

**Lenalidomid (Revlimid®)
w skojarzeniu z bortezomibem
i deksametazonem w leczeniu
dorosłych chorych z nieleczonym
uprzednio szpiczakiem
plazmocytowym, którzy nie
kwalifikują się do przeszczepu**

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Warszawa, 2020

Lena i domid (Revimid®) w skojarzeniu z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym uprzednio szpiczakiem plazmacytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Autorzy

[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Celgene Sp. z o.o.

Zamawiający

[Redacted]

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 bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

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 II 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 bortezomibem i deksametazonem (Rvd) i prawdopodobnym przejęciem części rynku VMP, VTD i MPT.

Ze względu na aktualne stosowanie lenalidomidu w II i kolejnych liniach leczenia szpiczaka plazmocytozy (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 (Rvd, 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, oraz koszty przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych i koszty opieki końca życia.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z badania SWOG S0777 porównującego lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Rvd) z terapią lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. Wnioskowana populacja obejmuje chorych którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE), a zatem populację węższą niż populacja badania SWOG S0777.

Badanie dla analizowanego głównego komparatora uwzględnionego w modelu (badanie VISTA) obejmuje populację chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE). Pomimo dostępnych danych badania SWOG S0777 w zakresie skuteczności dla subpopulacji chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE) oraz subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu, analizę podstawową przeprowadzono dla populacji ITT badania SWOG S0777. Tym samym wyniki kliniczne mają zachowany losowy rozkład czynników zakłócających i dają możliwość jednoznacznego wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia lenalidomidem. W analizie wrażliwości uwzględniono subpopulację TNE z cenzorowaniem przeszczepu z badania SWOG S0777, z uwagi na lepsze dopasowania do populacji

uwzględnionej w badaniu dla komparatora. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono także subpopulację TNE.

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 plazmocytozy.

W scenariuszu nowym uwzględniono stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i 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 podstawowej liczby chorych leczonych poszczególnymi schematami.

Scenariusz	Interwencja	I rok	II rok
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████

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).

lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

[Redacted text block]

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

Wyniki

W analizie podstawowej liczebność docelowej populacji chorych oszacowano [Redacted]

[Redacted text block]

Dodatkowo dla wariantu podstawowego analizy przedstawiono wyniki analizy przy założeniu finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji 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, a więc w populacji węższej niż wnioskowana, oraz braku możliwości zmiany leczenia na schemat RVD w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla schematu RVD. [Redacted]

[Redacted text block]

Wnioski

Finansowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych 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 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 (MMP/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, 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 plazmocytozy w odległych liniach leczenia. W związku z nowym wnioskowanym wskazaniem, pozytywna decyzja refundacyjna będzie stanowić odpowiedź na niezaspokojenie potrzeby chorych na szpiczaka plazmocytozy na wcześniejszych etapach choroby.

Słowa kluczowe

lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, szpiczak plazmocytozy, analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	8
Spis treści	9
Skróty i akronimy	11
1 Cel analizy	12
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	13
3 Analiza wpływu na budżet	16
3.1 Źródła danych	16
3.2 Populacja	16
3.2.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	17
3.2.1.1 Szpiczak mnogi	17
3.2.1.2 Zespoły mielodysplastyczne	21
3.2.1.3 Chłoniak z komórek płaszczka	21
3.2.1.4 Chłoniak grudkowy	21
3.2.1.5 Podsumowanie	22
3.2.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku	22
3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	23
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	24
3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji	27
3.3 Perspektywa	28
3.4 Horyzont czasowy analizy	29
3.5 Scenariusze	29
3.6 Parametry	30
3.6.1 Dane kosztowe	32
3.6.2 Dyskontowanie	35
3.6.3 Współczynnik <i>compliance</i>	35
3.6.4 Analiza wrażliwości	36
3.6.5 Podsumowanie założeń i parametrów	38

3.7	Walidacja modelu	38
3.8	Oszacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ.....	39
3.9	Wyniki z RSS.....	40
3.9.1	Analiza podstawowa.....	40
3.9.2	Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego.....	42
3.9.3	Analiza wrażliwości.....	43
3.10	Wyniki bez RSS.....	45
3.10.1	Analiza podstawowa.....	45
3.10.2	Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego.....	47
3.10.3	Analiza wrażliwości.....	48
4	Wyniki przy założeniu finansowania schematu Rd.....	50
4.1	Populacja.....	50
4.2	Wyniki z RSS.....	51
4.3	Wyniki bez RSS.....	52
5	Analiza racjonalizacyjna	54
6	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	55
7	Aspekty etyczne i społeczne	56
8	Dyskusja i ograniczenia	57
9	Podsumowanie i wnioski	59
10	Aneks	61
10.1	Treść ankiety - część dotycząca liczebności populacji	61
10.1.1	Określenie częstości stosowania schematów w I linii leczenia szpiczaka mnogiego 62	
10.1.2	Oszacowanie liczebności populacji docelowej	62
10.1.3	Zmiana praktyki klinicznej	64
10.2	Koszty w kolejnych tygodniach analizy	65
10.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	76
	Spis tabel	78
	Spis rycin	80
	Piśmiennictwo.....	81

