

Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0)

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia



Warszawa
marzec 2020

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie: [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, marzec 2020.

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych lenalidomidu (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del(17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek. Wybrane mutacje zostały zdefiniowane przez autorów badania klinicznego jako odpowiadające chorym z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (*high-risk cytogenetic profile*).

Strategia analityczna

Analizę przeprowadzono w 2-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 I linii schematów leczenia opartych na VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) oraz MPT (melfalan, prednizon, talidomid) – scenariusz istniejący. W scenariuszu nowym przedstawiono oczekiwane wydatki związane z wprowadzeniem finansowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) i prawdopodobnym przejściem części rynku VMP, VTD i MPT.

Ze względu na aktualne stosowanie lenalidomidu w II i kolejnych liniach leczenia szpiczaka plazmocytoowego (po nieskuteczności leczenia VMP, VTD i MPT), dopiero uwzględnienie kosztów kolejnych linii daje obraz rzeczywistych obciążeń budżetowych. Stąd, analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego, gdzie analizowano całą ścieżkę terapeutyczną chorego. W związku z czym w analizie uwzględniono koszty nabycia i podania leków stosowanych w I linii (Rd, VMP, VTD i MPT), monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, jak również koszty związane z leczeniem II i III linii, w tym koszty leków i monitorowania choroby.

Struktura i parametry analizy

W oszacowaniu docelowej populacji chorych wykorzystano dane na temat zachorowalności na szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90) w kolejnych latach rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 9 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego.

Upraszczając założono, że rynek schematów stosowanych w I linii leczenia szpiczaka plazmocyto-
 obejmuje obecnie wyłącznie stosowanie schematów VMP, VTD lub MPT
 (zgodnie z wynikami badania ankietowego w scenariuszu istniejącym leczenie VMP, VTD i MPT
 obejmuje ok. [] chorych).

W scenariuszu nowym uwzględniono stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem
 przy założeniu, że nastąpi częściowe przejmowanie rynku VMP, VTD i MPT w kolejnych latach.
 Strukturę rynku w scenariuszu nowym i istniejącym (I i II rok) przyjęto na podstawie wyników
 badania ankietowego.

Tab. 1. Przyjęte w analizie podstawowe liczby chorych leczonych poszczególnymi schematami.

Scenariusz	Interwencja	I rok	II rok
Scenariusz istniejący	Rd	█	█
	VMP	█	█
	MPT	█	█
	VTD	█	█
	Łącznie	█	█
Scenariusz nowy	Rd	█	█
	VMP	█	█
	MPT	█	█
	VTD	█	█
	Łącznie	█	█

Wydatki związane z wprowadzeniem przedmiotowego programu lekowego oszacowano na
 podstawie wyników kosztowych między 1. a 2. 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 2
 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 dostępnych w aptece przyjęto na poziomie średniej ważonej udziałem w rynku cen
 oszacowanych na podstawie danych NFZ (Uchwały rady NFZ za III kwartał 2019 r.). Koszty leków
 dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie komunikatu
 dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w
 programach lekowych i chemioterapii (dane za grudzień 2019 r.) oraz/lub z Obwieszczenia MZ
 na poziomie średniej ważonej udziałem w rynku w cenach raportowanych przez DGL
 (komunikaty Departament Gospodarki Lekami) w przypadku dopłaty pacjenta lub braku danych
 z komunikatu. Podejście odpowiada rzeczywistym kosztom ponoszonym przez płatnika i jest
 zgodne z praktyką weryfikacji raportów przez Analityków AOTMiT.

Wnioski

Finansowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del(17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek, jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Przy braku innych wiarygodnych źródeł danych epidemiologicznych, proces oszacowania populacji docelowej, w który zaangażowanych było 9 ekspertów, daje podstawy do oszacowania realistycznej liczby chorych, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia lenalidomidem.

Przewidywane dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej, wyższej skuteczności i lepszej tolerancji w porównaniu do aktualnego standardu wielolekowego leczenia (VMP/VTD/MPT), a 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 2 marca 2018 r.: *„Zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”*.

Prezentowane wyniki analizy przedstawiają konsekwencje finansowe leczenia ściśle określonej populacji chorych (łatwej do identyfikacji: ocena ryzyka cytogenetycznego, klirens kreatyniny), u których wnioskowana terapia może być uznana za priorytet w ramach ograniczonych środków budżetowych NFZ.

Lenalidomid jest lekiem fundamentalnym, o wieloletniej ugruntowanej pozycji w leczeniu szpiczaka plazmocyтового w odległych liniach leczenia. W związku z nowym wnioskowanym wskazaniem, pozytywna decyzja refundacyjna będzie stanowić odpowiedź na niezaspokojenie potrzeby chorych na szpiczaka plazmocyтового na wcześniejszych etapach choroby.

Słowa kluczowe

lenalidomid, szpiczak plazmocytowy, analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	8
Skróty i akronimy	11
1 Cel analizy	12
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	14
3 Analiza wpływu na budżet	17
3.1 Źródła danych.....	17
3.2 Populacja.....	17
3.2.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	18
3.2.1.1 Szpiczak mnogi.....	18
3.2.1.2 Zespoły mielodysplastyczne.....	22
3.2.1.3 Chłoniak z komórek płaszczka.....	22
3.2.1.4 Chłoniak grudkowy.....	23
3.2.1.5 Podsumowanie.....	23
3.2.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku	24
3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	25
3.2.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.....	26
3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji	30
3.3 Perspektywa	31
3.4 Horyzont czasowy analizy.....	31
3.5 Scenariusze.....	32
3.6 Parametry	33
3.6.1 Dane kosztowe.....	34
3.6.2 Dyskontowanie	37
3.6.3 Współczynnik <i>compliance</i>	37
3.6.4 Analiza wrażliwości	37
3.6.5 Podsumowanie założeń i parametrów	39

3.7	Walidacja modelu.....	40
3.8	Oszacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ	40
3.9	Wyniki █████.....	41
3.9.1	Analiza podstawowa.....	41
3.9.2	Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego.....	43
3.9.3	Analiza wrażliwości	44
3.10	Wyniki █████.....	45
3.10.1	Analiza podstawowa.....	45
3.10.2	Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego.....	47
3.10.3	Analiza wrażliwości	48
4	Analiza racjonalizacyjna	50
5	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	51
6	Aspekty etyczne i społeczne	52
7	Dyskusja i ograniczenia.....	53
8	Podsumowanie i wnioski.....	55
9	Aneks.....	57
9.1	Treść ankiety – część dotycząca liczebności populacji.....	57
9.1.1	Określenie częstości stosowania schematów w I linii leczenia szpiczaka mnogiego.....	58
9.1.2	Oszacowanie liczebności populacji docelowej	58
9.1.3	Zmiana praktyki klinicznej.....	60
9.2	Koszty w kolejnych tygodniach analizy.....	62
9.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	64
	Spis tabel.....	66
	Spis rycin	68
	Piśmiennictwo	69

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CZN	cena zbytu netto (cena producenta)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
LEN	lenalidomid
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphom</i>)
MPT	schemat leczenia oparty na melfalanie, prednizonie i talidomidzie
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt z zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	program lekowy
■	■
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
VMP	schemat leczenia oparty na bortezomibie, melfalanie i prednizonie
VTD	schemat leczenia oparty na bortezomibie, talidomidzie i deksametazonie

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych lenalidomidu (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

- Brak ciężkiej niewydolności nerek określono klirensem kreatyniny na poziomie co najmniej 30 ml/min.

