nr 20/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 kwietnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1e do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [49] Charakterystyka JGP. Załącznik nr 9 do zarządzenia nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [50] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 88/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ. www.nfz.gov.pl
- [51] Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 51/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniający załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ. www.nfz.gov.pl
- [52] Katalog do sumowania. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1c do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ. www.nfz.gov.pl
- [53] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020> (2 stycznia 2016).
- [54] GUS. Trwanie życia w 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2014-r-2,9.html>
-

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



- [55] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ*. 1998 Jan 10;316(7125):129.
- [56] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [57] Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [58] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [59] Katalog Grup portal Statystyka JGP. Rok 2014 – katalog 1a. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>
- [60] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(7). http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0013/134203/FullReport-hta19070.pdf
- [61] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [62] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [63] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [64] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [65] Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [66] Uchwała Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [67] Pharmerit BV. Panobinostat in combination with Bortezomib and Dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Technical Report – Core cost-utility model for Lenalidomide + Dexamethasone comparison. July 3, 2015. *Data on file*.
- [68] Pharmerit BV. Panobinostat in combination with Bortezomib and Dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Technical Report – Core cost-utility model for Bortezomib + Dexamethasone comparison. June 24, 2015. *Data on file*.
- [69] Charakterystyka produktu Neulasta. http://leki.urpl.gov.pl/files/Neulasta_centra_all.pdf
- [70] Charakterystyka produktu Feyton. http://leki.urpl.gov.pl/files/12_Fayton_4mg_5ml_konc.pdf
- [71] Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik nr 1j do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [72] Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 87/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1t do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r www.nfz.gov.pl
- [73] Charakterystyka produktu leczniczego Farydak. http://www.novartis.pl/products/Farydak/2015_08_Farydak_ChPL.pdf
- [74] Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej. Załącznik nr 1 do zarządzenia Prezesa NFZ, z dnia 9 grudnia 2013 r. Nr 73/2013/DSOZ.
- [75] Sprawozdanie ze spotkania Komitetu Doradczego dotyczącego leku Farydak. Szczecin, 23.09.2015 (data on file).
- [76] Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/>
- [77] Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Raport KRN. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Biul2012net.pdf>

-
- [78] Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Raport KRN. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/COI_Nowotwory2013_web.pdf
- [79] Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Raport KRN. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2010.pdf
- [80] DGL NFZ. Pismo o znaku DGL.0123.34.2015 W.31328.PIM. 11 listopada 2015 roku (data on file).
- [81] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 85/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. www.nfz.gov.pl (nowy)
- [82] Pharmerit BV. Efficacy of Panobinostat in combination with Bortezomib and Dexamethasone versus other treatments in relapsed and / or refractory multiple myeloma. Technical Report – Indirect treatment comparison. July 10, 2015 (*data on file*).
- [83] G. Richardson. 2638 Efficacy of Treatments in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: An Indirect Treatment Comparison. Oral and Poster Abstract. 56th ASH Annual Meeting and Exposition (December 6-9, 2014). <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper70196.html>
- [84] San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, i wsp. 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 Oct;15(11):1195-206.
- [85] San-Miguel JF. 3026 Final Analysis of Overall Survival from the Phase 3 Panorama 1 Trial of Panobinostat Plus Bortezomib and Dexamethasone Versus Placebo Plus Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 57th ASH Annual Meeting&Exposition. Orlando, FL; December 5-8, 2015. <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper79871.html>
- [86] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007 Nov 22;357(21):2123-32.
- [87] 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 Feb;21(2):599-607.
- [88] van Agthoven, M, Buijt, I, Lokhorst, H M, Segeren, C M, Sonneveld, P, Uyl-de Groot, C A, van Agthoven, M, van der Holt, B, 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
- [89] Delea, T E, El Ouagari, K, Kaura, S, Morgan, G J, Rotter, J, Wang, A, Cost-effectiveness of zoledronic acid compared with clodronate in multiple myeloma., *Curr Oncol*; 19(6):e392-403
- [90] Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC, Arnulf B, Canepa L, Fragasso A, Leyvraz S, Langer C, Ezaydi Y, Vogl DT, Giraldo-Castellano P, Yoon SS, Zarnitsky C, Escoffre-Barbe M, Lemieux B, Song K, Bahlis NJ, Guo S, Monzini MS, Ervin-Haynes A, Houck V, Facon T. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica.* 2015 Jun;100(6):826-33
- [91] Esen R, Ediz L, Gulcu E, Demirdag F, Turktas U, Guner S, Ebinc S, Cifci A, Demir C. Restless legs syndrome in multiple myeloma patients. *J Clin Med Res.* 2012 Oct;4(5):318-22. Epub 2012 Sep 12.
- [92] Etto LY, Morelli VM, Silva VC, Hungria VT, Ciconelli RM, Almeida MS, Oliveira JS, Barros JC, Durie BG, Colleoni GW. Autologous stem cell transplantation improves quality of life in economically challenged, Brazilian multiple myeloma patients. *Clinics (Sao Paulo).* 011;66(11):1855-9
- [93] Uyl-de Groot CA, Buijt I, Gloudemans IJ, Ossenkoppele GJ, Berg HP, Huijgens PC. Health related quality of life in patients with multiple myeloma undergoing a double transplantation. *Eur J Haematol.* 2005 Feb;74(2):136-43
-

