

**Pomalidomid (Imnovid®)
w skojarzeniu z bortezomibem
i deksametazonem w leczeniu chorych
z nawrotowym lub opornym
szpiczakiem plazmocytowym wcześniej
leczonych lenalidomidem**

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2021

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

Celgene Sp. z o.o.
ul. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
tel.: (22) 260 6400

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	10
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	12
3 Metodyka	14
3.1 Populacja	14
3.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	14
3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku	15
3.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	20
3.1.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	20
3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji	23
3.2 Perspektywa	24
3.3 Horyzont czasowy	24
3.4 Scenariusze porównywane	25
3.5 Długość terapii	26
3.6 Dawkowanie i droga podania leków	27
3.7 Analizowane koszty	31
3.7.1 Koszty leków	32
3.7.1.1 Pomalidomid	32
3.7.1.2 Daratumumab	33
3.7.1.3 Pozostałe substancje czynne	33
3.7.2 Koszty podania leków	35
3.8 Podsumowanie założeń i parametrów	37
3.9 Dyskontowanie	39
3.10 Analiza wrażliwości	39
3.11 Walidacja modelu	39
4 Wyniki analizy	41
4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	41
4.2 Analiza z RSA	42
4.2.1 Wariant podstawowy	42
4.2.2 Wariant minimalny	45
4.2.3 Wariant maksymalny	48
4.2.4 Analiza wrażliwości	51
4.3 Analiza bez RSA	52
4.3.1 Wariant podstawowy	52

4.3.2	Wariant minimalny	55
4.3.3	Wariant maksymalny	58
4.3.4	Analiza wrażliwości	61
5	Analiza racjonalizacyjna	63
6	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	64
7	Aspekty etyczne i społeczne	65
8	Ograniczenia i dyskusja	66
9	Podsumowanie i wnioski końcowe	71
10	Aneks	75
10.1	Badanie ankietowe	75
	Oszacowanie liczebności populacji docelowej	77
10.2	Koszty jednostkowe preparatów zawierających substancje czynne podawane w analizowanych schematach leczenia	79
10.3	Wyniki analizy wrażliwości	81
10.3.1	Analiza z RSA	81
10.3.2	Analiza bez RSA	84
10.4	Aspekty etyczne	87
10.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	89
11	Spis rysunków	91
12	Spis tabel	92
13	Piśmiennictwo	94

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
B / BEN	bendamustyna
BBD	bendamustyna /bortezomib/deksametazon
BC	wariant podstawowy (ang. <i>base case</i>)
BOR	bortezomib
BP	bendamustyna/prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DARA	daratumumab
DEX	deksametazon
DWd	daratumumab/bortezomib/deksametazon
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
LEN	lenalidomid
MAX	wariant maksymalny
MIN	wariant minimalny
MM	szpiczak plazmocytozy (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MZ	Minister Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	program lekowy
POM	pomalidomid
RSA	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing agreement</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
VCD	bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
VTD	bortezomib, talidomid, deksametazon

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania pomalidomidu (Imnovid®, Celgene Sp. z o.o.) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, i u których w trakcie trwania leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Przygotowana analiza daje podstawy do oceny obciążeń budżetowych dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku w ramach dedykowanego programu lekowego.

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie badania ankietowego (patrz rozdz. 10.1, 3.1.2) przeprowadzonego w lutym 2021 r. wśród 4 ekspertów w dziedzinie hematologii, w podziale na trzy subpopulacje: chorych w liniach 3-4 po leczeniu lenalidomidem, bez bortezomibu, chorych w liniach 3-4 po leczeniu lenalidomidem i bortezomibem oraz chorych w 2 linii po leczeniu lenalidomidem. Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny (na podstawie wyników badania ankietowego).

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

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego oraz scenariusza nowego. Zarówno w scenariuszu nowym, jak i istniejącym chorzy będą stosować różne terapie w zależności od linii leczenia i wcześniejszego leczenia zgodnie z wynikami badania ankietowego (patrz rozdz. 3.1.4). W scenariuszu istniejącym chorzy w liniach 3-4 po leczeniu bortezomibem i lenalidomidem będą stosować daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd), pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) oraz inne schematy oparte na bendamustynie (bendamustynę w monoterapii [B], w skojarzeniu z prednizonem [BP] lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem [BBD]), cyklofosfamidzie (bortezomib, cyklofosfamid i deksametazon [VCD]) i talidomidzie (bortezomib, talidomid i deksametazon [VTD]), a w scenariuszu nowym także Pvd. Chorzy w 2 linii po leczeniu lenalidomidem, leczeni w scenariuszu nowym Pvd, w scenariuszu istniejącym będą stosować schematy oparte na bendamustynie, cyklofosfamidzie i talidomidzie (jak wyżej).

Długość terapii (opisanych powyżej) przyjęto na podstawie badania OPTIMISM (zarówno dla Pvd jak i dla Dvd ze względu na przyjęte założenie o porównywalnej skuteczności obu

schematów), badania MM-003 (Pd), wg zaleceń IHiT (VCD, VTD jak VCD), wytycznych PGSz 2021 (BBD, a bendamustyna w monoterapii i BP jak dla schematu bortezomib, talidomid, prednizon).

Dawkowanie substancji czynnych podawanych w ramach analizowanych schematów leczenia przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Pwł; ChPL POM), programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10 C90.0)” stanowiącego załącznik do Obwieszczenia MZ (Dwł, Pd), zaleceń Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHiT; VCD, BOR i DEX z VTD jak w VCD) oraz wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2021; talidomid w VTD, bendamustyna, BP i BBD).

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem tylko bezpośrednich kosztów medycznych - kosztów nabycia i podania substancji czynnych.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy cena hurtowa brutto preparatu Innovid® [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Koszty preparatów Innovid® 21 kaps. przyjęto w oparciu o dane Wnioskodawcy (cena z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka). Koszty daratumumabu przyjęto w oparciu o ceny efektywne z przetargu publicznego (Przetarg), a koszty bortezomibu i bendamustyny w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikaty DGL). Koszty deksametazonu i prednizonu oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ (Komunikaty DGL sprzedaż) i z obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ; przyjęto koszt niższy z tych dwóch źródeł w przypadku każdego preparatu a następnie ważono go udziałem w sprzedaży wg danych NFZ). Koszty cyklofosfamidu przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ w oparciu o cenę preparatu doustnego z katalogu chemioterapii. Koszty talidomidu przyjęto na podstawie Zarządzenie nr 28/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Koszty podania w ramach programu lekowego przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 29/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczy pomalidomidu i daratumumabu); koszty podania w ramach chemioterapii przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 28/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (dotyczy bortezomibu, talidomidu, cyklofosfamidu i bendamustyny). W przypadku preparatów doustnych z katalogu A1 (deksametazon i prednizon) koszty podania pominięto (założono, że jest przepisywany przez lekarza POZ).

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Wyniki dla analizy z RSA

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Dla wariantu **podstawowego (najbardziej prawdopodobnego)** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania pomalidomidu w schemacie PwD w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą w I i II roku analizy odpowiednio:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Dla wariantu **minimalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania pomalidomidu w schemacie PwD w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą w I i II roku analizy odpowiednio:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Dla wariantu **maksymalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania pomalidomidu w schemacie PwD w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą w I i II roku analizy odpowiednio:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Poza zmianą liczebności chorych (warianty minimalny i maksymalny oraz wrażliwości) największy wpływ na wyniki miało przyjęcie długości leczenia PwD i DvD wg mediany czasu

leczenia dla Pvd (8,8 mies.). Przyjęcie perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta miało pomijalny wpływ na wyniki analizy.

Wnioski

Finansowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, i u których w trakcie leczenia nie nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przedstawionego wariantu analizy. Wprowadzenie finansowania Pvd nie wymaga jednak utworzenia nowego programu limitowego i nowej grupy limitowej. Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do trójlekowej terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej.

Nawroty szpiczaka plazmocytoowego i oporność na chemioterapię (brak odpowiedzi lub odpowiedź krótsza niż 60 dni) występują podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych nowych leków i schematów chemioterapii (PTOK/PUO 2019), a nowotwór ten pozostaje nadal chorobą nieuleczalną (PGSz 2021). Optymalne planowanie leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu i jakości życia chorych. Wybór odpowiedniej strategii leczenia jest znacznie trudniejszy niż w okresie rozpoznania i ulega dalszej komplikacji wraz z kolejnymi nawrotami ze względu na narastającą oporność nowotworu oraz pogarszający się stan pacjenta (Jamroziak 2011).

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują na większą skuteczności stosowania terapii trójlekowych (w tym również Pvd) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (PTOK/PUO 2019, ASCO 2019). Zgodnie z wytycznymi ESMO z 2020 roku dotyczącymi leczenia szpiczaka plazmocytoowego w dobie pandemii COVID-19 preferowane są leki stosowane doustnie (m.in. **pomalidomid**; ESMO COVID-19 2020).

Stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytoowego zostało uwzględnione w najnowszych wytycznych polskich i zagranicznych (PGSz 2021, PTOK/PUO 2019, EHA-ESMO 2021, NCI 2021, NOCN 2021, IMWG 2021, MSAG 2019; patrz Analiza problemu decyzyjnego:

Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi PGSz z 2021 roku w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego wśród preferowanych schematów jest schemat **Pvd** (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon), zarejestrowany na podstawie badania Optimism. W badaniu porównującym terapię Pvd z terapią Vd u chorych leczonych wcześniej lenalidomidem mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11,2 miesiąca dla grupy badanej w porównaniu do 7,1 dla grupy kontrolnej (HR=0,61). Należy zaznaczyć, że ponad 70% chorych biorących udział w tym badaniu było opornych na lenalidomid, stąd **rekomendacja dla tej terapii w tej właśnie populacji chorych jest bardzo silna** (PGSz 2021).

EHA-ESMO wskazuje, że **pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest terapią z najlepszymi wynikami w zakresie PFS, zatwierdzoną jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów opornych na lenalidomid** (EHA-ESMO 2021).



Dla zapewnienia dostępu chorym do nowoczesnej chemioterapii wnioskowane jest finansowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano co najmniej jedną do trzech schematów leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, w ramach programu lekowego (poprzez rozszerzenie istniejącego programu).

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania pomalidomidu (Imnovid®, Celgene) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PvD) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Przygotowana analiza daje podstawy do przeprowadzenia analizy weryfikacyjnej w kontekście wydania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie finansowania leku w ramach schematu PvD poprzez rozszerzenie programu Lekowego (PL) „leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”, w którym obecnie pomalidomid (POM) refundowany jest w ramach schematu Pd, tj. w skojarzeniu z deksametazonem (DEX) w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid (LEN) i bortezomib (BOR), i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Dodatkowo analizowano potencjalne implikacje organizacyjne dla systemu ochrony zdrowia oraz aspekty etyczne i społeczne związane z uzyskaniem przez pomalidomid w schemacie PvD finansowania ze środków publicznych.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

W związku z powyższym za komparator główny dla PvD wybrano daratumumab (DARA) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DvD), a za komparatory dodatkowe - Pd i schematy oparte na bendamustynie (BEN). Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w osobnym dokumencie (patrz *Analiza Problemu Decyzyjnego*).

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego, w którym brak jest refundacji POM w schemacie PvD w szpiczaku plazmocytozym oraz scenariusza nowego zakładającego refundację POM w schemacie PvD w ramach programu lekowego.

Dokładną strukturę scenariusza istniejącego i nowego (tj. stosowane schematy terapeutyczne i ich udziały) określono na podstawie badania ankietowego (patrz rozdz. 3.4 i 10.1).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy (wiek 18 lat i powyżej) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu
Intervencja (I)	pomalidomid (Imnovid®, Celgene) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd)
Komparator główny (C ₁)	<ul style="list-style-type: none"> daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd),
Komparatory dodatkowe (C ₂)	<ul style="list-style-type: none"> pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd), schematy oparte na bendamustynie
Horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją w 3 linii: Dvd, Pd, VCD, B, BP, BBD, w 2 linii: VTD, VCD, B, BP, BBD w ramach scenariusza istniejącego i w 3 linii: Pvd, Dvd, Pd, VCD, B, BP, BBD, w 2 linii: Pvd w ramach scenariusza nowego oraz dodatkowe obciążenia budżetowe lub oszczędności budżetowe dla scenariusza nowego w porównaniu ze scenariuszem istniejącym wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych aspekty etyczne i społeczne

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Pomalidomid jest obecnie refundowany w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby, **w ramach grupy limitowej 1182.0**, Pomalidomid, w programie lekowym B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)” (Obwieszczenie MZ), w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie lub włączenie analizowanego leku do którejś z istniejących grup limitowych nie będzie konieczne.

