



IGNORANTIA NOCET

# Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia  
Wersja 1.2

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Przygotowano dla:**

Amgen Sp. z o. o.

Warszawa, 25 kwietnia 2018 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W dniu 25.04.2018 roku analiza problemu decyzyjnego została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.4.2018.AZa.2.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została zaktualizowana w związku ze zmianami w zapisach projektu *Programu lekowego karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego ICD 10 C 90.0*, wprowadzonymi w wyniku konsultacji niniejszego programu z Ministerstwem Zdrowia. W związku z rozszerzeniem populacji docelowej (w uzgodnionym projekcie programu lekowego dodatkowo wskazano II linię leczenia), dane z badania ankietowego, dotyczące populacji innej niż docelowa (jedynie III i IV linia leczenia), nie zostaną uwzględnione w zaktualizowanym raporcie.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Zdefiniowanie populacji;</li> <li>⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej;</li> <li>⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy;</li> <li>⊗ Aspekty etyczne i społeczne;</li> <li>⊗ Wnioski końcowe.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Zdefiniowanie populacji;</li> <li>⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED]

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Amgen Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Analiza wpływu na budżet .....</b>	<b>14</b>
2.1. Metodyka analizy .....	14
2.2. Horyzont czasowy .....	15
2.3. Perspektywa .....	16
2.4. Scenariusze porównywane .....	16
2.5. Populacja.....	18
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana .....	18
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	22
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana .....	24
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	24
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją .....	27
2.6. Analiza kosztów .....	27
2.6.1. Koszt leków .....	28
2.6.2. Koszt diagnostyki i monitorowania.....	51
2.6.3. Koszt podania leków .....	56
2.6.4. Koszt przeszczepienia komórek krwiotwórczych .....	58
2.6.5. Koszt leczenia terminalnej fazy choroby .....	59
2.6.6. Koszt leczenia działań niepożądanych .....	60
2.6.7. Całkowity koszt różniący .....	69
2.7. Podsumowanie danych wejściowych .....	72

---

---

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy .....	72
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe .....	72
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe .....	74
<b>3. Analiza wrażliwości.....</b>	<b>81</b>
<b>4. Analiza scenariuszy .....</b>	<b>87</b>
<b>5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....</b>	<b>97</b>
<b>6. Aspekty etyczne i społeczne .....</b>	<b>97</b>
<b>7. Założenia i ograniczenia .....</b>	<b>99</b>
<b>8. Podsumowanie i wnioski końcowe.....</b>	<b>101</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>103</b>
9.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej ..	103
9.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w obecnym <i>Programie lekowym leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)</i> .....	104
9.3. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną .....	104
9.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	106
9.5. Liczba opakowań technologii wnioskowanej .....	108
<b>10. Spis tabel .....</b>	<b>109</b>
<b>11. Spis rysunków .....</b>	<b>111</b>
<b>12. Bibliografia .....</b>	<b>112</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
BEN	bendamustyna
BIA	ang. <i>budget impact analysis</i> , analiza wpływu na system ochrony zdrowia
BP	protokół leczenia zawierający bendamustynę i prednizon
BOR	bortezomib
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsza terapia wspomagająca
CD	protokół leczenia zawierający cyklofosfamid i deksametazon
CIS	cisplatyna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTD	protokół leczenia zawierający cyklofosfamid, talidomid i deksametazon
CYK	cyklofosfamid
CZN	cena zbytu netto
DEX	deksametazon
DOK	doksorubicyna
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
ETO	etopozyd
HD-DEK	ang. <i>high-dose dexamethasone</i> – wysokodawkowy deksametazon
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – ryzyko względne
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
KAR	karfilzomib
KAR+LEN+DEX	schemat leczenia karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
KRM	karmustyna
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
L.p.	lista porządkowa
LEN	lenalidomid
MEL	melfalan
MM	ang. <i>multiple myeloma</i> – szpiczak mnogi
MP	protokół leczenia zawierający melfalan i prednizon
Msc	miesiąc
MZ	Minister Zdrowia
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> , skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca

Skrót	Rozwinięcie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
p.c.	powierzchnia ciała
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PLD	pegylowana liposomalna doksorubicyna
PLN	polskie złote
POM	pomalidomid
PRE	prednizon
LEN+DEX	schemat leczenia lenalidomid + deksametazon
RDI	ang. <i>relative dose intensity</i> – względna intensywność dawki
RMM	ang. <i>relapsed multiple myeloma</i> – nawrotowy szpiczak mnogi
RSA	ang. <i>risk sharing agreement</i> – umowa podziału ryzyka
TAL	talidomid
TTD	ang. <i>time to treatment discontinuation</i> – czas do dyskontynuacji leczenia
VAD	protokół leczenia zawierający winkrystynę, doksorubicynę i deksametazon
VD	protokół leczenia zawierający bortezomib i deksametazon
VGPR+	ang. <i>very good partial response</i> – (co najmniej) bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie
VMBCP	protokół leczenia zawierający winkrystynę, melfalan, karmustynę, cyklofosfamid i prednizon
VTD	protokół leczenia zawierający bortezomib, talidomid i deksametazon
VTD-PACE	protokół leczenia zawierający bortezomib, talidomid, deksametazon i podawane w ramach wlewu ciągłego: cisplatynę, doksorubicynę, etopozyd i cyklofosfamid
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WIN	Winkrystyna

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

### METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) są bardzo zbliżone do tych oszacowanych z perspektywy płatnika publicznego, stąd nie przedstawiono ich odrębnie w niniejszej analizie. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2018 do sierpnia 2020 roku.

[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]

[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]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe uzasadnienie wyboru populacji docelowej przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.



Odnaleziono randomizowane badanie (badanie *ASPIRE*) porównujące bezpośrednio schemat KAR+LEN+DEX względem schematu LEN+DEX. W badaniu *ASPIRE* karfilzomib (w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem) podawano maksymalnie przez 18 cykli. ■

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której karfilzomib nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu chorych z populacji docelowej stosuje się lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat LEN+DEX). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leku Kyprolis®; kosztu pozostałych leków stosowanych w populacji docelowej; kosztu podania leków; kosztu przeszczepienia komórek macierzystych, kosztu leczenia działań/zdarzeń niepożądanych; kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia; kosztu leczenia w kolejnej linii (w tym koszt leczenia terminalnej fazy choroby nowotworowej). Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia (zwanego dalej Informatorem o umowach NFZ), Zarządzeń DGL i DSOZ Prezesa NFZ, Katalogu grup JGP, oraz Komunikatów DGL o wartości refundacji cen leków według kodów EAN (zwanym dalej Danymi NFZ).*

Koszty jednostkowe technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego.

Wydatki płatnika publicznego określono w sytuacji braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w uwzględnianym wskazaniu, to jest w przypadku utrzymania obecnej sytuacji na rynku (scenariusz istniejący), a także po uwzględnieniu zakładanego sposobu refundowania technologii wnioskowanej (scenariusz nowy). Finalnie wyznaczono inkrementalne wydatki płatnika publicznego, czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym) a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

[REDACTED]

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność m.in.: parametrów populacyjnych, rozpowszechnienia technologii wnioskowanej (udziały w rynku), powierzchni i wagi ciała oraz parametrów określających efekt terapeutyczny związany ze stosowaniem schematu KAR+LEN+DEX przytoczonych w *Analizie ekonomicznej*. Dodatkowo przeprowadzono analizę scenariuszy, w której założono m. in. zmienność funkcji parametrycznych modelujących całkowite przeżycie chorych, przeżycie wolne od progresji choroby oraz czas trwania aktywnego leczenia schematem KAR+LEN+DEX zgodnie z założeniami szerzej opisanymi w *Analizie ekonomicznej*.

## **WYNIKI**

[Redacted text block]

### Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

### PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu karfilzomibu (Kyprolis®) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach programu lekowego w II, III i IV linii leczenia dorosłych chorych na szpiczaka mnogiego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpośrednią konsekwencją decyzji refundacyjnej będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na szpiczaka mnogiego. Refundacja schematu KAR+LEN+DEX stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych i doprowadzi do wydłużenia zarówno przeżycia chorych i czasu jaki chorzy spędzają w remisji choroby.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podkreślić jednak należy, że finansowanie karfilzomibu umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

[Redacted content]

---

## 1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KAR+LEN+DEX) w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kyprolis® (karfilzomib) w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

## 2. Analiza wpływu na budżet

### 2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację dla technologii wnioskowanej na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz opinii ekspertów klinicznych.
  2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego.
  3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę ich rozpowszechnienia po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej interwencji.
  4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (schemat LEN+DEX).
-

5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W sytuacji gdy, wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

## 2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 45].*

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2018 roku do sierpnia 2020 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, iż na rynku istnieją już alternatywne technologie medyczne, stosowane w II, III i IV linii leczenia chorych w populacji docelowej. Na rynku następować będzie zatem głównie podział udziałów

między technologią wnioskowaną i komparator. Utworzony *Program lekowy* definiować będzie nową praktykę kliniczną w związku z czym w tej sytuacji stabilizacja rynku powinna nastąpić w okresie 2 lat od wydania pozytywnej decyzji o refundacji. Stanowisko ekspertów klinicznych w zakresie podziału rynku potwierdza to założenie (rozdział 2.5.4.1.).

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) [53], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

### 2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań* analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [52]). Wyniki uzyskane w perspektywie wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) są zbliżone do wyników uzyskanych w perspektywie płatnika publicznego, w związku z czym nie zostały dodatkowo przedstawione w analizie.

### 2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r.*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [39]).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



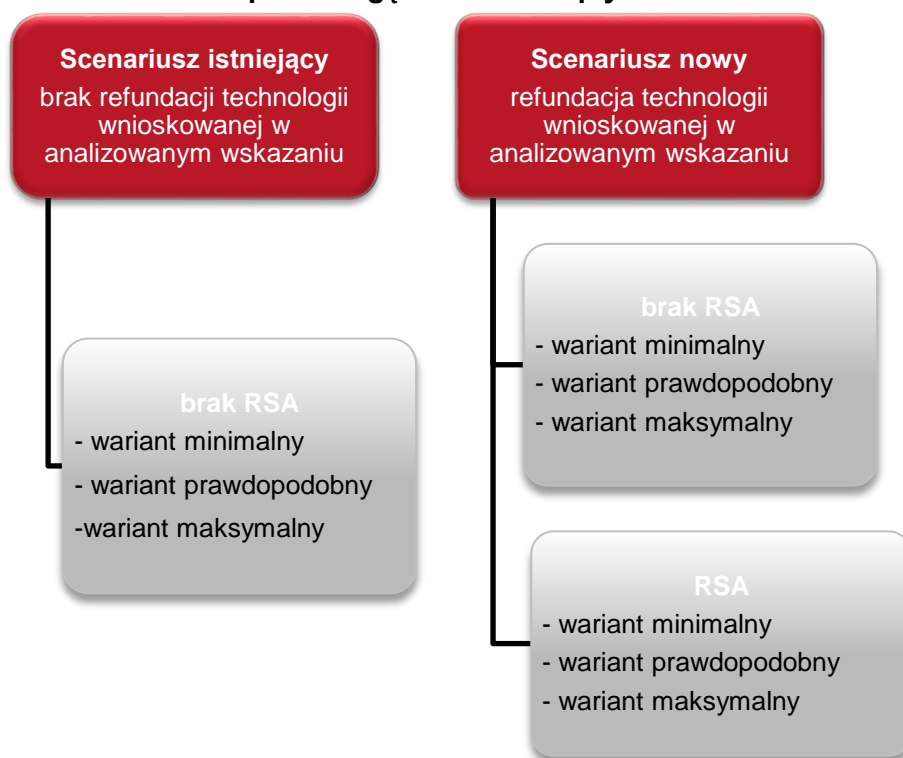
analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 9.1.).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSA, ang. *Risk Sharing Agreement*).

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSA, bez RSA) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

**Rysunek 1.**  
**Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet**



---

## 2.5. Populacja

### 2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [1]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Kyprolis®* [5] karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, albo tylko z deksametazonem, wskazany jest do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [18] (C90 szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce) oraz na podstawie opinii ekspertów klinicznych (wyniki badania ankietowego przedstawiono w załączniku do *Analizy problemu decyzyjnego* [21]).

Na podstawie dostępnych danych dotyczących liczby nowych zachorowań na nowotwory w grupie C90 w latach 1999-2013 dostępnych w KRN zaprognozowano dane na lata 2018-2020. Ekstrapolacji dokonano przy użyciu regresji liniowej, która cechowała się najlepszym dopasowaniem mierzonym współczynnikiem determinacji ( $R^2=90,34$ )<sup>1</sup>. Zgodnie z opinią PGSz (Polskiej Grupy Szpiczakowej) dane raportowane w KRN mogą być niedoszacowane, o czym świadczy niski współczynnik zachorowania/zgony ( $Z/Z=1,2$ ) [21]. Jednak ze względu na to, że jest to najbardziej wiarygodne źródło liczby nowo zdiagnozowanych chorych z obecnie dostępnych, zostały one wykorzystane w poniższych oszacowaniach.

---

<sup>1</sup> Pozostałe z testowanych funkcji miały odpowiednio niższe współczynniki dopasowania: funkcja potęgowa ( $R^2=86,36$ ), funkcja logarytmiczna ( $R^2=80,89$ ).

