



Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2018

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Metodyka	9
2.1 Źródła danych	9
2.2 Populacja	10
2.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	10
2.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	14
2.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	18
2.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	19
2.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	21
2.3 Perspektywa analizy	21
2.4 Horyzont czasowy analizy	22
2.5 Scenariusze	22
2.6 Analizowane koszty	24
2.6.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku	25
2.6.2 Dawkowanie i koszty zakupu leków	27
2.6.3 Monitorowanie choroby	34
2.6.4 Koszty podania leków	36
2.6.5 Diagnostyka w programie lekowym.....	39
2.6.6 Opieka końca życia	40
2.6.7 Zdarzenia niepożądane	41
2.6.8 Podsumowanie założeń i parametrów.....	41
2.7 Analiza wrażliwości	42
2.8 Walidacja modelu	45
3 Wyniki	46
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	46
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny	46
3.3 Wariant minimalny	50
3.4 Wariant maksymalny	53
3.5 Analiza wrażliwości	56
4 Analiza racjonalizacyjna	58
5 Ograniczenia i dyskusja	59
6 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	62

7	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	63
8	Podsumowanie i wnioski	64
Aneks 1. Treść ankiety.....		66
Aneks 1.1. Badanie zużycia zasobów		67
Aneks 1.2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej		70
Aneks 2. Zgodność z minimalnymi wymaganiami		72
Spis rysunków.....		74
Spis tabel		75
Bibliografia		77

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza weryfikacyjna
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BSA	powierzchnia ciała pacjentów (ang. <i>body surface area</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
HMRN	Haematological Malignancy Research Network
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IV	dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworowy
n.d.	nie dotyczy
MDS	Zespoły mielodysplastyczne
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle-cell lymphoma</i>)
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniak nieziarniczny (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLN	polski złoty
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PO	doustnie (łac. <i>per os</i>)
RDI	Średnia względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensities</i>)
RCHOP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę i prednizon
RCOP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę i prednizon
RHAD	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cytarabinę i deksametazon
■	■
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego finansowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle-cell lymphoma*, MCL) spełniających kryteria włączenia dla wnioskowanego programu lekowego. Analizę kosztów terapii lenalidomidem przeprowadzono na tle kosztów aktualnej praktyki klinicznej.

Metody

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Ze względu na bezpłatne wydawanie leków w chorobach onkologicznych i spodziewany niewielki wpływ innych kosztów na wyniki analizę z perspektywy wspólnej przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Wyniki przedstawiono w postaci całkowitych wydatków związanych z obecnym stosowaniem w II i dalszych liniach leczenia schematów wskazanych przez ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka kliniczna (wybór lekarza: ██████████) - scenariusz istniejący. W scenariuszu nowym przedstawiono oczekiwane wydatki związane z wprowadzeniem finansowania lenalidomidu i prawdopodobnym przejściem części rynku wyboru lekarza.

Dane źródłowe wykorzystane do oszacowania populacji docelowej zaczerpnięto z Analizy weryfikacyjnej Agencji nr OT.4351.37.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją ibrutynibu (Imbruvica®) w ramach programu lekowego: Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (Ibrutynib Analiza weryfikacyjna).

Przy oszacowaniu docelowej populacji chorych wykorzystano dane epidemiologiczne z brytyjskiego rejestru nowotworów hematologicznych HMRN (dane na lata 2007-2016) (Haematological Malignancy Research Network; HMRN), dane z Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego na 2006 r. (Gałązka 2007), wzrost liczby zachorowań na wszystkie chłoniaki niezziarnicze ogółem z Krajowego Rejestru Nowotworowego (KRN) między 2006 r. a 2015 r. oraz odsetki pacjentów dla poszczególnych etapów oszacowań pochodzące z badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka.

W niniejszej analizie założono, że liczebność pacjentów włączanych do analizy w pierwszym roku będzie wynikać z chorobowości na MCL (pacjenci zdiagnozowani podczas rozpoczęcia programu), a w drugim i trzecim roku z rocznej zapadalności (pacjenci nowo diagnozowani).

Strukturę rynku leków w ramieniu wybór lekarza oraz zużycie zasobów przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka oraz na danych pochodzących z Analizy weryfikacyjnej (Ibrutynib Analiza weryfikacyjna) i Analizy ekonomicznej (Ibrutynib Analiza ekonomiczna) dla ibrutynibu (Imbruvica®). Podobnie jak w przypadku oszacowania populacji docelowej, wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym oszacowanie

zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

Wydatki związane z wprowadzeniem przedmiotowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztowych między I a III rokiem modelu efektywności kosztowej (patrz dokument: Analiza ekonomiczna). Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste całkowite wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w ciągu 3 pierwszych lat funkcjonowania programu lekowego.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją lenalidomidu obejmują utworzenie nowego programu lekowego w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto (poziom refundacji 100%, kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Koszty leków przyjęto na poziomie średniej ważonej udziałem w rynku w cenach raportowanych przez DGL (komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami). Podejście odpowiada rzeczywistym kosztom ponoszonym przez płatnika i jest zgodne z praktyką weryfikacji raportów przez Analityków AOTMiT.

Mając na uwadze [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Pozostałe parametry, takie jak koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów testowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej rozpoczynającej leczenie w wariantcie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na [REDAKTOWANE] pacjentów odpowiednio w I, II i III roku analizy, z czego [REDAKTOWANE] pacjentów rozpocznie leczenie lenalidomidem w kolejnych latach. Przejmowanie rynku następuje sukcesywnie w kolejnych latach horyzontu.

Dla wariantu **najbardziej prawdopodobnego**, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

Wnioski

Finansowanie lenalidomidu w ramach programu lekowego w leczeniu chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczą jest związane z [Redacted]

[Redacted] zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej, wyższej skuteczności i przy dobrej tolerancji w porównaniu do aktualnego standardu leczenia. Tym samym utworzenie nowego programu lekowego dla lenalidomidu będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r.: „Zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego obciążeń związanych z refundacją lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle-cell lymphoma, MCL*) spełniających kryteria włączenia dla wnioskowanego programu lekowego. Analizę kosztów terapii lenalidomidem przeprowadzono na tle kosztów aktualnej praktyki klinicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z chłoniakiem z komórek płaszczka
interwencja (I)	lenalidomid (Revlimid®)
komparator (C)	aktualna praktyka kliniczna (leki/schematy leczenia stosowane w ramach wyboru lekarza)
perspektywa	podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)*
horyzont czasowy	3 lata
scenariusz istniejący	brak finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w docelowej populacji chorych, tj. stosowanie leków/schematów leczenia stosowanych w ramach wyboru lekarza
scenariusz nowy	finansowanie lenalidomidu w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych, tj. leczenie lenalidomidem
wyniki (O)	dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją lenalidomidu wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych aspekty etyczne i społeczne

*W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowo analizę z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej. W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

2.1 Źródła danych

W niniejszej analizie do oszacowaniach liczebności populacji wykorzystano dane epidemiologiczne z brytyjskiego rejestru nowotworów hematologicznych HMRN (dane na lata 2007-2016) (Haematological Malignancy Research Network; HMRN), dane z Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego na 2006 r., wzrost liczby zachorowań na wszystkie chłoniaki nieziarnicze ogółem z Krajowego Rejestru Nowotworowego (KRN) między 2006 r. a 2015 r. oraz odsetki pochodzące z badania ankietowego - patrz Aneks 1.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe. Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono w Analizie ekonomicznej.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła 67,8 lat), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. Ponadto, zgodnie z polskimi danymi literaturowymi mediana wieku w chwili rozpoznania MCL wynosi 68 lat (Szymczyk 2010), co wskazuje że populacja odpowiada populacji chorych w Polsce.

Odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań populacji, strukturę rynku leków w ramieniu wybór lekarza oraz zużycie zasobów przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczą (ekspert 1, ekspert 2, ekspert 3 - dane ekspertów w osobnym dokumencie) oraz na danych pochodzących z Analizy weryfikacyjnej (Ibrutynib Analiza weryfikacyjna) i Analizy ekonomicznej (Ibrutynib Analiza ekonomiczna) dla ibrutynibu (Imbruvica®). Przypisanie kosztów tą metodą daje obraz rzeczywistego zużycia zasobów medycznych i uwiarygodnia przyjęte wartości.