Wnioskowane jest **rozszerzenie wskazań dla pomalidomidu w ramach istniejącego programu lekowego** o wskazanie do stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

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

W związku z powyższym, pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Innovid® – wariant bez RSA (dane Wnioskodawcy).

Parametr	Wartość	Komentarz
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie **umowy podziału ryzyka** (ang. *risk sharing agreement*, RSA). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 3. Wysokość refundacji preparatu Innovid® - z uwzględnieniem RSA (dane Wnioskodawcy).

Parametr	Wartość	Komentarz
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3 Metodyka

3.1 Populacja

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (Rozporządzenie MZ 2021), analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- 1) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.1.1),
- 2) docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.1.2),
- 3) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.1.3)

oraz szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (patrz rozdz. 3.1.4).

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid (ChPL POM), tj. może być stosowany w liniach 2+.

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but no data is visible.

Oszacowaną wielkość populacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 4. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Linia leczenia	Liczebność populacji, n	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Populacja docelowa wskazana we wniosku (wraz ze strukturą stosowanych leków) została określona na podstawie badania ankietowego (patrz rozdz. 10.1) przeprowadzonego w lutym 2021 r. wśród 4 ekspertów w dziedzinie hematologii (afiliacje zebrano w osobnym dokumencie).

Aktualny schemat leczenia zgodnie z programem lekowym oraz nowy schemat leczenia po wprowadzeniu Pvd

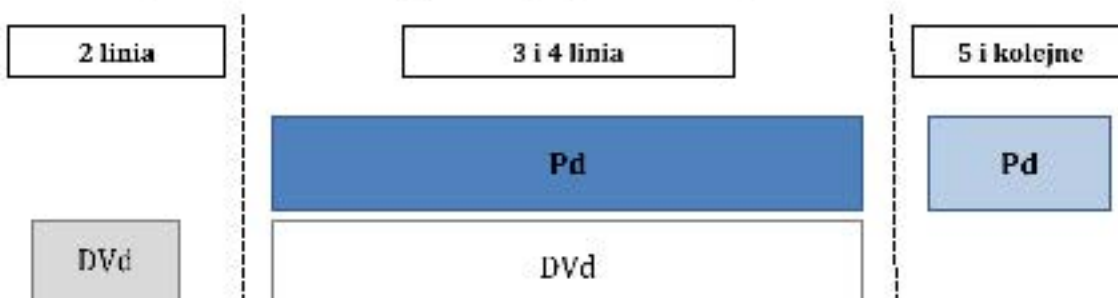
Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu B. (Leki dostępne w ramach programu lekowego) w rozpoznaniu C90.0 są następujące substancje czynne:

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd),
- pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd),
- daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd),
- karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd).

Mając na uwadze zapisy programu lekowego dla KRd: „pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i **przeszczepieniem komórek krwiotwórczych**”, stosowanie schematu KRd nie będzie dotyczyło chorych kwalifikujących się do leczenia Pd ani kwalifikujących się do leczenia Dvd. Populacji chorych kwalifikująca się do leczenia KRd jest zatem rozłączna z populacją Pd/Dvd stąd została ona pominięta w niniejszej analizie.

Schematyczny rysunek potencjalnych populacji chorych kwalifikujących się do leczenia Pd albo DVd w oparciu o zapisy obowiązującego programu lekowego przedstawiono poniżej.

Ryc. 1. Aktualny schemat leczenia zgodnie z programem lekowym*.



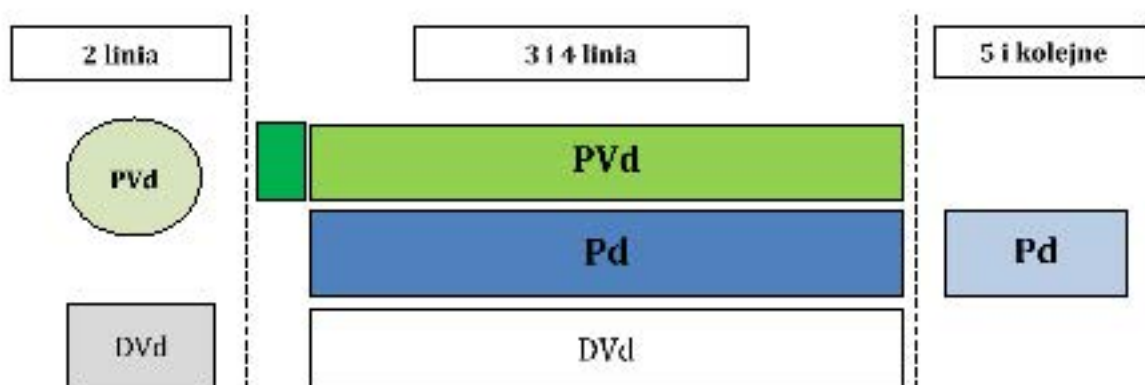
	Pd (w 3 i 4 linii); tj. po leczeniu bortezomibem i lenalidomidem
	Pd (w 5 i kolejnych liniach); tj. po leczeniu bortezomibem i lenalidomidem
	DVd (w 3 i 4 linii); tj. po leczeniu bortezomibem i lenalidomidem
	DVd (w 2 linii); tj. po leczeniu bortezomibem

* pominięto schemat KRd (opis w tekście powyżej).

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego dla PVd, schemat ten może być wykorzystany u chorych, u których stosowano uprzednio **co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający LEN (założono brak refundacji LEN w pierwszej linii zgodnie ze stanem aktualnym)**.

Nowy schemat leczenia zgodnie z programem lekowym po wprowadzeniu do programu PVd przedstawiono poniżej.

Ryc. 2. Nowy schemat leczenia zgodnie z programem lekowym po wprowadzeniu do programu PVd*



	PVd (w 2 linii); tj. po leczeniu LEN (stosowanie LEN poza refundacją)
	PVd (w 3 i 4 linii); tj. po leczeniu LEN i BOR
	PVd (w 3 i 4 linii); tj. po leczeniu LEN i bez BOR
	Pd (w 3 i 4 linii); tj. po leczeniu LEN i BOR
	Pd (w 5 i kolejnych liniach); tj. po leczeniu BOR i LEN
	DVd (w 3 i 4 linii); tj. po leczeniu LEN i BOR
	DVd (w 2 linii); tj. po leczeniu BOR

* pominięto schemat KRd (opis w tekście powyżej).

Liczebność populacji dla PVd w 3 i 4 linii

PVd w 3 i 4 linii po leczeniu LEN i bez BOR

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

Tab. 5. Liczebność populacji dla PVd w 3 i 4 linii po leczeniu LEN i bez BOR.

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

PVd w 3 i 4 linii po leczeniu LEN i BOR

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

[Redacted]

[Redacted]

Należy pamiętać, że dostępne są jednak inne opcje lecznicze dla tej populacji chorych refundowane w ramach programu lekowego, tj. m.in. Dvd i Pd, w związku z czym populacja, w której wnioskowana technologia będzie rzeczywiście stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, będzie mniejsza – patrz rozdz. 3.1.4.

Tab. 6. Liczebność populacji dla PVd w 3 i 4 linii po leczeniu LEN i BOR.

Populacja	Liczebność w I roku	Liczebność w II roku	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Liczebność populacji dla PVd w 2 linii

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tab. 7. Liczebnoř chorych ze szpiczakiem plazmocytozym w 2 linii, tj. po leczeniu LEN (stosowanie LEN poza refundacj).

Populacja	Liczebnoř w I roku	Liczebnoř w II roku	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Podsumowanie

Wielkoř docelowej populacji chorych dla Pvd w analizowanym wskazaniu oszacowano na (patrz tabela poniŹej):

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Tab. 8. Szacowanie wielkoř populacji docelowej.

Parametr	Wartoř	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy Pvd nie jest obecnie stosowany w Polsce.

Tab. 9. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Parametr	Wartość	Źródło

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

Wielkość docelowej populacji chorych dla Pvd w analizowanym wskazaniu oszacowano na (patrz rozdz. 3.1.2):

Wartości te stanowią potencjał maksymalny dla Pvd, przy założeniu braku innych opcji terapeutycznych.

Zgodnie z raportem NFZ w 2016 r. w systemie płatnika publicznego w Polsce odnotowano blisko 2,6 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytozy (osób, w przypadku których od 2008 r. nie odnotowano udzielenia świadczeń z powodu szpiczaka plazmocytozy, a dla których w latach 2016-2018 odnotowano co najmniej dwa takie świadczenia). Spośród ok. 2,6 tys. rozpoznanych w 2016 r. pacjentów ze szpiczakiem, 388 pacjentów miało w latach 2016-2018 sprawozdane co najmniej jedno świadczenie w ramach programu lekowego dedykowanego szpiczakowi (NFZ Raport 2019). Z uwagi na fakt, iż w latach 2016-2018 (okres objęty analizą NFZ) nie był w Polsce refundowany daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd), niemożliwe jest określenie udziału poszczególnych schematów w terapii szpiczaka plazmocytozy na potrzeby niniejszej analizy.

W celu oszacowania wielkości populacji, która rzeczywiście byłaby leczona Pvd po wprowadzeniu go do programu lekowego, wykorzystano dane na temat struktury populacji przedstawione poniżej.

Struktura populacji w 3 i 4 linii

[Redacted table content]

Tab. 10. Struktura stosowanego aktywnego leczenia 3 i 4 linii po leczeniu LBN i BOR u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (badanie ankietowe).*

AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA (bez PwD; dostępne DvD i Pd w PL)			SPODZIEWANA PRAKTYKA KLINICZNA (dostępność PwD, DvD i Pd w PL)		
Schemat leczenia	ROK	II ROK	Schemat leczenia	I ROK	II ROK
Odstętek chorych leczonych poszczególnymi schematami (wg wyników badania ankietowego)**					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted section]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Struktura populacji w 2 linii (tj. po leczeniu LEN - stosowanie LEN poza refundacją)



Tab. 11 Struktura stosowanego aktywnego leczenia 2 linii po leczeniu LEN u chorych ze szpiczakiem plazmocyto- wym.

Podsumowanie



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 12. Szacowanie wielkość populacji docelowej.

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 13. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla pomalidomidu w schemacie Pvd.*

Populacja	Liczebność, n	Rozdział
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	[REDACTED]	3.1.1

Populacja	Liczebnořć, n	Rozdział
populacja docelowa wskazana we wniosku	[REDACTED]	3.1.2
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]	3.1.3
populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji	[REDACTED]	3.1.4

MAX - wariant maksymalny; MN - wariant minimalny; * BC (MN-MAX)/SA.

3.2 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” (Wytyczne AOTMiT). W związku z tym, że większość z analizowanych leków finansowana jest w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest różni się nieznacznie od perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta. Różne koszty z perspektywy NFZ i pacjenta generuje jedynie koszt zakupu deksametazonu i prednizonu, jednakże koszt ten jest znikomy w porównaniu z pozostałymi kosztami uwzględnionymi w analizie. W związku z powyższym analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta rozpatrywana jest jedynie w ramach analizy wrażliwości.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika: koszty zakupu leków oraz koszty podania leków.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - - większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia; KRN). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniu OPTIMISMM wyniosła 67 lat w grupie Pvd (OPTIMISMM).

3.3 Horyzont czasowy

Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla leków, dla których wydawana jest pierwsza decyzja administracyjna o objęciu refundacją, wynosi 2 lata (Ustawa z dnia 12 maja 2011 r.

o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Art. 11. ust. 3 pkt. 3; Ustawa refundacyjna 2011), w związku z czym wszystkie dalsze oszacowania populacyjne i kosztowe przedstawiono w horyzoncie pierwszych pełnych lat od daty rozpoczęcia finansowania wnioskowanej interwencji.