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
Ch PL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CZN	cena zbytu netto (cena producenta)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
LEN	lenalidomid
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
MPT	schemat leczenia oparty na melfalanie, prednizonie i talidomidzie
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PL	program lekowy
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RVD	lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
TNE	chorzy niekwalifikujący się do przeszczepu komórek macierzystych (ang. <i>transplant ineligible</i>)
TTF	czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
WDŚ	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 bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

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)	dość chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych
interwencja (I)	lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i 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
horizont 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)	<ul style="list-style-type: none">• 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 plazmocytozym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

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 w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (patrz. *Analiza kliniczna*²), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

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

Tab. 3. Wnioskowana cena preparatu Revlimid®.

Lena i domid (Revi mid*) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpikiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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.⁴

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 plazmocyto wym, pokrywając najważniejsze ośrodki leczenia szpiczaka plazmocyto wym 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 plazmocyto wym w Polsce (patrz *Analiza ekonomiczna*⁵).

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,⁶ analiza wpływu 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. 3.2.2);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.2.3);
- 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 mnogim:**
 - o lenalidomid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych;
 - o 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;
 - o 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:**
 - o 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:**
 - o lenalidomid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.
- **Chłoniak grudkowy:**
 - o 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).⁷

3.2.1.1 Szpiczak mnogim

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 1999-2016 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie.⁴

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

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

Lemli domid (Revi mid®) w skojarzeniu z bortezomi bem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony z drzewia

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	841
2000	863	882
2001	893	923
2002	969	964
2003	1006	1005
2004	1122	1046
2005	1205	1087
2006	1135	1128
2007	1120	1169
2008	1172	1210
2009	1132	1251
2010	1247	1292
2011	1306	1333
2012	1413	1374
2013	1504	1415
2014	1498	1456
2015	1541	1497
2016	1452	1538
2017	1600	1583
2018		1624
2019		1665
2020		1707
2021		1748
2022		1789

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



lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

Parametr	I rok	II rok
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem		

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

Liczebność dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany 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 rozpoznany 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 panobinostatenu.⁹

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).

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)".

[Redacted text block]

3.2.1.3 Chłoniak z komórek płaszczu

Sposób szacowania wielkości populacji z chłoniakiem z komórek płaszczu 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 płaszczu. Różnice w uzyskanych liczebnościach wynikają z aktualizacji danych.¹¹

Nie odnaleziono dokładnych danych o chorobowości chłoniaka z komórek płaszczu w Polsce. Przy oszacowaniu liczebności pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu, których można leczyć lenalidomidem wykorzystano współczynnik 10-letniej chorobowości chłoniaka z komórek płaszczu w Wielkiej Brytanii z rejestru HMRN (dane na lata 2007-2016).¹²

Współczynnik 10-letniej chorobowości chłoniaka z komórek płaszczu 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 płaszczu w Polsce wynosi ok. 1 422.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

(obinutuzumab) we wskazaniu: „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7).¹³

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 2012-2017.¹³

Parametr	2012	2013	2014	2015	2016	2017 (dane z dn. 16.08)
Liczba pacjentów	2 050	3 353	3 257	3 627	3 689	2 946

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

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.

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomi blem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Tab. 11. Liczba chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (dane na podstawie opinii ekspertów).

Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi 1 030 i 1 054 pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy (analiza podstawowa).

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 plazmocytoowego (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.).

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Tab. 13. Liczba sprzedanych opakowań lenalidomidu w okresie kwiecień 2018 r. - marzec 2019 r.

Opakowanie	Liczba sprzedanych opakowań
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 plazmocytowym którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

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.

[REDACTED]

[REDACTED] 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, 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.

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

*na podstawie opinii ekspertów.

!m.in. schemat Td, BP, CTD, VTd, Vd, badania kliniczne.

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. 15.