---

**Tabela 1.**  
**Prognozowana liczba nowych zachorowań na nowotwory w grupie C90**

Zachorowalność na szpiczaka mnogiego oraz nowotwory z komórek plazmatycznych	
Rok 1.*	Rok 2.*
1 652	1 694

Rok 1. rozumiany jest w analizie jako okres obejmujący pierwsze 12 miesięcy po objęciu refundacją technologii wnioskowanej, Rok 2. zaś jako bezpośrednio następujące 12 miesięcy. Początek obowiązywania decyzji refundacyjnej dla leku Kyprolis® w schemacie KAR+LEN+DEX ustalono na wrzesień 2018 r.

W oparciu o odpowiedzi otrzymane od ekspertów klinicznych [29] uznano, iż odsetek chorych ze szpiczakiem mnogim w grupie C90 wynosi w wariancie prawdopodobnym 92%, w wariancie minimalnym 80% i w wariancie maksymalnym 99%. Wariant prawdopodobny został oszacowany na podstawie średniej z odpowiedzi ekspertów klinicznych, natomiast wariant minimalny oraz maksymalny stanowią odpowiednio wartość najniższą oraz najwyższą spośród tych odpowiedzi (w analizie przyjęto konwencję szacowania wartości w wariancie prawdopodobnym jako średnią z odpowiedzi ekspertów, z kolei wartości w wariancie min/max są szacowane na podstawie odpowiedzi skrajnych, chyba, że wskazano inaczej).

**Tabela 2.**  
**Liczba chorych na szpiczaka mnogiego w grupie nowotworów C90**

Wariant	Średnia wielkość populacji Rok I	Średnia wielkość populacji Rok II
Minimalny	1 322	1 355
Prawdopodobny	1 514	1 552
Maksymalny	1 636	1 677

W celu oszacowania populacji chorych na szpiczaka mnogiego stosujących terapię II bądź kolejnych linii leczenia wykorzystano dane z publikacji *Raab 2016* [45]. Opisano w niej wnioski z obserwacji chorych leczonych na szpiczaka mnogiego w 7 europejskich krajach: Belgii, Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Szwajcarii oraz Anglii. W tym celu posłużono się kwestionariuszami wypełnianymi przez lekarzy dla każdego chorego osobno. W badaniu wzięło udział 435 lekarzy, którzy wypełnili w sumie 7 635 kwestionariuszy. Odsetek osób, które przyjęły co najmniej jedną linię leczenia wśród wszystkich chorych, od których zebrano informację na temat stosowanej linii leczenia, wyniósł 61%. Chorzy opisywani w badaniu w I linii najczęściej stosowali schematy zawierające bortezomib (37%), talidomid (21%) oraz lenalidomid (15%), który podawany był zgodnie ze wskazaniem umieszczonym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Revlimid®* [13]. Pozostali chorzy stosowali terapię zawierającą kombinację bortezomibu oraz talidomidu (11%), kombinację melfalanu oraz

prednizonu (7%), bendamustynę (2%) oraz pomalidomid (<1%). Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych [29], schematy leczenia w Polsce nie odbiegają od tych raportowanych w publikacji. Wyjątkiem jest lenalidomid, który w Polsce nie jest stosowany w I linii, ze względu na niedostępność jego refundacji w tym wskazaniu. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że u ponad 80% chorych stosowano w I linii te same schematy co w Polsce, raportowane w publikacji dane można przyjąć za wiarygodne również w odniesieniu do populacji chorych leczonych w Polsce.

Szacując odsetek chorych na II linii leczenia posłużono się danymi literaturowymi (publikacja *Raab 2016* [45], publikacja *Yong 2016* [55]) oraz wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Dane te nie były spójne. Na podstawie danych literaturowych do II linii leczenia przystąpi 61% chorych. Natomiast w opinii ekspertów klinicznych podobny odsetek określa przystępowanie chorych do III linii leczenia (63% chorych, którzy rozpoczną leczenia I linii w końcu otrzyma leczenie w III linii).

Wartość raportowaną w literaturze dla odsetka chorych w II linii wykorzystano w wariancie minimalnym, natomiast w wariancie prawdopodobnym oraz maksymalnym przyjęto odpowiednio wartości 80% (średnią z wartości 61% i 100%) oraz 100% (maksymalny możliwy odsetek mierzący stopień kwalifikacji chorych do II linii leczenia). Na pozostałych liniach leczenia w scenariuszu podstawowym wykorzystano opinię ekspertów klinicznych, natomiast w scenariuszu alternatywnym testowane są wartości raportowane we wskazanej wcześniej literaturze.

Na poniższym rysunku (Rysunek 2.) zaprezentowano schemat kalkulacji populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana. Przyjęcie co najmniej jednego poprzedzającego schematu leczenia oznacza prawdopodobieństwo, że chory w którymś momencie od diagnozy nowotworu i podania terapii w ramach I linii leczenia doświadczy progresji i zostanie zakwalifikowany do aktywnej terapii w ramach II linii leczenia. Oszacowania populacji w niniejszej analizie opierają się na zestawieniu liczby nowo diagnozowanych chorych w danym roku z prawdopodobieństwem ich zakwalifikowania do terapii w ramach poszczególnych linii leczenia, przez co zakłada się włączenie chorych do terapii w tym samym roku, w którym nastąpiła diagnoza nowotworu. Zakładając jednak z dużym prawdopodobieństwem stałą dynamikę przepływu chorych pomiędzy liniami leczenia w latach horyzontu analizy, można wnioskować, iż wartość oszacowaną jako iloczyn:

**Liczba nowych chorych diagnozowanych w ciągu roku \*  
prawdopodobieństwo zakwalifikowania do aktywnego leczenia w ramach II linii**

jest porównywalna z liczbą chorych włączanych do aktywnego leczenia w ramach II linii w danym roku bez względu na moment, w którym potwierdzono diagnozę nowotworu. Podobne założenie przyjęto dla oszacowania liczby chorych kwalifikujących się do aktywnego leczenia w ramach III i IV linii. Oszacowanie przedstawiono w kolejnym rozdziale (2.5.2.).

**Rysunek 2.**

**Schemat prezentujący kolejne etapy kalkulacji populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana**



Całkowitą liczbę chorych, u których technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**

**Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana**

Rok prognozy	Wariant	Średnia wielkość populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana
Rok 1.	Minimalny	806
	Prawdopodobny	1 211
	Maksymalny	1 636
Rok 2.	Minimalny	827
	Prawdopodobny	1 241
	Maksymalny	1 677

### 2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





---

## **2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją**

Niniejsza analiza wpływu na budżet bazuje na kryteriach kwalifikacji oraz kryteriach niepozwalających na zakwalifikowanie do nowego *Programu lekowego* dla terapii z wykorzystaniem substancji czynnej karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KAR+LEN+DEX).

Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w nowym *Programie lekowym* dla substancji karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego, w ramach którego finansowana może być technologia wnioskowana, wskazano w załączniku (rozdział 9.3.).

Biorąc pod uwagę wskazane kryteria kwalifikacji i wyłączenia chorych z projektu *Programu lekowego* oraz na podstawie opinii ekspertów klinicznych oszacowano udziały w rynku technologii wnioskowanej.

### **2.5.4.1. Udziały w rynku**

[Redacted content]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę nowych chorych leczonych technologią wnioskowaną.

**Tabela 8.**  
**Liczba nowych chorych leczonych technologią wnioskowaną w kolejnych latach horyzontu analizy**

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

Wielkość dostaw karfilzomibu (Kyprolis®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 9.5.). Liczbę opakowań konieczną do zaspokojenia potrzeb chorych oszacowano z uwzględnieniem reguły *wastage* opisanej w rozdziale 2.6.1.

### 2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji KAR+LEN+DEX, karfilzomib nie będzie stosowany.

## 2.6. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się chorego do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* [28] oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia, w analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków (ze schematów KAR+LEN+DEX i LEN+DEX podawanych w II, III i IV linii leczenia oraz leków stosowanych w kolejnych liniach po progresji);
- ⊗ koszty podania leków;

- ⊗ koszt przeszczepienia komórek krwiotwórczych;
- ⊗ koszty leczenia terminalnej fazy choroby;
- ⊗ koszty leczenia działań niepożądanych;
- ⊗ koszty diagnostyki i monitorowania.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią koszty różniące oceniane technologie medyczne i zostały włączone do modelu.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych* [39], *Informatora o umowach NFZ* [25], *Zarządzeń DGL i DSOZ Prezesa NFZ* [56, 57, 58, 59], *Katalogu grup JGP* [26], *Danych NFZ* [37]) oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego [17].

### 2.6.1. Koszt leków

W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka mnogiego (odpowiedzi zamieszczono w załączniku w *Analizie problemu decyzyjnego* [29]) poproszono o wymienienie protokołów leczenia stosowanych po progresji wynikającej z poddania się terapii z wykorzystaniem schematów KAR+LEN+DEX oraz LEN+DEX. Poza kosztami leków wchodzących w skład protokołów KAR+LEN+DEX i LEN+DEX koszty leków wchodzących w skład schematów stosowanych na kolejnych liniach leczenia po KAR+LEN+DEX/LEN+DEX stanowią jeden z kosztów różniących porównywane w niniejszej analizie technologie medyczne. Wśród wymienionych przez ekspertów schematów znalazły się:

- ⊗ bendamustyna + prednizon (BEN+PRE, BP);
- ⊗ bortezomib + talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd (BOR+TAL+DEK+CIS+DOK+CYK+ETO, VDT-PACE);
- ⊗ bortezomib + deksametazon (BOR+DEK, VD);
- ⊗ cyklofosfamid + talidomid + deksametazon (CYK+TAL+DEK, CTD);
- ⊗ winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon (WIN+DOK+DEK, VAD);
- ⊗ melfalan + prednizon (MEL+PRE, MP);
- ⊗ winkrystyna + melfalan + karmustyna + cyklofosfamid + prednizon (WIN+MEL+KRM+CYK+PRE, VMBCP);
- ⊗ cyklofosfamid + deksametazon (CYK+DEK, CD);
- ⊗ wysokodawkowy deksametazon (HD-DEK);

- ⊕ najlepsza terapia wspomagająca (BSC).

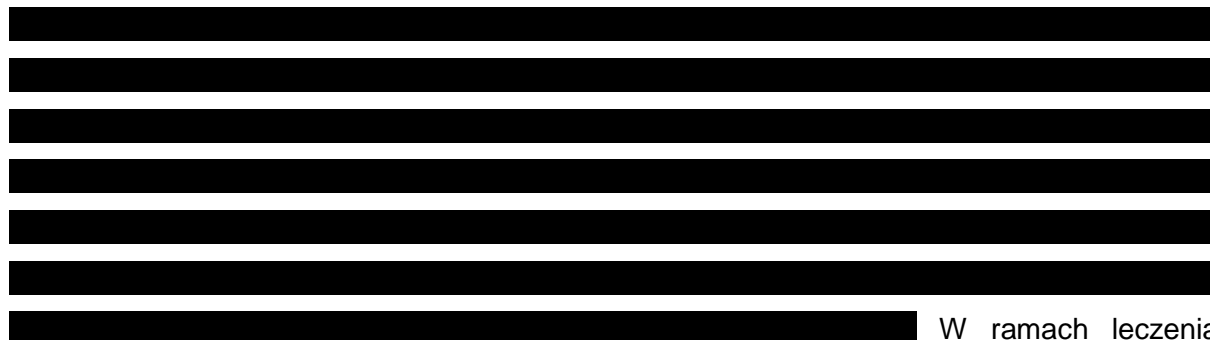
### 2.6.1.1. Dawkowanie leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawkowania leków w poszczególnych protokołach leczenia.

#### Substancje składowe schematu KAR+LEN+DEX

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Kyprolis®* [5] określono, że w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia, protokół leczenia KAR+LEN+DEX podawany jest według ściśle określonego schematu.

Kyprolis® podawany jest dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w 2 kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Kyprolis® podawany jest w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m<sup>2</sup> p.c. (powierzchni ciała) w 1. i 2. dniu cyklu 1. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, w 8. dniu cyklu 1. dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m<sup>2</sup> p.c. Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności. Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta. Pacjenci, u których p.c. jest większa niż 2,2 m<sup>2</sup> powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla p.c. wynoszącej 2,2 m<sup>2</sup>. Począwszy od 13. cyklu leczenia dawki produktu Kyprolis® przewidziane w dniu 8. i 9. cyklu należy pominąć.



W ramach leczenia skojarzonego z produktem Kyprolis® podawany jest doustnie LEN w dawce wynoszącej 25 mg w dniach 1 – 21 cyklu oraz doustnie lub dożylnie DEK (w analizie podstawowej założono przyjmowanie doustne, które nie wiąże się z dodatkowymi obciążeniami finansowymi dla płatnika publicznego związanymi z podaniem leku) w dawce wynoszącej 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni.

---

### Substancje składowe schematu LEN+DEX

Na podstawie zapisów *Programu lekowego Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego* określono, że w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia, protokół leczenia LEN+DEX podawany jest według ściśle określonego schematu.

Zalecana dawka LEN wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka DEK wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni.

### Substancje składowe schematu BP

Na podstawie publikacji *Michael 2010* [33] określono sposób dawkowania substancji wchodzących w skład protokołu leczenia BP w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. W badaniu, w którym brali udział chorzy z opornym i nawrotowym szpiczakiem mnogim, dawka BEN w schemacie BP (80-150 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę) była podawana w postaci wlewu dożylnego trwającego co najmniej 30 minut w dniu 1. i 2. każdego 28-dniowego cyklu (w analizie podstawowej założono średnią dawkę BEN na poziomie 115 mg/m<sup>2</sup> p.c.). Zalecana dawka prednizolonu (metabolit prednizonu) wynosiła 100 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-5 każdego 28-dniowego cyklu.