Szczegółowe opisy danych epidemiologicznych oraz kosztowych wraz z ewentualnymi źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajdują się w plikach Excel, które dołączono do raportu.

Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym oszacowanie populacji i zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej oraz skutkuje wynikami analizy wpływu na budżet które w realistyczny sposób przedstawiają konsekwencje finansowane pozytywnej decyzji refundacyjnej.

2.2 Populacja

2.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy lenalidomid (Revlimid®) zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:

- **szpiczak mnogi:**
 - w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (w monoterapii);
 - w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (w terapii skojarzonej);

- o w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia (w skojarzeniu z deksametazonem);
- **zespoły mielo dysplastyczne:**
 - o w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe (w monoterapii);
- **chłoniak z komórek płaszczka:**
 - o w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (w monoterapii) (ChPL lenalidomid).

Przedmiotem wniosku jest refundacja lenalidomidu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.

2.2.1.1 Chłoniak z komórek płaszczka

Sposób szacowania wielkości populacji z chłoniakiem z komórek płaszczka zaczerpnięto z Analizy Weryfikacyjnej (AWA) Agencji nr OT.4351.37.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją ibrutynibu (Imbruvica®) w ramach programu lekowego: Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka. Różnice w uzyskanych liczebnościach wynikają z aktualizacji danych (Ibrutynib Analiza weryfikacyjna).

Nie odnaleziono dokładnych danych o chorobowości MCL w Polsce. Przy oszacowaniu liczebności pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, których można leczyć lenalidomidem wykorzystano współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii z rejestru HMRN (dane na lata 2007-2016) (HMRN).

Współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii wynosi, zgodnie z danymi z rejestru HMRN, 3,7 na 100 tys. osób. Przyjmując taki sam współczynnik dla populacji Polski, liczba pacjentów chorujących na MCL w Polsce wynosi ok. 1 422.

Odsetki pacjentów z MCL stosujących leczenie I lub dalszej linii, kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii oraz pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem w danym roku analizy otrzymano na podstawie ankiety trzech ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka - patrz rozdz. 2.1.

Zgodnie z wynikami ankiety odsetek pacjentów, którzy stosują leczenie (co najmniej I linii) w roku oszacowano na [REDAKTOWANE] (co odpowiada liczbie [REDAKTOWANE]), a pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia co najmniej II linii na [REDAKTOWANE].

Uwzględniając liczebność pacjentów wynikającą z rejestru HMRN i powyższe odsetki, liczebność pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka oszacowano na [REDAKTOWANE].

Szczegółowy opis danych wraz ze źródłami i obliczeniami znajduje się w pliku Excel, który dołączono do raportu.

2.2.1.2 Szpiczak mnogi

W oszacowaniu potencjalnej populacji obejmującej wszystkich pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim (ang. *multiple myeloma, MM*), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu wykorzystano dane na temat zachorowalności na szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90) w latach 2013-2015 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie.

Prognozowaną liczbę chorych oszacowano przyjmując średnią liczbę zachorowań z lat 2013-2015 - patrz tabela poniżej.

Tab. 2. Oszacowania liczby chorych ze szpiczakiem mnogim (ICD-10: C90) - w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 2013-2015 (KRN).

ICD-10: C90 (szpiczak mnogi)	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015	Średnia
Liczba zachorowań	1504	1498	1541	1514

W oparciu o powyższą liczbę chorych ze szpiczakiem mnogim oraz odsetek chorych wskazany przez ekspertów jako niekwalifikujących się do przeszczepu (■) dane nieopublikowane na podstawie opinii ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem szpiczaka mnogiego - patrz Tab. 3) prognozowaną liczbę chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu oszacowano na ■.

Tab. 3. Liczba chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.

Parametr	I rok
Liczba dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (C90) - KRN	1514
Odsetek chorych niekwalifikujących się do przeszczepu	■
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem	■

*Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w leczeniu szpiczaka mnogiego (dane ekspertów w osobnym dokumencie).

Liczebność dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych oszacowano na podstawie Biuletynów Poltransplantu (Poltransplant Biuletyny) przyjmując średnią z 5 ostatnich lat: 2012-2016 na ok. 484.

Tab. 4. Liczba chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.

Parametr	2012	2013	2014	2015	2016
Liczba pacjentów po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych	443	487	444	481	564
Średnia	484				

W oszacowaniu potencjalnej populacji obejmującej wszystkich pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy stosowali uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia, uśredniono dane NFZ za lata 2014-2015 opublikowane w ramach analizy weryfikacyjnej dla panobinostat (Panobinostat Analiza weryfikacyjna).

Tab. 5. Liczba chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej je den schemat leczenia.

Parametr	2014	2015
Liczba pacjentów którzy otrzymywali jakąkolwiek chemioterapię*	4 232	4 688
Średnia	4 460	

*dane NFZ (Panobinostat Analiza weryfikacyjna).

W związku z powyższym, liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów ze szpiczakiem, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na [REDAKTOWANE]

2.2.1.3 Zespoły mielodysplastyczne

W oszacowaniu potencjalnej populacji obejmującej pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych (MDS) o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe, wykorzystane dane NFZ opublikowane w Rekomendacji nr 25/2015 z dnia 30 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Revlimid, w ramach programu lekowego "Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (D46)" (Rekomendacja AOTMiT 25/2015).

Zgodnie z informacjami zawartymi w treści rekomendacji spodziewaną liczbę chorych oszacowano na 90 chorych.

2.2.1.4 Podsumowanie

Oszacowana liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi 7 016 - patrz tabela poniżej.

Tab. 6. Liczba chorych, którzy będą mogli być leczeni lenalidomidem.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
MCL	[REDAKTOWANE]	rejestr HMRN, dane GUS na 31.12.2017 r., wyniki ankiety wypełnionej przez ekspertów klinicznych
MM	[REDAKTOWANE]	Rejestr KRN, wyniki ankiety wypełnionej przez ekspertów klinicznych, Panobinostat Analiza weryfikacyjna
MDS	90	Rekomendacja AOTMiT 25/2015
Łącznie	[REDAKTOWANE]	na

2.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka (druga lub dalsze linie leczenia). W analizie wpływu na budżet uwzględniono chorych zmieniających linię leczenia. W pierwszym roku analizy uwzględniono pacjentów z uprzednio zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszczka podczas rozpoczęcia programu, a w drugim i trzecim roku refundacji chorych nowo diagnozowanych.

Dane źródłowe wykorzystane do oszacowania populacji docelowej zaczerpnięto z Analizy Weryfikacyjnej (AWA) Agencji nr OT.4351.37.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją ibrutynibu (Imbruvica®) w ramach programu lekowego: Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka. Różnice w liczebnościach wynikają z aktualizacji danych (Ibrutynib Analiza weryfikacyjna).

Nie odnaleziono dokładnych danych na temat chorobowości MCL w Polsce. Przy oszacowaniu liczebności pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, których można leczyć lenalidomidem wykorzystano współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii z rejestru HMRN (dane na lata 2007-2016) (HMRN).

Współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii wynosi, zgodnie z danymi z rejestru HMRN, 3,7 na 100 tys. osób. Przyjmując taki sam współczynnik dla populacji Polski, liczba pacjentów chorujących na MCL w Polsce wynosi ok. 1 422.

Liczbę pacjentów nowo diagnozowanych w każdym roku analizy oszacowano na 245 pacjentów na podstawie publikacji Gałazka 2007 (dane z Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego na 2006 r.). Ze względu na brak aktualnych danych, uwzględniono prognozowany wzrost zapadalności na MCL w Polsce. Za wzrost liczebności nowych przypadków MCL przyjęto wzrost liczby zachorowań na wszystkie chłoniaki nieziarnicze ogółem z Krajowego Rejestru Nowotworowego (KRN) między 2006 r. a 2015 r. (ostatnie dostępne dane) wynoszący 30,4% (Ibrutynib Analiza weryfikacyjna) - patrz tabela poniżej.

Tab. 7. Wzrost liczby rocznych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze (na podstawie danych KRN).