- [94] Kent EE, Ambs A, Mitchell SA, Clauser SB, Smith AW, Hays RD. Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers: data from the SEER-MHOS linkage. *Cancer*. 2015 Mar 1;121(5):758-65.
- [95] Kharroubi SA, Edlin R, Meads D, Browne C, Brown J, McCabe C. Use of Bayesian Markov chain Monte Carlo methods to estimate EQ-5D utility scores from EORTC QLQ data in myeloma for use in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making*. 2015 Apr;35(3):351-60
- [96] Lind M, Vernon C, Cruickshank D, Wilkinson P, Littlewood T, Stuart N, Jenkinson C, Grey-Amante P, Doll H, Wild D. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. *Br J Cancer*. 2002 Apr 22;86(8):1243-9
- [97] Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD, Jordan K, Kyriakou C, Ishak J, Davies FE. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Mar 11;12:35
- [98] Slovacek L, Slovackova B, Pavlik V, Hrstka Z, Macingova Z, Jebavy L, Horacek JM. Health-related quality of life in multiple myeloma survivors treated with high dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: a retrospective analysis. *Neoplasma*. 2008;55(4):350-5
- [99] Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (mnogiego) (ICD10 C90.0). projekt programu lekowego.
- [100] AOTM. Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-431-18/2011. Warszawa, październik 2012.
- [101] Analiza weryfikacyjna AOTM nr AOTM-OT-431-12/2014. 29 maja 2014 roku.
- [102] Analiza weryfikacyjna AOTM nr AOTM-OT-4351-16/2013. 6 października 2013 roku.
- [103] Durand A, Rteladze K, Pritchard C, Cooper C, Mujica-Mota R. The clinical and cost-effectiveness of panobinostat for treating multiple myeloma in people received at least one prior therapy. Single Technology Appraisal NIHR HTA Programme, Optimity Advisors and Peninsula Technology Assessment Group, 2015. <http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/146101>
- [104] NICE Guidelines. Panobinostat for treating multiple myeloma after at least 2 previous treatments. *Data on file*.
- [105] Roy A, Kish JK, Bloudek L, Siegel DS, Jagannath S, Globe D, Kuriakose ET, Migliaccio-Walle K. Estimating the Costs of Therapy in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Model Framework. *Am Health Drug Benefits*. 2015 Jun;8(4):204-15.
- [106] Ankiety uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego. *Data on file*.
- [107] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, styczeń 2016 roku.

14. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Farydak® do nowej, osobnej grupy limitowej.	13
Tabela 2. Odsetek wykorzystania schematów stosowanych w analizowanym wskazaniu – scenariusz istniejący (<i>Status quo</i>). Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych.	21
Tabela 3. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.	21
Tabela 4. Zapadalność na C90 wg ICD-10. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce [76]-[79].	24
Tabela 5. Liczba pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczona w programach lekowych w Polsce, w latach 2013 – 2015 [80].	25
Tabela 6. Parametry oceny wielkości populacji docelowej dla wnioskowanej technologii.	27
Tabela 7. Wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a i b rozporządzenia [3]. Wyniki zaokrąglone. Wariant analizy podstawowej.	30
Tabela 8. Liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Wariant analizy podstawowej.	30
Tabela 9. Podsumowanie wielkości populacji pacjentów uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego (dane typu zapadalność).	31
Tabela 10. Wartości parametrów dotyczących kosztu modelu Analizy ekonomicznej [107], którego wyniki uwzględniono w ramach niniejszego opracowania.	33
Tabela 11. Koszty uwzględnione w opracowaniu – wyniki modelu [107].	35
Tabela 12. Charakterystyka scenariuszy wielkości populacji docelowej uwzględnionej w ramach analizy podstawowej i wykaz wszystkich parametrów Analizy wpływu na budżet.	38
Tabela 13. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	39
Tabela 14. Estymowane aktualne, roczne zużycie zasobów medycznych i wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.	40
Tabela 15. Wyniki scenariusza najbardziej prawdopodobnego analizy wpływu na budżet.	42
Tabela 16. Wyniki scenariusza minimalnego analizy wpływu na budżet.	44
Tabela 17. Wyniki scenariusza maksymalnego analizy wpływu na budżet.	45
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości. Wariant z RSS.	48
Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości. Wariant bez RSS.	50
Tabela 20. Oczekiwana liczba zrefundowanych opakowań produktu Farydak® w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.	55
Tabela 21. Analiza SWOT.	59

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Farydak® (panobinostat) stosowanego w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.



Spis rysunków

Rysunek 1. Etapy kalkulacji liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii w ramach rozważanych wariantów	28
Rysunek 2. Przeżycie na terapii z wykorzystaniem LEN+DEX	36

Informacja o Centrum HTA

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k. zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analiza finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.