### Substancje składowe schematu CD

Na podstawie publikacji *Mellquist 2008* [32] określono sposób dawkowania substancji wchodzących w skład protokołu leczenia CD w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. W badaniu, w którym brali udział chorzy z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim (nie odnaleziono badania, w którym opisano schemat dawkowania CD u chorych z RMM (ang. *relapsed multiple myeloma* – nawrotowy szpiczak mnogi), co stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy), dawka CYK w schemacie CD (1000 mg/m<sup>2</sup> p.c.) była podawana w postaci wlewu dożylnego trwającego 1 godzinę w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka DEK wynosiła 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4 oraz 9-12 każdego 21-dniowego cyklu.

### Substancje składowe schematu CTD

---

---

Na podstawie publikacji *Dmoszyńska 2010* [20] określono sposób dawkowania substancji wchodzących w skład protokołu leczenia CTD w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. W badaniu, w którym brali udział chorzy z nowozdiagnozowanym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim dawka CYK w schemacie CTD była podawana w postaci wlewu dożylnego (500 mg/m<sup>2</sup> p.c.) lub doustnie (625 mg/m<sup>2</sup> p.c.) w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu (w analizie podstawowej założono przyjmowanie doustne, które nie wiąże się z dodatkowymi obciążeniami finansowymi dla płatnika publicznego związanymi z podaniem leku). Zalecana dawka DEK wynosiła 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4 oraz 8-11 każdego 28-dniowego cyklu, natomiast TAL podawano codziennie doustnie w dawce 100 mg.

### Substancje składowe schematu HD-DEK

Na podstawie publikacji *Moreau 2016* [35] określono sposób dawkowania wysokodawkowego deksametazonu w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. W badaniu, w którym brali udział chorzy z opornym, nawrotowym szpiczakiem mnogim dawka DEK wynosiła 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu.

### Substancje składowe schematu MP

Na podstawie publikacji *Knauf 2015* [27] określono sposób dawkowania substancji wchodzących w skład protokołu leczenia MP w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. W badaniu, w którym brali udział chorzy z nowozdiagnozowanym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, dawka MEL (15 mg/m<sup>2</sup> p.c.) w schemacie MP była podawana w postaci wlewu dożylnego w pierwszym dniu każdego 28-dniowego cyklu (długość cyklu na podstawie publikacji *Dmoszyńska 2015* [21]). Zalecana dawka PRE wynosiła 60 mg/m<sup>2</sup> p.c. doustnie raz na dobę w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu.

### Substancje składowe schematu VAD

Na podstawie publikacji *Browman 1992* [3] określono sposób dawkowania substancji wchodzących w skład protokołu leczenia VAD w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. W badaniu, w którym brali udział chorzy z opornym, nawrotowym szpiczakiem mnogim dawka WIN (0,4 mg) oraz DOK (9 mg/m<sup>2</sup> p.c.) w schemacie VAD była podawana w postaci wlewu dożylnego trwającego 2 godziny w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu. Zalecana dawka DEK wynosiła 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4 oraz 15-18 każdego 28-dniowego cyklu.

---

---

### Substancje składowe schematu VD

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Velcade®* [15] określono sposób dawkowania substancji wchodzących w skład protokołu leczenia VD w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. BOR podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21-dniowym cyklu leczenia. DEK podaje się doustnie w dawce 20 mg na dobę w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. 21-dniowego cyklu leczenia.

### Substancje składowe schematu VMBCP

Na podstawie publikacji *Mineur 1998* [34] określono sposób dawkowania substancji wchodzących w skład protokołu leczenia VMBCP w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. W badaniu, w którym brali udział chorzy ze szpiczakiem mnogim (nieodpowiadający na leczenie lub nawrotowi po terapii z wykorzystaniem cyklofosfamidu i prednizonu) dawka WIN (1 mg), KRM (20 mg/m<sup>2</sup> p.c.) oraz CYK (400 mg/m<sup>2</sup> p.c.) w schemacie VMBCP była podawana w postaci wlewu dożylnego w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka MEL wynosiła 6 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę doustnie w dniach 2.-5. każdego 21-dniowego cyklu, natomiast dawka PRE wynosiła 60 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę doustnie w dniach 2.-6. każdego 21-dniowego cyklu.

### Substancje składowe schematu VTD-PACE

Na podstawie publikacji *Buda 2013* [4] określono sposób dawkowania substancji wchodzących w skład protokołu leczenia VTD-PACE w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim. W badaniu, w którym brali udział chorzy z opornym, nawrotowym szpiczakiem mnogim dawka CIS (10 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę), DOK (10 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę), CYK (400 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę), ETO (40 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę) w schemacie VTD-PACE była podawana w postaci wlewu dożylnego trwającego ciągle przez pierwsze 4 dni każdego cyklu. BOR podawano we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,0 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę w dniach 1., 4., 8. i 11. w każdym cyklu leczenia. DEK podawano doustnie w dawce 40 mg na dobę przez 4 pierwsze dni cyklu, natomiast TAL codziennie doustnie w dawce 100 mg. Schemat podawano w cyklach trwających 4-6 tygodni (w analizie podstawowej przyjęto średnią wartość 5 tygodni, czyli 35 dni).

### Podsumowanie dawkowania

---



Zalecany schemat dawkowania leków składających się na analizowane terapie, który został przyjęty w analizie podstawowej, prezentuje poniższa tabela (Tabela 9.).

**Tabela 9.**  
**Zalecany schemat dawkowania leków uwzględnionych w analizie**

Schemat	Substancja	Dawka <sup>2</sup>	Częstość podawania
KAR+LEN+DEX	Karfilzomib	cykl 1: 20 mg/m <sup>2</sup> /d dożylnie w infuzji trwającej 10 minut w 1. i 2. dniu cyklu; 27 mg/m <sup>2</sup> /d dożylnie w infuzji trwającej 10 minut w 8., 9., 15. i 16. dniu cyklu; [REDAKTED]	Co 28 dni
	Lenalidomid	25 mg/d doustnie w dniach 1-21 cyklu	
	Deksametazon	40 mg/d doustnie w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu	
LEN+DEX	Lenalidomid	25 mg/d doustnie w dniach 1-21 cyklu	Co 28 dni
	Deksametazon	cykle 1-4: 40 mg/d doustnie w dniach 1-4, 9-12, 17-20 cyklu; cykle 5+: 40 mg/d doustnie w dniach 1-4 cyklu	
BP	Bendamustyna	115 mg/m <sup>2</sup> /d we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 minut w 1. i 2. dniu cyklu	Co 28 dni
	Prednizon	100 mg/d doustnie w dniach 1-5 cyklu	
CD	Cyklofosfamid	1000 mg/m <sup>2</sup> /d we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę w 1. dniu cyklu	Co 21 dni
	Deksametazon	40 mg/d doustnie w dniach 1-4 oraz 9-12 cyklu	
CTD	Cyklofosfamid	625 mg/m <sup>2</sup> /d doustnie w 1. dniu cyklu	Co 28 dni
	Talidomid	100 mg/d doustnie każdego dnia cyklu	
	Deksametazon	20 mg/d doustnie w dniach 1-4 oraz 8-11 cyklu	
HD-DEK	Deksametazon	40 mg/d doustnie w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 cyklu	Co 28 dni
MP	Melfalan	15 mg/m <sup>2</sup> /d we wlewie dożylnym w 1. dniu cyklu	Co 28 dni
	Prednizon	60 mg/m <sup>2</sup> /d doustnie w dniach 1-4 cyklu	
VAD	Winkrystyna	0,4 mg/d we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny w dniach 1-4 cyklu	Co 28 dni
	Doksorubicyna	9 mg/m <sup>2</sup> /d we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny w dniach 1-4 cyklu	
	Deksametazon	40 mg/d doustnie w dniach 1-4 oraz 15-18 cyklu	

<sup>2</sup> mg/m<sup>2</sup>/d – liczba miligramów na metr kwadratowy powierzchni ciała na dobę; mg/d – liczba miligramów na dobę

Schemat	Substancja	Dawka <sup>2</sup>	Częstość podawania
VD	Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> /d w postaci wstrzyknięcia dożylnego w 1., 4., 8. i 11. dniu cyklu	Co 21 dni
	Deksametazon	20 mg/d doustnie w 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dniu cyklu	
VMBCP	Winkrystyna	1 mg/d we wlewie dożylnym w 1. dniu cyklu.	Co 21 dni
	Karmustyna	20 mg/m <sup>2</sup> /d we wlewie dożylnym w 1. dniu cyklu	
	Cyklofosfamid	400 mg/m <sup>2</sup> /d we wlewie dożylnym w 1. dniu cyklu	
	Melfalan	6 mg/m <sup>2</sup> /d doustnie w dniach 2-5 cyklu	
	Prednizon	60 mg/m <sup>2</sup> /d doustnie w dniach 2-6 cyklu	
VTD-PACE	Bortezomib	1,0 mg/m <sup>2</sup> /d dożylnie w 1., 4., 8. i 11 dniu cyklu	Co 35 dni
	Talidomid	100 mg/d doustnie każdego dnia cyklu	
	Deksametazon	40 mg/d w dniach 1-4 cyklu	
	Cisplatyna	10 mg/m <sup>2</sup> /d w ciągłym wlewie dożylnym przez pierwsze 4 dni cyklu	
	Dokсорubicyna	10 mg/m <sup>2</sup> /d w ciągłym wlewie dożylnym przez pierwsze 4 dni cyklu	
	Cyklofosfamid	400 mg/m <sup>2</sup> /d w ciągłym wlewie dożylnym przez pierwsze 4 dni cyklu	
Etopozyd	40 mg/m <sup>2</sup> /d w ciągłym wlewie dożylnym przez pierwsze 4 dni cyklu		

### 2.6.1.2. Ceny leków

W niniejszej analizie koszt substancji składających się na poszczególne protokoły leczenia został oszacowany jako średnia ważona opłaty za leki zawierające daną substancję oraz udziałów poszczególnych opakowań leków w refundacji tej substancji w okresie styczeń – grudzień 2017 r. (dane NFZ [37]). Ceny leków zaczerpnięto z aktualnego *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [39], *Zarządzenia DGL Prezesa NFZ (Załącznik 1t – Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia; Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP)* [60], natomiast cenę za karfilzomib otrzymano od Zamawiającego [17], zaś cenę za mg lenalidomidu oszacowano jako iloraz kwoty refundacji oraz wielkości refundacji w mg najtańszego w przeliczeniu na mg opakowania lenalidomidu (Revlimid®, 21 caps., kaps. twarde, 25 mg) w oparciu o dane NFZ [37] z okresu styczeń – grudzień 2017 r. W leczeniu szpiczaka mnogiego należy wymienić następujące formy refundacji leków wchodzących w skład rozpatrywanych w niniejszej analizie schematów chemioterapii:

- 
- ⊗ Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część A1 – Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym): DEK i PRE;
  - ⊗ Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część B – Leki dostępne w ramach programu lekowego): LEN;
  - ⊗ Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część C – Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym): BEN, BOR, CIS, CYK, DOK, ETO, WIN, MEL (w postaci tabletek);
  - ⊗ Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia; Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP: TAL, KRM, MEL (w postaci fiolek).

Karfilzomib będzie refundowany w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część B – Leki dostępne w ramach programu lekowego).

Wartości poszczególnych cen leków zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 10., Tabela 11., Tabela 12., Tabela 13.).

---

**Tabela 10.**

**Ceny leków w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (PLN)**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>3</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
BEN	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	5909991198145	648,00	680,40	n/d	680,40	CHEM	0,00
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	5909991198183	2 592,00	2 721,60	n/d	2 721,60	CHEM	0,00
	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991223267	675,00	708,75	n/d	680,40	CHEM	0,00
	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991223274	2 700,00	2 835,00	n/d	2 721,60	CHEM	0,00
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	5902020241492	810,00	850,50	n/d	680,40	CHEM	0,00

<sup>3</sup> CHEM – Leki stosowane w ramach chemioterapii; PL – Leki dostępne w ramach programu lekowego; LA – Leki refundowane dostępne w aptece na receptę;