Rok	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Liczba pacjentów	2426	2491	2513	2584	2737	2700	3005	2914	3257	3164

Odsetki pacjentów z MCL stosujących leczenie I lub dalszej linii, kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii oraz pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem w danym roku analizy otrzymano na podstawie opinii trzech ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka - patrz rozdz. 2.1 i tabela poniżej.

Tab. 8. Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (pacjenci zmieniający linię leczenia w danym roku).

Parametr	Wartość	Źródło
I rok - pacjenci zdiagnozowani podczas rozpoczęcia programu (liczebność wynikająca z chorobowości)		
Liczba chorych na MCL w Polsce*	1 422	Dane GUS na 31.12.2017 r. i współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii - rejestr HMRN na podstawie danych za lata 2007-2016 (3,7/100 tys. os.)
Odsetek pacjentów z MCL stosujących leczenie (I linia lub dalsze)*	■	Opinia ekspertów - średnia
Liczba pacjentów z MCL stosujących leczenie (I linia lub dalsze)	■	Obliczone na podstawie odsetków podanych przez ekspertów
Odsetek pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii*	■	Opinia ekspertów - średnia
Liczba pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii	■	Obliczone na podstawie odsetków podanych przez ekspertów
II i III rok - pacjenci nowo diagnozowani (liczebność wynikająca z zapadalności rocznej)		
Liczba nowych przypadków MCL w roku 2006*	245	Gaździuszka 2007 (Krajowy Rejestr Nowotworów Układu Limfatycznego)
Prognozowany wzrost zapadalności MCL w Polsce*	30,4%	Dane KRN dla NHL
Zapadalność roczna na MCL w Polsce	320	Obliczone na podstawie Gaździuszka 2007 i KRN
Odsetek pacjentów z MCL stosujących leczenie (I linia lub dalsze)	■	Opinia ekspertów - średnia
Liczba pacjentów z MCL stosujących leczenie (I linia lub dalsze)	■	Obliczone na podstawie odsetków podanych przez ekspertów
Odsetek pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii	■	Opinia ekspertów - średnia
Liczba pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii	■	Obliczone na podstawie odsetków podanych przez ekspertów

*Dane testowane w ramach analizy wrażliwości.

Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi [] pacjentów zdiagnozowanych w I roku analizy i zmieniających linię leczenia MCL w tym roku oraz [] [] pacjentów nowo zdiagnozowanych w II i III roku analizy, zmieniających linię leczenia w danym roku.

W analizie scenariuszy testowano:

- dane epidemiologiczne z rejestru HMRN za Analizą Weryfikacyjną dla ibrutynibu (scenariusz minimalny; Ibrutynib Analiza weryfikacyjna) oraz raportem Orphanet (Orphanet 2018);
- zapadalność roczną na MCL w Polsce na podstawie współczynnik rocznej zapadalności na MCL w Wielkiej Brytanii w scenariusz maksymalnym - dane z rejestru HMRN (0,9/100 tys. os.);
- założenie o braku wzrostu zapadalności na MCL od 2006 r. w analizie minimalnej;
- odsetek pacjentów stosujących leczenie co najmniej I linii - skrajne opinie ekspertów klinicznych;
- odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii - skrajne opinie ekspertów klinicznych.

Tab. 9. Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (pacjenci zmieniający linię leczenia w danym roku).

Parametr	Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	Wartość	Źródło	Wartość	Źródło
I rok - pacjenci zdiagnozowani podczas rozpoczęcia programu (liczebność wynikająca z chorobowości)				
Liczba chorych na MCL w Polsce	1 191	dane GUS na 31.12.2017 r. i współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii - rejestr HMRN za AWA dla ibrutynibu (3,1/100 tys. os.)	1 537	raport Orphanet 2018 (4,0/100 tys. os.)
Odsetek pacjentów z MCL stosujących leczenie (I linia lub dalsze)	■	opinia ekspertów - wartość minimalna	■	opinia ekspertów - wartość maksymalna
Odsetek pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii	■	opinia ekspertów - wartość minimalna	■	opinia ekspertów - wartość maksymalna
II i III rok - pacjenci nowo zdiagnozowani w każdym roku (liczebność wynikająca z zapadalności)				
Liczba nowych przypadków MCL w roku 2006	245	Gaździśka 2007 (Krajowy Rejestr Nowotworów Układu Limfatycznego)	346	dane GUS na 31.12.2016 r. i współczynnik rocznej zapadalności na MCL w Wielkiej Brytanii - rejestr HMRN na podstawie danych za lata 2010-2016 (0,9/100 tys. os.)
Prognozowany wzrost zapadalności MCL w Polsce	0%	założenie o braku wzrostu zapadalności	nd	nd
Odsetek pacjentów z MCL stosujących leczenie (I linia lub dalsze)	■	opinia ekspertów - wartość minimalna	■	opinia ekspertów - wartość maksymalna
Odsetek pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii	■	opinia ekspertów - wartość minimalna	■	opinia ekspertów - wartość maksymalna

2.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przeprowadzono na podstawie odsetków pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem w każdym roku analizy. Odpowiednie odsetki uzyskano od 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka w Polsce (ekspert 1, ekspert 2, ekspert 3 - dane ekspertów w osobnym dokumencie) - patrz rozdz. 2.2.1 i tabela poniżej. Dodatkowo w analizie uwzględniono III rok refundacji nieuwzględniony pierwotnie w ankiecie wypełnianej przez ekspertów - przyjęto odsetki dla roku II.

Tab. 11. Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku).

Parametr	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa			
Liczba pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii	■	■	■
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem	■	■	■
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem	■	■	■
Scenariusz minimalny			
Liczba pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii	■	■	■
Liczba pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii	■	■	■
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem	■	■	■
Scenariusz maksymalny			
Liczba pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii	■	■	■
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem	■	■	■
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem	■	■	■

2.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.2.1-2.2.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 12. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji			Odnosnik
	I rok	II rok	III rok	
Pacjenci, u których lenalidomid może być zastosowany			■	Rozdział 2.2.1
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku zmieniający linię leczenia MCL w ciągu roku - wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	■	Rozdział 2.2.2
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku zmieniający linię leczenia MCL w ciągu roku - wariant minimalny	■	■	■	Rozdział 2.2.2
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku zmieniający linię leczenia MCL w ciągu roku - wariant maksymalny	■	■	■	Rozdział 2.2.2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			■	Rozdział 2.2.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	■	Rozdział 2.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant minimalny	■	■	■	Rozdział 2.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant maksymalny	■	■	■	Rozdział 2.2.4

* liczba chorych leczonych lenalidomidem w listopadzie 2018 r. (zgodnie z danymi Wnioskodawcy).

2.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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, analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku „Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo w przypadku współpłacenia zalecane jest przedstawienie kosztów ponoszonych

przez pacjenta, ich wartości średnich, a w uzasadnionych przypadkach także zakresu. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego” (AOTMiT 2016).

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Ze względu na finansowanie leku w ramach programu lekowego i niewielki wpływ kosztów ponoszonych przez chorych na koszty całkowite, wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta przedstawiono w analizie wrażliwości.

2.4 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT „Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych” (AOTMiT 2016).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją.

Mając na uwadze 2-letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe (rejestrację nowych molekuł, możliwą refundację nowych molekuł oraz utraty patentów), ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obciążona dużym błędem. Należy jednak uwzględnić również kumulację kosztów pacjentów włączonych do programu lekowego w I roku analizy. Stąd w analizie przyjęto horyzont 3-letni.

2.5 Scenariusze

Zgodnie z przyjętymi w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet wynikami badania ankietowego, obecnie w analizowanej populacji chorych [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] - patrz tabele 17 i 18. Założono, że przejmowanie przez lenalidomid rynku leków włączonych do modelu będzie proporcjonalne do odsetków chorych je stosujących.

W związku z powyższym, w analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki finansowe dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz NFZ i pacjenta łącznie dla dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, będącego naturalnym punktem odniesienia do liczenia zmian obciążenia budżetu, zakładającego brak finansowania lenalidomidu w II i dalszych liniach leczenia chłoniaka z komórek płaszczka w docelowej populacji chorych - chorzy leczeni lekami/ schematami leczenia stosowanymi w ramach wyboru lekarza (aktualna praktyka kliniczna);
- scenariusza nowego, zakładającego finansowanie lenalidomidu w docelowej populacji chorych - chorzy leczeni lenalidomidem oraz schematami stosowanymi w ramach wyboru lekarza.