Wybrane mutacje zostały zdefiniowane przez autorów badania klinicznego jako odpowiadające chorym z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (*high-risk cytogenetic profile*).

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

Tab. 2. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek
interwencja (I)	lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem
komparator (C)	schematy VMP, VTD i MPT
perspektywa	podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólna NFZ i pacjenta
horyzont czasowy	2 lata
scenariusz istniejący	brak finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w docelowej populacji chorych, tj. stosowanie schematu VMP, VTD lub MPT
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

VMP - bortezomib, melfalan, prednizon; VTD - bortezomib, talidomid, deksametazon; MPT - melfalan, prednizon i talidomid.

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Lenalidomid (Revlimid®) jest aktualnie refundowany w Polsce w ramach grupy limitowej „1120.0, Lenalidomid” w ramach programu lekowego B.54. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0) oraz w ramach programu lekowego B.84. 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).¹

Lenalidomid (Revlimid®) aktualnie nie jest refundowany w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozy, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Revlimid® ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (poprzez utworzenie nowego programu lekowego) dla lenalidomidu finansowanego w ramach grupy limitowej 1120.0, Lenalidomid w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

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.²

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.”²

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości lenalidomidu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi

w danym wskazaniu (schemat oparty na MPT, patrz. Analiza kliniczna³), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu lenalidomidu (Revlimid®, kaps. twarde) dla opakowania zawierającego 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg i 25 mg leku przyjęto zgodnie z [REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3 Analiza wpływu na budżet

3.1 Źródła danych

W niniejszej analizie do oszacowaniach liczebności populacji wykorzystano najnowsze dane dotyczące zachorowalności na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie.⁵

Odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań populacji oraz strukturę rynku w scenariuszu istniejącym i nowym, przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 9 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego, pokrywając najważniejsze ośrodki leczenia szpiczaka plazmocytoowego w Polsce (dane ekspertów w osobnym dokumencie).

Zużycie zasobów, na podstawie którego oszacowano koszty, przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 7 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w Polsce (patrz Analiza ekonomiczna⁶).

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.

3.2 Populacja

Zgodnie z § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia (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,⁷ analiza wpływ u na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.2.1);
- docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 0);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 0);

- w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (patrz rozdz. 3.2.4).

3.2.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populację obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) stanowią:

- **Szpiczak mnogi:**
 - lenalidomid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych;
 - lenalidomid w terapii skojarzonej z deksametazonem, z bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu;
 - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.
- **Zespoły mielodysplastyczne:**
 - Lenalidomid w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych 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.
- **Chłoniak z komórek płaszczka:**
 - lenalidomid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.
- **Chłoniak grudkowy:**
 - lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (ang. FL – *follicular lymphoma*) (stopnia 1-3a).^B

3.2.1.1 Szpiczak mnogi

W oszacowaniu liczby chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu wykorzystano dane na temat zachorowalności na szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90) w latach 1999-2017 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie.⁵

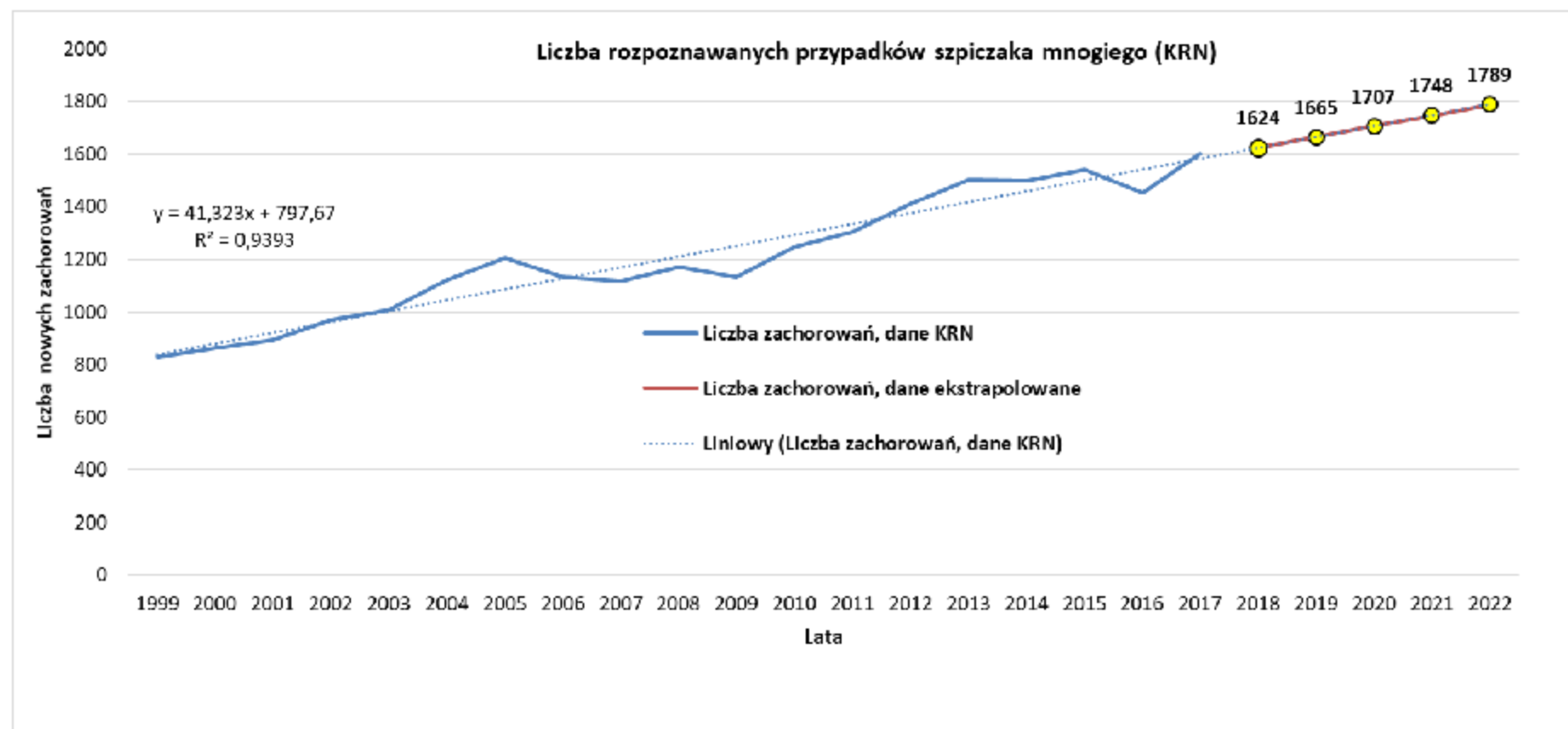
Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano zakładając liniowy trend wzrostowy.

Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2021.

Tab. 5. Oszacowania liczby chorych ze szpiczakiem mnogim (ICD-10: C90) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2017.

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza
1999	829	839
2000	863	880
2001	893	922
2002	969	963
2003	1006	1004
2004	1122	1046
2005	1205	1087
2006	1135	1128
2007	1120	1170
2008	1172	1211
2009	1132	1252
2010	1247	1294
2011	1306	1335
2012	1413	1376
2013	1504	1418
2014	1498	1459
2015	1541	1500
2016	1452	1541
2017	1600	1583
2018		1624
2019		1665
2020		1707
2021		1748
2022		1789

Ryc. 1. Liczba chorych ze szpiczakiem złośliwym (ICD-10: C90) w latach 1999-2017 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2018-2022.