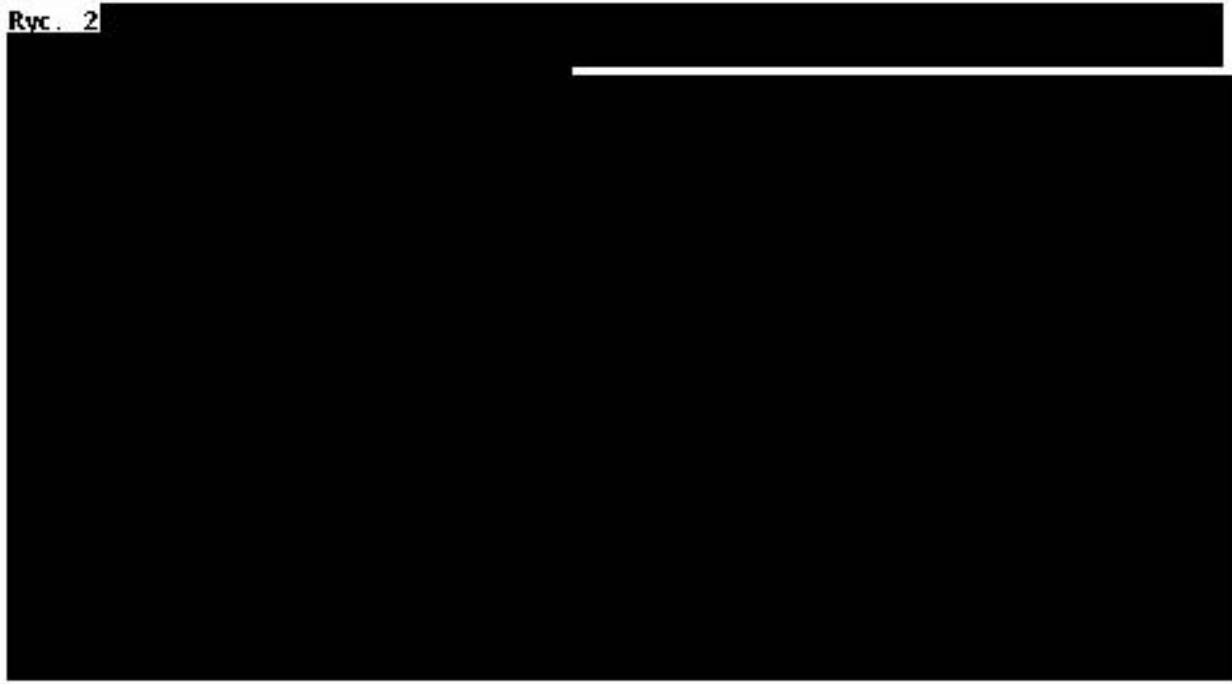
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

*na podstawie opinii ekspertów ;

!m.in. schemat Td, BP, CTD, VTd, Vd, badania kliniczne.

Lena i domid (Revi mid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym przewlekłym mięśniakiem szkieletowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system obrony z drożdżami

Ryc. 2



Lenei domid (Revi mid®) w skojarzeniu z bortezomi bem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Tab. 18. Populacja - podsumowanie oszacowań.

Populacja	I, II i III rok analizy	Rozdział
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana		
chorzy ze szpiczakiem mnogim	██████████ ██████████	3.2.1
chorzy z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych	██████████ ██████████	3.2.1
chorzy z chłoniakiem z komórek płaszczą	██████████ ██████████	3.2.1
chorzy z chłoniakiem grudkowym	██████████ ██████████	3.2.1
populacja docelowa, wskazana we wniosku		
do rośli chorzy z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	██████████ ██████████	3.2.2
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym w ramach programu lekowego	██████████	3.2.3
chorzy z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych w ramach programu lekowego	██████████	3.2.3
bezpłatnie poza programem lekowym (inne wskazania)	█	3.2.3
populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji		
do rośli chorzy z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych - z uwzględnieniem spodziewanego przejmowania rynku.	██████████ ██████████	3.2.4

* osoby o niepowtarzalnych numerach PESEL objęte programami lekowymi w 2019 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,⁶ 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.”⁵

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”⁵.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją.⁶

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



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 skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w I linii leczenia szpiczaka plazmocytozy w docelowej populacji chorych - chorzy leczeni schematami WMP, VTD lub MPT;
- scenariusza nowego, zakładającego finansowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w docelowej populacji chorych - chorzy leczeni lenalidomidem oraz schematami WMP, VTD lub MPT.

Przyjęto założenie stopniowego rozpoczynania leczenia przez chorych w ciągu roku.