Przyjęto założenie stopniowego rozpoczynania leczenia przez chorych w ciągu roku.

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków (rozdz. 3) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków (rozdz. 3) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

W niniejszej analizie założono, że liczebność pacjentów włączanych do analizy w pierwszym roku będzie wynikać z chorobowości na MCL (pacjenci zdiagnozowani podczas rozpoczęcia programu), a w drugim i trzecim roku z rocznej zapadalności (pacjenci nowo diagnozowani). Liczebność pacjentów w analizie podstawowej, scenariuszu minimalnym i scenariuszu maksymalnym oszacowaną w rozdz. 2.2 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 13. Liczebność populacji w analizie podstawowej i analizie scenariuszy stosujących lenalidomid i leki zaliczane do wyboru lekarza.

Scenariusz	Analiza podstawowa			Scenariusz minimalny			Scenariusz maksymalny		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Łączna liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w scenariuszu istniejącym									
Lenalidomid	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Łączna liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w scenariuszu nowym									
Lenalidomid	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wybór lekarza	■	■	■	■	■	■	■	■	■

- koszty procedur medycznych:
 - o ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - o chemioterapia - Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - o leczenie szpitalne - Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - o programy lekowe - Zarządzenie nr 98/2018/DGL oraz 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - o świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie - Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - o opieka paliatywna i hospicyjna - Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ za 2018 rok - przyjęto średnią z ośrodków o najwyższej wartości kontraktów z 5 województw (Informator NFZ). Wycenę punktu szpitalnego przyjęto na 1 PLN.

2.6.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Lenalidomid jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1120.0, Lenalidomid w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie lub włączenie analizowanego leku do którejś z istniejących grup limitowych nie będzie konieczne.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla lenalidomidu w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego o stosowanie w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

W związku z powyższym, lenalidomid kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas

finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” (Ustawa refundacyjna 2011).

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższość lenalidomidu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (Analiza kliniczna), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu lenalidomidu (Revlimid®, kaps. twarde) dla opakowań zawierających odpowiednio 5 mg, 10 mg, 15 mg i 25 mg leku przyjęto [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że w ramach dostosowywania dawki preparatu istnieje możliwość przyjmowania przez chorych dawki 20 mg (patrz rozdz. 3.1), która nie jest dostępna w Polsce. W takim przypadku pacjent będzie przyjmować kapsułkę zawierającą 15 mg lenalidomidu oraz dodatkowo kapsułkę zawierającą 5 mg leku, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.6.2 Dawkowanie i koszty zakupu leków

Lenalidomid

W analizie ekonomicznej zastosowano dawkowanie początkowe lenalidomidu takie jak w badaniu CL-002. Lenalidomid podawano w 28-dniowych cyklach przez pierwszych 21 dni. W modelu nie uwzględniono dawki 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg oraz 20 mg leku - patrz tabela poniżej. Przyjęcie możliwości stosowania dawek niższych i tańszych byłoby związane z niższymi kosztami w ramieniu interwencji. Tym samym założenie ma charakter konserwatywny i może być związane z przeszacowaniem kosztów leczenia lenalidomidem.

Tab. 16. Dawkowanie i koszty lenalidomidu.

Substancja czynna	Cena za 1 opak., PLN	Liczba tabletek w opak.	Długość cyklu	Liczba podań w cyklu	Koszt przeliczony na 28 dni, PLN*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*Bez uwzględnienia RDI (na podstawie wyników z badania MCL-002 - [REDACTED] w ramieniu lenalidomidu). Perspektywa NFZ jest równa perspektywie wspólnej NFZ i pacjenta.

W analizie podstawowej zastosowano średnie względne intensywności dawki (ang. *relative dose intensities*, RDI) na podstawie wyników z badania MCL-002 ([REDACTED] w ramieniu lenalidomidu). Podeście związane z wykorzystaniem intensywności dawki lepiej oddaje rzeczywistość praktyki klinicznej (m.in. redukcję dawki z powodu przejściowych zdarzeń niepożądanych lub ominięcie dawki leku) niż uwzględnieniu pełnej dawki do momentu rozpoczęcia leczenia do progresji. Założenie RDI = 100% testowano w ramach analizy wrażliwości.

Aktualna praktyka kliniczna (wybór lekarza)

W ocenie ekonomicznej zastosowano schematy leczenia wskazane przez ekspertów. Do modelu włączono schematy leczenia, w których odsetek chorych wskazany przez ekspertów

wyniósł >5,0%. Wyniki badania ankietowego oraz schematy zaimplementowane w modelu przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 18. Wybór lekarza - schemat leczenia zastosowany w modelu.

Lek/schemat	Dawkowanie	Odsetek chorych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Do modelu włączono 6 schematów leczenia:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Otrzymana struktura chemioterapii stosowanej w Polsce nie odbiega znacząco od struktury uwzględnionej w Analizie ekonomicznej dla ibrutynibu (Imbruvica®) ocenianej przez AOTMiT. W analizie tej uwzględniono 8 schematów leczenia, z czego 3 wymienione jako pierwsze (nie opublikowano odsetków pacjentów stosujących poszczególne schematy) są spójne z niniejszą analizą ([REDACTED]).

Koszt schematów chemioterapii w przeliczeniu na 28-dniowy cykl analizy obliczono na podstawie danych zamieszczonych w tabelach poniżej. Dawkowanie zaczerpnięto z Analizy ekonomicznej dla ibrutynibu (Imbruvica® (Ibrutinib Analiza ekonomiczna) oraz danych wskazanych przez ekspertów klinicznych (patrz Aneks 1).

Tab. 19 Koszty leków w schematach włączonych do wyboru lekarza.

Schemat	Substancja czynna	Odsetek chorych	Cena za 1 mg, PLN	Dawka, mg**	Długość cyklu	Liczba podań w cyklu	Koszt NFZ przeliczony na 28 dni, PLN	Koszt łączny 28 dni terapii, NFZ, PLN***
■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	

*Ważona odsetkiem chorych, ■ z perspektywy łącznej NFZ i chorego. ** Przy założeniu powierzchni ciała wynoszącej ■ - średnia z badania WCL-002; *** Bez uwzględnienia RDI (na podstawie wyników z badania WCL-002 - ■ w ramieniu komparatora). # Założono zerowy koszt leczenia (założenie konserwatywne).

W analizie podstawowej zastosowano średnie względne intensywności dawki (ang. *relative dose intensities*, RDI) na podstawie wyników z badania MCL-002 (██████ w ramieniu lenalidomidu i ██████ w ramieniu komparatora). Wyniki dla wyboru lekarza stanowią średnią RDI dla ramienia komparatora z badania MCL-002 ważoną odsetkami chorych leczonymi poszczególnymi terapiami w badaniu.

W analizie podstawowej założono, że koszt schematu „badania kliniczne i leczenie objawowe” będzie zerowy. W ramach analizy wrażliwości testowano dopelnienie tych kosztów aktywnym leczeniem wskazanym przez ekspertów. Testowano również przyjęcie za wybór lekarza najtańszego i najdroższego schematu leczenia wskazanego jako wybór lekarza (patrz rozdz. 2.7).

2.6.3 Monitorowanie choroby

Zgodnie z opinią ekspertów w skład monitorowania choroby w drugiej oraz kolejnych liniach leczenia, w przypadku chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka wchodzi

██
██
██
██

(patrz Aneks 1).

Koszty 28 dni monitorowania choroby w drugiej oraz kolejnych liniach leczenia oszacowano na ██████████

Ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorych koszty monitorowania są z obu perspektywy identyczne.

Tab. 20. Koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją (PLN/28 dni).

Procedura	Liczba wizyt/badań w okresie 12 miesięcy	Odsetek pacjentów	Wycena punktowa/długość leczenia	Wartość punktu/cena za 1 mg	Koszt, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.6.4 Koszty podania leków

Koszt podania lenalidomidu oszacowano zakładając, że będzie on przepisywany w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu co miesiąc. Analogiczne założenie zastosowano w Analizie ekonomicznej dla ibrutynibu (Imbruvica®) stosowanego w MCL (Ibrutynib Analiza ekonomiczna).

Oszacowanie kosztów podania lenalidomidu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 21 Koszty podania lenalidomidu (Zarządzenie Nr 98/2018/DGL NFZ).