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>3</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	5902020241508	3 240,00	3 402,00	n/d	2 721,60	CHEM	0,00
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991202415	1 620,00	1 701,00	n/d	1 701,00	CHEM	0,00
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991202439	405,00	425,25	n/d	425,25	CHEM	0,00
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991242022	3 132,00	3 288,60	n/d	2 721,60	CHEM	0,00
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991242039	783,00	822,15	n/d	680,40	CHEM	0,00
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909990802210	1 222,56	1 283,69	n/d	680,40	CHEM	0,00
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909990802234	4 890,24	5 134,75	n/d	2 721,60	CHEM	0,00
	Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. 100 mg	5909991296186	518,40	544,32	n/d	544,32	CHEM	0,00
	Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. 25 mg	5909991296179	129,60	136,08	n/d	136,08	CHEM	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>3</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991267285	2 700,00	2 835,00	n/d	2 721,60	CHEM	0,00
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991267292	675,00	708,75	n/d	680,40	CHEM	0,00
BOR	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5055565718339	2 376,00	2 494,80	n/d	2 494,80	CHEM	0,00
	Bortezomib Actavis, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991253950	2 003,40	2 103,57	n/d	2 103,57	CHEM	0,00
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5906414000771	648,00	680,40	n/d	680,40	CHEM	0,00
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5906414000788	2 268,00	2 381,40	n/d	2 381,40	CHEM	0,00
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5902020241461	621,00	652,05	n/d	652,05	CHEM	0,00
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5902020241478	2 172,96	2 281,61	n/d	2 281,61	CHEM	0,00
	Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5909991234461	572,40	601,02	n/d	601,02	CHEM	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>3</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
	Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991234478	2 084,40	2 188,62	n/d	2 188,62	CHEM	0,00
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5909991250829	572,40	601,02	n/d	601,02	CHEM	0,00
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991250812	2 003,40	2 103,57	n/d	2 103,57	CHEM	0,00
CIS	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990722600	8,64	9,07	n/d	9,07	CHEM	0,00
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990722631	32,40	34,02	n/d	34,02	CHEM	0,00
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990722648	64,80	68,04	n/d	68,04	CHEM	0,00
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990958481	9,03	9,48	n/d	9,48	CHEM	0,00
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990958504	42,12	44,23	n/d	44,23	CHEM	0,00
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	72,36	75,98	n/d	75,98	CHEM	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>3</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,26	6,57	n/d	6,57	CHEM	0,00
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990838752	17,28	18,14	n/d	18,14	CHEM	0,00
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	31,32	32,89	n/d	32,89	CHEM	0,00
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	62,64	65,77	n/d	65,77	CHEM	0,00
CYK	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	72,52	76,15	n/d	76,15	CHEM	0,00
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990240913	14,58	15,31	n/d	11,54	CHEM	0,00
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	5909990241019	54,96	57,71	n/d	57,71	CHEM	0,00
MEL	Alkeran, tabl. powl., 2 mg	25 szt.	5909990283514	292,04	306,64	n/d	306,64	CHEM	0,00
DOK	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990471010	10,93	11,48	n/d	11,48	CHEM	0,00
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990471027	36,72	38,56	n/d	38,56	CHEM	0,00
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990429011	8,64	9,07	n/d	9,07	CHEM	0,00



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>3</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990429028	41,04	43,09	n/d	43,09	CHEM	0,00
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990614837	82,08	86,18	n/d	86,18	CHEM	0,00
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909990614844	164,16	172,37	n/d	172,37	CHEM	0,00
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990859405	16,09	16,89	n/d	16,89	CHEM	0,00
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990859443	30,24	31,75	n/d	31,75	CHEM	0,00
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990859474	38,88	40,82	n/d	40,82	CHEM	0,00
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	5909990859481	103,68	108,86	n/d	108,86	CHEM	0,00
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990859535	138,24	145,15	n/d	145,15	CHEM	0,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990851386	7,24	7,60	n/d	7,60	CHEM	0,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	30,24	31,75	n/d	31,75	CHEM	0,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990851409	120,96	127,01	n/d	127,01	CHEM	0,00













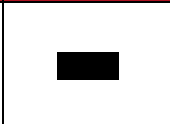




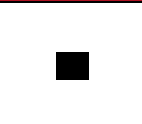
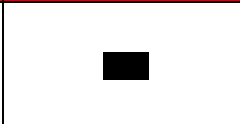

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>3</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991030599	16,20	17,01	n/d	17,01	CHEM	0,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991141882	66,96	70,31	n/d	70,31	CHEM	0,00
ETO	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	5909990776016	12,31	12,93	n/d	8,51	CHEM	0,00
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990776115	20,52	21,55	n/d	17,01	CHEM	0,00
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990776214	41,04	43,09	n/d	34,02	CHEM	0,00
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990776313	82,08	86,18	n/d	68,04	CHEM	0,00
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991070083	16,20	17,01	n/d	17,01	CHEM	0,00
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991198121	11,88	12,47	n/d	12,47	CHEM	0,00
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 12,5 ml	5909991198138	28,08	29,48	n/d	29,48	CHEM	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>3</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991233297	30,24	31,75	n/d	31,75	CHEM	0,00
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991233303	60,48	63,50	n/d	63,50	CHEM	0,00
WIN	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990669493	25,38	26,65	n/d	26,65	CHEM	0,00
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990669523	124,20	130,41	n/d	130,41	CHEM	0,00
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117413	259,20	272,16	n/d	272,16	CHEM	0,00
LEN <sup>4</sup>	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	5909990086696	18 155,80	19 063,59	n/d	19 063,59	PL	0,00
	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	5909990086702	19 035,95	19 987,75	n/d	19 987,75	PL	0,00
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	5909990086764	20 078,82	21 082,76	n/d	21 082,76	PL	0,00
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	5909990086771	22 086,35	23 190,67	n/d	23 190,67	PL	0,00
DEX	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	5909990170418	8,53	8,96	11,47	7,56	LA	7,11

<sup>4</sup> W tabeli przedstawiono ceny LEN zgodnie z *Obwieszczeniem MZ*, natomiast ceny wykorzystane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Forma refundacji <sup>3</sup>	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170517	17,06	17,91	22,09	15,11	LA	10,18
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991297763	254,88	267,62	286,81	286,81	LA	28,44
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991297480	50,98	53,53	63,37	60,45	LA	8,61
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	5909991297633	101,95	107,05	120,90	120,90	LA	11,38
	Dexamethasone Krka, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	5909991353735	6,37	6,69	9,20	7,56	LA	4,84
PRE	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	7,94	8,32	1,18	LA	8,32
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	16,20	17,01	20,34	11,84	LA	11,70
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	21,60	22,68	27,95	23,68	LA	8,54
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	9,72	10,21	12,09	5,92	LA	9,37
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	23,57	29,60	29,60	LA	5,33

**Tabela 11.**  
**Cena leku Kyprolis® uwzględnione w analizie (PLN)**

**Tabela 12.**  
**Cena lenalidomidu uwzględniona w analizie (PLN)**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena z perspektywy płatnika za mg (PLN)	Cena z perspektywy płatnika za opakowanie (PLN)	Forma refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)
LEN	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	5909990086771	29,44	15 453,73	PL	0,00

**Tabela 13.**  
**Ceny leków w katalogu świadczeń dodatkowych.**

Substancja czynna	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)	Koszt substancji na mg (PLN)
TAL	5.08.05.0000 040	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Thalidomidum) - 100 mg	8,03	0,08
MEL	5.08.05.0000 034	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Melphalanum) inj. - 100 mg	300,66	3,01
KRM	5.08.05.0000 018	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Carmustinum) - 100 mg	211,79	2,12
ETO	5.08.05.0000 178	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (etoposidum) p.o. – 100 mg	120,00	1,20

Na podstawie Zarządzenia DGL Prezesa NFZ (Załącznik 1t – Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia; Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP [60] stwierdzono, że TAL, MEL (w postaci wlewu dożylnego) oraz KRM i ETO w postaci tabletek podawane są w ramach świadczeń wyszczególnionych w tabeli powyżej (Tabela 13.).

Należność za świadczenia związane z podaniem leków z katalogu świadczeń dodatkowych, zawierających substancje czynne stosowane w chemioterapii, stanowi iloczyn ich wartości punktowych oraz ilości podanych lub wydanych świadczeniobiorcom jednostek miary substancji czynnych rozumianych jako krotność procedury podania leku [60]. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Thalidomide Celgene®* [14], *Summary of Product Characteristics BiCNU 100 mg-Powder and solvent for solution for infusion* [50], *Summary of Product Characteristics Melphalan 50 mg Powder and Solvent for Solution for Injection/Infusion* [51] ustalono masę substancji czynnej w pojedynczej tabletki (TAL) oraz fiolce (MEL i KRM) leków w katalogu świadczeń dodatkowych. Koszt pojedynczej tabletki TAL oraz pojedynczej fiolki MEL i KRM podano w poniższej tabeli (Tabela 14.).

**Tabela 14.**  
**Koszt jednostkowy leków w katalogu świadczeń dodatkowych.**

Substancja czynna	Jednostka	Masa substancji w jednostce (mg)	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)	Liczba świadczeń na jednostkę leku	Koszt podanej jednostki leku (PLN)
TAL	1 tabletkę	50 mg	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Thalidomidum) - 100 mg	8,03	0,5	4,02
MEL	1 fiolka	50 mg	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Melphalanum) inj. - 100 mg	300,66	0,5	150,33
KRM	1 fiolka	100 mg	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Carmustinum) - 100 mg	211,79	1	211,79
ETO	1 tabletkę	100 mg	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Etoposidum) - 100 mg	120,00	1	120,00

W celu wyznaczenia średnich dawek poszczególnych leków uwzględnionych w niniejszej analizie w pierwszym kroku określono średnią powierzchnię ciała w populacji chorych na szpiczaka mnogiego na podstawie publikacji Clark 2011 [16] na poziomie 1,73 m<sup>2</sup>. Przyjmując upraszczające założenie o rozkładzie normalnym dla obserwowanych w populacji wartości powierzchni ciała, obliczono dodatkowo wartość błędu standardowego dla średniej powierzchni ciała chorych na szpiczaka mnogiego. W związku z tym, że w publikacji Clark 2011 [16] nie przedstawiono wartości pozwalających na oszacowanie błędu standardowego, wykorzystano dane o powierzchni ciała notowanej w populacji generalnej na podstawie Sacco 2010 [48] (średnia 1,79 m<sup>2</sup>; 95% przedział ufności: 1,78 m<sup>2</sup> – 1,80 m<sup>2</sup>) i skorzystano ze wzoru:

$$SE = \frac{\text{górną granicę } CI - \text{średnia}}{P(97,5)},$$

gdzie: *SE* – błąd standardowy (ang. *standard error*), *CI* – przedział ufności (ang. *confidence interval*), *P(97,5)* – wartość 97,5 percentyla rozkładu normalnego (ok. 1,96). Uzyskano wartość *SE* = 0,0051. Na tej podstawie oszacowano także wartość odchylenia standardowego wg wzoru:

$$SD = SE * \sqrt{N},$$

gdzie *SD* – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), a *N* – wielkość badanej próby (3613 osób). Uzyskano wartość *SD* = 0,3067.

W ramach analizy podstawowej przyjęto, że fiołki poszczególnych leków (podawanych w postaci wlewu) będą rozliczane bez uwzględnienia reguły *wastage*, a więc założono, że chorzy przyjmują sugerowaną dawkę produktu a płatnik publiczny ponosi koszt tylko za faktycznie przyjętą dawkę leku. Koszt wszelkich niewykorzystanych resztek produktu leczniczego znajdujących się we fiołkach ponosi szpital, w którym realizowana jest procedura podania leku. Powodem przyjęcia takiego rozwiązania jest fakt, że w praktyce płatnik publiczny jest zobligowany do refundacji dawki leku rzeczywiście przyjmowanej przez chorego. Rozważanie potencjalnego kosztu ponoszonego za niewykorzystaną zawartość fiołek wynika z faktu, że zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych podawanych w postaci wlewu leki te powinny być zużyte po otwarciu jak najszybciej lub w specjalnych warunkach w ściśle określonym czasie. W związku z tym występuje problem z wykorzystaniem niezużytej zawartości fiołek u danego chorego w kolejnych cyklach leczenia bądź u innego chorego w tym samym cyklu. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Kyprolis®* [5] (a więc leku podawanego we wlewie mającego kluczowy wpływ na wyniki niniejszej analizy) stwierdzono, że „z punktu widzenia mikrobiologii, produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik. Zazwyczaj produkt nie powinien być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, chyba, że proces rekonstytucji/rozcieńczenia odbywał się w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych”. W analizie wrażliwości rozpatrzono natomiast możliwość, że koszty leku Kyprolis® podawanego w postaci wlewu dożylnego będą szacowane z uwzględnieniem reguły *wastage* (pacjent otrzymuje sugerowaną dawkę produktu, a płatnik publiczny ponosi koszt nie tylko za faktycznie przyjętą dawkę leku, ale także za wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego znajdujące się we fiołkach).

W przypadku leków przyjmowanych doustnie oraz w postaci wlewu dożylnego cenę leku obliczano jako iloczyn sugerowanej dawki (w mg) oraz kosztu za mg fiołki/tabletki zawierającej daną substancję, która w przeliczeniu na 1 mg jest najtańsza spośród wszystkich fiołek/tabletek zawierających tą substancję (oszacowano ważony koszt za mg proporcjonalnie do wielkości refundacji w okresie styczeń – grudzień 2017 r. (dane NFZ [37])). Ceny za mg (zgodne z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [39]) uwzględniające ich udział w wielkości refundacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 15.).

**Tabela 15.**  
**Ważony koszt fiołek i tabletek poszczególnych substancji.**



Substancja czynna	Forma leku	Ważona opłata NFZ za mg z Obwieszczenia (PLN)	Ważona opłata wspólna za mg z Obwieszczenia (PLN)
BEN	Fiolka	2,01	2,01
BOR	fiolka	677,83	677,83
CIS	fiolka	0,75	0,75
CYK	Tabletka	0,03	0,03
	fiolka	0,06	0,06
DOK	fiolka	0,80	0,80
ETO	fiolka	0,17	0,17
MEL	tabletki	0,03	0,03
LEN <sup>5</sup>	Tabletka	29,44	29,44
DEK	tabletki	0,63	0,96
PRE	tabletki	0,04	0,08

Na podstawie powyższych oszacowań wyznaczono średni koszt substancji w poszczególnych protokołach leczenia w przypadku nieuwzględnienia reguły *wastage* (Tabela 16.).