W oparciu o dane uzyskane od 9 ekspertów klinicznych liczba dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (C90) kwalifikujących się do jakiegokolwiek aktywnego leczenia (tj. po wykluczeniu postaci bezobjawowej) wynosi [REDACTED]. W analizach przyjęto konserwatywnie [REDACTED] dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (C90) kwalifikujących się do jakiegokolwiek aktywnego leczenia (maksymalna wartość podana przez ekspertów). Po uwzględnieniu wzrostu liczebności populacji na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) liczbę chorych kwalifikujących się do jakiegokolwiek aktywnego leczenia w I roku oszacowano na [REDACTED], natomiast w II roku - na [REDACTED].

Tab. 6. Liczba chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.

Parametr	I rok	II rok
Liczba dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (C90) kwalifikujących się do jakiegokolwiek aktywnego leczenia (tj. po wykluczeniu postaci bezobjawowej)	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek chorych niekwalifikujących się do przeszczepu	[REDACTED]	
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem	[REDACTED]	[REDACTED]

* zgodnie z opiniami ekspertów, po uwzględnieniu wzrostu na podstawie KRN; ** zgodnie z opiniami ekspertów.

Liczebność dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych oszacowano na podstawie Biuletynów Poltransplantu⁹ przyjmując wartość z ostatniego roku na ok. 698.

Tab. 7. Liczba chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.

Parametr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba pacjentów po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych	443	487	444	481	564	617	698
Najwyższa wartość	698						

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 panobinostatatu.¹⁰

Tab. 8. Liczba chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden 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 [redacted] w I roku analizy oraz [redacted] w II roku analizy.

3.2.1.2 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)".

Zgodnie z informacjami zawartymi w treści rekomendacji spodziewaną liczbę chorych w 2015 roku oszacowano na **90** chorych. Mając na uwadze charakter schorzenia (choroba ultra rzadka) przyjęto stałą liczbę chorych w kolejnych latach.¹¹

3.2.1.3 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.¹²

Nie odnaleziono dokładnych danych o chorobowości chłoniaka z komórek płaszczka w Polsce. Przy oszacowaniu liczebności pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, których można leczyć lenalidomidem wykorzystano współczynnik 10-letniej chorobowości chłoniaka z komórek płaszczka w Wielkiej Brytanii z rejestru HMRN (dane na lata 2007-2016).¹³

Współczynnik 10-letniej chorobowości chłoniaka z komórek płaszczka 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 chłoniaka z komórek płaszczka 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 (dane Wnioskodawcy).

Zgodnie z wynikami ankiety odsetek pacjentów, którzy stosują leczenie (co najmniej I linii) w roku oszacowano na ok. 98% (co odpowiada liczbie 1 386 chorych), a pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia co najmniej II linii na 88%.

Uwzględniając liczebność pacjentów wynikającą z rejestru HMRN i powyższe odsetki, liczebność pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka oszacowano na ok. **1 225**.

3.2.1.4 Chłoniak grudkowy

Liczebność populacji z chłoniakiem grudkowym zaczerpnięto z Analizy weryfikacyjnej (AWA) Agencji nr OT.4351.37.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją leku Gazyvaro (obinutuzumab) we wskazaniu: „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7).¹⁴

Liczby chorych z rozpoznaniem C.82 leczonych rytuksymabem w ramach programu lekowego w latach 2012–2017 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 9. Liczby chorych z rozpoznaniem C.82 leczonych rytuksymabem w ramach programu lekowego w latach 2012–2017.¹⁴

Parametr	2012	2013	2014	2015	2016	2017 (dane z dn. 16.08)
Liczba pacjentów	2050	3353	3257	3627	3689	2946

Liczebność chorych kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (stopnia 1–3a) przyjęto upraszczająco na poziomie liczby chorych z rozpoznaniem C.82 leczonych rytuksymabem w ramach programu lekowego w 2016 roku na **3 689**.

3.2.1.5 Podsumowanie

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi [REDAKTOWANO] pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy.

Tab. 10. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.

Parametr	I rok	II rok
Szpiczak mnogi	██████████	██████████
Zespoły mielodysplastyczne	90	90
Chłoniak z komórek płaszczka	1 225	1 225
Chłoniak grudkowy	3 689	3 689
Suma	██████████	██████████

3.2.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

Tab. 11. Liczba chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek (dane na podstawie opinii ekspertów).

Parametr	I rok	II rok
Liczba dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym kwalifikujących się do jakiegokolwiek aktywnego leczenia	██████████	██████████
% chorych niekwalifikujących się do przeszczepu		██████████
Liczba chorych niekwalifikujących się do przeszczepu	██████████	██████████
% chorych z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16)		██████████
Liczba chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16)	██████████	██████████
% chorych z ciężką niewydolnością nerek		██████████
Liczba chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek	██████████	██████████

Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi ██████████ pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy (analiza podstawowa).

W ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego testowano łącznie odsetki chorych niekwalifikujących się do przeszczepu, z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16) oraz z ciężką niewydolnością nerek wskazane przez ekspertów przy wykluczeniu odstających wartości (po jednej skrajnej z danej kategorii) oraz założeniu:

- w scenariuszu minimalnym przyjęto wartości odpowiednio: ██████████
- w scenariuszu maksymalnym przyjęto wartości odpowiednio: ██████████ - parametry zestawiono w poniższej tabeli.

W scenariuszu minimalnym roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi ██████████ chorych odpowiednio w I i II roku analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym - odpowiednio ██████████ chorych.

Tab. 12. Parametry analizy wrażliwości dla populacji docelowej w skazanej we wniosku.

Parametr	Konsensus ekspertów (analiza podstawowa)	Opinia eksperta (wariant max)	Opinia eksperta (wariant min)
% chorych niekwalifikujących się do przeszczepu	████	████	████
% chorych z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16)	████	████	████
% chorych z ciężką niewydolnością nerek	████	████	████

Tab. 13. Roczna liczebność populacji docelowej w skazanej we wniosku.

Parametr	I rok	II rok
analiza podstawowa	████	████
scenariusz minimalny	████	████
scenariusz maksymalny	████	████

3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Lenalidomid (Revlimid®) jest aktualnie refundowany w Polsce w ramach grupy limitowej „1120.0, Lenalidomid” w ramach programu lekowego B.54. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0) oraz w ramach programu lekowego B.84. 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).¹

W poniższej tabeli przedstawiono dane sprzedażowe NFZ dla liczby sprzedanych opakowań lenalidomidu w okresie ostatniego roku, dla którego dostępne były dane (kwiecień 2018 r. - marzec 2019 r.).

Tab. 14. Liczba sprzedanych opakowań lenalidomidu w okresie kwiecień 2018 r. – marzec 2019 r.

Opakowanie	Liczba sprzedanych opakowań
Revlimid, kaps. twarde, 2,5 mg	0
Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	1 033
Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	2 970
Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	2 367
Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	5 942
Łącznie	12 312

Zgodnie z Uchwałami Rady NFZ w 2018 roku liczby chorych objętych programami lekowymi dla lenalidomidu (liczba niepowtarzalnych numerów PESEL) wyniosły odpowiednio:

- **1 633** dla programu obejmującego leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego;
- **155** dla programu obejmującego leczenie 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.¹⁵

3.2.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji stanowią dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del(17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji jest zgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku. Ze względu na obecność innych dostępnych schematów leczenia (VMP, VTD, MPT) przybliżono rzeczywistą strukturę rynku w ramach scenariusza istniejącego oraz nowego.