Substancja czynna	Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość punktu	Liczba wizyt w roku	Koszt przeliczony na 28 dni, PLN
Lenalidomid	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,00	12	99,50

Koszty podania leków włączonych do modelu jako wybór lekarza przyjęto na podstawie Analizy ekonomicznej dla ibrutynibu (Imbruvica®) (Ibrutynib Analiza ekonomiczna) przyjmując poniższe założenia:

- Jeżeli dany lek jest podawany przez kilka kolejnych dni, leczenie prowadzone jest w ramach hospitalizacji.
- Jeżeli leki są podawane jednorazowo, a długość czasu wymaganego do przeprowadzenia wlewu nie przekracza 24 godzin i istnieje konieczność zastosowania premedykacji - terapia może przebiegać w warunkach hospitalizacji 1-dniowej.
- Podanie leku w bolusie można wykonać w warunkach ambulatoryjnych.
- Gdy grupa dwóch lub więcej leków są podawane jednocześnie (w tym samym dniu), za koszt podania przyjmuje się najwyższy koszt świadczenia wynikający z zasad wymienionych powyżej.

Podsumowanie kosztów podania substancji czynnych w ramach wyboru lekarza przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 22. Koszty podania substancji czynnych w ramach wyboru lekarza.

Schemat	Substancja czynna	Odstępek chorych	Podanie	Liczba dni w cyklu	Dzień podania w cyklu	Świadczenie	Uwaga	Koszt 28 dni, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 23 Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii (Zarządzenie Nr 56/2018/DGL NFZ).

Kod	Nazwa	Wycena punktowa
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (1-3 dzień)	378,56
	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (za 4 i kolejny)	648,96
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	594,88

W analizie podstawowej założono, że koszt schematu „badania kliniczne i leczenie objawowe” będzie zerowy. W ramach analizy wrażliwości testowano dopełnienie tych kosztów aktywnym leczeniem wskazanym przez ekspertów. Testowano również przyjęcie za wybór lekarza najtańszego i najdroższego schematu leczenia wskazanego jako wybór lekarza (patrz rozdz. 2.7).

2.6.5 Diagnostyka w programie lekowym

W przypadku ramienia lenalidomidu w modelu uwzględniono koszty diagnostyki w programie lekowym obliczone na podstawie kosztów diagnostyki w innych programach lekowych dla innych nowotworów hematologicznych - patrz tabela poniżej.

Tab. 24 Koszty diagnostyki w programie lekowym lenalidomidu na podstawie wyceny kosztów w innych programach lekowych dla układu krwiotwórczego (Zarządzenie Nr 75/2018/DGL NFZ).

Kod	Nazwa	Wartość punktowa za rok	Koszt cyklu 28-dniowego
5.08.08.0000020	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej	3 134,00	240,25
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	726,00	55,66
5.08.08.0000073	Diagnostyka w programie leczenia dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)	7 656,96	586,98
5.08.08.0000074	Diagnostyka w programie leczenia beksarotenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sezary'ego	2 943,00	225,61
5.08.08.0000085	Diagnostyka w programie leczenia opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ *	3 861,00	295,98

Kod	Nazwa	Wartość punktowa za rok	Koszt cyklu 28-dniowego
5.08.08.0000087	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem	2 207,00	169,19
5.08.08.0000093	Diagnostyka w programie lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q	2 078,00	159,30
5.08.08.0000101	Diagnostyka w programie ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	2 598,00	199,16
5.08.08.0000102	Diagnostyka w programie piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych	2 528,50	193,83
5.08.08.0000110	Diagnostyka w programie leczenia opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu*	3 302,67	253,18
5.08.08.0000115	Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych - 1 rok terapii*	3 990,00	305,87
5.08.08.0000116	Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych - 2 i kolejny rok terapii*	873,00	66,92
5.08.08.0000121	Diagnostyka w programie leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej - 1 rok terapii*	790,00	60,56
5.08.08.0000122	Diagnostyka w programie leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej - 2 i kolejny rok terapii*	195,00	14,95
Mediana			196,50

2.6.6 Opieka końca życia

Koszt opieki końca życia oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2016 roku (Hospicjum im. św. Wawrzyńca 2016), co jest zgodne z oszacowaniami przedstawionymi w Analizie ekonomicznej dla ibrutynibu (Imbruvica®) (Ibrutynib Analiza ekonomiczna).

Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych

pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego.

Koszt punktu dla świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie kontraktów z ośrodków o najwyższej wartości kontraktów z 5 województw (Informator NFZ).

Tab. 25. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2016.

Świadczenie	Liczba pacjentów objętych opieką w 2014 roku	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2014 roku	Wycena punktu	Wartość punktu	Średni koszt 28 dni dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	787	74,46%	1,0	52,71	1 475,81
Opieka stacjonarna	270	25,54%	6,1	54,95	9 385,80
Średnia waga na osetkiem chorych					3 496,34

2.6.7 Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, które obserwowano w badaniu MCL-002 oszacowane na podstawie Analizy ekonomicznej dla ibrutynibu (Imbruvica®) (Ibrutynib Analiza ekonomiczna) oraz opinii ekspertów klinicznych.

Tab. 26. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, które obserwowano w badaniu MCL-002 (PLN/zdarzenie).

Zdarzenie niepożądane	NFZ	NFZ + pacjent	Źródło
Limfopenia	■	■	Opinia ekspertów
Leukopenia	1 646,82	1 716,94	Ibrutynib Analiza ekonomiczna
Niedokrwistość	2 162,04	2 162,04	Ibrutynib Analiza ekonomiczna
Trombocytopenia	485,79	485,79	Ibrutynib Analiza ekonomiczna
Neutropenia	1 646,82	1 716,94	Ibrutynib Analiza ekonomiczna

2.6.8 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- Do oszacowania liczebności populacji wykorzystano dane epidemiologiczne z brytyjskiego rejestru nowotworów hematologicznych HMRN (dane na lata 2007-2016) (*Haematological Malignancy Research Network*; HMRN), dane z Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego na 2006 r., wzrost liczby zachorowań na wszystkie chłoniaki nieziarnicze ogółem z Krajowego Rejestru Nowotworowego (KRN) między 2006 r. a 2015 r. oraz odsetki pacjentów pochodzące z badania ankietowego;
- odsetki pacjentów na kolejnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie opinii 3 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczą;
- przyjęto, że w ciągu roku (12 miesięcy) jest 13 cykli (po 28 dni), dla których wyniki oszacowano w modelu ekonomicznym;
- założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy - stała liczba chorych rozpoczynająca leczenie w kolejnych cyklach (1/13 docelowej liczby chorych);
- przyjęto, że obecnie w leczeniu docelowej populacji chorych stosuje się wyłącznie schematy/leki zaliczane do wyboru lekarza
- przyjęto, że po wprowadzeniu finansowania lenalidomidu pacjenci będą leczeni lenalidomidem w ramach programu lekowego (scenariusz nowy), a nowy rynek leków będzie się składał z lenalidomidu i wyboru lekarza;
- ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym oraz dostępność kolejnych linii leczenia, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia i wyniki analizy ekonomicznej;
- wykorzystano niezdyktowane wyniki analizy ekonomicznej;
- zagregowane koszty leczenia II i kolejnych linii dla ramienia lenalidomidu i wyboru badacza przeliczono na 1 cykl przy wykorzystaniu oszacowanej w modelu długości życia odpowiednio dla lenalidomidu i wyboru lekarza;
- wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I, II i III roku modelu efektywności kosztowej - takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku;
- w modelu założono, że po wystąpieniu progresji podczas leczenia pacjenci otrzymują terapię z wyboru lekarza. Dla wszystkich pacjentów w stanie zdrowia po progresji w modelu zastosowano dla tych terapii średni koszt nabycia i podania leku;
- w analizie uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, monitorowania leczenia, diagnostyki w programie lekowym, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki końca życia.

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w rozdz. 2.2 (liczebność populacji w poszczególnych scenariuszach) oraz 2.6 (koszty).

2.7 Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:

- intensywność dawkowania,
- koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów (w tym koszty leczenia z wyboru badacza);
- zastosowane rozkłady PFS i OS.