**Tabela 16.**

**Średni koszt substancji w poszczególnych protokołach leczenia bez reguły *wastage*<sup>6</sup> (analiza podstawowa)**

Schemat	Substancja	Cykl	Koszty leku w cyklu z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Koszty leku w cyklu z perspektywy wspólnej (PLN)	Długość cyklu leczenia schematem
KAR+LEN+DEX	[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	28 dni
		II	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	
		II	[Redacted]	[Redacted]	
	Lenalidomid	Wszystkie	15 453,73	15 453,73	
	Deksametazon	Wszystkie	100,43	152,85	
LEN+DEX	Lenalidomid	Wszystkie	15 453,73	15 453,73	28 dni
	Deksametazon	1-4	301,29	458,54	

<sup>5</sup> Cena LEN uwzględniona w analizie na podstawie danych NFZ [37]

<sup>6</sup> W porównywanych schematach KAR+LEN+DEX i RD w analizie wrażliwości zastosowano dawki poszczególnych substancji zgodnie z regułą *dose intensity*, która określa, jaka przeciętnie część planowanej dawki danego produktu jest faktycznie zużywana w leczeniu w ramach istniejącej praktyki klinicznej (wartości *dose intensity* zostały zaimplementowane do modelu otrzymanego od Zamawiającego [17], na podstawie którego zbudowano niniejszą analizę ekonomiczną i zostały oparte o wyniki z badania *ASPIRE*).

Schemat	Substancja	Cykl	Koszty leku w cyklu z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Koszty leku w cyklu z perspektywy wspólnej (PLN)	Długość cyklu leczenia schematem
		5+	100,43	152,85	
BP	Bendamustyna	Wszystkie	799,47	799,47	28 dni
	Prednizon	Wszystkie	22,49	40,39	
CD	Cyklofosfamid	Wszystkie	99,84	99,84	21 dni
	Deksametazon	Wszystkie	200,62	304,07	
CTD	Cyklofosfamid	Wszystkie	62,40	62,40	28 dni
	Talidomid	Wszystkie	224,95	224,95	
	Deksametazon	Wszystkie	100,31	152,03	
HD-DEK	Deksametazon	Wszystkie	300,93	456,10	28 dni
VAD	Winkrystyna	Wszystkie	42,56	42,56	28 dni
	Dokсорubicyna	Wszystkie	50,05	50,05	
	Deksametazon	Wszystkie	200,62	304,07	
VD	Bortezomib	Wszystkie	6 097,74	6 097,74	21 dni
	Deksametazon	Wszystkie	100,31	152,03	
VMBCP	Winkrystyna	Wszystkie	26,60	26,60	21 dni
	Karmustyna	Wszystkie	73,28	73,28	
	Melfalan	Wszystkie	124,84	124,84	
	Cyklofosfamid	Wszystkie	39,93	39,93	
	Prednizon	Wszystkie	23,35	41,92	
VTD-PACE	Bortezomib	Wszystkie	4 690,57	4 690,57	35 dni
	Talidomid	Wszystkie	281,19	281,19	
	Deksametazon	Wszystkie	100,31	152,03	
	Cisplatyna	Wszystkie	51,92	51,92	
	Dokсорubicyna	Wszystkie	55,61	55,61	
	Cyklofosfamid	Wszystkie	159,74	159,74	
	Etopozyd	Wszystkie	45,70	45,70	
MP	Melfalan	Wszystkie	78,02	78,02	28 dni
	Prednizon	Wszystkie	18,68	33,54	

Wyznaczono także średni koszt substancji karfilzomib w przypadku uwzględnienia reguły *wastage* (wariant w analizie wrażliwości). W związku z tym, że dawka substancji szacowana jest na podstawie powierzchni ciała (a także przyjmując, że wartości powierzchni ciała w populacji przyjmują rozkład normalny), należało określić odsetki osób przyjmujących poszczególne kombinacje fiolek danej substancji w protokole KAR+LEN+DEX, które zapewnią minimalizację strat niewykorzystanych resztek leków znajdujących się we fiolkach przy spełnieniu zalecanego schematu dawkowania (Tabela 9.). Na podstawie wartości średniej

oraz odchylenia standardowego powierzchni ciała oszacowano odsetki osób przyjmujących daną kombinację fiolek przy określonych wartościach powierzchni ciała. Na podstawie tych obliczeń oraz cen substancji o określonej mocy (Tabela 11., Tabela 14., Tabela 15.), oszacowano średni koszt substancji (dokładny sposób kalkulacji znajduje się w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 17.).

**Tabela 17.**  
**Średni koszt substancji KAR w protokole KAR+LEN+DEX leczenia z regułą wastage (analiza wrażliwości)**



### 2.6.2. Koszt diagnostyki i monitorowania

Wycena monitorowania i diagnostyki w programie lekowym leczenia szpiczaka mnogiego oszacowana została na podstawie wyceny obowiązującej w aktualnie realizowanym Programie lekowym B.54: *Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)*, zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ [57]. Pełne koszty badań w tym Programie zostały obliczone na podstawie wartości punktowej rozliczanej w częściach odpowiadających okresowi realizacji świadczeń w programie (na podstawie Zarządzenia nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r. [57]). Zestawienie danych dotyczących kosztów leczenia w ramach obowiązującego Programu lekowego zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 18.). Założono, że koszt diagnostyki i monitorowania w ramach leczenia w Programie lekowym *Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)* oraz programie lekowym dla karfilzomibu będą takie same (na podstawie zbliżonego wykazu badań przy kwalifikacji do Programu lekowego oraz monitorowania leczenia – załączniki w *Analizie ekonomicznej* [2]). W analizie przyjęto także, że diagnostyka i monitorowanie terapii rozliczane są proporcjonalnie do liczby cykli leczenia.

**Tabela 18.**  
**Koszt diagnostyki i monitorowania w Programie lekowym leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.**



W ramach analizy uznano, że wizyta u onkologa/hematologa odbywać się będzie w ramach świadczenia *Porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią*. Wartość punktową określono na podstawie *Zarządzenia nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r.* [58]. Przyjęto także, że wizyta u radiologa będzie odbywać się w ramach świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*. Wartość punktową określono na podstawie *Zarządzenia nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r.* [58].

Oszacowania kosztu hospitalizacji onkologicznych obejmujących świadczenia: *S02 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni*, *S03 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia*, *S04 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni* dokonano na podstawie *Katalogu grup JGP* [26] (wartość punktowa).

W ramach analizy założono, iż jeden dzień pobytu w oddziale szpitalnym będzie odpowiadać świadczeniu *Hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej*. Wyceny punktowej dokonano na podstawie *Zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r.* [59].

Średni koszt świadczeń leczenia w ramach hospicjum domowego lub hospicjum stacjonarnego wyceniono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [25]. Na podstawie otrzymanej wyceny punktowej oraz wyceny punktu wyznaczono średni koszt jednego świadczenia w warunkach polskich, zaprezentowany w poniższej tabeli (Tabela 20.). Na podstawie danych zawartych w *Informatorze o umowach NFZ* [25] z każdego Wojewódzkiego Oddziału NFZ wybrano losowo jedną placówkę kontraktującą produkty *Świadczenia w hospicjum domowym* oraz *Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym*. Średnia wartość z tak wybranych zakresów wartości została przyjęta do oszacowania kosztu jednorazowego danego świadczenia. Koszt hospicjum domowego i hospicjum stacjonarnego rozliczany jest za osobodzień.

W ramach analizy przyjęto założenie, iż jeden dzień pobytu w domu pomocy społecznej będzie odpowiadać wycenie *Świadczenia w hospicjum domowym*. Zgodnie z *Zarządzeniem nr 83/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 września 2017 r.* [56], **świadczenie wykonywane w warunkach domowych** to świadczenie „udzielane w miejscu zamieszkania lub czasowego pobytu świadczeniobiorcy, w tym także w domach pomocy społecznej z wyłączeniem pobytu w stacjonarnych podmiotach wykonujących działalność leczniczą”.

Koszt świadczeń w ramach diagnostyki i monitorowania leczenia finansowany jest w całości przez płatnika publicznego. Wycenę poszczególnych świadczeń przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 20.).

**Tabela 20.**  
**Koszt świadczeń opieki zdrowotnej**

Rodzaj opieki zdrowotnej	Oficjalna nazwa świadczenia	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt świadczenia (PLN)
Wizyta u onkologa /hematologa	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	n/d	5.08.05.0000173	108,16
Wizyta u radiologa	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	n/d	5.08.05.0000008	270,40
Hospitalizacja onkologiczna	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	S02	5.51.01.0016002	10 275,00
	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	S03	5.51.01.0016003	2 650,00
	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	S04	5.51.01.0016004	811,00
Świadczenia paliatywne - Dom pomocy społecznej	Świadczenia w hospicjum domowym	n/d	15.2180.027.04	41,27
Świadczenia paliatywne - Oddział szpitalny	Hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej	n/d	5.52.01.0001384	541,00
Świadczenia paliatywne - Hospicjum domowe	Świadczenia w hospicjum domowym	n/d	15.2180.027.04	41,27
Świadczenia paliatywne - Hospicjum stacjonarne	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	n/d	15.4180.021.04	217,03

Poniżej przedstawiono podsumowanie wszystkich kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia wraz z wyceną kosztu korzystania z poszczególnych świadczeń w przeliczeniu na rok trwania danej terapii (Tabela 21.).

**Tabela 21.**  
**Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia**

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	+	[Redacted]	+	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]
	[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]
	[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]	I	I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 2.6.3. Koszt podania leków

Koszty podania leków zostały określone na podstawie właściwych *Zarządzeń Prezesa NFZ* [57, 58] w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie wykonania programu lekowego oraz chemioterapii. Założono, że leki w postaci tabletek (LEN, DEX, CYK w schemacie CTD, TAL, MEL w schemacie VMBCP oraz PRE) będą przyjmowane samodzielnie przez pacjenta w domu, a zatem koszt podania doustnego będzie wynosił 0,00 zł. Pełne koszty podania leków w postaci wlewu dożylnego zostały obliczone na podstawie wartości punktowej dla danego świadczenia (rozliczanego na podstawie właściwego *Zarządzenia Prezesa NFZ* [57, 58]).

W ramach analizy przyjęto, że w schemacie KAR+LEN+DEX każde podanie KAR będzie odbywać się w ramach wykonania świadczenia *Przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu*. Na podstawie *Zarządzenia nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r.* [57] świadczenia wykonywane w trybie ambulatoryjnym to „*świadczenia udzielane podczas wizyty ambulatoryjnej, w ramach której świadczeniobiorcy wykonywane jest badanie lekarskie, w trakcie którego są udzielane lub zlecane niezbędne świadczenia diagnostyczne i terapeutyczne, podawane lub wydawane leki*”. W związku z tym, że karfilzomib podawany jest przez zaledwie 10 minut, postanowiono nie rozliczać podania KAR w ramach hospitalizacji jednodniowej, tylko w ramach tańszego z perspektywy płatnika publicznego przyjęcia w trybie ambulatoryjnym. Przyjęto także, że w ramach tego świadczenia raz w cyklu leczenia schematem KAR+LEN+DEX wydawane będą pacjentowi leki w postaci tabletek do samodzielnego stosowania doustnego (LEN i DEX). W ramach tego świadczenia wydawane będą pacjentowi leki w postaci tabletek do samodzielnego stosowania doustnego także w przypadku schematu LEN+DEX (1 raz w ciągu cyklu leczenia schematem LEN+DEX).

W przypadku pozostałych schematów chemioterapeutycznych rozważanych w niniejszej analizie przyjęto pewne uniwersalne zasady rozliczania podania leków w poszczególnych schematach. W dniach, w których pacjentowi podawane są leki w postaci wlewu dożylnego, który trwa nieprzerwanie krócej niż 24 godziny, podanie rozlicza się w ramach *Hospitalizacji jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*. W dniach, w których pacjentowi podawane są leki w postaci wlewu dożylnego, który trwa nieprzerwanie co najmniej 24 godziny (taka sytuacja ma miejsce jedynie w przypadku schematu VTD-PACE), podanie rozlicza się w ramach *Hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie*. W przypadku każdego schematu występują substancje podawane doustnie. Przyjęto założenie, że raz w cyklu leczenia danym schematem pacjenci będą otrzymywać te leki do



samodzielnego przyjęcia w ramach *Porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią*. Zgodnie z *Zarządzeniem nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r.* [57] w ramach tego świadczenia pacjentowi będą udzielane lub zlecane także niezbędne świadczenia diagnostyczne lub terapeutyczne.

W poniższej tabeli przedstawiono wyceny świadczeń związanych z podaniem leków, które zostały wykorzystane w niniejszej analizie (Tabela 22.).

**Tabela 22.**  
**Koszt świadczeń w ramach podania leków (PLN)**

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Koszt świadczenia (PLN)
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16
hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie (dzień 1, 2, 3)	5.08.05.0000171	540,80
hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie (dzień 4 i kolejne)	5.08.05.0000171	486,72
porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	5.08.05.0000173	108,16
hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	5.08.05.0000175	378,56

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztu podania i wydania leków w poszczególnych schematach (Tabela 23.).

**Tabela 23.**  
**Koszt podania i wydania leków (PLN)**

Schemat	Cykl	Liczba poszczególnych świadczeń w ramach podania leku w cyklu leczenia danym schematem	Koszty podania leku w przeliczeniu na cykl (PLN)
KAR+LEN+DEX	1	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu – 6 razy	648,84
	■	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu – 6 razy	648,84
LEN+DEX	1-4	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu – 1 raz	108,14
	5+	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu – 1 raz	108,14
BP	wszystkie	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A – 2 razy; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	865,28

Schemat	Cykl	Liczba poszczególnych świadczeń w ramach podania leku w cyklu leczenia danym schematem	Koszty podania leku w przeliczeniu na cykl (PLN)
CD	wszystkie	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A – 1 raz; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	648,96
CTD	wszystkie	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	108,16
HD-DEK	wszystkie	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	108,16
VAD	wszystkie	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A – 4 razy; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	1 622,40
VD	wszystkie	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A – 4 razy; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	2 163,20
VMBCP	wszystkie	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A – 1 raz; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	648,96
VTD-PACE	wszystkie	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie (dzień 1, 2, 3) – 3 razy; hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie (dzień 4 i kolejne) – 1 raz; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	1 773,82
MP	wszystkie	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A – 1 raz; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią – 1 raz	486,72

## 2.6.4. Koszt przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Koszt przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych wyznaczono w oparciu o wartość hospitalizacji, którą zaczerpnięto ze statystyk JGP za rok 2016.