Nie zidentyfikowano danych, które dawałyby możliwość wiarygodnej oceny struktury rynku, stąd dane uzyskane od 9 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego, pokrywające najważniejsze ośrodki leczenia szpiczaka plazmocytoowego w Polsce, wydają się najbardziej wiarygodnym z dostępnych źródeł danych.

W ankiecie pytano o aktualną strukturę rynku leków stosowanych w leczeniu chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek oraz spodziewaną zmianę praktyki klinicznej. Pytanie o spodziewaną zmianę praktyki klinicznej obejmowało pytanie o I i II rok od wprowadzenia lenalidomidu na rynek.

Udział poszczególnych terapii w ramach obu scenariuszy przedstawiono poniżej.

Tab. 15. Struktura stosowanych leków w I linii leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do przeszczepu bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek. (dane: opinie ekspertów, dane uśrednione).

Technologia	Aktualna praktyka	Spodziewana praktyka	
		I rok*	II rok*
lata			
LEN	■	■	■
VMP	■	■	■
MPT	■	■	■
VTD	■	■	■
Inne ¹	■	■	■
Łącznie	■	■	■

*na podstawie opinii ekspertów.

¹min. schemat ■■■■■■

Ze względu na niewielki udział innych niż VMP, VTD i MPT schematów leczenia oraz brak wyników analizy ekonomicznej pokrywających wszystkie możliwe opcje terapeutyczne, przyjęto upraszczające założenie, że rynek składa się wyłącznie z chorych leczonych lenalidomidem, VMP, VTD i MPT. Częstości pozostałych możliwych opcji terapeutycznych (tj. kategoria "inne") rozłożono proporcjonalnie i dodano do udziałów VMP, VTD i MPT. Finalną strukturę rynku przyjętą do dalszych obliczeń przedstawiano w Tab. 16.

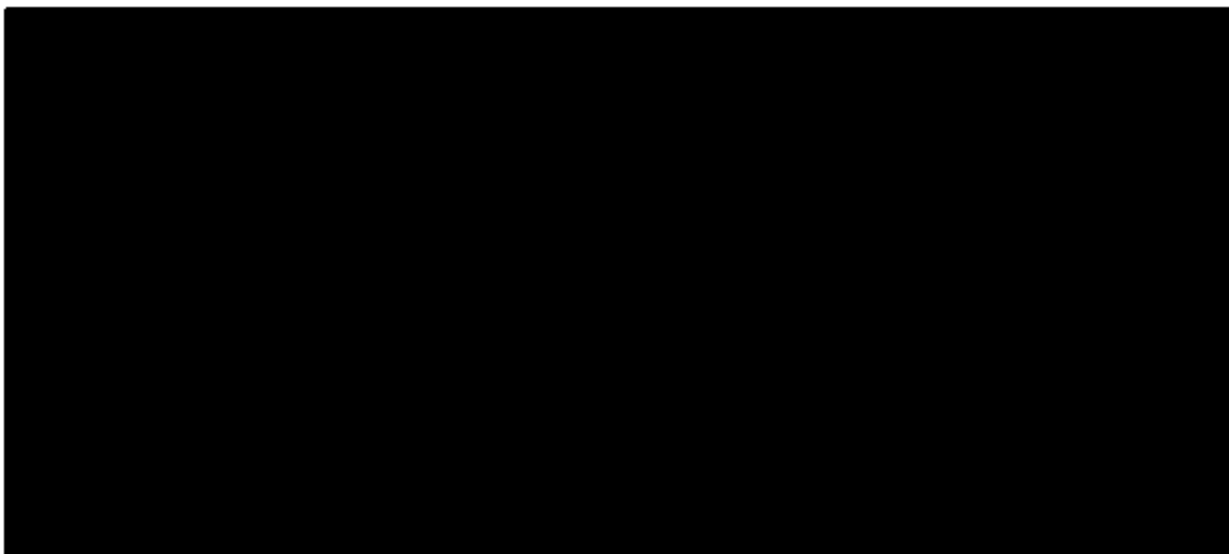
Tab. 16. Struktura leków stosowanych w I linii leczenia wśród chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do przeszczepu bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek; (dane: opinie ekspertów, dane uśrednione) - dane wykorzystane w analizie.

Technologia	Aktualna praktyka	Spodziewana praktyka	
		I rok*	II rok*
lata			
LEN	■	■	■
VMP	■	■	■
MPT	■	■	■
VTD	■	■	■

Technologia	Aktualna praktyka	Spodziewana praktyka
Inne ¹		
Łącznie		

*na podstawie opinii ekspertów;











¹min. 



Zgodnie z opiniami ekspertów przyjęto proporcjonalne przejmowanie rynku poszczególnych schematów terapeutycznych przez lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem.

Liczbę chorych leczonych lenalidomidem oraz schematami VMP i MPT w scenariuszu istniejącym i nowym przedstawiono odpowiednio w Tab. 17 i Tab. 18.

Tab. 17. Liczba chorych leczonych lenalidomidem oraz schematami VMP, VTD i MPT w scenariuszu istniejącym

Scenariusz	Interwencja	I rok	II rok
analiza podstawowa	Lenalidomid		
	VMP		
	MPT		
	VTD		
	Łącznie		

Scenariusz	Interwencja	I rok	II rok
scenariusz minimalny	Lenalidomid	■	■
	VMP	■	■
	MPT	■	■
	VTD	■	■
	Łącznie	■	■
scenariusz maksymalny	Lenalidomid	■	■
	VMP	■	■
	MPT	■	■
	VTD	■	■
	Łącznie	■	■

Tab. 18. Liczba chorych leczonych lenalidomidem oraz schematami VMP, VTD i MPT w scenariuszu nowym.

Scenariusz	Interwencja	I rok	II rok
analiza podstawowa	Lenalidomid	■	■
	VMP	■	■
	MPT	■	■
	VTD	■	■
	Łącznie	■	■
scenariusz minimalny	Lenalidomid	■	■
	VMP	■	■
	MPT	■	■
	VTD	■	■
	Łącznie	■	■
scenariusz maksymalny	Lenalidomid	■	■
	VMP	■	■
	MPT	■	■
	VTD	■	■
	Łącznie	■	■

Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji jest spójna z populacją docelową, wskazaną we wniosku, przy czym jest mniejsza ze względu na udział innych refundowanych technologii w tym wskazaniu - odpowiednio ■ w I i II roku.

Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji wynosi [redacted] chorych odpowiednio w I i II roku analizy zgodnie z założeniami scenariusza minimalnego oraz odpowiednio [redacted] chorych zgodnie z założeniami scenariusza maksymalnego.

3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 19. Populacja – podsumowanie oszacowań.