Ze względu na zaawansowaną postać choroby oraz założenie ułatwionego dostępu do leku w ramach finansowania terapii w ramach programu lekowego, krótki (2-letni) horyzont czasowy będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku zmiany sposobu finansowania leku ze środków publicznych.

Horyzont czasowy przyjęty w niniejszej analizie jest zgodny z minimalnymi wymaganiami MZ oraz Wytycznymi AOTM (Rozporządzenie MZ 2021, AOTMiT 2016).

3.4 Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, zakładającego brak finansowania Pvd w ramach programu lekowego w populacji docelowej (brak kosztów dla NFZ lub pacjenta);
- scenariusza nowego - finansowanie pomalidomidu w schemacie Pvd w ramach nowego programu lekowego.

Przyjęto założenie stopniowego rozpoczynania leczenia przez chorych w ciągu roku.

Scenariusz istniejący

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

W analizowanym wskazaniu tj. w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, można wyróżnić trzy subpopulacje: chorzy leczeni w 2 linii po leczeniu lenalidomidem, chorzy leczeni w 3 i 4 linii po lenalidomidzie i bortezomibie oraz chorzy w 3 i 4 linii po lenalidomidzie, bez bortezomibu (patrz Ryc. 1).

[REDAKOWANE]. Chorzy w 2 linii po lenalidomidzie, w scenariuszu istniejącym, będą leczeni (w rozpatrywanym horyzoncie czasowym) za pomocą następujących opcji terapeutycznych: schemat VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), schemat VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), bendamustyna w monoterapii, bendamustyna w skojarzeniu z prednizonem (BP) lub bendamustyna w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BBD). Natomiast pacjenci w 3 lub 4 linii po leczeniu lenalidomidem i bortezomibem będą leczeni daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd) i pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) oraz schematami VTD, VD, B, BP i BBD. Opisane terapie składają się zatem na scenariusz istniejący niniejszej analizy. Konkretnie udziały rozpatrywanych opcji terapeutycznych według badania ankietowego i założeń przedstawiono w rozdz. 3.1.4.

Scenariusz nowy

Scenariusz nowy przedstawia 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.

W scenariuszu nowym przyjęto wprowadzenie finansowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanej populacji chorych. W związku, z tym chorzy w liniach 3-4 po lenalidomidzie i bortezomibie, w scenariuszu nowym, będą leczeni za pomocą Pvd, Dvd i Pd oraz VTD, VD, B, BP i BBD, a u chorych w 2 linii po lenalidomidzie będzie stosowany tylko schemat Pvd (ponieważ populacja docelowa w 2 linii została określona w badaniu ankietowym już jako liczba chorych, którzy realnie będą leczeni Pvd po wcześniejszym leczeniu lenalidomidem).

Konkretne udziały rozpatrywanych opcji terapeutycznych według badania ankietowego i założeń przedstawiono w rozdz. 3.1.4.

3.5 Długość terapii

W Analizie wpływu na budżet przyjęto następujące założenia dotyczące czasu trwania rozpatrywanych terapii:

- długość terapii dla schematu Pvd przyjęto w oparciu o badanie OPTIMISMM (Richardson 2019), a długość terapii Dvd przyjęto równą długości terapii Pvd, w związku z tym, że w ramach Analizy klinicznej nie wykazano przewagi jednej terapii nad drugą i przyjęto założenie o podobnej skuteczności Pvd i Dvd;
- u chorych leczonych w liniach 3-4 przyjęto długość terapii na 11,2 miesiąca (mediana PFS dla Pvd w całkowitej populacji badania OPTIMISMM, tj. dla linii 2-4 - brak wyników dla linii 3-4);
- u chorych w 2 linii - 20,7 miesiąca (mediana PFS dla Pvd w 2 linii po lenalidomidzie);
- w analizie wrażliwości (SA) przyjęto długość terapii Pvd i Dvd na 8,8 miesiąca (czas leczenia Pvd w całkowitej populacji badania OPTIMISMM) w obu analizowanych subpopulacjach, ze względu na przyjęte założenie o podobnej skuteczności obu terapii (jak w punkcie 1)
- długość terapii dla schematu Pd przyjęto na 4 miesiące w oparciu o badanie MM-003 (San Miguel 2015);
- długość terapii dla schematu VCD przyjęto na 8 cykli wg danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT);
- ze względu na brak informacji dotyczących zalecanego czasu trwania terapii VTD w szpiczaku opornym lub nawrotowym, dla tego schematu przyjęto długość terapii taką jak dla VCD;
- ze względu na brak informacji dotyczących długości stosowania bendamustyny w monoterapii i w skojarzeniu z prednizonem (BP), przyjęto długość terapii na 10

cykli 28-dniowych na podstawie długości terapii dla schematu BTP (bendamustyna, talidomid, prednizon) wg zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. (PGSz 2021);

- długość terapii BBD (4 cykle) również przyjęto wg zaleceń PGSz (PGSz 2021).

Długości terapii przyjęte w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 14. Długości terapii rozpatrywanych w Analizie wpływu na budżet.

Terapia	Długość terapii	Źródło/Komentarz
PVd i DVd w liniach 3-4	11,2 miesiąca (341 dni)	badanie OPTIMISMM (Richardson 2019)
PVd i DVd w 2 linii	20,7 miesiąca (631)	badanie OPTIMISMM (Richardson 2019)
Pd	4 miesiące (122 dni)	badanie MM-003 (San Miguel 2013)
VCD	8 cykli (5,5 miesiąca; 168 dni)	wg danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT)
VTD	8 cykli (5,5 miesiąca; 168 dni)	przyjęto taką samą długość jak dla VCD
Bendamustyna w monoterapii	10 cykli (9,2 miesiąca; 280 dni)	wg zaleceń PGSz (PGSz 2021), jak dla BTP
BP	10 cykli (9,2 miesiąca; 280 dni)	wg zaleceń PGSz (PGSz 2021), jak dla BTP
BBP	4 cykle (3,7 miesiąca; 112 dni)	wg zaleceń PGSz (PGSz 2021)

W obliczeniach przyjęto, że przeciętny rok trwa 365 dni.

3.6 Dawkowanie i droga podania leków

Dawkowanie PVd zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dostępną na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA; ChPL POM) w cyklach trwających 3 tygodnie (21 dni):

- zalecana dawka pomalidomidu wynosi 4 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez pierwsze 14 dni cyklu, tj. dni 1-14;
- zalecana dawka bortezomibu to $1,3 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała, podawana dożylnie lub podskórnie:
 - o w pierwszym i czwartym dniu pierwszego i drugiego tygodnia cyklu w cyklach 1-8, tj. dni 1, 4, 8 i 11,
 - o w pierwszym dniu pierwszego i drugiego tygodnia cyklu w cyklu 9 i kolejnych, tj. dni 1 i 8;
- zalecana dawka deksametazonu to 20 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie:
 - o w pierwszym, drugim, czwartym i piątym dniu pierwszego i drugiego tygodnia cyklu w cyklach 1-8, tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12;
 - o w pierwszym i drugim dniu pierwszego i drugiego tygodnia cyklu w cyklu 9 i kolejnych, tj. dni 1, 2, 8 i 9.

Dawkowanie DVd zgodnie z programem lekowym B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)” stanowiącym załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) w cyklach trwających odpowiednio 3 tygodnie (cykle 1-8) i 4 tygodnie (cykle 9+):

- zalecana dawka daratumumabu to 16 mg/kg masy ciata, podawana we wlewie dozynym raz na tydzien w cyklach 1-3, raz na 3 tygodnie w cyklach 4-8 oraz raz na 4 tygodnie w cyklu 9 i kolejnych;
- zalecana dawka bortezomibu to 1,3 mg/m² powierzchni ciata, podawana dozynnie lub podskornie w pierwszym i czwartym dniu pierwszego i drugiego tygodnia cyklu w cyklach 1-8, tj. dni 1, 4, 8 i 11;
- zalecana dawka deksametazonu to 20 mg raz na dobe, przyjmowana doustnie w pierwszym, drugim, czwartym i piątym dniu pierwszego i drugiego tygodnia cyklu w cyklach 1-8, tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12.

Dawkowanie Pd na podstawie programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)” stanowiącym załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) w cyklach trwających 4 tygodnie:

- zalecana dawka pomalidomidu wynosi 4 mg raz na dobe, przyjmowana doustnie w kazdym dniu cyklu, tj. dni 1-21;
- zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg raz na dobe, przyjmowana doustnie pierwszego dnia kazdego tygodnia cyklu, tj. dni 1, 8, 15 i 22.

Dawkowanie VCD w cyklach trwających 3 tygodnie przyjęto na podstawie zaleceń Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) ze wzgledu na przedstawione dawkowanie u chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym:

- zalecana dawka bortezomibu wynosi 1,3 mg/m² raz na dobe, podawana dozynnie lub podskornie w pierwszym i czwartym dniu pierwszego i drugiego tygodnia cyklu, tj. dni 1, 4, 8 i 11;
- zalecana dawka cyklofosfamidu wynosi 500 mg raz na dobe, przyjmowana doustnie w pierwszym dniu w pierwszych trzech tygodniach cyklu, tj. dni 1, 8 i 15;
- zalecana dawka deksametazonu to 20 mg raz na dobe, przyjmowana doustnie w pierwszym, drugim, czwartym i piątym dniu pierwszego i drugiego tygodnia cyklu, tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12.

Dawkowanie leków w schemacie VTD odnaleziono w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2021) jednak tylko we wskazaniu innym niz wnioskowane - w leczeniu indukujacym a nie w RRMM. Dlatego, dawkowanie bortezomibu i deksametazonu w schemacie VTD przyjęto takie samo jak w schemacie VCD w cyklach trwających 3 tygodnie. Natomiast dawkowanie talidomidu przyjęto takie samo jak w schematach trójlekowych zalecanych przez Polską Grupę Szpiczakową (PGSz 2021) w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, tj. 100 mg raz na dobe, przyjmowane doustnie kazdego dnia cyklu.

Dawkowanie bendamustyny w monoterapii ze wzgledu na brak innych danych w leczeniu szpiczaka nawrotowego lub opornego przyjęto takie samo jak dawkowanie bendamustyny w schemacie BTP (bendamustyna, talidomid, prednizon) zalecanym przez PGSz (PGSz 2021) w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, tj. 70 mg/m² podawane dozynnie w pierwszym i drugim dniu kazdego 28-dniowego cyklu.

Dawkowanie leków w schemacie BP w cyklach 28-dniowych, ze wzgledu na brak innych danych w leczeniu szpiczaka nawrotowego lub opornego przyjęto zgodnie z dawkowaniem przedstawionym dla schematu BTP w wytycznych PGSz (PGSz 2021):

- zalecana dawka bendamustyny wynosi 70 mg/m², podawana dożylnie w pierwszym i drugim dniu każdego cyklu;
- zalecana dawka prednizonu wynosi 100 mg, przyjmowana doustnie pierwszego dnia każdego tygodnia cyklu, tj. dni 1, 8, 15 i 22.

Dawkowanie BBD zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2021) u chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozowym:

- zalecana dawka bendamustyny wynosi 70 mg/m², podawana dożylnie w pierwszym i drugim dniu pierwszego i drugiego tygodnia cyklu, tj. dni 1 i 8;
- zalecana dawka bortezomibu wynosi 1,3 mg/m² raz na dobę, podawana dożylnie lub podskórną w pierwszym i czwartym dniu pierwszego i drugiego tygodnia cyklu, tj. dni 1, 4, 8 i 11;
- zalecana dawka deksametazonu wynosi 20 mg, przyjmowana doustnie w pierwszych czterech dniach pierwszego i drugiego tygodnia cyklu, tj. dni 1-4 i 8-11.

W poniższej tabeli przedstawiono dawki i drogi podania leków przyjmowanych w analizowanych terapiach.

W obliczeniach przyjęto, że:

- przeciętna masa ciała (m.c.) człowieka wynosi 73,8 kg (AE Imnovid, AWA Imnovid),
- przeciętna powierzchnia ciała (p.c.) człowieka wynosi 1,71 m² (AE Darzalex, AWA Darzalex).

Tab. 15. Dawki i drogi podania leków przyjmowanych w analizowanych terapiach.