**Tabela 24.**  
**Koszt przeszczepienia na podstawie danych ze statystyk JGP 2016**

Grupa JGP	Nazwa grupy	Liczba pacjentów	Średnia wartość grupy (PLN)
S21	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych*	988	53 322,83

W analizie uznano, iż koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych opierają się jedynie na koszcie ww. świadczenia. Nie rozpatrywano kosztów diagnostyki oraz kosztów terapii immunosupresyjnej uznając, że wliczają się one w koszt świadczenia.



## 2.6.6. Koszt leczenia działań niepożądanych

W analizie założono że okres, w którym naliczany będzie koszt leczenia działań niepożądanych pokryje się z okresem leczenia poszczególnymi schematami (zarówno okresem leczenia porównywanymi protokołami KAR+LEN+DEX vs. LEN+DEX, jak i okresem leczenia na kolejnych liniach). W ramach analizy oszacowano średni koszt leczenia działań niepożądanych w przypadku stosowania poszczególnych protokołów. W tym celu wykorzystano dane zaimplementowane do modelu otrzymanego od Zamawiającego<sup>7</sup> [17], w których oszacowano odsetki wystąpienia działań niepożądanych stopnia III i IV w okresie leczenia dla schematów:

- ⊗ KAR+LEN+DEX i LEN+DEX (wykorzystany do oszacowania odsetka działań niepożądanych dla protokołów KAR+LEN+DEX i LEN+DEX oraz protokołów zawierających LEN na podstawie badania *ASPIRE* [40]);
- ⊗ Placebo+BOR+DEX (założono taki sam odsetek działań niepożądanych dla protokołów zawierających BOR [22]);
- ⊗ TAL+DEX (założono taki sam odsetek działań niepożądanych dla protokołów zawierających TAL [24]);
- ⊗ BEN (założono taki sam odsetek działań niepożądanych dla protokołów zawierających BEN [23]).

W analizie przyjęto odsetki wystąpienia działań niepożądanych dla protokołów KAR+LEN+DEX, LEN+DEX takie jak wskazano w badaniu *ASPIRE* [40]. W przypadku protokołów stosowanych na kolejnych liniach odsetki wystąpienia określonych działań niepożądanych określono jako maksymalną wartość spośród oszacowań uzyskanych dla poszczególnych substancji wchodzących w skład danego protokołu (jak opisano powyżej odsetki te oszacowano tylko dla niektórych substancji, w związku z czym dla części protokołów leczenia nie oszacowano odsetków wystąpienia działań niepożądanych). Na podstawie oszacowań odsetków kolejnych działań niepożądanych dla poszczególnych protokołów oraz średniej długości leczenia danym protokołem w badaniu, na podstawie którego odsetki te zostały oszacowane (dla BEN średnią długość leczenia przyjęto na podstawie badania

---

<sup>7</sup> W ramach Analizy ekonomicznej wykonano model *de novo* jednak część danych zaimplementowano z modelu otrzymanego od Zamawiającego, który był wykorzystany pierwotnej wersji raportu

---

*Dimopoulos 2009* [19]), obliczono miesięczne prawdopodobieństwa wystąpienia działania niepożądanego dla poszczególnych protokołów (przy założeniu że odsetek ten w każdym miesiącu leczenia jest taki sam). Ostatecznie w analizie uwzględniono te działania III i IV stopnia, dla których częstość występowania dla któregośkolwiek z protokołów leczenia przekraczała w skali miesiąca 1% ogółu leczonych chorych. Zgodnie z wynikami zawartymi w publikacjach do zdarzeń tych należały: anemia, trombocytopenia, biegunka, neutropenia, leukopenia, limfocytopenia, zmęczenie. Dokładny sposób kalkulacji odsetków znajduje się w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym. Wartości wykorzystane w analizie zaprezentowane zostały w tabeli poniżej (Tabela 26.).

---

**Tabela 26.**  
**Częstości występowania działań niepożądanych w skali miesiąca uwzględnione w analizie<sup>8</sup>.**

Działanie niepożądane	KAR+LEN+DEX	LEN+DEX	BP	VDT-PACE	VD	CTD	VAD	MP	VMBCP	CD	HD-DEK
<b>Działania niepożądane III stopnia</b>											
Neutropenia	1,06%	1,03%	5,17%	0,65%	0,99%	0,65%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anemia	0,33%	0,49%	0,00%	0,64%	1,96%	0,20%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Trombocytopenia	0,35%	0,41%	0,80%	0,63%	1,95%	0,18%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Leukopenia	0,11%	0,21%	3,80%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Limfocytopenia	0,13%	0,08%	7,03%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Biegunka	0,08%	0,13%	0,20%	0,41%	1,25%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zmęczenie	0,29%	0,28%	0,20%	0,45%	1,38%	0,15%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Działania niepożądane IV stopnia</b>											
Neutropenia	0,28%	0,41%	1,36%	0,17%	0,26%	0,17%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anemia	0,09%	0,08%	0,00%	0,17%	0,53%	0,05%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Trombocytopenia	0,35%	0,21%	0,80%	0,63%	1,95%	0,18%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Leukopenia	0,01%	0,02%	0,42%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Limfocytopenia	0,00%	0,02%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Biegunka	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zmęczenie	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

<sup>8</sup> Dla niektórych protokołów leczenia nie oszacowano częstości występowania działań niepożądanych (częstości występowania działań niepożądanych oszacowano tylko dla niektórych substancji, w związku z czym dla części protokołów leczenia niezawierających ani jednej spośród tych substancji wszystkie odsetki są równe 0,00%)

Sposób oszacowania kosztu leczenia poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

### 2.6.6.1. Anemia

W analizie kosztów dla anemii przyjęto średni koszt leczenia niedokrwistości wywołanej niewydolnością hematopoezy i niedokrwistością hemolityczną. Przyjęto, że niezbędne badania poprzedzające leczenie wykonane zostaną w ramach hospitalizacji rozliczanej jako koszt jednorazowy w ramach grup JGP. Szczegóły na temat kosztu hospitalizacji (doboru i wartości punktowej dokonano na podstawie *Katalogu grup JGP* [26]) przedstawione zostały w poniższej tabeli (Tabela 27.).

**Tabela 27.**  
**Koszt jednorazowej hospitalizacji w ramach leczenia anemii**

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	S07	5.51.01.0016007	324,00

Sposób leczenia farmakologicznego anemii określony został na podstawie informacji zawartych w publikacjach *Potemski 2013* [43] oraz *Walewski 2011* [54].

W wykazie leków refundowanych w ramach listy aptecznej odnaleziono leki z substancjami czynnymi darbepoetinum alfa, epoetinum alfa oraz epoetinum beta stosowane w leczeniu niewydolności hematopoezy. Dawkowanie określono na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych (*Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp*® [5], *Charakterystyka Produktu Leczniczego Binocrit*® [6], *Charakterystyka Produktu Leczniczego NeoRecormon*® [10]). Udziały poszczególnych substancji w leczeniu niewydolności hematopoezy oszacowano proporcjonalnie do wielkości refundacji tych substancji w okresie styczeń – grudzień 2017 r. (dane NFZ [37]). Wszystkie koszty w leczeniu niewydolności hematopoezy ponosi płatnik publiczny. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli – takie same dla perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (Tabela 28.).

**Tabela 28.**  
**Koszt leczenia farmakologicznego anemii (niewydolność hematopoezy)**

	Dawkowanie	Okres leczenia (tygodnie)	Koszt tygodniowy [PLN]	Koszt całkowity terapii [PLN]	liczba zrefundowanych dawek leku	Koszt ważony terapii [PLN]
Epoetinum alfa	450 j.m./kg m.c./tydzień	8	899,45	7 195,64	232,43	9 133,24
Epoetinum beta	450 j.m./kg m.c./tydzień	8	963,70	7 709,61	10 869,21	
Darbepoetinum alfa	2,25 mg/kg m.c./tydzień	8	1 214,26	9 714,11	27 414,00	

Leczenie niedokrwistości hemolitycznych z autoimmunizacji wymaga stosowania leków immunosupresyjnych. W analizie uwzględniono 2 możliwe ścieżki leczenia. W pierwszej z nich lekiem z wyboru są glikokortikosteroidy, np. PRE w dawce 1-2 mg/kg m.c. na dobę. Po 2-3 tygodniach leczenia PRE stężenie Hb powinno istotnie wzrosnąć, wówczas należy zmniejszyć dawkę PRE do jak najmniejszej, która pozwala utrzymać prawidłowe stężenie Hb (przyjęto dawkę podtrzymującą PRE 5-10 mg na dobę [44] przyjmowaną przez 28 dni). W przypadku nasilonej hemolizy (przełom hemolityczny) proponowana jest druga ścieżka leczenia i zamiast PRE stosowany jest metylprednisolon np. wg schematu: I dzień 1500 mg, II dzień – 1000 mg i III dzień – 500 mg (łącznie 3 g – koszt za metylprednisolon ponoszony jest przez szpital a koszt podania rozliczany jest w ramach *Hospitalizacji jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*). Następnie stosuje się PRE w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę przez 2-3 tygodnie (po czym przyjęto dawkę podtrzymującą PRE 5-10 mg na dobę [44] przyjmowaną przez 28 dni). Przyjęto, że połowa chorych stosować będzie ścieżkę z PRE, a połowa z metylprednisolonem.

**Tabela 29.**  
**Koszt leczenia farmakologicznego anemii (niedokrwistość hemolityczna)**

	Koszt całkowity terapii z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt całkowity terapii z perspektywy wspólnej [PLN]
Koszt średni	651,63	718,29

Koszt leczenia farmakologicznego anemii określony został w poniższej tabeli (Tabela 30.). W analizie przyjęto średni koszt leczenia anemii, w którym udziały w leczeniu niedokrwistości wywołane niewydolnością hematopoezy i niedokrwistością hemolityczną są takie same (odsetki po 50%).



**Tabela 30.**  
**Całkowity ważony koszt leczenia farmakologicznego anemii**

	Koszt całkowity terapii z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt całkowity terapii z perspektywy wspólnej [PLN]
Koszt łączny	5 216,43	5 249,76

### 2.6.6.2. Trombocytopenia

W przypadku wystąpienia trombocytopenii założono, że koszt leczenia tego działania niepożądanego zamyka się w cyklu leczenia i naliczany jest jednorazowo, następnie zastosowane może być leczenie profilaktyczne, którego koszt jest pomijalny.

Na podstawie publikacji *Potemski 2013* [43] określono, że w przypadku łagodnego przebiegu małopłytkowości bez objawów klinicznych nie podejmuje się leczenia farmakologicznego. Natomiast jeżeli nasilona małopłytkowość spowodowana jest hipoplazją szpiku i wymaga leczenia objawowego, najczęściej stosowaną formą leczenia jest przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w ilości 4-6 jednostek (średnio 5 jednostek). Szczegóły na temat kosztu przetoczenia zawarte zostały w tabeli poniżej (Tabela 31.).

**Tabela 31.**  
**Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych**

Świadczenie	Wartość punktowa (za każdą przetoczoną jednostkę)	Przetaczana liczba jednostek koncentratu	Koszt (PLN)
Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	94,10	5	470,50

Szczegóły na temat kosztu hospitalizacji związanej z przetoczeniem koncentratu krwinek płytkowych (doboru wartości punktowej świadczenia dokonano na podstawie *Katalogu grup JGP* [26]) przedstawione zostały w poniższej tabeli (Tabela 32.).

**Tabela 32.**

**Koszt hospitalizacji związanej w koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych**

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	S04	5.51.01.0016004	811,00

Koszt całkowity leczenia trombocytopenii z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej oszacowano na poziomie 1 281,50 PLN.

### 2.6.6.3. Biegunka

W leczeniu biegunki stosowana jest substancja loperamid. Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [39] produktem refundowanym, zawierającym substancję czynną loperamidi hydrochloridum, jest preparat Loperamid WZF®. Lek przyjmuje się w dawce 2 mg na dobę maksymalnie przez 10 dni [8, 31]. Koszt leczenia biegunki z wykorzystaniem loperamidu opisano w poniższej tabeli (Tabela 33.).

**Tabela 33.**

**Koszt leczenia biegunki**

Łączny koszt leczenia z perspektywy NFZ (PLN)	Łączny koszt leczenia z perspektywy wspólnej (PLN)
1,26	2,52

### 2.6.6.4. Neutropenia/Leukopenia

Leukopenia jest chorobą charakteryzującą się obniżoną liczbą białych krwinek. Najczęściej występującą formą leukopenii jest neutropenia cechująca się niskim poziomem neutrofilii – najliczniejszym podtypem białych krwinek. W związku z tym w niniejszej analizie założono, że koszt leczenia neutropenii i leukopenii jest taki sam (neutropenia jest odmianą leukopenii), a zamyka się ono w jednym cyklu, następnie możliwa jest profilaktyka, której koszt z uwagi na nieznaczną wysokość uznano za pomijalny. Na podstawie Charakterystyk produktów leczniczych dla leków stosowanych w leczeniu tego działania niepożądanego, publikacji *Potemski 2013* [43] oraz *Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej dla leku filigrastim* [46] określono, że u chorych cierpiących na neutropenię wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów oraz czynników wzrostu granulocytów i makrofagów. W analizie uwzględniono koszt hospitalizacji chorego

oraz założono, że rozliczona zostanie ona w obrębie grupy JGP (doboru wartości punktowej świadczenia dokonano na podstawie *Katalogu grup JGP* [26]) lub jako wizyta ambulatoryjna na podstawie *Zarządzenia nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r.* [57] (przyjęto udziały obu świadczeń na równym 50% poziomie). Poniższa tabela zawiera dodatkowe szczegóły na temat kosztu hospitalizacji występującej w leczeniu neutropenii.