W analizie ekonomicznej w ramach analizy wrażliwości testowano również inne parametry, tj. powierzchnia ciała pacjenta i koszty na podstawie opinii ekspertów odchylone o +/-20%, jednak miały one niewielki wpływ na wyniki analizy.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym w ustalonym zakresie (patrz poniższa tabela), pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy.

Ze względu na finansowanie leku w ramach programu lekowego i niewielki wpływ kosztów ponoszonych przez chorych na koszty całkowite, wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta przedstawiono w analizie wrażliwości (wariant 0) - patrz tabela poniżej.

Tab. 27. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Scenariusz analizy	Zmienna testowana	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu	Uzasadnienie zmienności
0	Perspektywa	płatnika (NFZ)	NFZ i pacjenta	Założenie
1A	Koszty schematów włączonych w ramach wyboru lekarza	Koszt średni schematów ważony odsetkiem pacjentów	Koszt najtańszego schematu	Założenie
1B			Koszt najdroższego schematu	
2	Dopełnienie kosztów badań klin./leczenia objawowego	Brakiem leczenia	Kosztami aktywnego leczenia	Założenie
3	Względne intensywności dawki	Dane z badania MCL-002	Brak	Założenie konserwatywne
4	Krzywe PFS	Weibulla	Ekspotencjalne	Dobre dopasowanie, kliniczna wiarygodność
5	Krzywe OS	Weibulla	Ekspotencjalne	Dobre dopasowanie, kliniczna wiarygodność

2.8 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ 2012).

Liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na [REDAKTOWANO] pacjentów (liczebność pacjentów wynikająca z chorobowości). Przyjmując wyniki z I roku analizy można oszacować, że roczne wydatki NFZ przeznaczone na leczenie opornego na leczenie lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka wynoszą [REDAKTOWANO].

Lenalidomid aktualnie nie jest finansowany przez NFZ w analizowanym wskazaniu, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 PLN.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono poniżej.

Tab. 28. Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ.

Parametr	Wartość
Liczebność pacjentów zdiagnozowanych	[REDAKTOWANO]
Koszty lenalidomidu	0
Koszty leków stosowanych w ramach wyboru lekarza	[REDAKTOWANO]

3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej rozpoczynającej leczenie w wariantie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na [REDAKTOWANO] pacjentów odpowiednio w I, II i III roku analizy, z czego [REDAKTOWANO] pacjentów rozpocznie leczenie lenalidomidem w kolejnych latach. Przejmowanie rynku następuje sukcesywnie w kolejnych latach horyzontu.

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3 Wariant minimalny

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej rozpoczynającej leczenie w wariantcie minimalnym oszacowano na [REDACTED] pacjentów odpowiednio w I, II i III roku analizy, z czego [REDACTED] pacjentów rozpocznie leczenie lenalidomidem w kolejnych latach.

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

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.4 Wariant maksymalny

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej rozpoczynającej leczenie w wariantie maksymalnym oszacowano na [REDACTED] pacjentów odpowiednio w I, II i III roku analizy, z czego [REDACTED] pacjentów rozpocznie leczenie lenalidomidem w kolejnych latach.

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

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka
— analiza wpływu na budżet

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

4 Analiza racjonalizacyjna

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), analiza racjonalizacyjna powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała [REDAKTOWANE], w związku z czym przedstawiono analizę racjonalizacyjną (patrz osobny dokument: [REDAKTOWANE] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2018).

5 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania lenalidomidu wśród chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka, spełniającym kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (analiza wrażliwości).

Dane źródłowe wykorzystane do oszacowania populacji docelowej zaczerpnięto z badania ankietowego i Analizy Weryfikacyjnej (AWA) Agencji nr OT.4351.37.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją ibrutynibu (Imbruvica®) w ramach programu lekowego: Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka. Różnice w liczebnościach wynikają z aktualizacji danych (Ibrutynib Analiza weryfikacyjna).

Przy oszacowaniu docelowej populacji chorych wykorzystano:

- dane epidemiologiczne z brytyjskiego rejestru nowotworów hematologicznych HMRN (Haematological Malignancy Research Network; HMRN; dane na lata 2007-2016);
- dane z Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego na 2006 r. (Gałązka 2007);
- wzrost liczby zachorowań na wszystkie chłoniaki nieziarnicze ogółem z Krajowego Rejestru Nowotworowego (KRN) między 2006 r. a 2015 r.
- odsetki pochodzące z badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (patrz Aneks 1).

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w horyzoncie 3 kolejnych lat.

Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie liczby nowych pacjentów rozpoczynających leczenie oraz przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztowych modelu użyteczności kosztów bez dyskontowania (patrz dokument: Analiza ekonomiczna). Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Strukturę rynku leków w ramieniu wybór lekarza oraz zużycie zasobów przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka oraz na danych pochodzących z Analizy weryfikacyjnej (Ibrutynib Analiza weryfikacyjna) i Analizy ekonomicznej (Ibrutynib Analiza ekonomiczna) dla ibrutynibu (Imbruvica®). Podobnie jak w przypadku oszacowania populacji docelowej, wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym oszacowanie zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej. Ewentualne uwzględnienie droższych leków innowacyjnych, takich jak piksantron (refundowany od września 2017 roku) w ramach

struktury rynku leków w ramieniu wybór lekarza związane byłoby z wynikiem analizy bardziej korzystnym dla lenalidomidu.

Do ograniczeń analizy zaliczyć należy małą liczbę ekspertów klinicznych biorących udział w badaniu ankietowym. Należy jednak zaznaczyć, że dane w zakresie określenia struktury rynku leków w ramieniu wybór lekarza oraz zużycia zasobów odznaczały się wysoką spójnością, natomiast wysokie odsetki pacjentów kwalifikujących się do leczenia II i dalszych linii oraz do przyjmowania lenalidomidu nie wskazują na niedoszacowanie liczebności populacji.

W niniejszej analizie założono, że liczebność pacjentów włączanych do analizy w pierwszym roku będzie wynikać z chorobowości na MCL (pacjenci zdiagnozowani podczas rozpoczęcia programu), a w drugim i trzecim roku z rocznej zapadalności (pacjenci nowo diagnozowani).

W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, monitorowania leczenia, diagnostyki w programie lekowym, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki końca życia. Nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych i spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

W analizie podstawowej [redacted]
[redacted]
[redacted]

Oszacowanie dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała [redacted]
[redacted]
[redacted]

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów oraz perspektywy analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Największy wpływ na oszacowania miało [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Przyjęcie perspektywy łącznej (płatnika i chorego; wariant 0) nie zmieniło istotnie oszacowań względem wariantu podstawowego (z perspektywy płatnika).

Pomimo naturalnej niepewności oszacowań, [REDAKTOWANE]

Pozytywna decyzja refundacyjna dla lenalidomidu w analizowanym wskazaniu zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i rekomendowanej klinicznie m.in. zwiększającej długość życia, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r.: „Zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

6 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w leczeniu chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy kwalifikują się do programu lekowego nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie rozszerzenie wskazań refundacyjnych w ramach istniejącej grupy limitowej 1120.0, Lenalidomid poprzez utworzenie nowego programu lekowego. Podobnie, jak w przypadku innych programów, związane to będzie z nałożeniem na podmioty świadczące ten rodzaj terapii wymogu raportowania danych i będzie dawać możliwość szczegółowego monitorowania chorych oraz zużycia zasobów.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem lenalidomidu, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

Nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych (zgodnie z polskimi danymi literaturowymi mediana wieku w chwili rozpoznania MCL wynosi 68 lat; Szymczyk 2010), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.

Można zakładać, że realizacja nowego programu leczenia chłoniaka z komórek płaszczą będzie odbywać się w tych samych ośrodkach co aktualnie prowadzony program lekowy, w związku z czym wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych bądź koszty będzie pomijalnie mały.

7 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Wnioskowane jest finansowanie lenalidomidu wśród chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania lenalidomidu w analizowanym wskazaniu.

Jak każde leczenie, również terapia lenalidomidem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania lenalidomidu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, zgodnie z wytycznymi ESMO z 2017 wymienianej jako skuteczną w leczeniu postaci nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (ESMO 2017), która będzie stanowić alternatywę dla aktualnie refundowanych i mniej skutecznych w populacji docelowej schematów leczenia.