Lek	Dawka	Droga podania	Źródło
pomalidomid	4 mg	doustnie	ChPL POM
daratumumab	16 mg/kg (tj. 1 180,8 mg*)	wlew dożylny	Program lekowy B. 54 (Obwieszczenie MZ)
bortezomib	1,3 mg /m ² (tj. 2 22 mg**)	infuzja dożylna lub podanie podskórną	ChPL POM, program lekowy B.54 (Obwieszczenie MZ), PGSz 2021
deksametazon	20 mg	Doustnie	ChPL POM oraz program lekowy B. 54 (Obwieszczenie MZ)
deksametazon (Pd)	40 mg	Doustnie	Program lekowy B. 54 (Obwieszczenie MZ)
talidomid	100 mg	Doustnie	PGSz 2021
cyklofosfamid	500 mg	Doustnie	IHiT
bendamustyna	70 mg/m ² (tj. 119,7 mg**)	infuzja dożylna	PGSz 2021
prednizon	100 mg	Doustnie	PGSz 2021

* dla masy ciała równej 73,8 (AE Imnovid, AWA Imnovid) ** dla powierzchni ciała równej 1,71 m² (AE Darzalex, AWA Darzalex)

W ponizszych tabelach przedstawiono schematy dawkowania lekow w analizowanych terapiach.

Tab. 16. Schematy dawkowania PwD i DvD.

PwD (ChPL POM)		DvD (program lekowy B.54*)	
cykle 1-8 (po 3 tyg.)		cykle 1-3 (po 3. tyg.)	
pomalidomid	codziennie przez pierwsze 14 dni cyklu (tj. dni 1-14)	daratumumab	1x/tydz.
bortezomib	1. i 4. dzien 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 4, 8, 11)	bortezomib	1. i 4. dzien 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 4, 8, 11)
deksametazon	1., 2., 4. i 5. dzien 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12)	deksametazon	1., 2., 4. i 5. dzien 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12)
		cykle 4-8 (po 3. tyg.)	
		daratumumab	1x/3 tyg.
		bortezomib	1. i 4. dzien 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 4, 8 i 11)
		deksametazon	1., 2., 4. i 5. dzien 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12)
cykle 9+ (po 3 tyg.)		cykle 9+ (po 4 tyg.)	
pomalidomid	codziennie przez pierwsze 14 dni cyklu (tj. dni 1-14)	daratumumab	1x/4 tyg.
bortezomib	1. dzien w 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 8)	bortezomib	BRAK
deksametazon	1. i 2. dzien 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 2, 8 i 9)	deksametazon	BRAK

*B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD 10 C90.0)” - załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ); BRAK - bortezomib i deksametazon w schemacie DvD podawany jest tylko przez 8 cykli.

Tab. 17. Schematy dawkowania Pd, VTD, VCD, bendamustyny (monoterapia), BP i BBD.

Schemat/lek	Dawkowanie
Pd: cykle 1+ (po 4 tyg.)*	
pomalidomid	codziennie w kazdym cyklu (tj. dni 1-21)
deksametazon	1. dzien kazdego tygodnia cyklu (tj. dni 1, 8, 15 i 22)
VTD: cykle 1+ (po 3 tyg.)*	
bortezomib	1. i 4. dzien 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 4, 8 i 11)
talidomid	codziennie w kazdym cyklu (tj. dni 1-21)
deksametazon	1., 2., 4. i 5. dzien 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12)
VCD: cykle 1+ (po 3 tyg.)*	
bortezomib	1. i 4. dzien 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 4, 8 i 11)
cyklofosfamid	1. dzien w 1., 2. i 3. tyg. cyklu (tj. dni 1, 8 i 15)
deksametazon	1., 2., 4. i 5. dzien 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12)
Bendamustyna w monoterapii: cykle 1+ (po 4 tyg.)*	
bendamustyna	1. i 2. dzien cyklu. (tj. dni 1 i 2)

Schemat/lek	Dawkowanie
BP: cykle 1+ (po 4 tyg.)*	
bendamustyna	1. i 2. dzień cyklu. (tj. dni 1 i 2)
prednizon	1. dzień każdego tygodnia cyklu (tj. dni 1, 8, 15 i 22)
EBD: cykle 1+ (po 4 tyg.)*	
bendamustyna	1. dzień w 1. i 2. tyg. (tj. dni 1 i 8)
bortezomib	1. i 4. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 4, 8 i 11)
prednizon	od 1. do 4. dnia w 1. i 2. tyg. (tj. dni 1-4 i 8-11)

*Pd wg programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)” (Obwieszczenie MZ); VCD wg IHiT (leczenie nawrotowej/ progresującej postaci choroby); VTD jak VCD wg IHiT (talidomid stosowanie ciągłe wg PGŚz 2021 jak w schematach trójlekowych w leczeniu chorych opornych/nawrotowych), EBD wg PGŚz 2021 (schematy leczenia chorych opornych /nawrotowych), B i BP jak BTP wg PGŚz 2021 (schematy leczenia chorych opornych /nawrotowych).

3.7 Analizowane koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich, obejmujących koszty związane z terapią, w tym koszty leków i koszty podania leków.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych wykorzystano dane dotyczące długości terapii (rozdz. 3.5), dawkowania (rozdz. 3.6) oraz koszty jednostkowe leków i podania. Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono poniżej.

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy (co miesiąc w ciągu 12 pierwszych miesięcy leczenia - dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy).

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych (patrz: ██████████ ██████████ Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.) wskazujących na większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania jednej z technologii, uznano, że koszty leczenia działań niepożądanych nie stanowią kosztów różnicujących pomiędzy terapiami, zatem mogą zostać pominięte w przedmiotowej analizie.

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.

Wszystkie koszty są podawane w PLN i są aktualne na marzec 2021 r. i uwzględniają obowiązujące od 1 marca 2021 r. obwieszczenie Ministra Zdrowia określające warunki refundacji leków w Polsce (Obwieszczenie MZ) oraz dane sprzedażowe NFZ za styczeń-grudzień 2021 r. (Komunikaty DGL, Komunikaty DGL sprzedaż).

W obliczeniach przyjęto, że przeciętny rok trwa 365 dni.

3.7.1 Koszty lek6w

W poniższych rozdziałach przedstawiono koszty jednostkowe wszystkich lek6w podawanych w ramach analizowanych schemat6w leczenia.

3.7.1.1 Pomalidomid

Schemat Pvd

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy cena hurtowa brutto preparatu Innovid®

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Liczba przyjętych dawek leku zależy od liczby podań danego leku w zależności od przyjętej długości terapii (horyzontu czasowego analizy).

Tab. 18. Koszt pomalidomidu w schemacie Pvd (Imnovid®, 14 kaps.) w zależności od wariantu analizy (dane Wnioskodawcy).

Wariant analizy	Cena hurtowa brutto, PLN/opak	Cena 1 dawki leku, PLN/dawka
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Schemat Pd

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ cena hurtowa brutto i wysokość limitu finansowania dla preparat6w Innovid®

[REDACTED], – patrz tabela poniżej.

Liczba przyjętych dawek leku zależy od liczby podań danego leku w zależności od przyjętej długości terapii (horyzontu czasowego analizy).

Tab. 19. Koszt pomalidomidu w schemacie Pd (Imrovid®, 21 kaps. ; dane Wnioskodawcy).

Cena hurtowa brutto, PLN/opak.	Cena 1 dawki leku, PLN/dawka
██████████	██████████

3.7.1.2 Daratumumab

Koszt daratumumabu przyjęto z przetargu publicznego ze względu na brak danych sprzedażowych Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) dla daratumumabu pozwalających na oszacowanie rzeczywistego kosztu leku (tj. przyjęto cenę hurtową brutto daratumumabu niższą o 36% w porównaniu do Obwieszczenia MZ). Koszty daratumumabu przedstawiono w poniższej tabeli.

W związku z refundacją leku w ramach programu lekowego i brakiem dopłaty pacjenta koszt nabycia DARA jest taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Tab. 20. Koszt preparatu Darzalex® (daratumumab) (Przetarg).

Za wartość opakowania	Cena hurtowa brutto*, PLN/opak.
koncentrat do sporządzania roztworów, 20 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	5 100,00
koncentrat do sporządzania roztworów, 20 mg/ml (1 fiol. 5 ml)	1 275,00

*koszt pokrywa NFZ (brak kosztu pacjenta).

Bez względu na zawartość opakowania preparatu Darzalex® cena hurtowa brutto za 1 mg daratumumabu wynosi 12,75 PLN, a cena hurtowa brutto za jedną dawkę daratumumabu wynosi 15 055,20 PLN (patrz tabela poniżej).

Tab. 21. Koszt preparatu Darzalex® (daratumumab) cd.

Za wartość opakowania	Cena hurtowa brutto, PLN/opak.	Dawka w opakowaniu, mg	Cena hurtowa brutto, PLN/mg	Cena hurtowa brutto, PLN/dawka*
koncentrat do sporządzania roztworów, 20 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	5 100,00	400	12,75	15 055,20
koncentrat do sporządzania roztworów, 20 mg/ml (1 fiol. 5 ml)	1 275,00	100	12,75	15 055,20

*1 180,8 mg (16 mg/kg mc. razy 73,8 kg; patrz rozdz. 3.6).

3.7.1.3 Pozostałe substancje czynne

Koszty pozostałych substancji czynnych (bortezomibu, deksametazonu, talidomidu, cyklofosfamidu, bendamustyny i prednizonu) przyjęto na podstawie danych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) lub/i danych sprzedażowych (Komunikaty DGL, Komunikaty DGL sprzedaż) lub Zarządzenia nr 28/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu

Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ). Uwzględnione w analizie koszty substancji czynnych za 1 mg i za 1 dawkę ponoszone przez NFZ przedstawiono w poniższej tabeli.

Wszystkie preparaty bortezomibu i bendamustyny refundowane są w ramach katalogu chemioterapii (katalog C) i brak jest dopłat pacjenta do kosztów ich zakupu, w związku z czym koszt nabycia bortezomibu i bendamustyny jest taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Wszystkie doustne preparaty deksametazonu refundowane są w ramach katalogu A1 za odpłatnością ryczałtową, w związku z czym koszt nabycia DEX różni się z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Talidomid finansowany jest w ramach katalogu refundowanych substancji czynnych Część A substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP (1t; patrz Zarządzenie nr 28/2021/DGL Prezesa NFZ; Zarządzenia Prezesa NFZ), w związku z czym koszt nabycia talidomidu jest taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Preparaty doustne cyklofosfamidu refundowane są zarówno w ramach katalogu chemioterapii (katalog C) i brak jest dopłat pacjenta do kosztów ich zakupu, jak również w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”). W przypadku katalogu A1 dostępne są dane sprzedażowe, jednakże cena za mg leku wychodzi na ich podstawie wyższa niż w przypadku ceny oficjalnej z katalogu C, stąd przyjęto konserwatywnie wycenę leku z katalogu C. W związku z powyższym koszt nabycia cyklofosfamidu jest taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Wszystkie preparaty prednizonu refundowane są w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”). W przypadku refundacji we wskazaniu „Nowotwory złośliwe” poziom odpłatności dla pacjenta to „bezpłatny do limitu”, ale w związku z tym, że wysokość limitu finansowania dla większości preparatów jest niższa od ich ceny detalicznej koszt nabycia prednizonu różni się z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Koszty bortezomibu i bendamustyny przyjęto w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikaty DGL).

Koszty deksametazonu i prednizonu oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ (Komunikaty DGL sprzedaż) i z obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ; przyjęto koszt niższy z tych dwóch źródeł w przypadku każdego preparatu a następnie wzięto go udziałem w sprzedaży wg danych NFZ – w przypadku prednizonu uwzględniono ceny dla wskazania „nowotwory złośliwe” a w przypadku deksametazonu ceny postaci doustnych). Szacowanie kosztu z uwzględnieniem danych sprzedażowych przedstawiono w Aneksie (patrz rozdz. 10.2).

Koszty cyklofosfamidu przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ (patrz Aneks rozdz. 10.2) w oparciu o cenę preparatu doustnego z katalogu chemioterapii (brak jest danych sprzedażowych pozwalających na oszacowanie ceny leków z katalogu C).