**Tabela 34.**  
**Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii**

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	n/d	5.08.05.0000173	108,16
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	S07	5.51.01.0016007	324,00
Średni koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej PLN			216,08

Ważony koszt leczenia farmakologicznego neutropenii (wagi ustalono na podstawie wielkości refundacji w okresie styczeń – grudzień 2017 r. wg danych NFZ [37]) obliczony został na podstawie cen detalicznych leków odnalezionych na liście aptecznej *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [39] (oraz na podstawie wysokości limitów finansowania i wysokości dopłaty świadczeniobiorcy). Na podstawie ChPL odnalezionych na liście produktów leczniczych ustalono, że włączone do analizy leki podawane są głównie poza okresem hospitalizacji chorego. Dawkowanie leków w analizie ustalono na podstawie informacji zawartych w ChPL (*Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupogen®* [12], odpowiednich leków stosowanych w leczeniu neutropenii (zawierających substancję czynną filgrastimum). Poniższa tabela przedstawia podsumowanie kosztów tychże leków ważonych udziałami poszczególnych substancji w leczeniu neutropenii na podstawie wielkości refundacji tych substancji w okresie styczeń – grudzień 2017 r. (dane NFZ [37]).

**Tabela 35.**  
**Koszt leków stosowanych w leczeniu neutropenii/leukopenii.**

	Dawkowanie w analizie	Liczba dni podawania	liczba zrefundowanych dawek leku	Koszt leczenia NFZ (PLN)	Koszt leczenia wspólny (PLN)
Filgrastimum	0,005 mg/kg m.c.	14	41 784,60	1 086,57	1 121,45

Koszt całkowity leczenia neutropenii/leukopenii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 36.).

**Tabela 36.**  
**Koszt całkowity leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej**

	Całkowity koszt leczenia (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt leczenia (perspektywa wspólna)
Koszt łączny (PLN)	1 302,65	1 337,53

### 2.6.6.5. Zmęczenie

W analizie zdecydowano się na nieuwzględnienie kosztu leczenia zmęczenia (zespół wyczerpania). Na podstawie publikacji *Larkin 2010* [30] określono zalecenia dotyczące chorych, u których wśród działań niepożądanych wyszczególniono zmęczenie. Zgodnie z publikacją, częstą praktyką jest uświadomienie rodziny chorego o możliwościach wystąpienia zmęczenia przy jednoczesnym podkreśleniu, że nie oznacza to postępu choroby. Dodatkowo w przypadku wystąpienia działania niepożądanego zaleca się choremu ogólne sposoby radzenia sobie ze zmęczeniem (w tym rozrywki, drzemki, angażowanie się w jedną czynność na raz), interwencje nefarmakologiczne (w tym pomoc psychologa i poprawa sprawności fizycznej) i interwencje farmakologiczne. Jednak autorzy zaznaczają, że skuteczność interwencji farmakologicznych wymaga dalszych badań, natomiast pozostałe wymienione interwencje mają potwierdzoną skuteczność. Tym samym uznano, że koszt leczenia zmęczenia jako jednego z działań niepożądanych w procesie leczenia szpiczaka mnogiego wynosi 0,00 PLN w perspektywie wspólnej oraz perspektywie płatnika publicznego.

### 2.6.6.6.Limfopenia

W analizie zdecydowano się na nieuwzględnienie kosztu leczenia limfopenii (limfocytopenii). Zgodnie z zaleceniami amerykańskiego Narodowego Instytutu Serca, Płuc i Krwi [36] częstą praktyką w leczeniu limfopenii jest leczenie choroby, która spowodowała obniżenie poziomu limfocytów we krwi, a zatem i osłabienie odporności. W przypadku ustąpienia choroby, poziom limfocytów powinien wrócić do normy. Tym samym uznano, że koszt leczenia limfopenii jako jednego z działań niepożądanych w procesie leczenia szpiczaka mnogiego jest już ujęty w ramach pozostałych kosztów leczenia tej choroby. Koszt leczenia tej kategorii działań niepożądanych wynosi zatem 0,00 zł w perspektywie wspólnej oraz perspektywie płatnika publicznego.

Podsumowanie wyceny działań niepożądanych z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 37.).

**Tabela 37.**  
**Koszt leczenia działań niepożądanych.**

Działanie niepożądane	Łączny koszt leczenia z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Łączny koszt leczenia z perspektywy wspólnej (PLN)
Anemia	5 216,43	5 249,76
Trombocytopenia	1 281,50	1 281,50
Biegunka	1,26	2,52
Neutropenia	1 302,65	1 337,53
Leukopenia	1 302,65	1 337,53
Limfocytopenia	0,00	0,00
Zmęczenie	0,00	0,00

### 2.6.7. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach (Tabela 38. i Tabela 39.).

**Tabela 38.**  
**Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) – koszty leków i podania leków**

Schemat	Cykl	Koszty leku w przeliczeniu na cykl (PLN) – perspektywa płatnika publicznego	Koszty leku w przeliczeniu na cykl (PLN) – perspektywa wspólna	Koszty podania leku w przeliczeniu na cykl (PLN)
KAR+LEN+DEX bez RSA	█	█	█	648,84
	█	█	█	648,84
	█ <sup>9</sup>	█	█	108,14
KAR+LEN+DEX z RSA	█	█	█	648,84
	█	█	█	648,84
	█	█	█	108,14
LEN+DEX	1-4	15 755,02	15 755,02	108,14
	5+	15 554,16	15 554,16	108,14
BP	wszystkie	821,97	839,86	108,16
CD	wszystkie	300,46	403,91	648,96
CTD	wszystkie	387,66	439,38	108,16
HD-DEK	wszystkie	300,93	456,10	108,16
VAD	wszystkie	293,23	396,68	1 622,40
VD	wszystkie	6 198,05	6 249,77	2 163,20
VMBCP	wszystkie	288,00	306,57	648,96
VTD-PACE	wszystkie	5 385,04	5 436,76	1 773,82
MP	wszystkie	96,70	111,56	486,72

**Tabela 39.**  
**Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) – koszty leczenia działań niepożądanych, leczenia terminalnej fazy choroby oraz diagnostyki i monitorowania**

Koszt	Łączny koszt z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Łączny koszt z perspektywy wspólnej (PLN)
Koszt leczenia działań niepożądanych - Anemia	5 216,43	5 249,76
Koszt leczenia działań niepożądanych - Trombocytopenia	1 281,50	1 281,50
Koszt leczenia działań niepożądanych - Biegunka	1,26	2,52

Koszt	Łączny koszt z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Łączny koszt z perspektywy wspólnej (PLN)
Koszt leczenia działań niepożądanych - Neutropenia	1 302,65	1 337,53
Koszt leczenia działań niepożądanych - Leukopenia	1 302,65	1 337,53
Koszt leczenia działań niepożądanych - Limfocytopenia	0,00	0,00
Koszt leczenia działań niepożądanych - Zmęczenie	0,00	0,00
Koszt ASCT	53 322,83	53 322,83
Koszt leczenia terminalnej fazy choroby	██████	██████
Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na 1 rok w trakcie aktywnego leczenia na programie lekowym	██████	██████
Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na 1 rok po zakończeniu aktywnego leczenia na programie lekowym	██████	██████
Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na 1 rok na BSC	██████	██████

## 2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 40.**  
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy analizy	2 lata	Założenie
Średnia waga pacjenta (kg)	75,54	Portier 2007 [42]
Średnia powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	1,73	Clark 2011 [16]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowana wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenie jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne). Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

### 2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczbę chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego zamieszczonej w Tabeli 4. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe przedstawiono w poniższej tabeli.







Obecnie schemat KAR+LEN+DEX nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt refundacji leku Kyprolis® jest zatem zerowy.

### **2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe**

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSA, wersja bez RSA) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

---



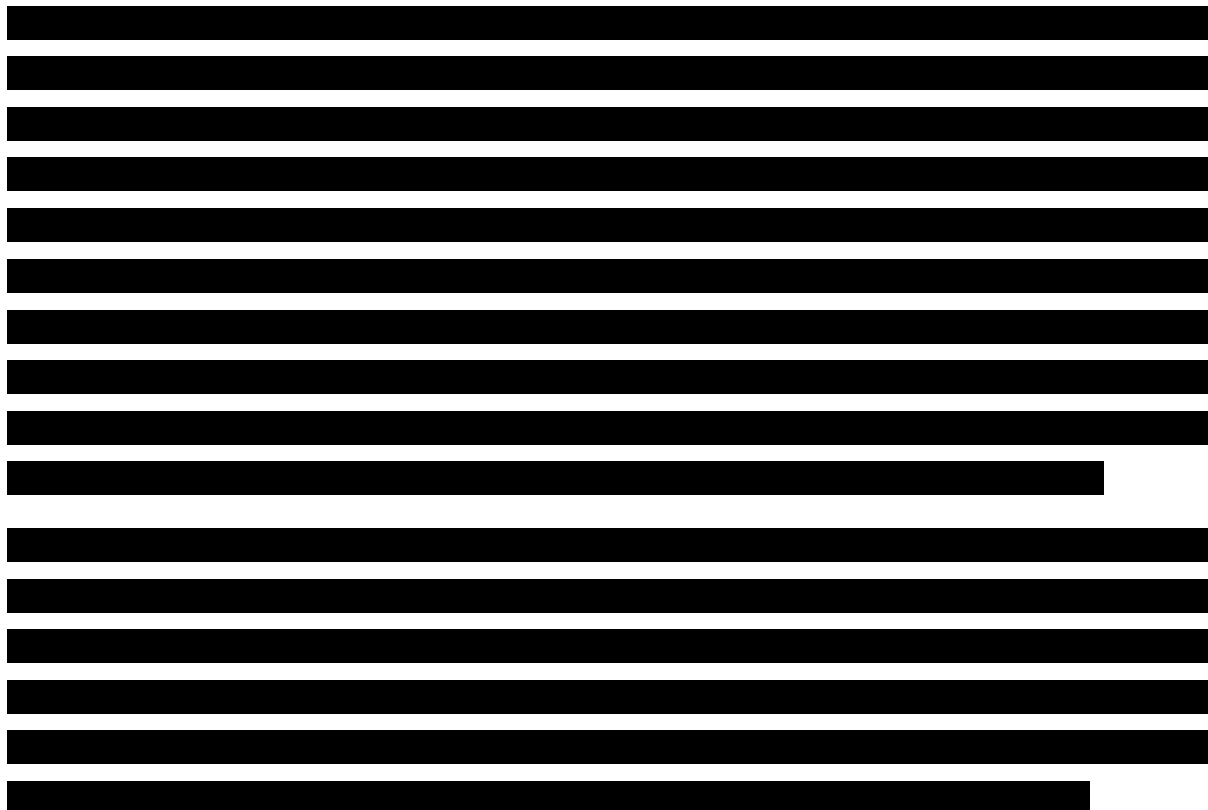
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]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

[REDACTED]

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







Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższych wykresach.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





---

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki analizy w perspektywie wspólnej są zbliżone do wyników w perspektywie płatnika publicznego, stąd zdecydowano się nie przedstawiać ich w analizie.

[Redacted content]

[Redacted content]







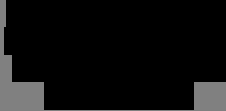

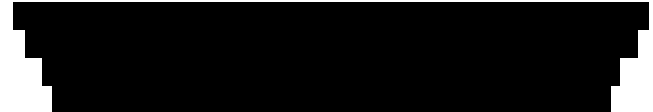




---

## 4. Analiza scenariuszy

Parametry uwzględnione w analizie scenariuszy oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 47.**  
**Parametry użyte w analizie scenariuszy wraz z wartością alternatywną i źródłem danych**

Nazwa scenariusza	Opis scenariusza	Parametr uwzględniony w analizie podstawowej	Źródło danych
<i>Wastage</i>	Założenie, w którym niepełna objętość leku jest wykorzystana w terapii chorego. Założenie to dotyczy leków podawanych dożylnie, dawkowanych w stosunku do masy lub powierzchni ciała	Brak <i>wastage</i>	Założenie
Intensywność dawki dla wszystkich komponentów w schematach KAR+LEN+DEX i LEN+DEX	Różna intensywności dawki dla każdego komponentu ze schematów KAR+LEN+DEX i LEN+DEX, na podstawie badania ASPIRE	Intensywność dawki dla wszystkich leków w schematach KAR+LEN+DEX i LEN+DEX jest maksymalna i wynosi 100%	Założenie
Cena LEN na podstawie Obwieszczenia MZ	Koszt lenalidomidu został określony na podstawie Obwieszczenia MZ (na podstawie największego opakowania leku)	Cena LEN na podstawie komunikatu DGL	Obwieszczenie MZ [39]
Średnia ważona cena LEN za mg	Cena za mg lenalidomidu na podstawie komunikatu DGL została oszacowana na podstawie średniej ważonej udziałami w refundacji poszczególnych opakowań leku (cena za mg nie jest liniowa dla wszystkich prezentacji leku)	Cena LEN na mg na podstawie największego opakowania (21 kaps. 25 mg)	Komunikat DGL [37]
	 		



Nazwa scenariusza	Opis scenariusza	Parametr uwzględniony w analizie podstawowej	Źródło danych
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Nazwa scenariusza	Opis scenariusza	Parametr uwzględniony w analizie podstawowej	Źródło danych
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		
	[Redacted]		
	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		
	[Redacted]		
	[Redacted]		

Nazwa scenariusza	Opis scenariusza	Parametr uwzględniony w analizie podstawowej	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

---

Wyniki analizy scenariuszy w perspektywie płatnika publicznego przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki analizy w perspektywie wspólnej są zbliżone do wyników w perspektywie perspektywy płatnika publicznego, stąd postanowiono nie przedstawiać ich w niniejszej analizie.