Populacja	I, II i III rok analizy	Rozdział
populacja obejmująca w wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana		
<ul style="list-style-type: none"> chorzy ze szpiczakiem mnogim 	[redacted] [redacted]	3.2.1
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych 	I rok: 90 II rok: 90	3.2.1
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z chłoniakiem z komórek płaszczą 	I rok: 1 225 II rok: 1 225	3.2.1
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z chłoniakiem grudkowym 	I rok: 3 689 II rok: 3 689	3.2.1
populacja docelowa, wskazana we wniosku		
<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek 	[redacted] [redacted]	3.2.2
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
<ul style="list-style-type: none"> chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym w ramach programu lekowego 	1 633*	0
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych w ramach programu lekowego 	155*	0
<ul style="list-style-type: none"> bezpłatne poza programem lekowym (inne wskazania) 	0	0
populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji		
<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej 	[redacted] [redacted]	3.2.4

Populacja	I, II i III rok analizy	Rozdział
niewydolności nerek - z uwzględnieniem spodziewanego przejmowania rynku.		

* osoby o niepowtarzalnych numerach PESEL objęte programami lekowymi w 2018 roku.

3.3 Perspektywa

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,⁷ analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

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.”¹⁶

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.

3.4 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (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”¹⁶.

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 zajęcia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją.⁷

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. Stąd w analizie przyjęto horyzont 2-letni.

Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2021.

3.5 Scenariusze

Zgodnie z konsensusem ekspertów, obecnie w analizowanej populacji chorych stosowany jest głównie schemat VMP (■) oraz schematy VTD (■) i MPT (■). Oprócz wymienionych powyżej dwóch najczęstszych, stosowane są również inne schematy, m.in. ■ – patrz Tab. 15.

Ze względu na niewielki udział innych niż VMP, VTD i MPT schematów leczenia oraz brak wyników analizy ekonomicznej pokrywających wszystkie możliwe opcje terapeutyczne, przyjęto upraszczające założenie, że rynek składa się wyłącznie z chorych leczonych lenalidomidem, VMP, VTD i MPT. Częstości pozostałych możliwych opcji terapeutycznych (tj. kategoria „inne”) rozłożono proporcjonalnie i dodano do udziałów VMP, VTD i MPT. Finalną strukturę rynku oraz liczbę chorych przyjętą do dalszych obliczeń przedstawiano w Tab. 16., Tab. 17 i Tab. 18.

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 I linii leczenia szpiczaka plazmocytozy w docelowej populacji chorych – chorzy leczeni schematami VMP, VTD lub MPT;
- scenariusza nowego, zakładającego finansowanie lenalidomidu w docelowej populacji chorych – chorzy leczeni lenalidomidem oraz schematami VMP, VTD lub MPT.

Przyjęto założenie stopniowego rozpoczynania leczenia przez chorych w ciągu roku.

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków (rozdz. 3.8) 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. 3.8) 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.

3.6 Parametry

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego leczenie lenalidomidem będzie prowadzone do wystąpienia progresji choroby. Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym oraz dostępność kolejnych linii leczenia po progresji, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej, gdzie czas leczenia oszacowano na podstawie krzywych PFS i danych liczbowych pochodzących z badań klinicznych, tj. porównania bezpośredniego lenalidomidu ze schematem MPT oraz porównania pośredniego lenalidomidu ze schematem VMP. Z uwagi na konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD oraz różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów stosowanych w odnalezionych badaniach klinicznych (patrz *Analiza kliniczna*), w analizie nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych wyników dotyczących skuteczności Rd vs VTD. Z uwagi na zbliżone wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównania VTD vs VMP w badaniu UPFRONT¹⁷ oraz wykazane w metaanalizie sieciowej Liu 2017¹⁸ i Sekine 2019¹⁹ zbliżone wyniki dla porównań VMP vs Rd i VTD vs Rd w zakresie całkowitej i ogólnej odpowiedzi na leczenie, można wnioskować o zbliżonej skuteczności schematów VMP i VTD (patrz *Analiza kliniczna*). Z tego względu w przypadku porównania Rd vs VTD przyjęto wyniki skuteczności dla VTD jak dla VMP, natomiast koszty - jak dla schematu VTD.

Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej (patrz dokument: *Analiza ekonomiczna*⁶).

Z modelu ekonomicznego wykorzystano dane, które były niezdyktowane.

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

3.6.1 Dane kosztowe

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu klinicznym dla lenalidomidu wyniosła 73 lata), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania leków stosowanych w I, II i III linii, monitorowania leczenia i choroby, jak również leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis zużycia zasobów oraz danych kosztowych wykorzystanych w celu uzyskania poniższych wyników wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w Analizie ekonomicznej⁶ oraz w **osobnym pliku Excel**, który dołączono do raportu.

Na potrzeby przejrzystości kalkulacji przyjęto założenie, że w ciągu roku (12 miesięcy) jest 13 cykli (28 dni).

Tab. 20. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
Koszt monitorowania choroby (PLN/12 mies.)		
I linia, Rd	██████	██████
I linia, VMP	██████	██████
I linia, MPT	██████	██████
II i dalsze linie, wszystkie schematy	██████	██████
Koszt zakupu leków, PLN/mg		
████████████████████	████	████
████████████████████	████	████
████████████████████	████	████
████████████████████	████	████
████████████████████	████	████
████████████████████	████	████
deksametazon	0,65	0,85
bortezomib	90,96	90,96
melfalan	6,54	6,54
prednizon	0,05	0,07
kwasy acetylosalicylowy	0,0000	0,0026
heparyna drobnocząsteczkowa (enoksaparyna)	0,1460	0,1680
acyklowir	0,0010	0,0021

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
talidomid	0,08	0,08
bendamustyna	2,41	2,41
pomalidomid	████████	████████
daratumumab	19,92	19,92
Koszt podania schematów leczenia, PLN/dzień cyklu		
Rd	████	████
VMP (cykle 1-4)	████	████
VMP (cykle 5-9)	████	████
MPT	████	████
VTd (cykle 1-8)	████	████
VTd (cykle 9-13)	████	████
BTd	████	████
V/Vd	████	████
B/Bd/BP	████	████
M/MP	████	████
T/Td	████	████
Pd	████	████
DVd	████	████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie		
neutropenia	████	████
nie dokrwistość	████████	████████
trombocytopenia	████	████
leukopenia	████	████
limfopenia	████	████
zapalenie płuc	████	████
zmęczenie	████	████
astenia	████	████
hipokalemia	████	████
hiperglikemia	████	████
ból pleców	████	████
duszność	████	████
neuropatia obwodowa	████	████
zaparcia	████	████
zakrzepica żył głębokich	████████	████████

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
wysypka	■	■
zaćma	■	■

Koszty cyklu wygenerowane w modelu ekonomicznym związane ze scenariuszem istniejącym i scenariuszem nowym uwzględniają naturalny przebieg choroby (progresja, zgony) oraz wszystkie istotne konsekwencje stosowania leków (skuteczność, bezpieczeństwo, długość terapii), tym samym wydają się w sposób najbardziej prawdopodobny przybliżać rzeczywiste konsekwencje finansowe.

Koszty kolejnych cykli terapii w scenariuszu istniejącym (stosowanie VMP, VTD lub MPT) i nowym (stosowanie Rd, VMP, VTD lub MPT) uzyskane w modelu ekonomicznym przy założeniach analizy podstawowej przedstawiono w aneksie 9.2.

W pliku xls (model ekonomiczny) wartości przyjęte do niniejszych obliczeń znajdują się w zakładkach:

- „Calc 1” kolumna „BY” i „CC” dla Rd,
- „Calc 2” kolumna „BZ” dla MPT,
- „Calc 3” kolumna „CE” dla VPM/VTD.