Koszty talidomidu przyjęto na podstawie Zarządzenie nr 28/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Koszty lek6w uwzględnione w analizie zebrano w ponizszej tabeli.

Tab. 22. Koszty bortezomibu, deksametazonu, talidomidu, cyklofosfamidu, bendamustyny i prednizonu ponoszone przez NFZ/NFZ i pacjenta uwzględnione w niniejszej analizie.

Substancja czynna	Koszty przyjęte w analizie		Komentarz, źródło
	Koszt, PLN/mg	Koszt, PLN/dawka	
bortezomib	58,78	130,66	średni koszt rodziczenia wybranych substancji czynnych (Komunikaty DGL)
deksametazon w Pvd	0,65/0,82*	13,05/16,40*	średnia ważona udziałem w rynku (Komunikaty DGL sprzedaż) uwzględniająca mniejszy koszt spośród Komunikatów DGL i Obwieszczenia MZ
deksametazon w Pd	0,65/0,82*	13,05/16,40*	średnia ważona udziałem w rynku (Komunikaty DGL sprzedaż) uwzględniająca mniejszy koszt spośród Komunikatów DGL i Obwieszczenia MZ
Talidomid	0,08	8,03	Zarządzenie nr 28/2021/DGL Prezesa NFZ (Zarządzenia Prezesa NFZ): Katalog refundowanych substancji czynnych Część A substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP
cyklofosfamid	0,03	15,23	Obwieszczenie MZ katalog C
bendamustyna	2,29	274,61	średni koszt rodziczenia wybranych substancji czynnych (Komunikaty DGL)
prednizon	0,07/0,09*	6,58/9,45*	średnia ważona udziałem w rynku (Komunikaty DGL sprzedaż) uwzględniająca mniejszy koszt spośród Komunikatów DGL i Obwieszczenia MZ (dla wskazanie nowotwo ry złośliwe)

* perspektywa NFZ/perspektywa NFZ+pacjenta.

3.7.2 Koszty podania lek6w

Koszty podania lek6w w programie lekowym przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 29/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczy pomalidomidu i daratumumabu; Zarządzenia Prezesa NFZ). Koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu wynosi 108,16 PLN (przyjęto, że dotyczy on wydania leku na 6 mies.; NFZ rozliczenie), a koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lub hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu wynosi 486,72 PLN.

Tab. 23. Koszty podania lek6w w programie lekowym (Zarządzenia Prezesa NFZ)

Rodzaj podania	Koszt 1 podania
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN
Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lub hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu	486,72 PLN

Koszty podania lek6w z katalogu chemioterapii przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 28/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ). Koszt kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii wynosi 167,11 PLN, koszt

podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii wynosi 111,40 PLN, a koszt hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków wynosi 389,92 PLN.

Tab. 24. Koszty podania leków z katalogu chemioterapii (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Rodzaj podania	Koszt 1 podania
Kompleksowa porada ambulatoryjnej dotycząca chemioterapii	167,11 PLN
Podstawowa porada ambulatoryjnej dotycząca chemioterapii	111,40 PLN
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92 PLN

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2021) w przypadku leczenia indukującego preferencyjną drogą podania bortezomibu jest formą podskórną ograniczającą znacznie występowanie polineuropatii (dożylnie bortezomib może być stosowany jedynie w wyjątkowych sytuacjach). Natomiast w leczeniu podtrzymującym zaleca się podawanie bortezomibu podskórnym. Z kolei w schematach lekowych stosowanych w leczeniu chorych opornych lub nawrotowych również podaje się dwie możliwe drogi podania bortezomibu, jednak bez wskazania która z nich jest częściej stosowana. W związku z powyższym w analizie podstawowej (BC) niniejszej analizy przyjęto, że bortezomib podawany jest tylko podskórnym, a w analizie wrażliwości (SA) przyjęto równy udział podania podskórnego i dożylnego (założenie arbitralne, patrz tabela poniżej).

Tab. 25. Opcje podania bortezomibu.

Droga podania	Analiza podstawowa (BC)		Analiza wrażliwości (SA)	
	PVd	DVd	PVd	DVd
Infuzja dożylna	0%	0%	50%	50%
Podanie podskórnym	100%	100%	50%	50%

* założenie przyjęte w oparciu o zapisy w wytycznych PG Sz (opis w tekście powyżej); ** założenie arbitralne w związku z brakiem wskazania konkretnych wartości w przypadku szpiczaka opornego lub nawrotowego dla schematów w trójleko wych.

Koszty podania leków przyjmowanych w analizowanych terapiach w oparciu o powyższe dane kosztowe podano w poniższej tabeli. Koszty podania są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - koszty w całości ponoszone są przez NFZ.

Tab. 26. Koszty podania leków w analizowanych terapiach.

Lek	Koszt 1 podania*	Komentarz
pomalidomid	108,16	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 29/2021/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ) - wydanie leku na 6 mies. (NFZ rozliczanie)
daratumumab	486,72	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu lub hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 29/2021/DGL)
bortezomib	139,26 (264,59 w SA**)	Średnia ważona wg odsetków w infuzji dożylnych i podania podskórnego (patrz Tab. 25) w oparciu o : dla infuzji dożylniej

Lek	Koszt 1 podania*	Komentarz
		- koszt hospitalizacji jednego dnia związany z podaniem leku z części A katalogu leków, dla podania podskórnego średnia arytmetyczna kosztu kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii i kosztu podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii (wg Zarządzenia nr 28/2021/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ)
deksametazon	0,00	Lek przepisywany przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ); w Analizie ekonomicznej dla preparatu Darzalex® również przyjęto 0,00 PLN jako koszt podania deksametazonu (AE Darzalex, AWA Darzalex).
lenalidomid	139,26	Średnia arytmetyczna kosztu kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii i kosztu podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii (wg Zarządzenia nr 28/2021/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ); wydanie leku na 6 mies. (NFZ rozliczanie)
cyklofosfamid	139,26	Średnia arytmetyczna kosztu kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii i kosztu podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii (wg Zarządzenia nr 28/2021/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ); wydanie leku na 6 mies. (NFZ rozliczanie)
bendamustyna	389,92	Hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu.
Prednizon	0,00	Lek przepisywany przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ);

* koszty podania są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - koszty w całości ponoszone są przez NFZ; ** dotyczy scenariusza analizy wrażliwości (SA), w którym uwzględniono podanie bortezomibu zarówno podskórnym, jak i w infuzji dożyłnej (po 50%).

W zależności od długości terapii (patrz analiza wrażliwości) całkowita liczba podań terapii, a więc również liczba wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji związanych z podaniem leków jest różna.

3.8 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie badania ankietowego (patrz rozdz. 10.1, 3.1.2) przeprowadzonego w lutym 2021 r. wśród 4 ekspertów w dziedzinie hematologii, w podziale na trzy subpopulacje: chorych w liniach 3-4 po leczeniu lenalidomidem, bez bortezomibu, chorych w liniach 3-4 po leczeniu lenalidomidem i bortezomibem oraz chorych w 2 linii po leczeniu lenalidomidem);
- założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy (co miesiąc w ciągu 12 pierwszych miesięcy leczenia - dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy);
- stosowane obecnie technologie (tzw. scenariusz istniejący, w którym brak jest finansowania Pvd w ramach programu lekowego) oraz po wprowadzeniu finansowania Pvd (tzw. scenariusz nowy) wraz z odsetkami chorych stosujących określoną technologię w zależności od linii leczenia przyjęto na podstawie danych otrzymanych od ekspertów w ramach przeprowadzonego badania ankietowego i założeń (patrz rozdz. 3.1.4);

- analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (w przypadku analizy wrażliwości);
- dawkowanie substancji czynnych podawanych w ramach analizowanych schematów leczenia przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (PvD; ChPL POM), programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10 C90.0)” stanowiącego załącznik do Obwieszczenia MZ (DvD, Pd), zaleceń Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT; ; VCD, BOR i DEX z VTD jak w VCD) oraz wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2021; talidomid w VTD, bendamustyna, BP i BBD);
- długość terapii przyjęto na podstawie badania OPTIMISMM (PvD i DvD, ze względu na przyjęte założenie o porównywalnej skuteczności obu schematów), badania MM-003 (Pd), wg zaleceń IHIT (VCD, VTD jak VCD), wytycznych PGSz 2021 (BBD, a bendamustyna w monoterapii i BP jak dla schematu bortezomib, talidomid, prednizon);
- w analizie uwzględniono koszty nabycia i podania leków przyjmowanych w analizowanych schematach leczenia;
wnioskowana cenę preparatów Innovid [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
w schemacie Pd przyjęto cenę pomalidomidu za opakowanie równą [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- koszty daratumumabu przyjęto w oparciu o ceny efektywne z przetargu publicznego (Przetarg);
- koszty bortezomibu i bendamustyny przyjęto w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikaty DGL);
- koszty deksametazonu i prednizonu oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ (Komunikaty DGL sprzedaż) i z obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ; przyjęto koszt niższy z tych dwóch źródeł w przypadku każdego preparatu a następnie ważono go udziałem w sprzedaży wg danych NFZ);
- koszty cyklofosfamidu przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ w oparciu o cenę preparatu doustnego z katalogu chemioterapii;
- koszt talidomidu przyjęto na podstawie Zarządzenie nr 28/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ);
- koszty podania w ramach programu lekowego przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 29/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczy pomalidomidu i daratumumabu); koszty podania w ramach chemioterapii przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 28/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (dotyczy bortezomibu, talidomidu, cyklofosfamidu i bendamustyny). W przypadku preparatów doustnych z katalogu A1 (deksametazon i prednizon) koszty podania pominięto (założono, że jest przepisywany przez lekarza POZ).

3.9 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

3.10 Analiza wrażliwości

Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny (patrz rozdz. 3.1.2).

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 4.2.4 i 4.3.4.

Tab. 27. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)
MIN	Liczebność populacji docelowej (w tym Pvd)- wariant minimalny		
MAX	Liczebność populacji docelowej (w tym Pvd)- wariant maksymalny		
SA 1	Perspektywa analizy		
SA 2	Długość terapii Pvd i Dvd		
SA 3	Druga podania bortezomibu		
SA 4	Liczebność populacji w 2 linii		

3.11 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) wartosci parametrów wejsciowych. Wyniki weryfikowano pod wzgledem logicznej spójności.

4 Wyniki analizy

W rozdz. 4.1 przedstawiono aktualne roczne wydatki NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych pomalidomidu w schemacie Pvd w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu. Wyniki przedstawiono z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, jak i bez jego uwzględnienia.

4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

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

Wnioskowane jest finansowanie stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Pvd) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Obecnie w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)” pomalidomid refundowany jest jedynie w ramach schematu Pd, tj. w skojarzeniu z deksametazonem (w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby) a nie w ramach schematu Pvd, stąd brak jest kosztu wnioskowanej technologii (tj. pomalidomidu w ramach schematu Pvd) w aktualnych rocznych wydatkach płatnika. Przyjęto, że chorzy nie są aktualnie leczeni tym schematem z budżetu płatnika (w perspektywie zarówno NFZ, jak i wspólnej).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tab. 28. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

	Wydatki NFZ, PLN		Wydatki łączne NFZ i pacjenta	
	I rok	II rok	I rok	II rok
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				

4.2 Analiza z RSA

4.2.1 Wariant podstawowy

[redacted table content]

[REDACTED]

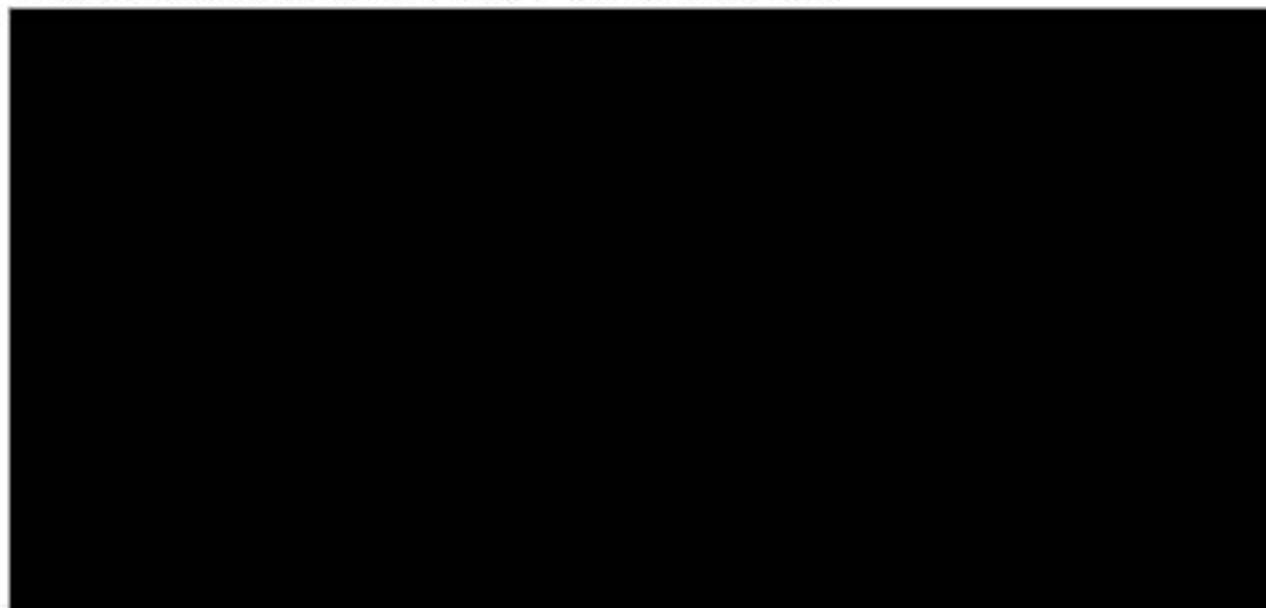
Zestawienie wynikow koncowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono ponizej.