---

## 5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych na szpiczaka mnogiego w II, III i IV linii leczenia, w ramach programu lekowego, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

## 6. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Kyprolis® w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach programu lekowego, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego [28], generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanej w praktyce klinicznej technologii medycznej. W zakresie profilu bezpieczeństwa nie zaobserwowano w populacji docelowej (chorzy w II, III i IV linii leczenia) znamiennej statystycznie różnicy między grupami w przypadku większości występujących w trakcie aktywnego leczenia zdarzeń/działań niepożądanych (wyjątkiem jest hipokaliemia<sup>10</sup>, która

---

<sup>10</sup> Ostatecznie w analizie uwzględniono te działania III i IV stopnia, dla których częstość występowania dla któregośkolwiek z protokołów leczenia przekraczała w skali miesiąca 1% ogółu leczonych chorych.

---

występowała jedynie u niewielkiej grupy chorych, odpowiednio 11% i 3% w przypadku stosowania schematu KAR+LEN+DEX i LEN+DEX [28].

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela (Tabela 50.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

**Tabela 50.**  
**Aspekty społeczne i etyczne**

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia albo dostęp do leczenia jest ograniczony.	Nie
<b>Należy rozważyć czy decyzja w zakresie ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:</b>	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
<b>Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:</b>	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie

Hipokaliemia występowała z mniejszym prawdopodobieństwem stąd nie została uwzględniona w analizie kosztów (koszt leczenia uznano za pomijalny).

Warunek	Wartość
<b>Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi związane z prawami pacjentów, np:</b>	
konieczność szczególnego informowania pacjenta/opiekuna;	<b>Nie</b>
potrzebę zapewnienia pacjentowi postępowania prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	<b>Nie</b>
potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie.	<b>Nie</b>

## 7. Założenia i ograniczenia

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 9.1. Podstawę

limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Kyprolis® w postaci fiołki zawierającej 60 mg karfilzomibu. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 364 dni (13 cykli \* 28 dni).

## 8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Kyprolis® (karfilzomib) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności *lek stosowany w programie lekowym*.

[Redacted text block]

### Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

---

Finansowanie karfilzomibu w ramach programu lekowego, przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór sposobu podania leku najkorzystniejszy dla określonego chorego.

.

---

## 9. Załączniki

### 9.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Kyprolis® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [53]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją karfilzomibu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Kyprolis® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

## **9.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w obecnym Programie lekowym leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)**

### **Kryteria kwalifikacji do leczenia lenalidomidem:**

Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:

- ⊗ stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia;
- ⊗ 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;
- ⊗ u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.

### **Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:**

- ⊗ bezwzględna liczba neutrofilii  $<1,0 \times 10^9/l$  lub liczba płytek krwi  $<75 \times 10^9/l$  lub  $<30 \times 10^9/l$  w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne;
- ⊗ ciąża;
- ⊗ niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn);
- ⊗ nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

## **9.3. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną**

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

- ⊗ [Redacted text]






## 9.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 51.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 7.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 7.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej)</li> <li>w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej)</li> </ul>	TAK, rozdział 9.1.



## 10. Spis tabel







Tabela 1. Prognozowana liczba nowych zachorowań na nowotwory w grupie C90 .....	19
Tabela 2. Liczba chorych na szpiczaka mnogiego w grupie nowotworów C90 .....	19
Tabela 3. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana .....	21
	
	
	
	
	
	
Tabela 8. Liczba nowych chorych leczonych technologią wnioskowaną w kolejnych latach horyzontu analizy .....	26
Tabela 9. Zalecany schemat dawkowania leków uwzględnionych w analizie.....	32
Tabela 10. Ceny leków w ramach <i>Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (PLN)</i> ....	36
Tabela 11. Cena leku Kyprolis® uwzględnione w analizie (PLN).....	44
Tabela 12. Cena lenalidomidu uwzględniona w analizie (PLN).....	45
Tabela 13. Ceny leków w katalogu świadczeń dodatkowych. ....	46
Tabela 14. Koszt jednostkowy leków w katalogu świadczeń dodatkowych. ....	47
Tabela 15. Ważony koszt fiolek i tabletek poszczególnych substancji. ....	49
Tabela 16. Średni koszt substancji w poszczególnych protokołach leczenia bez reguły <i>wastage</i> (analiza podstawowa) .....	49
Tabela 17. Średni koszt substancji KAR w protokole KAR+LEN+DEX leczenia z regułą <i>wastage</i> (analiza wrażliwości) .....	51
Tabela 18. Koszt diagnostyki i monitorowania w <i>Programie lekowym leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego</i> .....	52
Tabela 19. Częstość korzystania ze świadczeń opieki zdrowotnej .....	52
Tabela 20. Koszt świadczeń opieki zdrowotnej.....	54
Tabela 21. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia .....	55
Tabela 22. Koszt świadczeń w ramach podania leków (PLN).....	57
Tabela 23. Koszt podania i wydania leków (PLN).....	57
Tabela 24. Koszt przeszczepienia na podstawie danych ze statystyk JGP 2016.....	58

Tabela 25. Koszt leczenia terminalnej fazy choroby (PLN) .....	59
Tabela 26. Częstości występowania działań niepożądanych w skali miesiąca uwzględnione w analizie. ....	62
Tabela 27. Koszt jednorazowej hospitalizacji w ramach leczenia anemii .....	63
Tabela 28. Koszt leczenia farmakologicznego anemii (niewydolność hematopoezy) .....	64
Tabela 29. Koszt leczenia farmakologicznego anemii (niedokrwistość hemolityczna) .....	64
Tabela 30. Całkowity ważony koszt leczenia farmakologicznego anemii .....	65
Tabela 31. Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych .....	65
Tabela 32. Koszt hospitalizacji związanej w koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych .....	66
Tabela 33. Koszt leczenia biegunki .....	66
Tabela 34. Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii .....	67
Tabela 35. Koszt leków stosowanych w leczeniu neutropenii/leukopenii. ....	67
Tabela 36. Koszt całkowity leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej .....	68
Tabela 37. Koszt leczenia działań niepożądanych.....	69
Tabela 38. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) – koszty leków i podania leków .....	70
Tabela 39. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) – koszty leczenia działań niepożądanych, leczenia terminalnej fazy choroby oraz diagnostyki i monitorowania.....	70
Tabela 40. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	72
Tabela 41. Aktualne wydatki budżetowe (mln PLN).....	73



Tabela 44. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych .....	81
---	----



Tabela 47. Parametry użyte w analizie scenariuszy wraz z wartością alternatywną i źródłem danych .....88



Tabela 50. Aspekty społeczne i etyczne .....98

Tabela 51. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* .....106

Tabela 52. Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku. ....108

## 11. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet .....17

Rysunek 2. Schemat prezentujący kolejne etapy kalkulacji populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana .....21




## 12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. ██████████ Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia – analiza ekonomiczna
3. Browman G.P., Belch A., Skillings J. i in., *Modified adriamycin-vincristine-dexamethasone (m-VAD) in primary refractory and relapsed plasma cell myeloma: an NCI (Canada) pilot study*, The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Br J Haematol. 1992 Nov;82(3):555-9.
4. Buda G., Orciuolo E., Galimberti S. i in., *VDTPACE As Salvage Therapy For Heavily Pretreated MM Patients*, Blood 2013, 122(21), 5377, <http://www.bloodjournal.org/content/122/21/5377> (data dostępu: 17.10.2016 r.)
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Binocrit® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lonquex® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Loperamid WZF® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyprolis® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego NeoRecormon® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neulasta® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji



- 
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupogen® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
  13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
  14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Thalidomide Celgene® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
  15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Velcade® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
  16. Clark L., Castro A.P., Fortes A.F. i in., Ideal vial size for bortezomib: real-world data on waste and cost reduction in treatment of multiple myeloma in Brazil, *Value Health*. 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S82-4
  17. Dane dostarczone przez Zamawiającego
  18. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów, <http://85.128.14.124/krn/>
  19. Dimopoulos M.A., Chen C., Spencer A. i in., *Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*, *Leukemia*. 2009 Nov;23(11):2147–52.
  20. Dmoszynska A., Walter-Croneck A., Hus I. i in., *The efficacy and safety of the low-thalidomide dose CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone) regimen in patients with multiple myeloma--a report by the Polish Myeloma Study Group*, *Leuk Res*. 2010 Oct;34(10):1330-5.
  21. Dmoszyńska A., Walter-Croneck A., Usnarska-Zubkiewicz L. i in., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2015, *Acta Haematologica Polonica* 46 (2015) 159-211
  22. Food and Drug Administration Oncologic Drugs Advisory Committee. Briefing Document. Panobinostat capsules. 2014 <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM421624.pdf> (data dostępu: 28.10.2016r.).
-

- 
23. Food and Drug Administration. Treanda® (bendamustine hydrochloride) FDA label – Prescribing Information. 2008. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/022303lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/022303lbl.pdf) (data dostępu: 28.10.2016r.).
  24. Garderet L., Iacobelli S., Moreau P. i in., *Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*, J Clin Oncol. 2012 Jul 10;30(20):2475–82
  25. Informator o umowach NFZ, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx>
  26. Katalog grup JGP, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>
  27. Knauf W., Tapprich C., Schlag R. i in., *Bortezomib-containing regimens are effective in multiple myeloma--results of a non-interventional phase IV study*, Oncol Res Treat. 2015;38(4):167-73
  28. ██████████ in., Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia – analiza kliniczna
  29. ██████████ in., Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia – analiza problemu decyzyjnego
  30. Larkin J.M.G., Pyle L.M., Gore M.E., *Fatigue in Renal Cell Carcinoma: The Hidden Burden of Current Targeted Therapies*, The Oncologist, 2010, 15: s. 1135-1146
  31. Loperamid (opis profesjonalny), [https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=519](https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=519) (data dostępu: 02.11.2016 r.)
  32. Mellqvist, U.-H., Lenhoff S., Johnsen H.E. i in., *Cyclophosphamide plus dexamethasone is an efficient initial treatment before high-dose melphalan and autologous stem cell*
-

- 
- transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma*, Cancer 2008, 112: 129–135.
33. Michael M., Bruns I., Bölke E. i in., *Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*, Eur J Med Res. 2010 Jan 29;15(1):13-9.
  34. Mineur P, Ménard JF, Le Loët X. i in., *VAD or VMBCP in multiple myeloma refractory to or relapsing after cyclophosphamide-prednisone therapy (protocol MY 85)*, Br J Haematol. 1998 Nov;103(2):512-7
  35. Moreau P., Weisel K.C., Song K.W. i in., *Relationship of response and survival in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone in the MM-003 trial randomized phase III trial (NIMBUS)*, Leuk Lymphoma. 2016 Dec;57(12):2839-2847
  36. National Health, Lung and Blood Institute, <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/lym/treatment> (data dostępu: 31.10.2016 r.)
  37. NFZ, Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2017 – grudzień 2017), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html> (data dostępu: 9.04.2018 r.)
  38. NICE, Pomalidomide for relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA338>. 2015, Data dostępu, 10.11.2016 r.
  39. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r.
  40. Onyx Pharmaceuticals, Inc. *A randomized, multicenter, phase 3 study comparing carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in subjects with relapsed multiple myeloma*, Clinical Study Report. 14 October 2014
  41. 
-

- 
42. Portier K., Tolson J.K., Roberts S.M., Body Weight Distributions for Risk Assessment, Risk Analysis, Vol. 27, No. 1, 2007
  43. Potemski P, Krzakowski M. (red.), *Leczenie wspomagające*, Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych
  44. Prednizon (opis profesjonalny), [https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=681](https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=681) (data dostępu: 02.11.2016 r.).
  45. Raab M. S., Cavo M., Delforge M. i in. Multiple myeloma: practice patterns across Europe, *bjh*, 2016
  46. Rekomendacja nr 3/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „filigrastim (Neupogen®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”
  47. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf)
  48. Sacco J.J., Botten J., Macbeth F. i in., *The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study*, PLoS One. 2010 Jan 28;5(1):e8933
  49. *Sprawozdanie z działalności Stowarzyszenia Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej za 2014 rok*
  50. Summary of Product Characteristics BiCNU 100 mg-Powder and solvent for solution for infusion
  51. Summary of Product Characteristics Melphalan 50 mg Powder and Solvent for Solution for Injection/Infusion - <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/703> (data dostępu: 28.10.2016 r.)
-

- 
52. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
  53. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696, z poz. zm.)
  54. Walewski J., *Nowotwory układu chłonnego*, Warszawa 2011, 1-256
  55. Yong K., DElforge M., Driessen C. i in., Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice, *British Journal of Haematology*
  56. Zarządzenie nr 83/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
  57. Zarządzenie nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
  58. Zarządzenie nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie
  59. Zarządzenie nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
  60. Zarządzenie Nr 26/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie
-