8 Podsumowanie i wnioski

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania lenalidomidu w leczeniu chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczą spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego w perspektywie 3 kolejnych lat.

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej rozpoczynającej leczenie w wariantcie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na [REDAKTOWANO] pacjentów odpowiednio w I, II i III roku analizy, z czego [REDAKTOWANO] pacjentów rozpocznie leczenie lenalidomidem w kolejnych latach. Przejmowanie rynku następuje sukcesywnie w kolejnych latach horyzontu.

[REDAKTOWANO] Dla wariantu **najbardziej prawdopodobnego**, [REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Dla wariantu **minimalnego**, [REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Dla wariantu **maksymalnego**, [REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Największy wpływ na oszacowania miało [REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

Finansowanie lenalidomidu w ramach programu lekowego w leczeniu chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczą jest związane z [REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej, wyższej skuteczności i dobrej tolerancji w porównaniu do aktualnego standardu leczenia, zgodnie z wytycznymi ESMO z 2017 wymienianej jako skuteczną w leczeniu postaci nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą

(ESMO 2017). Tym samym utworzenie nowego programu lekowego dla lenalidomidu będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r.: „Zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

Aneks 1. Treść ankiety

Celem niniejszego badania ankietowego jest zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych na temat zużycia zasobów w leczeniu z nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*) w drugiej lub dalszych liniach leczenia.

Zebrane dane zostaną wykorzystane do oceny ekonomicznych skutków stosowania lenalidomidu w leczeniu docelowej populacji chorych.

W tym celu prosimy o weryfikację poniższych danych - **akceptację, modyfikację lub uzupełnienie wartości**.

Dane do uzupełnienia (tj. te, dla których nie wymieniono przykładowych wartości) zaznaczone zostały dwoma **XX** wyróżnionymi na kolor żółty.

Wypełniając ankietę prosimy mieć na uwadze przeciętnego/typowego chorego, którego leczenie odbywa się bez szczególnych powikłań (tj. prosimy nie kierować się wiedzą o skrajnych przypadkach klinicznych).

Prosimy o wskazanie zasobów istotnych z punktu widzenia kosztów pokrywanych przez NFZ (hospitalizacje, porady, zabiegi, leki refundowane) oraz przez pacjenta (leki nierefundowane). Prosimy o jak najbardziej precyzyjne określenie zużycia zasobów (m.in. wskazanie konkretnych grup JGP czy dawkowania leków wraz z liczbą dni ich stosowania).

Prosimy o nie zostawianie pustych miejsc - w przypadku, gdy uważają Państwo, że któreś z pól nie dotyczy danej kategorii prosimy o wstawienie wartości zerowej lub komentarz. Odpowiedzi prosimy wpisywać w wyznaczone pola.

Aneks 1.1. Badanie zużycia zasobów

Aneks 1.1.1. Schematy leczenia MCL w II i kolejnych liniach

Prosimy o uzupełnienie brakujących wartości dotyczących odsetka chorych leczonych schematami w ramach II i kolejnych linii.

W kolejnych tabelach przedstawiano schematy stosowane w II i kolejnych liniach leczenia MCL.

Akceptując upraszczające założenia analizy ekonomicznej, prosimy o weryfikację (PRZYKŁADOWYCH SCHEMATÓW)/uzupełnienie brakujących wartości dla 3-5 najczęściej stosowanych schematów leczenia w ramach każdej z sekwencji w Pana/Pani ośrodku.

Ze względu na spodziewaną wysoką heterogeniczność struktury schematów stosowanych w leczeniu drugiej i dalszych linii przyjęto upraszczające założenie o proporcjonalnym przejmowaniu rynku przez lenalidomid.

Tab. 33. Schematy leczenia (po nieskuteczności co najmniej 1 linii leczenia).

Lek	Odsetek chorych
RCHOP	XX
RCOP	XX
Bendamustyna 90 mg/m ² 1. i 2. Dzień cyklu, cykl 28 dni	XX
Rytuksymab 375 mg/m ² w 4 dawkach w każdym 56-dniowym cyklu	XX
Gemcytabina 1000 mg/m ² podawana 3 razy w 28-dniowym cyklu	XX
Badania kliniczne	XX
Inne (jakie? XX preparat, dawka, czas leczenia)	XX
Łącznie	100%

RCHOP: rytuksymab: 375 mg/m² 1. dzień cyklu, cyklofosfamid: 750 mg/m² 1. dzień cyklu, dokсорubicyna: 50mg/m² 1. dzień cyklu; winkrystyna: 1,4-2 mg/m² 1. dzień cyklu, prednizon: 100 mg/m² 1-5. dzień cyklu, cykl 21 dni

RCOP: rytuksymab: 375 mg/m² 1. dzień cyklu, cyklofosfamid: 750 mg/m² 1. dzień cyklu, winkrystyna: 1,4-2 mg/m² 1. dzień cyklu, prednizon: 40 mg/m² 1-5. dzień cyklu, cykl 21 dni

KOMENTARZ:.....
.....
.....
.....

Aneks 1.1.2. Zużycie zasobów związane z monitorowaniem chorego

W celu ustalenia zużycia zasobów związanych ze **monitorowaniem stanu chorego w okresie 4 tygodni** prosimy o uzupełnienie brakujących wartości. Np. wartości przy TK „0,5” i „100%” oznaczałyby badanie u każdego chorego co 8 tyg. (0,5 badania co 4 tyg.)

Tab. 34. Procedury/badania związane ze specyficznym monitorowaniem leczenia w okresie 4 tyg.

Terapia	Procedura, badania	Liczba na 4 tyg.	Odsetek chorych, %
Standardowe monitorowanie	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	XX	XX
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	XX	XX
	Hospitalizacja (jakie JGP?)	XX	XX
	TK	XX	XX
	Biopsja szpiku (jakie JGP?)	XX	XX
	inne...(jakie?)	XX	XX

KOMENTARZ:.....
.....
.....
.....

Aneks 1.1.3. Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych 3 i 4 stopnia

Prosimy o weryfikację/modyfikację wartości domyślnych i uzupełnienie brakujących wartości poprzez podanie zużycia zasobów związanych z **leczeniem pojedynczego zdarzenia 3 i 4 stopnia**.

Prosimy o wpisanie „0” tam gdzie nie wykonuje żadnych procedur u chorego.

Tab. 35. Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Parametr	Wartości domyślne (prosimy o weryfikację)	Odsetek chorych
Gorączka neutropeniczna	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie spec. 1-go typu)	10%
		1 (W12 Świadczenie spec. 2-go typu, bo bad lab)	20%
		1 (W13 Świadczenie spec. 3-go typu, bo RTG klatki piersiowej + bad lab)	20%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (S56 Posocznica o ciężkim przebiegu)	15%
		1 (S05-S07: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony)	20%
Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	filgrastim 48 MGO /d przez 7 dni	90%	
	amoksycylina + kwas klawulanowy 2000 mg/d przez 7 dni	80%	
	ciprofloksacyna 1000 mg/d przez 7 dni	90%	
	ceftiazydym 2500 mg/d przez 6 dni	90%	
Inne...(jaki?)	XX	XX	
Limfopenia	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	30%
		1 (S05-S07: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony)	5%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	filgrastim 5 µg/kg m. c./d przez 5 dni	30%
		amoksycylina + kwas klawulanowy 1875 mg/d przez 7 dni	30%
		cyprofloksacyna 500 mg/d przez 10 dni	30%
Inne...(jaki?)	XX	XX	

Aneks 1.2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Tło epidemiologiczne:

1. W Analizie wpływu na budżet dla ibrutynibu (Imbruvica®) (Ibrutynib Analiza wpływu na budżet) złożonej do AOTMiT częstość występowania chłoniaka, z komórek płaszczą przyjęto na podstawie 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii (dane z rejestru HMRN) (HMRN). Zgodnie z tymi danymi (współczynnik 10-letniej chorobowości 3,4 na 100 tys. mieszkańców) populację chorych z MCL w Polsce można oszacować na 1307 chorych.
2. Zgodnie z przytoczoną powyżej Analizą wpływu na budżet liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów oszacowano (na podstawie zapadalności na MCL w 2006 r. - dane Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego (Gałązka 2007), uwzględniając prognozowany wzrost zapadalności) na 294 przypadki rocznie.
3. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina w 2014 r. wyniosła 3257. Przyjmując, na podstawie danych literaturowych (Walewski 2013, Szymczyk 2015, Aguiar 2016), że odsetek nowych zachorowań na MLC wynosi ok. 5-10% zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina, liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów z MLC można na tej podstawie oszacować na ok. 160-330 (wynik zbliżony do oszacowań z punktu powyżej).