Tab. 29. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy.

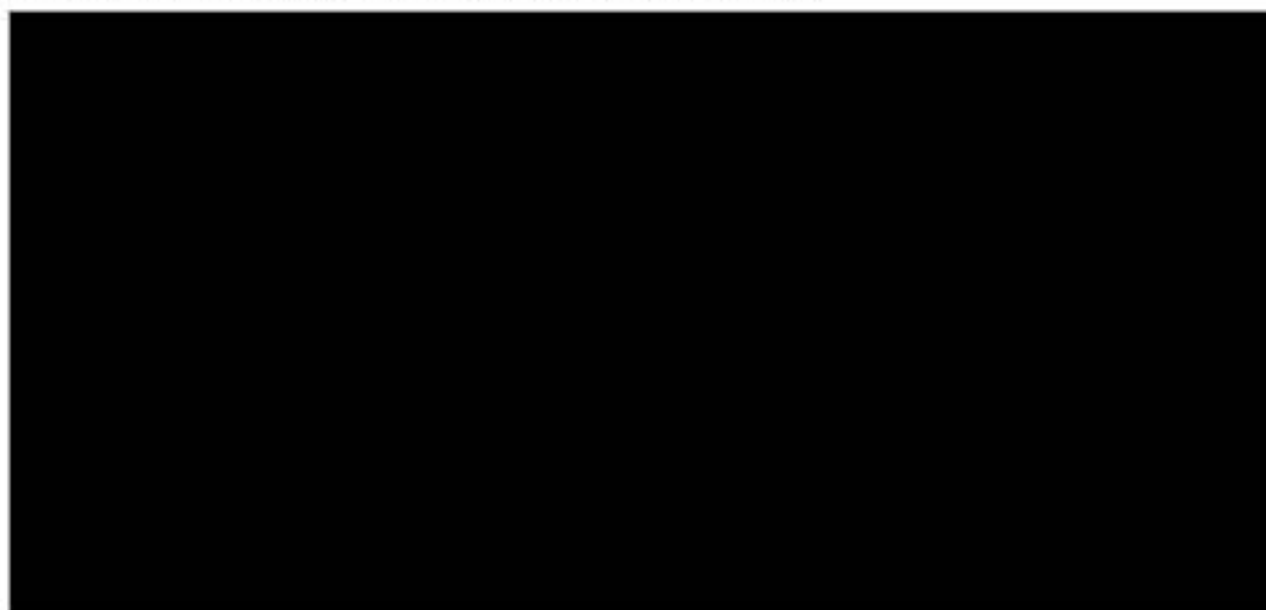
	SCENARIUSZ ISTNEJACY		SCENARIUSZ NOWY		ROZNICA	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	SCENARIUSZ ISTNIEJACY		SCENARIUSZ NOWY		ROZNIKA	

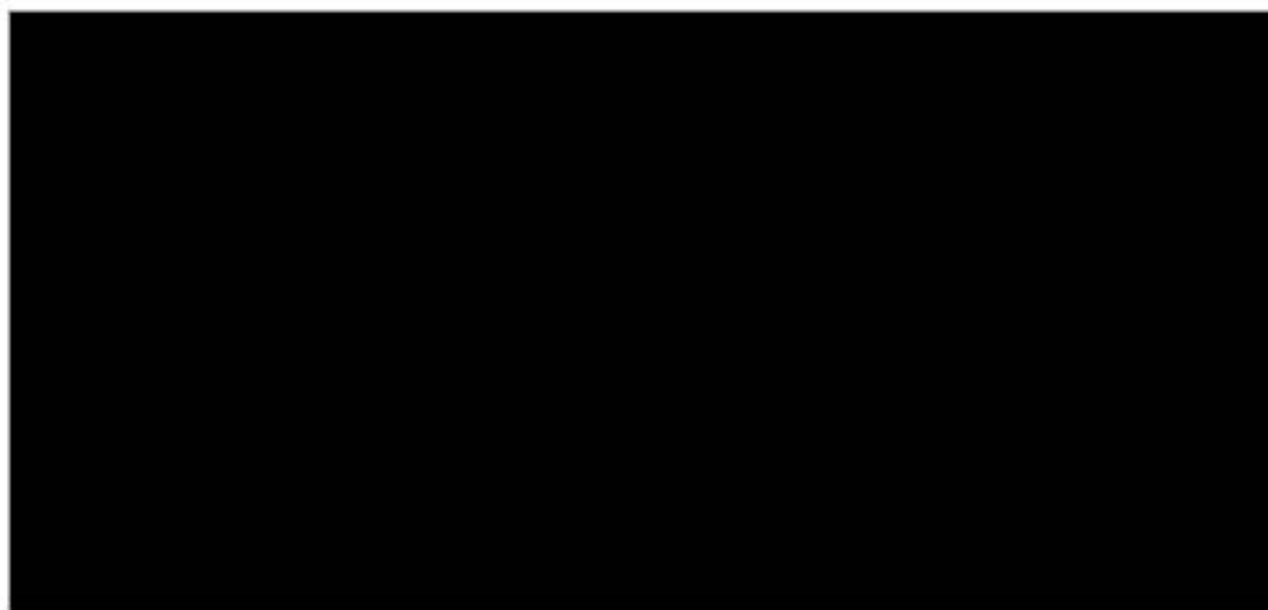
Ryc. 3. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocyto wym – wariant podstawowy.



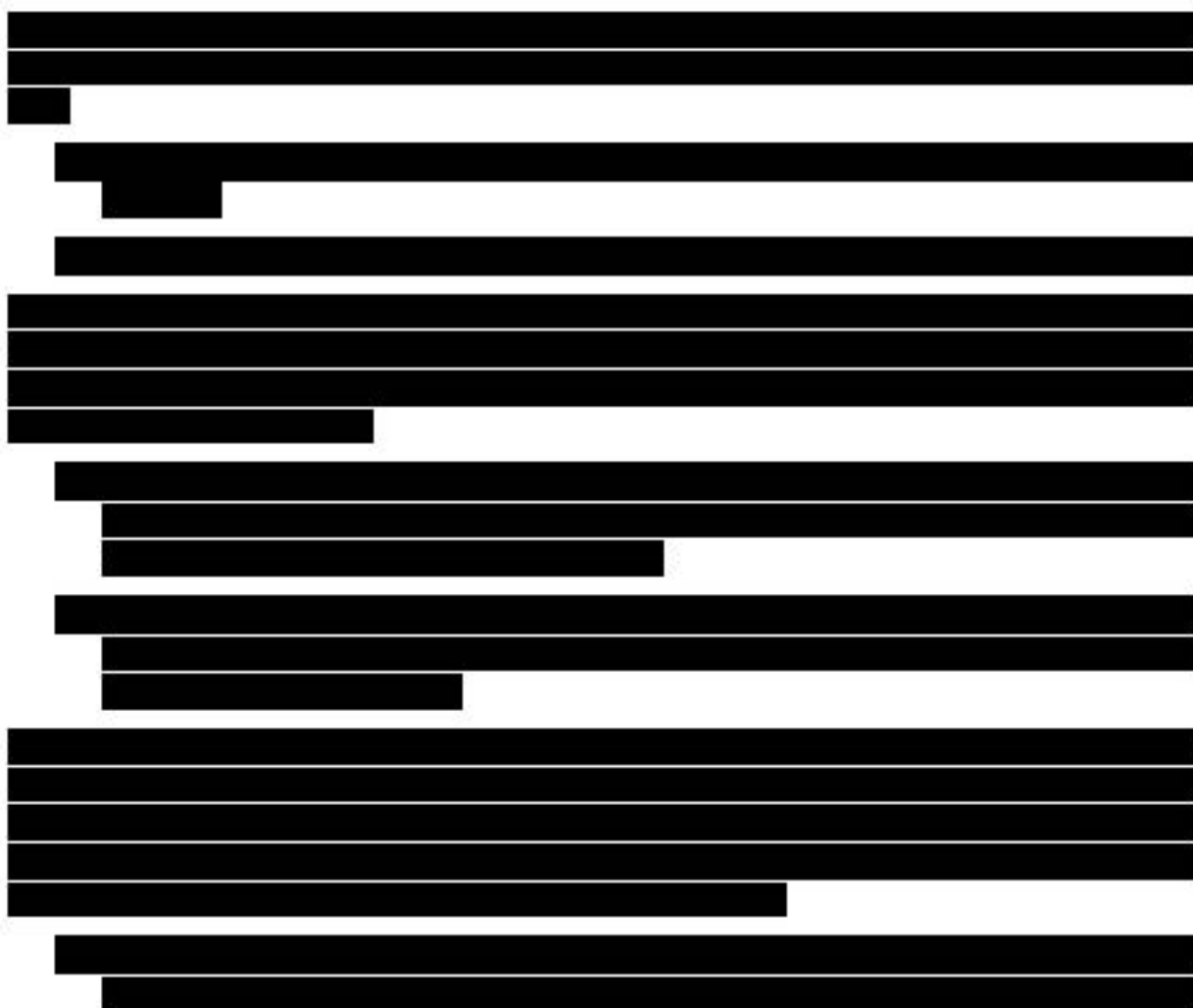
Ryc. 4. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 2 linii leczenia szpiczaka plazmocyto wym – wariant podstawowy.



Ryc. 5. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) łącznie w 2 oraz w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego – wariant podstawowy.



4.2.2 Wariant minimalny



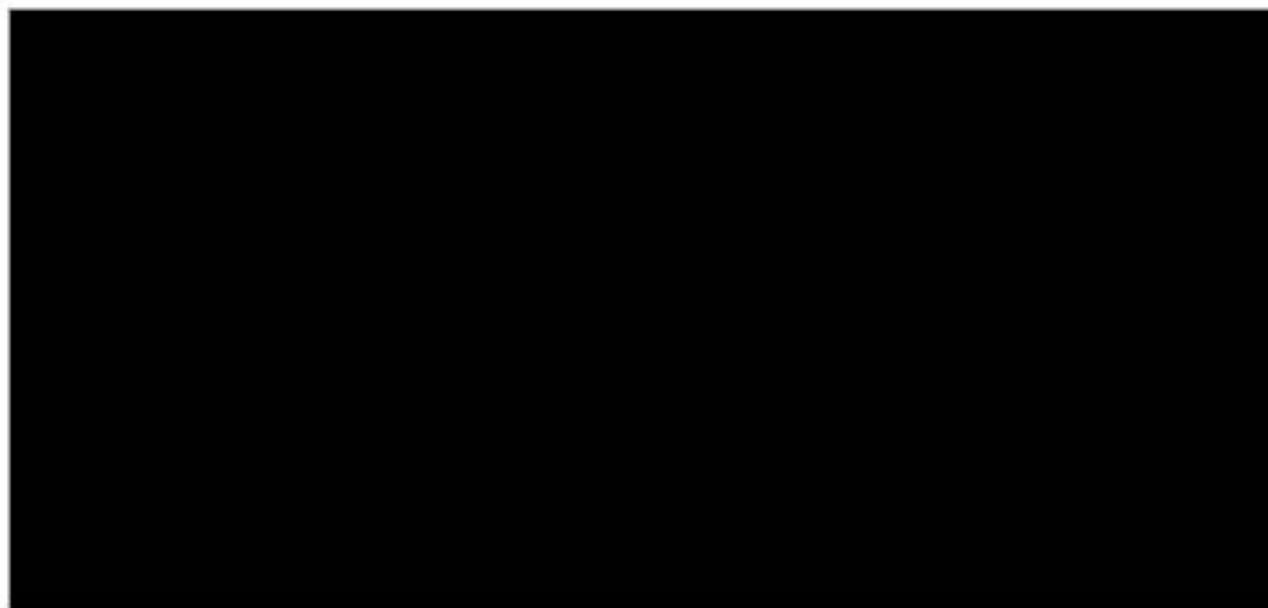


Zestawienie wynikow koncowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono ponizej.