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków (rozdz. 3.9 i 3.10) 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. 3.9 i 3.10) 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 (ang. *progression-free survival*), OS (ang. *overall survival*) i TTF (ang. *time to treatment failure*) i danych liczbowych pochodzących z badań klinicznych i metaanalizy sieciowej dla porównania pośredniego Rvd vs WMP.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z badania SWOG S0777⁶ porównującego lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Rvd) z terapią lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd)

w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. Wnioskowana populacja obejmuje chorych którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE), a zatem populację węższą niż populacja badania SWOG S0777.

Badanie dla analizowanego głównego komparatora uwzględnionego w modelu (badanie VISTA¹⁷) obejmuje populację chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE). Pomimo dostępnych danych badania SWOG S0777 w zakresie skuteczności dla subpopulacji chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE) oraz subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu, analizę podstawową przeprowadzono dla populacji ITT badania SWOG S0777. Tym samym wyniki kliniczne mają zachowany losowy rozkład czynników zakłócających i dają możliwość jednoznacznego wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia lenalidomidem. W analizie wrażliwości uwzględniono subpopulację TNE z cenzorowaniem przeszczepu z badania SWOG S0777, z uwagi na lepsze dopasowania do populacji uwzględnionej w badaniu dla komparatora. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono także subpopulację TNE.

W analizie klinicznej³ wykazano zbliżoną przewagę Rvd nad schematami VMP i MPT w zakresie zarówno przeżycia wolnego od progresji choroby (VMP: HR=0,48 [95%CI: 0,31; 0,77], $p<0,05$, MPT: HR=0,51 [95%CI: 0,39; 0,67], $p<0,05$), jak i przeżycia całkowitego (VMP: HR=0,49 [95%CI: 0,30; 0,82], $p<0,05$, MPT: HR=0,55 [95%CI: 0,41; 0,75], $p<0,05$). Z tego względu w przypadku porównania Rvd vs MPT przyjęto wyniki skuteczności dla MPT jak dla VMP, natomiast koszty - jak dla schematu MPT.

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 uwzględnienie wiarygodnych wyników dotyczących skuteczności Rvd vs VTD. Z uwagi na zbliżone wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównania VTD vs VMP w badaniu UPFRONT¹⁸ oraz wykazane w metaanalizie sieciowej Sekine 2019¹⁹ zbliżone wyniki dla porównań Rvd vs VMP i Rvd vs VTD dla tych punktów końcowych, można wnioskować o zbliżonej skuteczności schematów VMP i VTD. 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*⁵).

Z modelu ekonomicznego wykorzystano dane, które były niezdyskontowane.

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

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezłozytym uprzednio szpikiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Koszty kolejnych cykli terapii w scenariuszu istniejącym (stosowanie VMP, VTD lub MPT) i nowym (stosowanie Rvd, VMP, VTD lub MPT) uzyskane w modelu ekonomicznym przy założeniach analizy podstawowej przedstawiono w aneksie 10.2.

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

- „Rvd” kolumna „AL” i „AO” dla Rvd,
- „VMP” kolumna „AL” dla VMP/MPT/VTD.

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

Tab. 20. Koszty kolejnych lat terapii w grupie VMP, VTD i MPT (scenariusz istniejący) i Rvd (scenariusz nowy).

Scenariusz istniejący					
Scenariusz nowy					
Scenariusz istniejący					
Scenariusz nowy					

*analiza wrażliwości.

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.¹⁵

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:

- populacja,
- 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. 21. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy wpływu na budżet (wartości zmienionych parametrów i źródeł).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych
0	perspektywa	płatnika	zgodnie z wytycznymi AOTMiT	NFZ i pacjenta	założenie
1A	populacja	ITT	równy rozkład czynników prognostycznych	TNE	populacje bardziej zbliżone do wnioskowanego wskazania
1B				TNE z cenzorowaniem przeszczepu	
2	intensywność dawkowania	zgodnie z badaniem MM-020 dla Rvd	zgodnie z badaniem MM-020	100%	założenie konserwatywne
3A	koszty na podstawie opinii ekspertów	w zależności od kategorii	opinia ekspertów	-20%	założenie
3B				+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

TNE - chorzy niekwalifikujący się do przeszczepu komórek macierzystych (ang. *transplant ineligible*); 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 Warszawie*;
- odsetki pacjentów na kolejnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie opinii 9 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy;
- 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 w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem pacjenci będą leczeni tym schematem w ramach programu lekowego (scenariusz nowy), a nowy rynek leków będzie się składał ze schematów RVd, 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;
- przyjęto, że w ciągu roku (12 miesięcy) jest 52 cykli (po 7 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, monitorowania choroby w stanie przed progresją i po progresji choroby, leczenia zdarzeń niepożądanych, przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych i opieki końca życia;
- koszt zakupu preparatu Revlimid® oraz instrument dzielenia ryzyka przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy.