W

Tab. 36 przedstawiono kolejne etapy oszacowania populacji docelowej dla lenalidomidu stosowanego w II i dalszych liniach leczenia chłoniaka z komórek płaszczą.

Akceptując upraszczające założenia, prosimy o akceptację i uzupełnienie brakujących wartości. Dane do uzupełnienia zaznaczone zostały dwoma **XX** wyróżnionymi na kolor żółty.

Odpowiedzi prosimy wpisywać w wyznaczone pola.

Tab. 36 Oszacowanie populacji docelowej lenalidomidu stosowanego w II i dalszych liniach leczenia chłoniaka z komórek płaszczą.

Parametr	Wartość	
Współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii (na podstawie danych z rejestru HMRN)	3,4 na 100 tys. mieszkańców	
Liczba pacjentów z MCL w Polsce (przy przyjęciu współczynnika chorobowości z Wielkiej Brytanii)	1307*	
Odsetek pacjentów z MCL stosujących leczenie (I linia lub dalsze)	100%	
Odsetek pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii (brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia)	XX	
LICZBA pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii	XX	
	I rok	II rok
w tym odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem	XX	XX
LICZBA pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem	XX	XX

Komentarze.....

Aneks 2. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 37. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o cenach z Obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 r.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> o obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; o docelowej, wskazanej we wniosku; o w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; 	Rozdział 2.2.1
<ul style="list-style-type: none"> o obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; 	Rozdział 2.2.2
<ul style="list-style-type: none"> o w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; 	Rozdział 2.2.3
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 2.2.4
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 3
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 3
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...); 	Rozdział 3.4
<ul style="list-style-type: none"> • minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...); 	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...); 	Rozdział 2.2, 2.5, 2.6
<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu; 	Rozdział 2.2, 2.5, 2.6
<ul style="list-style-type: none"> • dokument elektroniczny, umozliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...). 	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział
§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o	Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz

Wymaganie	Rozdział/Tabela
których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.
§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	
<ul style="list-style-type: none"> • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdział 2.6.1
§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać	
<ul style="list-style-type: none"> • dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Bibliografia

Spis rysunków

[Redacted]	49
[Redacted]	49
[Redacted]	52
[Redacted]	52
[Redacted]	55
[Redacted]	55

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.	8
Tab. 2. Oszacowania liczby chorych ze szpiczakiem mnogim (I CD-10: C90) - w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 2013-2015 (KRN).....	12
Tab. 3. Liczba chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.....	12
Tab. 4. Liczba chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.....	12
Tab. 5. Liczba chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.	13
Tab. 6. Liczba chorych, którzy będą mogli być leczeni lenalidomidem.....	13
Tab. 7. Wzrost liczby rocznych zachorowań na chłoniaki niezłamięte (na podstawie danych KRN).	14
Tab. 8. Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (pacjenci zmieniający linię leczenia w danym roku).	15
Tab. 9. Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (pacjenci zmieniający linię leczenia w danym roku).	17
Tab. 10. Liczby sprzedanych opakowań lenalidomidu w poszczególnych wskazaniach w 2018 roku (dane Wnioskodawcy).	18
Tab. 11. Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku). ..	20
Tab. 12. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	21
Tab. 13. Liczebność populacji w analizie podstawowej i analizie scenariuszy stosujących lenalidomid i leki zaliczane do wyboru lekarza.....	23
.....	26
.....	27
Tab. 16. Dawkowanie i koszty lenalidomidu.	27
Tab. 17. Wybór lekarza - wyniki badania ankietowego.	29
Tab. 18. Wybór lekarza - schemat leczenia zastosowany w modelu.....	31
Tab. 19 Koszty leków w schematach włączonych do wyboru lekarza.....	33
Tab. 20. Koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją (PLN/28 dni).	35
Tab. 21 Koszty podania lenalidomidu (Zarządzenie Nr 98/2018/DGL NFZ).....	36
Tab. 22. Koszty podania substancji czynnych w ramach wyboru lekarza.	38
Tab. 23 Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii (Zarządzenie Nr 56/2018/DGL NFZ).	39
Tab. 24 Koszty diagnostyki w programie lekowym lenalidomidu na podstawie wyceny kosztów w innych programach lekowych dla układu krwiotwórczego (Zarządzenie Nr 75/2018/DGL NFZ).....	39

Tab. 25. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2016.	41
Tab. 26. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, które obserwowano w badaniu MCL-002 (PLN/zdarzenie).....	41
Tab. 27. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.....	44
Tab. 28. Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ.	46
.....	48
.....	51
.....	54
.....	56
Tab. 33. Schematy leczenia (po nieskuteczności co najmniej 1 linii leczenia).	67
Tab. 34. Procedury/badania związane ze specyficznym monitorowaniem leczenia w okresie 4 tyg.	68
Tab. 35. Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych... ..	69
Tab. 36. Oszacowanie populacji docelowej lenalidomidu stosowanego w II i dalszych liniach leczenia chłoniaka z komórek płaszczą.	71
Tab. 37. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).	72

Bibliografia

- Analiza ekonomiczna** ██████████. Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Analiza ekonomiczna, Warszawa 2018.
- Analiza kliniczna** ██████████. Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Analiza kliniczna, Warszawa 2018.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- ChPL lenalidomid** EMA. Lenalidomid. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf
- ESMO 2017** Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii83-92.
- Gałązka 2007** Gałązka K, Szpor J, Maryniak R, et al. Incidence of lymphomas in Poland. The National Register Data for 2006. *Pol J Pathol* 2007, 58, 3, 199-206. http://www.poljpathol.cm-uj.krakow.pl/07_3/06-gal.pdf
- GUS 2017** GUS. Rocznik Demograficzny 2017. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2017,3,11.html>
- HMRN** Haematological Malignancy Research Network (HMRN), dane na stronie internetowej <https://www.hmrn.org/Statistics/disorders/27>
- Hospicjum im. św. Wawrzyńca 2016** Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2016. <http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2016/07/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-2016.pdf> [dostęp 16.07.2018 r.]
- Ibrutynib Analiza ekonomiczna** HealthQuest. Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2015. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AW/204_AW_3_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.28.pdf
- Ibrutynib Analiza weryfikacyjna** HealthQuest. Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka. Analiza weryfikacyjna. Warszawa 2015. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AWA/204_AWA_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.29_BIP.pdf
- Ibrutynib Analiza wpływu na budżet** HealthQuest. Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2015. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AW/204_AW_3_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.28.pdf
- Informator NFZ** Informator o umowach. Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>
- Komunikaty DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor
- Obwieszczenie MZ z dnia 26** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada
-

października 2018 r.	2018 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwie-szczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r [dostęp 22.11.2018 r.]
Orphanet 2018	Dane na stronie <i>orpha.net</i> dotyczące MCL http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=52416
Panobinostat Analiza weryfikacyjna	Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0). Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 146/2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/AWA/146_AWA_OT_4351_24_2016_Farydak_MM_2016.08.12.pdf
Poltransplant Biuletyny	Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html
Rekomendacja AOTMiT 25/2015	Rekomendacja nr 25/2015 z dnia 30 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Revlimid w ramach programu lekowego "Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (D46) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/008/REK/RP_25_2015_revlimid.pdf
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie 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
Szymczyk 2010	Szymczyk M, Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczą – współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. <i>Hematologia 2010</i> , tom 1, nr 4, 330-341.
Szymczyk 2011	Szymczyk M. Chłoniak z komórek płaszczą. [w:] Walewski J (red.), <i>Nowotwory układu chłonnego</i> , Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011. http://eu.cmkp.edu.pl/css_bart/dok_eu/728_11_Nowotwory_12.12.11.pdf
Ustawa refundacyjna 2011	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)
Zarządzenie Nr 56/2018/DSOZ NFZ	Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ NFZ	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ NFZ	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
Zarządzenie Nr 75/2018/DGL NFZ	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ NFZ	Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
Zarządzenie Nr 98/2018/DGL NFZ	Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ NFZ	Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.