W modelu ekonomicznym szacowanie kosztów dla II i kolejnych linii leczenia jest niezależne od głównego modelu. Koszty całkowite oszacowane na podstawie drzewa decyzyjnego są dodawane do wyników oszacowanych w ramach modelu pola pod krzywą (ang. „*partitioned survival model*”). W analizie wpływu na budżet wykorzystano upraszczająco średni koszt leczenia II i kolejnych linii dla ramienia Rd, VMP/VTD i MPT przeliczony na 1 cykl, uwzględniając długość życia oszacowaną w modelu. Średni (stały) koszt dla Rd, VMP, VTD i MPT był dodawany do każdego cyklu uwzględniając odsetek chorych w stanie po progresji w tym cyklu.

Poniżej przedstawiono średni koszt I i II roku terapii poszczególnymi opcjami terapeutycznymi z wyróżnieniem kosztów związanych z nabyciem lenalidomidu stosowanego w pierwszej linii.

	VMP	VTD	MPT	LEN	LEN-lek
■					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■					
■	■	■	■	■	■

	VMP	VTD	MFT	LEN	LEN-lek

3.6.2 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.¹⁶

3.6.3 Współczynnik *compliance*

Przerwanie leczenia związane z wystąpieniem działań niepożądanych oraz modyfikację dawkowania leków (uwzględnienie względnej intensywności dawki, ang. *relative dose intensity*) uwzględniono w kosztach terapii w kolejnych cyklach analizy, w oparciu o wyniki modelu ekonomicznego.

3.6.4 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 analizie wrażliwości do analizy ekonomicznej testowano inne parametry, w tym m.in.: inne rozkłady PFS i OS, jednak ze względu na przyjęty 2 letni horyzont czasowy analizy wpływu na budżet zostały one pominięte, jako nie mające istotnego znaczenia dla wyników.

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).

Tab. 22. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy wpływu na budżet (w wartości zmienionych parametrów i źródła).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych
0	perspektywa	płatnika	zgodnie z wytycznymi AOTMiT	NFZ i pacjenta	założenie
1	intensywność dawkowania	zgodnie z badaniem MM-020 dla Rd	zgodnie z badaniem MM-020	100%	założenie konserwatywne
2	koszty na podstawie opinii ekspertów	w zależności od kategorii	opinia ekspertów	-20%	założenie
3				+20%	
4	koszty leków w II i III linii	średnie odsetki chorych na podstawie wszystkich ankiet	założenie	maksymalny podany przez ekspertów udział schematu DVd w kolejnych liniach	założenie

DVd - daratumumab, bortezomib, deksametazon.

3.6.5 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- w oszacowaniu docelowej populacji chorych wykorzystano dane dotyczące zachorowalności na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90) w kolejnych latach rejestrowanych w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie⁵;
- odsetki pacjentów na kolejnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie opinii 9 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego;
- założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy - stała liczba chorych rozpoczynająca leczenie w kolejnych tygodniach (1/52 docelowej liczby chorych);
- przyjęto, że obecnie w leczeniu docelowej populacji chorych stosuje się wyłącznie schemat VMP, VTD lub MPT (scenariusz istniejący);
- 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, VMP, VTD lub MPT;
- 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 niezdyskontowane wyniki analizy ekonomicznej;
- zagregowane koszty leczenia II i kolejnych linii dla ramienia Rd, VMP i MPT przeliczono na 1 cykl przy wykorzystaniu oszacowanej w modelu długości życia odpowiednio dla Rd, VMP i MPT;
- przyjęto, że w ciągu roku (12 miesięcy) jest 13 cykli (po 28 dni), dla których wyniki oszacowano w modelu ekonomicznym;
- wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej - takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku;
- w analizie uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, monitorowania leczenia oraz leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt zakupu preparatu Revlimid® [REDACTED]

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w rozdz. 3.2.4 (liczebność populacji w poszczególnych scenariuszach) oraz 3.6.1 (koszty).

3.7 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.

3.8 Oszacowania 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.⁷

Liczebność docelowej populacji chorych w 2020 r. oszacowano na [REDACTED] pacjentów. Na podstawie wyników modelu ekonomicznego średni roczny koszt terapii chorych leczonych schematem VMP lub MPT z perspektywy NFZ wynosi [REDACTED].

W związku z powyższym, aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, obejmujące koszty nabycia i podania VMP, VTD i MPT w I linii oraz terapii kolejnych linii, monitorowania leczenia i leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na [REDACTED].

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. 23. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Preparat	Liczba chorych	Koszty, PLN
lenalidomid	[REDACTED]	[REDACTED]
VMP	[REDACTED]	[REDACTED]
VTD	[REDACTED]	[REDACTED]
MPT	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]

3.9 Wyniki

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, w 2 kolejnych latach z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia,

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego (patrz rozdz. 3.9.2). Pozostałe parametry testowano w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdz. 3.9.3).

3.9.1 Analiza podstawowa

Liczbę chorych rozpoczynających leczenie lenalidomidem w analizie podstawowej oszacowano na odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu istniejącym

W scenariuszu nowym

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 24. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ – analiza podstawowa.

		I rok	II rok

Tab. 27. Prognozowane do datkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat – analiza wrażliwości

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC

3.10 Wyniki

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, w 2 kolejnych latach z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia,

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego (patrz rozdz.3.10.2). Pozostałe parametry testowano w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdz. 3.10.3).

3.10.1 Analiza podstawowa

Liczbę chorych rozpoczynających leczenie lenalidomidem w analizie podstawowej oszacowano na [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu istniejącym [redacted]

W scenariuszu nowym [redacted]

Tab. 31. Prognozowane do datkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat – analiza wrażliwości

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC

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.² 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 wprowadzenie finansowania lenalidomidu w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała wzrost kosztów refundacji, w związku z czym przedstawiono analizę racjonalizacyjną (patrz osobny dokument: ██████████ ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, marzec 2020).

5 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych 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 (75% zachorowań występuje po 60 roku życia⁵), 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. Ponadto, wśród chorych włączonych do badania klinicznego mediana wieku wyniosła ponad 70 lat.

Można zakładać, że realizacja nowego programu leczenia szpiczaka plazmocyтового 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.

6 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest finansowanie lenalidomidu wśród dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, 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. Ograniczenia narzucane programem lekowym (brak ciężkiej niewydolność nerek lub brak mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16)), mają na celu zaoferowanie leku chorym, którzy odniosą najwięcej korzyści z takiego leczenia - wykluczanie chorych dla których terapia nie oferuje większych korzyści niż dotychczasowe schematy leczenia. Jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

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. Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP).^B

Poprzez wprowadzenie finansowania lenalidomidu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów i wydłużenie przeżycia, wynikające ze zwiększonego dostępu do nowoczesnej i rekomendowanej przez autorów zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej opcji terapeutycznej oraz możliwości wyboru terapii, która będzie stanowić alternatywę dla aktualnie refundowanych i mniej skutecznych w populacji docelowej schematów VMP, VTD oraz MPT.

7 Dyskusja i ograniczenia

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania lenalidomidu wśród dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, 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).

W oszacowaniu docelowej populacji chorych określono wzrost zachorowalności na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90) w kolejnych latach rejestrowany w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie opinii 9 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Przy braku dostępnych innych wiarygodnych źródeł danych, przeprowadzone szerokie badanie opinii stanowi aktualnie najlepsze możliwe źródło danych o strukturze rynku i rzeczywistych potrzebach chorych.