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).

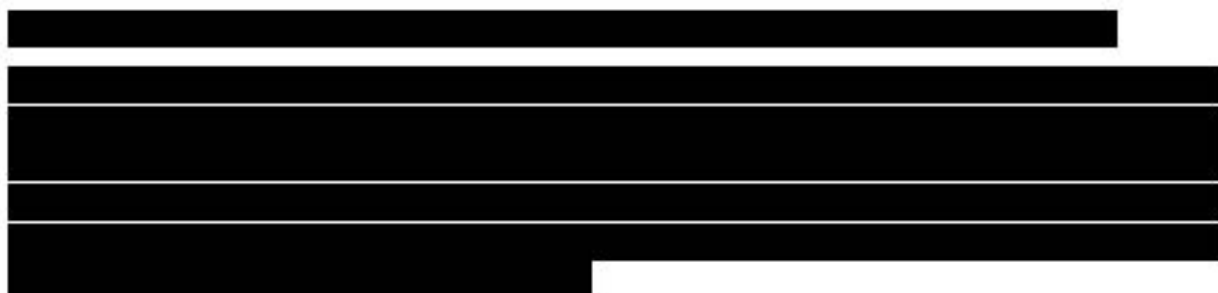
3.7 Walidacja modelu

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.⁶



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

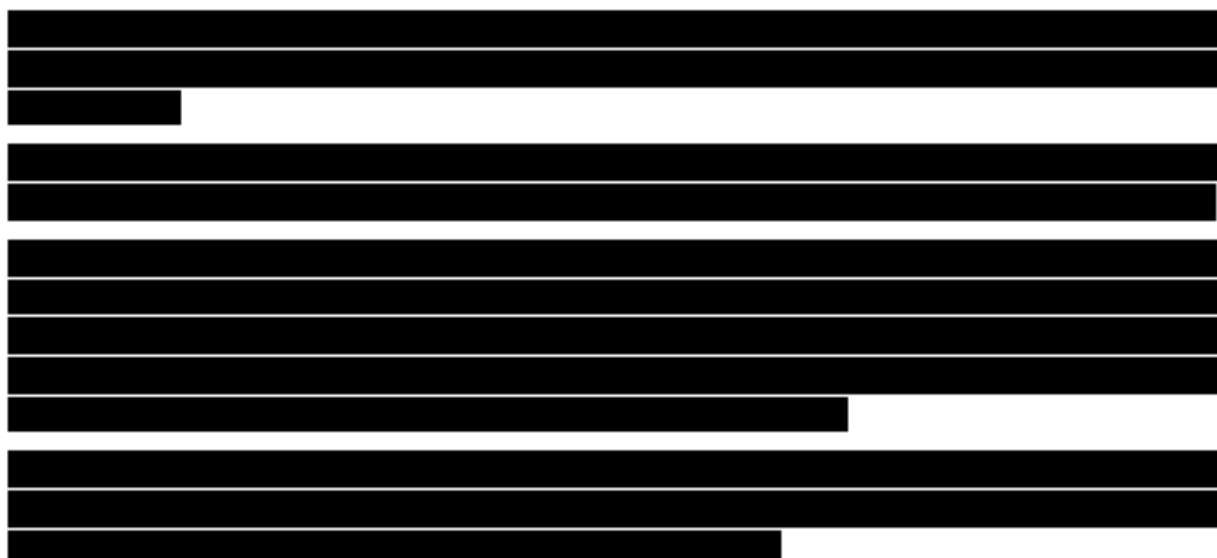
Preparat	Liczba chorych	Koszty, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.9 Wyniki z RSS

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, 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, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Niepełne 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

The table content is completely redacted with black bars, making the data unreadable.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Lera i domid (Revi mid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym uprzednio szpiczakiem plazmacytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Tab. 23.

3.9.2 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

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

Lenalidomid (Revi mid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorek z niezakrzepniczym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

3.9.3 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.6.4. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi, a wyniki są bardzo spójne z tymi otrzymanymi w analizie podstawowej.