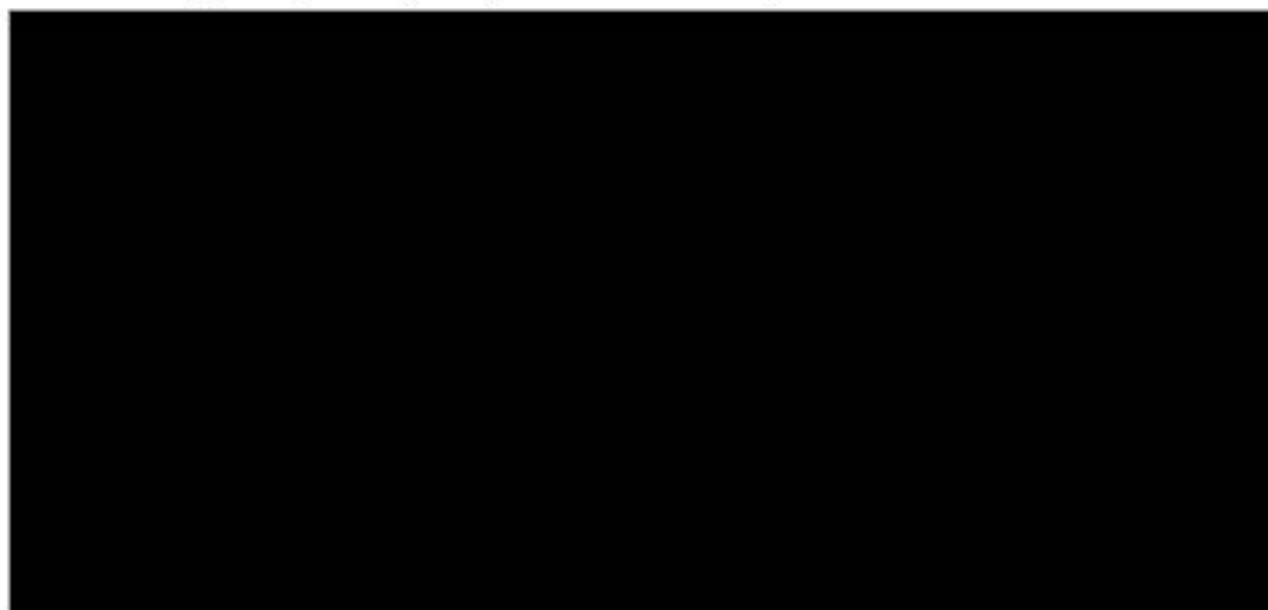
Tab. 30. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny.

	SCENARIUSZ ISTNJACY		SCENARIUSZ NOWY		ROZNICA	

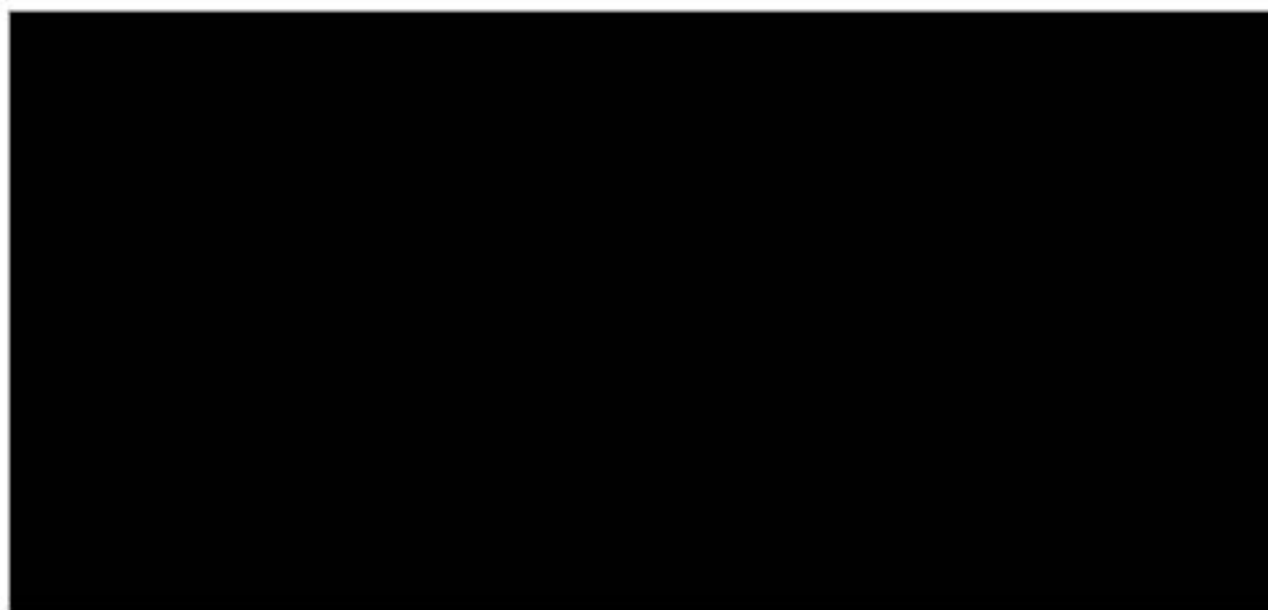
Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant minimalny.



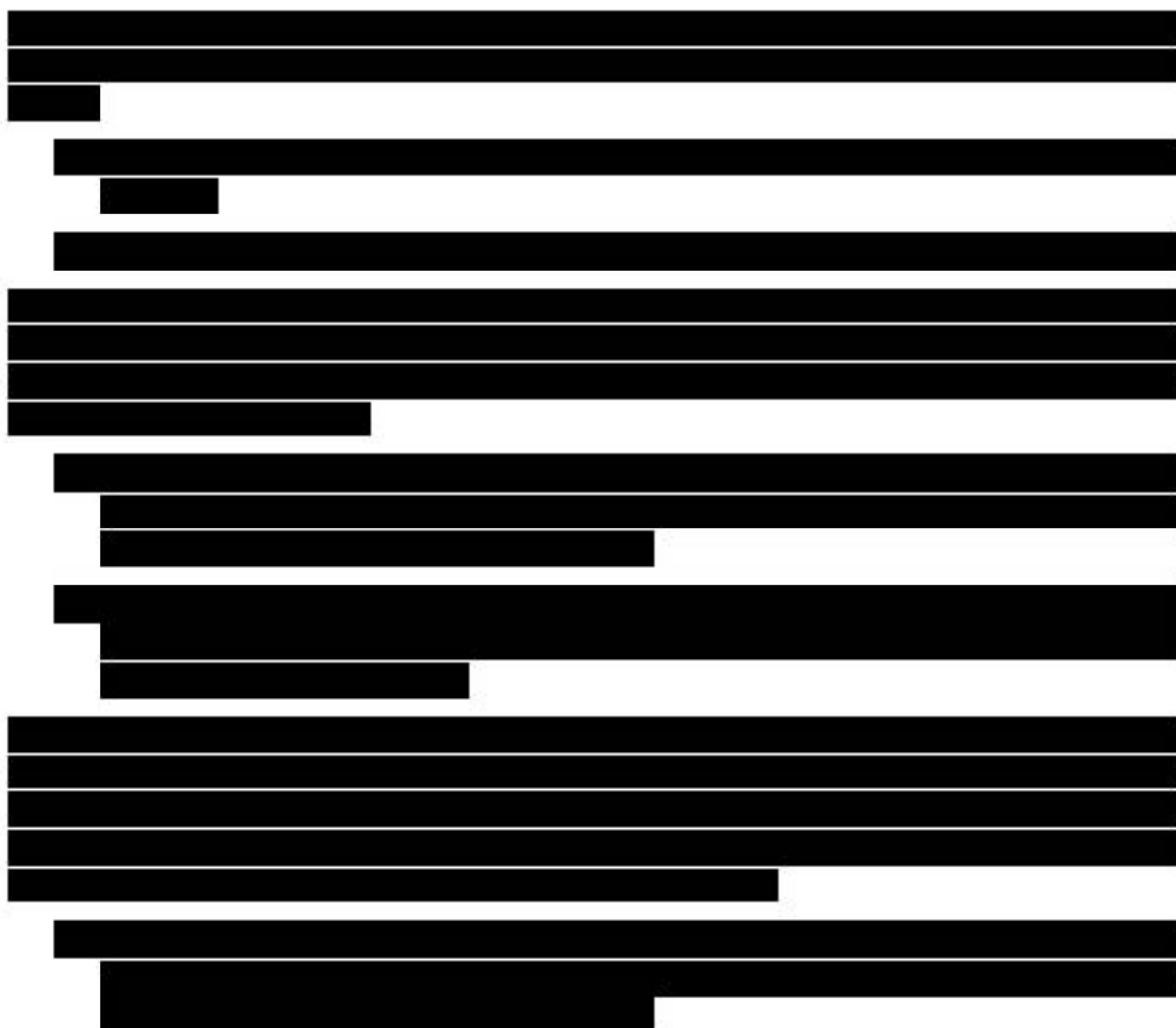
Ryc. 7. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 2 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant minimalny.



Ryc. 8. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) łącznie w 2 oraz w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant minimalny.