Ze względu na ograniczenia danych, przyjęto założenie, że aktualny rynek leków stosowanych w I linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego jest w 100% pokrywany przez trzy schematy leczenia (VMP, VTD i MPT).

Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie liczby nowych pacjentów rozpoczynających leczenie oraz przeciętny czas 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 kosztów w horyzoncie 2 lat modelu użyteczności kosztów (patrz dokument: Analiza ekonomiczna⁶). Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Parametry dotyczące zużycia zasobów w leczeniu chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym określono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 7 polskich ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. 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.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych 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 wprowadzenie finansowania lenalidomidu w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

W analizie podstawowej

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

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

Największy wpływ na oszacowania miało

Pomimo naturalnej niepewności oszacowań, wyniki wszystkich wariantów są spójne i wskazują na dodatkowe obciążenia dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Ściśle określone warunki kwalifikacji pacjentów do programu lekowego ograniczą powszechną dostępność do leku, przy czym umożliwią leczenie chorych, którzy odniosą wymierne korzyści z zastosowanego leczenia. Zwiększony dostęp do terapii dla tych chorych oraz możliwość wyboru terapii spowodują wzrost poziomu satysfakcji pacjentów. Tym samym pozytywna decyzja refundacyjna 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 2 marca 2018 r.: „Zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

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 dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego w perspektywie 2 kolejnych lat.

W analizie podstawowej liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na [REDACTED] [REDACTED] chorych odpowiednio w I i II roku analizy. Przejmowanie rynku następuje sukcesywnie w kolejnych latach horyzontu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek, jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia [REDACTED] [REDACTED]

Przy braku innych wiarygodnych źródeł danych epidemiologicznych, proces oszacowania populacji docelowej, w który zaangażowanych było 9 ekspertów, daje podstawy do oszacowania realistycznej liczby chorych, którzy mogą odnieść największą korzyść z leczenia lenalidomidem.

Przewidywane dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej, wyższej skuteczności i lepszej tolerancji w porównaniu do aktualnego standardu wielolekowego leczenia (VMP/VTD/MPT), a 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 2 marca 2018 r.: *„Zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”*.

Prezentowane wyniki analizy przedstawiają konsekwencje finansowe leczenia ściśle określonej populacji chorych (łatwej do identyfikacji: ocena ryzyka cytogenetycznego, klirens kreatyniny), u których wnioskowana terapia może być uznana za priorytet w ramach ograniczonych środków budżetowych NFZ.

Lenalidomid jest lekiem fundamentalnym, o wieloletniej ugruntowanej pozycji w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w odległych liniach leczenia. W związku z nowym wnioskowanym wskazaniem, pozytywna decyzja refundacyjna będzie stanowić odpowiedź na niezaspokojenie potrzeby chorych na szpiczaka plazmocytowego na wcześniejszych etapach choroby.

9 Aneks

9.1 Treść ankiety – część dotycząca liczebności populacji

Leczenie dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu

SUBPOPULACJA CHORYCH Z MAŁYM I POŚREDNIM RYZYKIEM CYTOGENETYCZNYM BEZ CIĘŻKIEJ NIEWYDOLNOŚCI NEREK

BADANIE ANKIETOWE

Celem niniejszego badania ankietowego jest zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych na temat leczenia dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych oraz:

- mają standardowe ryzyko cytogenetyczne,
- bez ciężkiej niewydolności nerek (≥ 30 ml/min).

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

W tym celu prosimy o weryfikację poniższych danych – **modyfikację i/lub uzupełnienie** wartości. Dane do uzupełnienia (tj. te, dla których nie podano przykładowych wartości) zaznaczone zostały dwoma XX wyróżnionymi na kolor zielony.

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.

Ankieta składa się z 3 części:

1. Określenie częstości stosowania schematów w I linii leczenia szpiczaka mnogiego.

2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej.
3. Zmiana praktyki klinicznej (po wprowadzeniu schematu Rd).

Państwa dane osobowe i afiliacje zostaną przedstawione w raporcie wyłącznie informacyjnie, jako ekspertów konsultujących.

9.1.1 Określenie częstości stosowania schematów w II linii leczenia szpiczaka mnogiego

Prosimy o wskazanie aktualnej częstości stosowania wymienionych schematów leczenia w I linii leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych w Polsce oraz mają standardowe ryzyko cytogenetyczne, bez ciężkiej niewydolności nerek (≥ 30 ml/min).

Tab. 32. Aktualna praktyka kliniczna – struktura rynku.

AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA (brak dostępności Rd w I linii)	
VMP, %	XX%
MPT, %	XX%
VTD, %	XX%
Inne (np. CTD),%	XX%
ŁĄCZNIE	100%

Komentarze.....
.....

9.1.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

W Tab. 33 przedstawiono kolejne etapy oszacowania **POTENCJALNEJ** populacji dla lenalidomidu stosowanego w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym bez ciężkiej niewydolności nerek. Prosimy o weryfikację założeń. Odpowiedzi prosimy w pisywać w wyznaczone pola.

Tab. 33 Oszacowanie POTENCJALNEJ populacji dla lenalidomidu stosowanego w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych niekw alifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych szpiku ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym bez ciężkiej niewydolności nerek.

Parametr	Liczba/o dsetek	Źródło
Liczba nowych przypadków szpiczaka mnogiego (KRN)	ok. 1 600	KRN
Odsetek chorych niekw alifikujących się do jakiegokolwiek aktywnego leczenia (postać bezobjawowa)	XX%	XX
LICZBA chorych kw alifikujących się do jakiegokolwiek aktywnego leczenia (tj. po wykluczeniu postaci bezobjawowej)	XXXXXXXX	XX
Odsetek chorych niekw alifikujących się do przeszczepu	XX%	XX
LICZBA chorych niekw alifikujących się do przeszczepu	XXXXXXXX	XX
Odsetek chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (<u>kryterium wykluczenia</u>)	19%	FIRST
LICZBA chorych niekw alifikujących się do przeszczepu ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym (tj. po wykluczeniu chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym)	XXXXXXXX	XXXXXXXX
Odsetek chorych z <u>ciężką niewydolnością nerek</u> <30 ml/min (<u>kryterium wykluczenia</u>)	XX%	XXXXXXXX
LICZBA chorych niekw alifikujących się do przeszczepu ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym bez ciężkiej niewydolności nerek* (tj. po wykluczeniu chorych z ciężką niewydolnością nerek)	XXXXXXXXXX	XXXXXXXX

*liczba ta odpowiada potencjalnej populacji dla lenalidomidu stosowanego w I linii leczenia szpiczaka mnogiego.

Komentarze.....

* Benboubker L, et al. FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med. 2014 Sep 4;371(10):906-17.

9.1.3 Zmiana praktyki klinicznej

Prosimy o wskazanie częstości stosowania wymienionych schematów leczenia w przypadku dostępności lenalidomidu w I linii leczenia (zmiana praktyki klinicznej).

Tab. 34 dotyczy określenia odsetków chorych, którzy **REALNIE** otrzymają leczenie lenalidomidem w I i w II roku z wcześniej oszacowanej populacji potencjalnej.

Czy można **upraszczająco** przyjąć, że lenalidomid (Rd) będzie **proporcjonalnie przejmował** rynek dotychczas stosowanych leków? Jeśli nie prosimy o uzupełnienie tabeli Tab. 35.

Tab. 34 Struktura stosowanego aktywnego leczenia I linii u chorych ze szpiczakiem mnogim - przejmowanie **proporcjonalne**.