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

Lena i domid (Revimid®) w skojarzeniu z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytozy (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

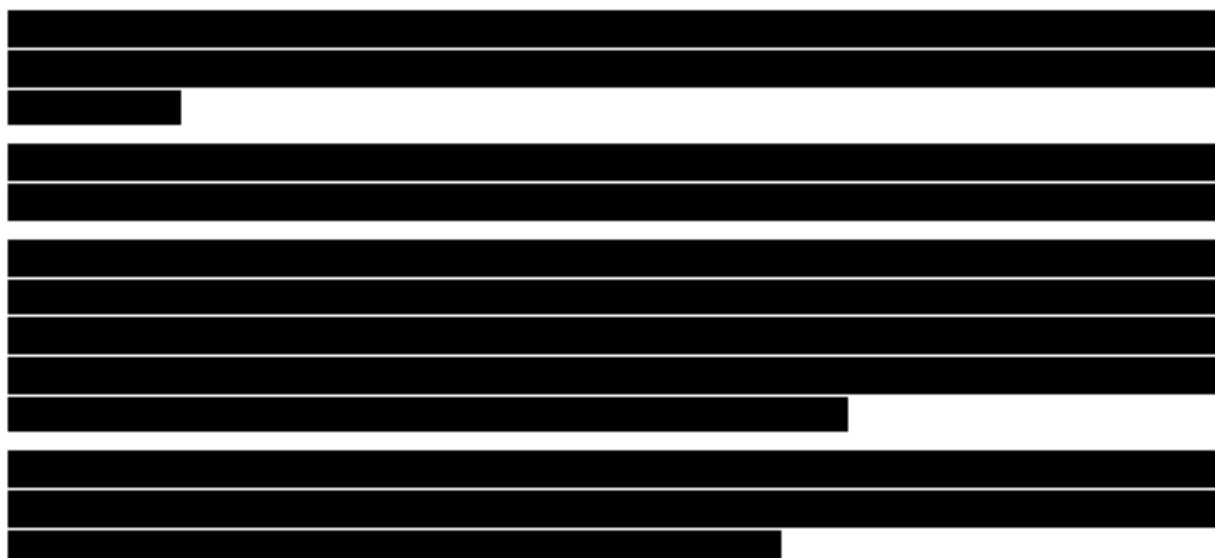
Tab. 26. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.

3.10 Wyniki bez RSS

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, 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, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

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).

3.10.1 Analiza podstawowa

The table content is completely redacted with black bars, obscuring all data and text within the table structure.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytozy (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Tab. 27. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ - analiza podstawowa.

3.10.2 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

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

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezłozytym uprzednio szpikiem plazmocytozy (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

3.10.3 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.6.4. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi, a wyniki są bardzo spójne z tymi otrzymanymi w analizie podstawowej.

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

Lena i domid (Revimid®) w skojarzeniu z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Tab. 30. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.

4 Wyniki przy założeniu finansowania schematu Rd

W lutym 2020 r. został złożony wniosek o objęcie refundacją lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji 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, a więc w populacji węższej niż wnioskowana. W poniższym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu podstawowego przy założeniu wprowadzenia od 2021 r. finansowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

4.1 Populacja

Przyjęto, że w przypadku refundacji schematu Rd oraz pozytywnej decyzji refundacyjnej dla schematu Rvd, chorzy leczeni dotychczas schematem Rd będą kontynuować leczenie bez możliwości zmiany leczenia na schemat Rvd. W związku z tym w analizie uwzględniono jedynie chorych niekwalifikujących się do programu lekowego dla schematu Rvd. Oszacowanie populacji chorych kwalifikujących się do programu lekowego dla schematu Rvd i jednocześnie niekwalifikujących się do schematu Rd przedstawiono w poniższej tabeli.

Dane dotyczące odsetek chorych z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16) oraz odsetek chorych z ciężką niewydolnością nerek (<30 ml/min) przyjęto zgodnie z założeniami analizy wpływu na budżet dla schematu Rd.

Tab. 31. [Redacted]

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

lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

*liczebność wnioskowanej populacji chorych dla schematu RVD (analiza podstawowa; patrz rozdz. 3.2.2); **na podstawie analizy wpływu na budżet dla schematu Rd.

Udział poszczególnych terapii w ramach scenariusza istniejącego i scenariusza nowego przyjęto na podstawie opinii ekspertów (patrz rozdz. 3.2.4).

4.2 Wyniki z RSS

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, w 2 kolejnych latach w przypadku finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem, z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia, dla wariantu podstawowego analizy z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.3 Wyniki bez RSS

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, w 2 kolejnych latach w przypadku finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem, z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia, dla wariantu podstawowego analizy bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmacytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

6 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem 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 w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

Nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia⁴), 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, w badaniu klinicznym dla lenalidomidu 43% chorych miało więcej niż 75 lat.

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

7 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest finansowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem 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 skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu. Ograniczenia narzucane programem lekowym, mają na celu zaoferowanie leku chorym, którzy odniosą największą korzyść 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 w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem 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).⁷

Poprzez wprowadzenie finansowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem 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.