Odsetek chorych REALNIE leczonych LEN w I linii		
	I ROK	II ROK
Rd, %	XX	XX
Pozostałe schematy, %*	XX	XX
ŁĄCZNIE	100%**	100%**

*proporcjonalne przejmowanie.**100% oznacza potencjalną populację.

ALTERNATYWNIE: Prosimy o wypełnienie poniższej tabeli **tylko w przypadku** kiedy lenalidomid będzie przejmował zasadniczo większą część rynku dla danego schematu.

Tab. 35 Struktura stosowanego aktywnego leczenia I linii u chorych ze szpiczakiem mnogim – nowa struktura rynku w przypadku **nieproporcjonalnego** przejmowania rynku przez lenalidomid.

Odsetek chorych REALNIE leczonych LEN w I linii		
	I ROK	II ROK
Rd, %	XX	XX
VMP, %	XX	XX
MPT, %	XX	XX
VTD, %	XX	XX
Inne, %	XX	XX
ŁĄCZNIE	100%*	100%*

*100% oznacza potencjalną populację.

Komentarze.....

.....

Dziękujemy za udział w ankiecie

9.2 Koszty w kolejnych tygodniach analizy

Tab. 36. Koszty w kolejnych cyklach analizy uzyskane w modelu ekonomicznym w grupie lenalidomidu, VMP, VTD i MPT – analiza podstawowa.

Cykl	VMP	VTD	MPT	LEN	LEN-lek	VMP	VTD	MPT	LEN	LEN-lek
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Cykl	VMP	VTD	MFT	LEN	LEN-lek	VMP	VTD	MFT	LEN	LEN-lek
17		■	■	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
25	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
26	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

9.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ⁷

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, docelowej, wskazanej we wniosku, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	3.2.1 3.2.2 3.2.3	tak tak tak
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.2.4	tak
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym w skazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	3.7	tak; brak refundacji wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym w skazanym 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?	3.9, 3.10	tak - sc. istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym w skazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	3.9, 3.10	tak - sc. nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	3.9, 3.10	tak - różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 26?	3.2.4, 3.9.2, 3.10.2	tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań?	3.2, 3.5, 3.6.1	tak
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, w szczególności założeń	1, 3.6.5	tak

Spis tabel

Tab. 1. Przyjęte w analizie podstawowej liczby chorych leczonych poszczególnymi schematami.....	5
Tab. 2. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.....	12
.....	15
.....	16
Tab. 5. Oszacowania liczby chorych ze szpiczakiem mnogim (ICD-10: C90) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2017.....	19
Tab. 6. Liczba chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.....	21
Tab. 7. Liczba chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.....	21
Tab. 8. Liczba chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.....	22
Tab. 9. Liczby chorych z rozpoznaniem C.82 leczonych rytuksymabem w ramach programu lekowego w latach 2012-2017. ¹⁴	23
Tab. 10. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.....	24
Tab. 11. Liczba chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek (dane na podstawie opinii ekspertów).....	24
Tab. 12. Parametry analizy wrażliwości dla populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	25
Tab. 13. Roczna liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	25
Tab. 14. Liczba sprzedanych opakowań lenalidomidu w okresie kwiecień 2018 r. – marzec 2019 r.....	26
Tab. 15. Struktura stosowanych leków w I linii leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do przeszczepu bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek. (dane: opinie ekspertów, dane uśrednione).....	27
Tab. 16. Struktura leków stosowanych w I linii leczenia wśród chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do przeszczepu bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek; (dane: opinie ekspertów, dane uśrednione) - dane wykorzystane w analizie.....	27
Tab. 17. Liczba chorych leczonych lenalidomidem oraz schematami VMP, VTD i MPT w scenariuszu istniejącym.....	28
Tab. 18. Liczba chorych leczonych lenalidomidem oraz schematami VMP, VTD i MPT w scenariuszu nowym.....	29
Tab. 19. Populacja – podsumowanie oszacowań.....	30
Tab. 20. Podsumowanie parametrów kosztowych.....	34
.....	36
Tab. 22. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy wpływu na budżet (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	38
Tab. 23. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.....	40

Tab. 24. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ - analiza podstawowa.....	42
Tab. 25. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny.....	43
Tab. 26. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny.....	44
Tab. 27. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.....	45
Tab. 28. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ - analiza podstawowa.....	46
Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny.....	47
Tab. 30. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny.....	48
Tab. 31. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.....	49
Tab. 32. Aktualna praktyka kliniczna - struktura rynku.....	58
Tab. 33 Oszacowanie POTENCJALNEJ populacji dla lenalidomidu stosowanego w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych szpiku ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym bez ciężkiej niewydolności nerek.....	59
Tab. 34 Struktura stosowanego aktywnego leczenia II linii u chorych ze szpiczakiem mnogim - przejmowanie proporcjonalne.....	60
Tab. 35 Struktura stosowanego aktywnego leczenia II linii u chorych ze szpiczakiem mnogim - nowa struktura rynku w przypadku nieproporcjonalnego przejmowania runku przez lenalidomid.....	60
Tab. 36. Koszty w kolejnych cyklach analizy uzyskane w modelu ekonomicznym w grupie lenalidomidu, VMP, VTD i MPT - analiza podstawowa.....	62

Spis rycin

Ryc. 1. Liczba chorych ze szpiczakiem złośliwym (ICD-10: C90) w latach 1999-2017 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2018-2022..... 20



Piśmiennictwo

- ¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> [dostęp 18.03.2020 r.]
- ² Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- ³ ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza kliniczna. Warszawa, marzec 2020.
- ⁴ ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, marzec 2020.
- ⁵ Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/raporty/>
- ⁶ ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza ekonomiczna. Warszawa, marzec 2020.
- ⁷ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- ⁸ European Medicines Agency (EMA). Revlimid®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 18.03.2020 r.]
- ⁹ Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordinacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> [dostęp 20.03.2020 r.]
- ¹⁰ Panobiniostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (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 [dostęp 20.03.2020 r.]
- ¹¹ Agencja 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 delekcji 5q (D46) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/008/REK/RP_25_2015_revlimid.pdf [dostęp 20.03.2020 r.]
- ¹² Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 29 grudnia 2016 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AWA/204_AWA_OT_4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.29_BIP.pdf [dostęp 20.03.2020 r.]

¹³ Haematological Malignancy Research Network (HMRN), dane na stronie internetowej <https://www.hmrn.org/Statistics/disorders/27> [dostęp 20.03.2020 r.]

¹⁴ Wniosek o objęcie refundacją leku Gazyvaro (obinutuzumab) we wskazaniu: „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)” Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 31 sierpnia 2017 r.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/086/AWA/AWA_OT_4351_24_%20Gazyvaro.pdf [dostęp 20.03.2020 r.]

¹⁵ Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii,6478.html> [dostęp 20.03.2020 r.]

¹⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

¹⁷ Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, Essell J, Gaffar Y, Warr T, Neuwirth R, Zhu Y, Elliott J, Esseltine DL, Niculescu L, Reeves J. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 20;33(33):3921-9.

¹⁸ Liu X, Chen J, He YA, Meng X, Li K, He CK, Liu S. Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther.* 2016 Dec 22;10:121-128.

¹⁹ Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan CDF, Sosnoski M, Morais VD, Falcetta FS, Ribeiro MR, Salazar AP, Ribeiro RA. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Nov;143:102-116.