8 Dyskusja i ograniczenia

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem 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), z uwzględnieniem lub bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

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 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 ekonomiczna*⁵). Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Parametry dotyczące zużycia zasobów w leczeniu chorych ze szpiczakiem plazmocytowym 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 skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Lena i domid (Revimid®) w skojarzeniu z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym uprzednio szpikiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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”.

9 Podsumowanie i wnioski

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem 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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo dla wariantu podstawowego analizy przedstawiono wyniki analizy przy założeniu finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji 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, a więc w populacji węższej niż wnioskowana, oraz braku możliwości zmiany leczenia na schemat RVD w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla schematu RVD.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach programu lekowego 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 obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczymi myelomami szpikowymi (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej, wyższej skuteczności i lepszej tolerancji w porównaniu do aktualnego standardu leczenia, rekomendowanej przez autorów wytycznych i zaleceń klinicznych. Tym samym utworzenie nowego programu lekowego dla lenalidomidu będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 marca 2018 r.: „Zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

10 Aneks

10.1 Treść ankiety - część dotycząca liczebności populacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytozy (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpikiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system obrony zdrowia

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

* 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.

Lemli domid (Revi mid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmacytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.2 Koszty w kolejnych tygodniach analizy

Tydzień	Leczenie standardowe					Leczenie badane				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30										
31										
32										
33										
34										
35										
36										
37										
38										
39										
40										
41										
42										
43										
44										
45										
46										
47										
48										
49										
50										
51										
52										
53										
54										
55										
56										
57										
58										
59										
60										
61										
62										
63										
64										
65										
66										
67										
68										
69										
70										
71										
72										
73										
74										
75										
76										
77										
78										
79										
80										
81										
82										
83										
84										
85										
86										
87										
88										
89										
90										
91										
92										
93										
94										
95										
96										
97										
98										
99										
100										

Lezi I domid (Revlimid®) wskazażerzenu z bortezomibi i delsa metazonem w lezeniu do roslyahahoryahz nie leazonym u przednio szpiaci kiem plaz moaytowym (ICD10 C90.0), kt3rzy nie kwalifikuja si3 do przeszczepu - analiza wplywu na system ochrony zdrowia

Kod choroby	Wzrost					Ci3żar				
	< 180 cm	180 - 189 cm	190 - 199 cm	200 - 209 cm	> 210 cm	< 70 kg	70 - 79 kg	80 - 89 kg	90 - 99 kg	> 100 kg

Lena i domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu doślych ahoryahz nie leczonym u przednio szpiazkiem plazmocytowym (KD10 C 90.0), ktory nie kwalifikujaj sie do przeszczepu - analiza wplywu na system ochronny zdrowia

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibi i deksametazonem w leceniu do rośliny akoryahz nie leczonym przednio szpica kiem plazmocytowym (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Lena i domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w lewazniu do roslynahoryazh nie lezonym u przednio szpiaka kiem plaz mo cytowym (KD10 C 50.0), ktorzy nie kwalifikuja sie do przeszczepu - analiza wplywu na system obrony zdrowia

Lensa domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu doślych ahoryahz nie leczonym u przednio szpiaz kiem plaz mo cytowym (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikuja się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Lp	Leczenie					Kontrola					
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											

Lp	Leczenie					Kontrola					
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											

Lerafidomid (Revlimid®) wskazuje rzeń z bortezomibi i deltametazonem w lezeniu do roslých ahoryahz nie lezoným u przedio sz pi azia kiem plaz moaytowým (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikuja się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Lerafidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu doślych ahoryahz nie leczonym u przednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikuj się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Lersidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leceniu do rólątahoryahz nie leczonym u przednio szpiczakiem plazmocytowym (KD10 C 90.0), którzy nie kwalifikuja się do przeszczepu - analiza wpływu na system obrony zdrowia

10.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ⁶

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmujące wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.2.1	tak
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.2.2	tak
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.2.3	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 wskazanym 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 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?	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 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?	3.9, 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 prognozą, o której 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

Lerafamid (Reviramid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2, 3.6.5	tak
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.4	tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.2, 3.5, 3.9, 3.10	tak
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	-	nie dotyczy
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	2, 3.9	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	2, 3.10	tak
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	nie dotyczy
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	tak
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	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
Tab. 3. Wnioskowana cena preparatu Revlimid®.....	13
Tab. 4. Wysokość refundacji preparatu Revlimid® - wariant z RSS.....	15
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.	18
Tab. 6. Liczba chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.	20
Tab. 7. Liczba chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.....	20
Tab. 8. Liczba chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.	20
Tab. 9. Liczby chorych z rozpoznaniem C.82 leczonych rytuksymabem w ramach programu lekowego w latach 2012-2017. ¹³	22
Tab. 10. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.	22
Tab. 11. Liczba chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (dane na podstawie opinii ekspertów).	23
Tab. 12. Roczna liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.	23
Tab. 13. Liczba sprzedanych opakowań lenalidomidu w okresie kwiecień 2018 r. - marzec 2019 r.	24
Tab. 14. Struktura stosowanych leków w I linii leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do przeszczepu (dane: opinie ekspertów, dane uśrednione).	25
Tab. 15. Struktura leków stosowanych w II linii leczenia wśród chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do przeszczepu (dane: opinie ekspertów, dane uśrednione) - dane wykorzystane w analizie.	25
Tab. 16. Liczba chorych leczonych Rvd oraz schematami VMP, VTD i MPT w scenariuszu istniejącym.	26
Tab. 17. Liczba chorych leczonych Rvd oraz schematami VMP, VTD i MPT w scenariuszu nowym.....	27
Tab. 18. Populacja - podsumowanie oszacowań.	28
Tab. 19. Podsumowanie parametrów kosztowych.	32
Tab. 20. Koszty kolejnych lat terapii w grupie VMP, VTD i MPT (scenariusz istniejący) i Rvd (scenariusz nowy).	35
Tab. 21. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy wpływu na budżet (wartości zmienionych parametrów i źródła).	37
Tab. 22. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	39
Tab. 23. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ - analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.	41
Tab. 24. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS - scenariusz minimalny.	42

Tab. 25. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS - scenariusz maksymalny.	43
Tab. 26. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.	44
Tab. 27. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ - analiza podstawowa.	46
Tab. 28. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny.	47
Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny.	48
Tab. 30. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.	49
Tab. 31. Liczba chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu i nie kwalifikują się do programu lekowego dla schematu Rd.	50
Tab. 32. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ przy założeniu finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem - analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.	51
Tab. 33. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ przy założeniu finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem - analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.	53
Tab. 34. Aktualna praktyka kliniczna - struktura rynku.	62
Tab. 35 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.	63
Tab. 36 Struktura stosowanego aktywnego leczenia I linii u chorych ze szpiczakiem mnogim - przejmowanie proporcjonalne.	64
Tab. 37 Struktura stosowanego aktywnego leczenia I linii u chorych ze szpiczakiem mnogim - nowa struktura rynku w przypadku nieproporcjonalnego przejmowania rynku przez lenalidomid.	64
Tab. 38. Koszty w kolejnych cyklach analizy uzyskane w modelu ekonomicznym w grupie Rvd, VMP, VTD i MPT - analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.	65
Tab. 39. Koszty w kolejnych cyklach analizy uzyskane w modelu ekonomicznym w grupie Rvd, VMP, VTD i MPT - analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.	70

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.	19
Ryc. 2. Struktura leków stosowanych w I linii leczenia wśród chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do przeszczepu (dane: opinie ekspertów, dane uśrednione) - dane wykorzystane w analizie.	26

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-o-raz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> [dostęp 15.05.2020 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 skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Analiza kliniczna. Warszawa, 2020.

⁴ Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp 27.05.2020 r.]

⁵ ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2020.

⁶ 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.

⁷ 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.]

⁸ Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html>

⁹ Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotnego szpiczaka plazmocytozy (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 27.05.2020 r.]

¹⁰ 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 delecji 5q (D46) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/008/REK/RP_25_2015_revlimid.pdf [dostęp 27.05.2020 r.]

¹¹ HealthQuest. Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka. Analiza weryfikacyjna. Warszawa 2015. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AWA/204_AWA_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.29_BIP.pdf [dostęp 27.05.2020 r.]

¹² Haematological Malignancy Research Network (HMARN), dane na stronie internetowej <https://www.hmm.org/Statistics/disorders/27> [dostęp 27.05.2020 r.]

¹³ 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/zdeczenia_mz/2017/086/AWA/AWA_OT_4351_24_%20Gazyvaro.pdf [dostęp 20.03.2020 r.]

¹⁴ Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-6-2020iii_6527.html [dostęp 27.05.2020 r.]

¹⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

¹⁶ Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Sexton R, Orlowski RZ, Barlogie B, Dispenzieri A. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):519-527.

¹⁷ San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; MStA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906-17.

¹⁸ 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.

¹⁹ Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan CDF, Sosnoski M, Morais VO, 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.

²⁰ Krajowy Rejestr Nowotworów. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90) <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych-c90/> [dostęp 27.05.2020 r.]