4.2.3 Wariant maksymalny



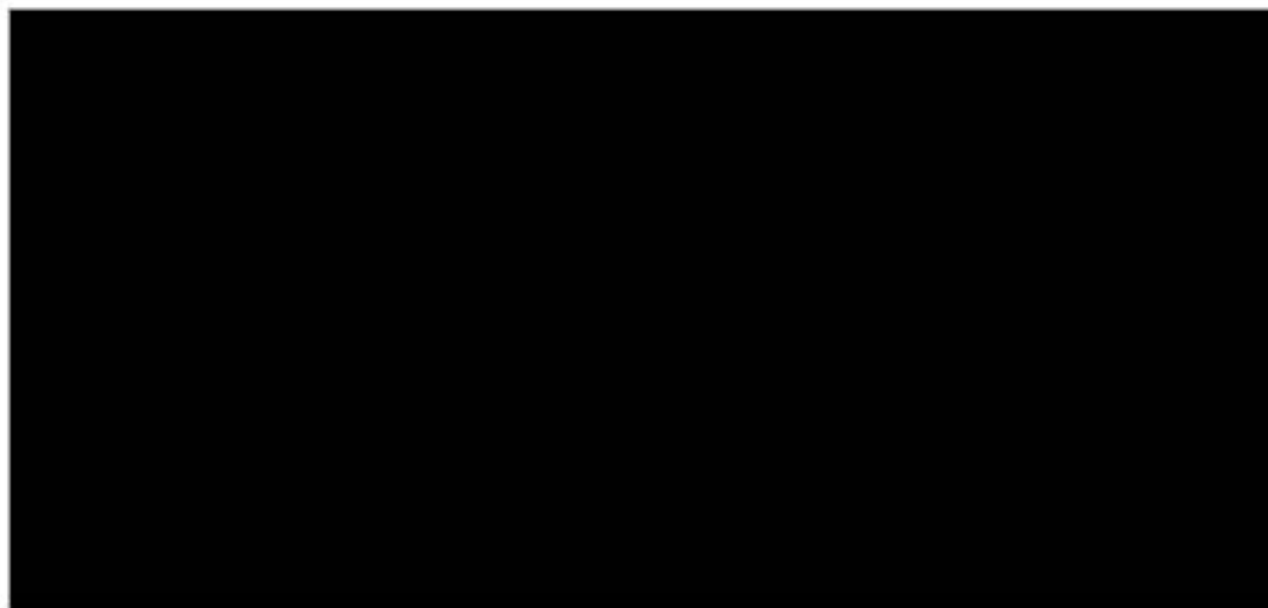


Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

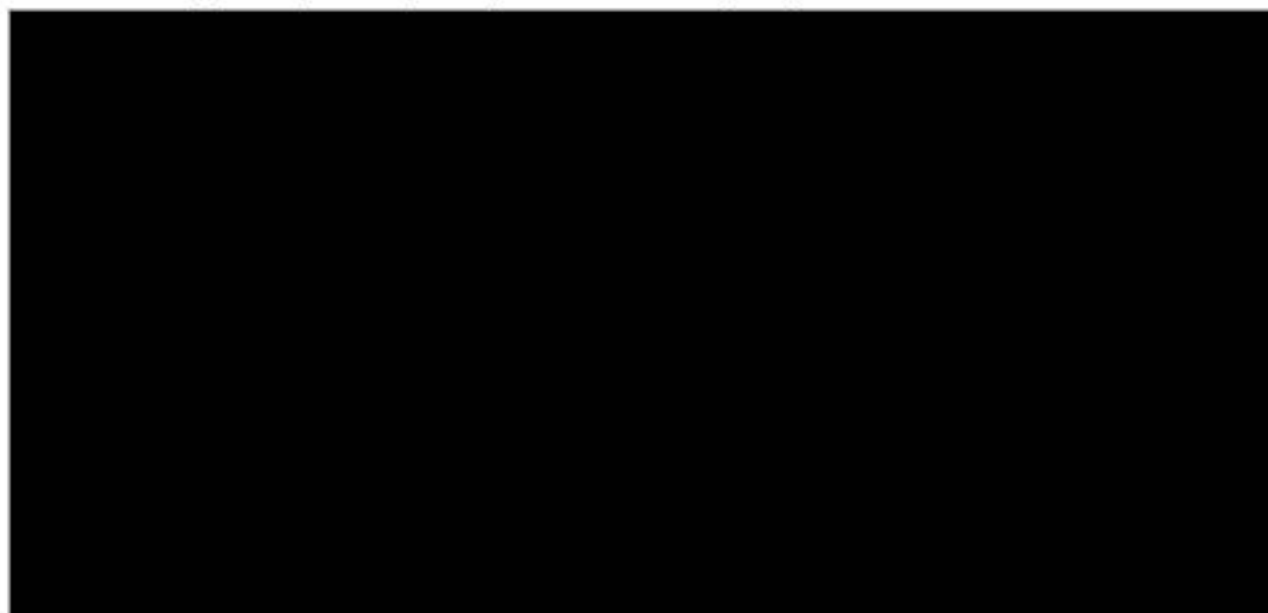
Tab. 31. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny.

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

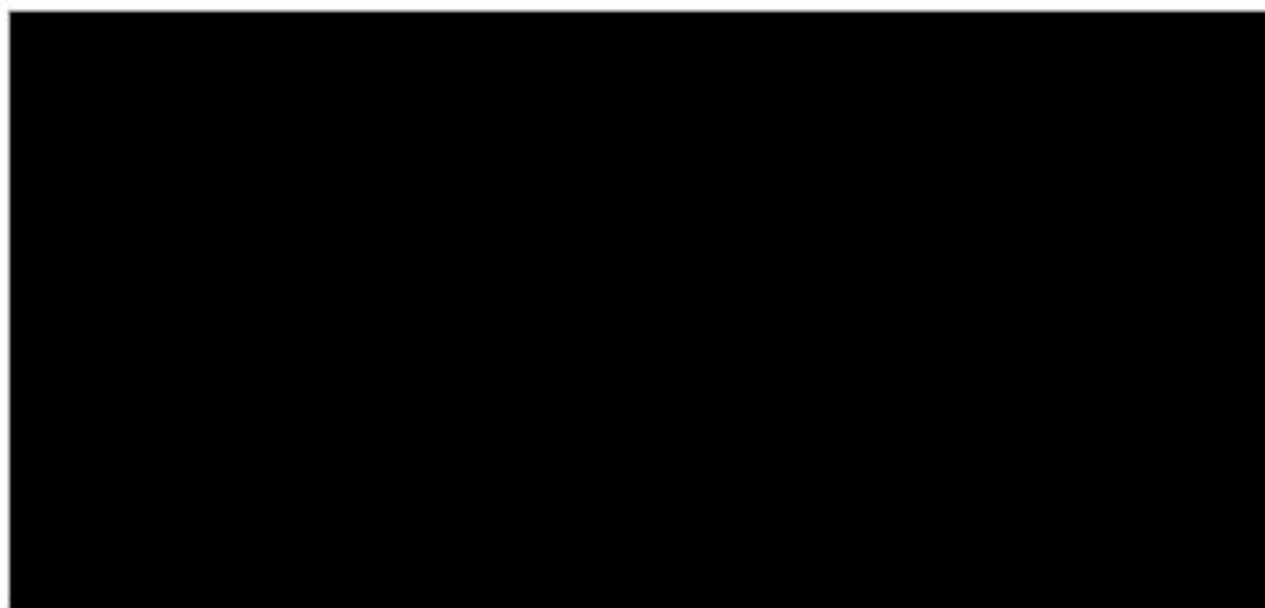
Ryc. 9. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant maksymalny.



Ryc. 10. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 2 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant maksymalny.



Ryc. 11. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) lacznie w 2 oraz w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant maksymalny.



4.2.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.10. Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli. Dodatkowo w aneksie przedstawiono wyniki scenariuszy analizy wrażliwości w rozbiu na poszczególne schematy leczenia, tak jak w wariantie podstawowym, minimalnym i maksymalnym (patrz 10.2).

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania pomalidomidu w schemacie Pvd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi (wyjątek stanowi II rok w przypadku przyjęcia długości leczenia Pvd i Dvd wg mediany czasu leczenia dla Pvd [SA 2], w którym wprowadzenie do refundacji Pvd powoduje oszczędności budżetowe).

Przyjęcie perspektywy łącznej (płatnika i chorego; SA 1) nie zmieniało istotnie oszacowań względem wariantu podstawowego (z perspektywy płatnika).

Poza zmianą liczebności chorych (warianty minimalny i maksymalny oraz wrażliwości) największy wpływ na wyniki miało przyjęcie długości leczenia Pvd i Dvd wg mediany czasu leczenia dla Pvd (8,8 mies., SA 2, patrz rozdz. 3.10).

Tab. 32. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.

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

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* oszczędności dla budżetu NFZ.

4.3 Analiza bez RSA

4.3.1 Wariant podstawowy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 33. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy.

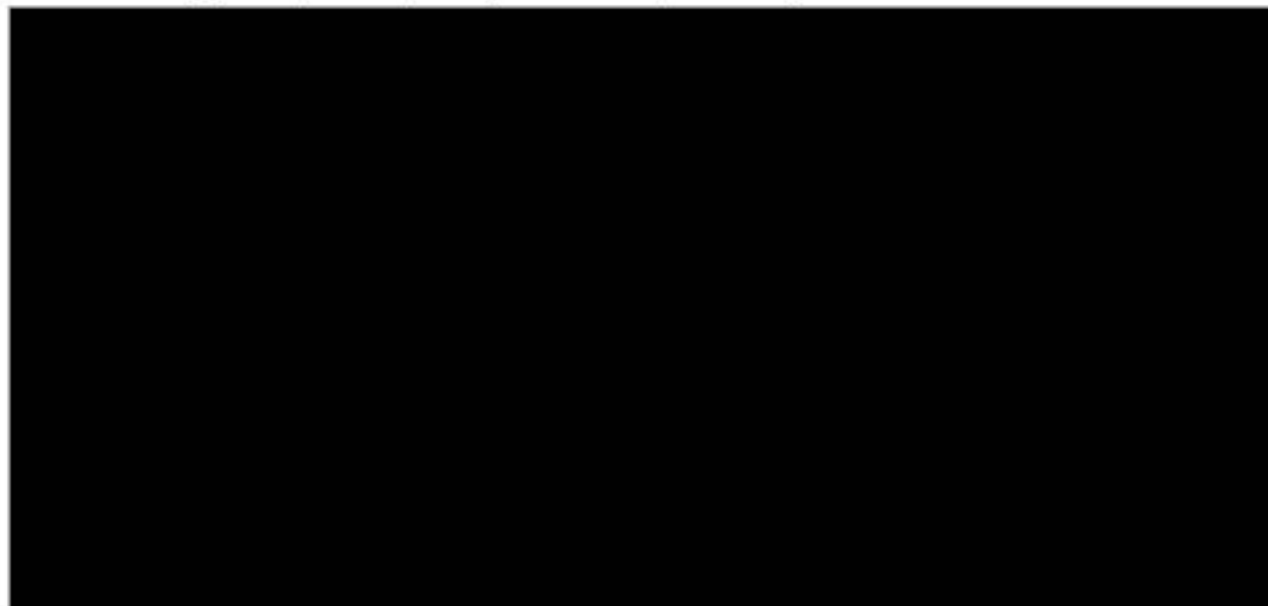
	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	2023	2024	2023	2024	2023	2024
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	SCENARIUSZ ISTNIEJACY		SCENARIUSZ NOWY		ROZNICA	

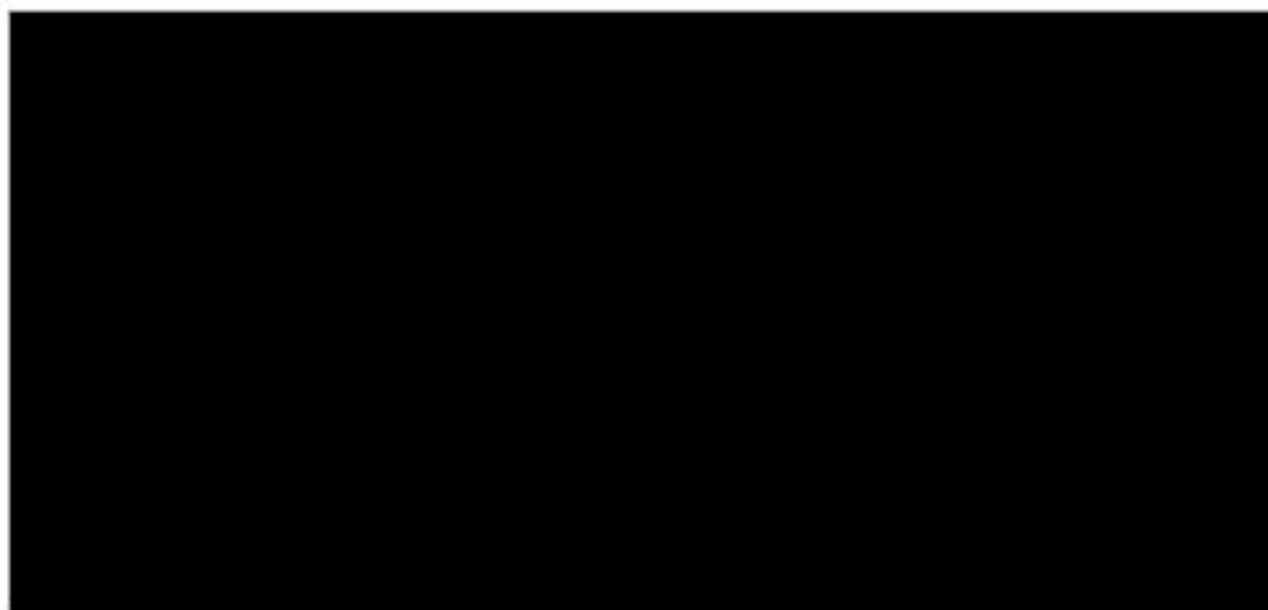
Ryc. 12. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant podstawowy.



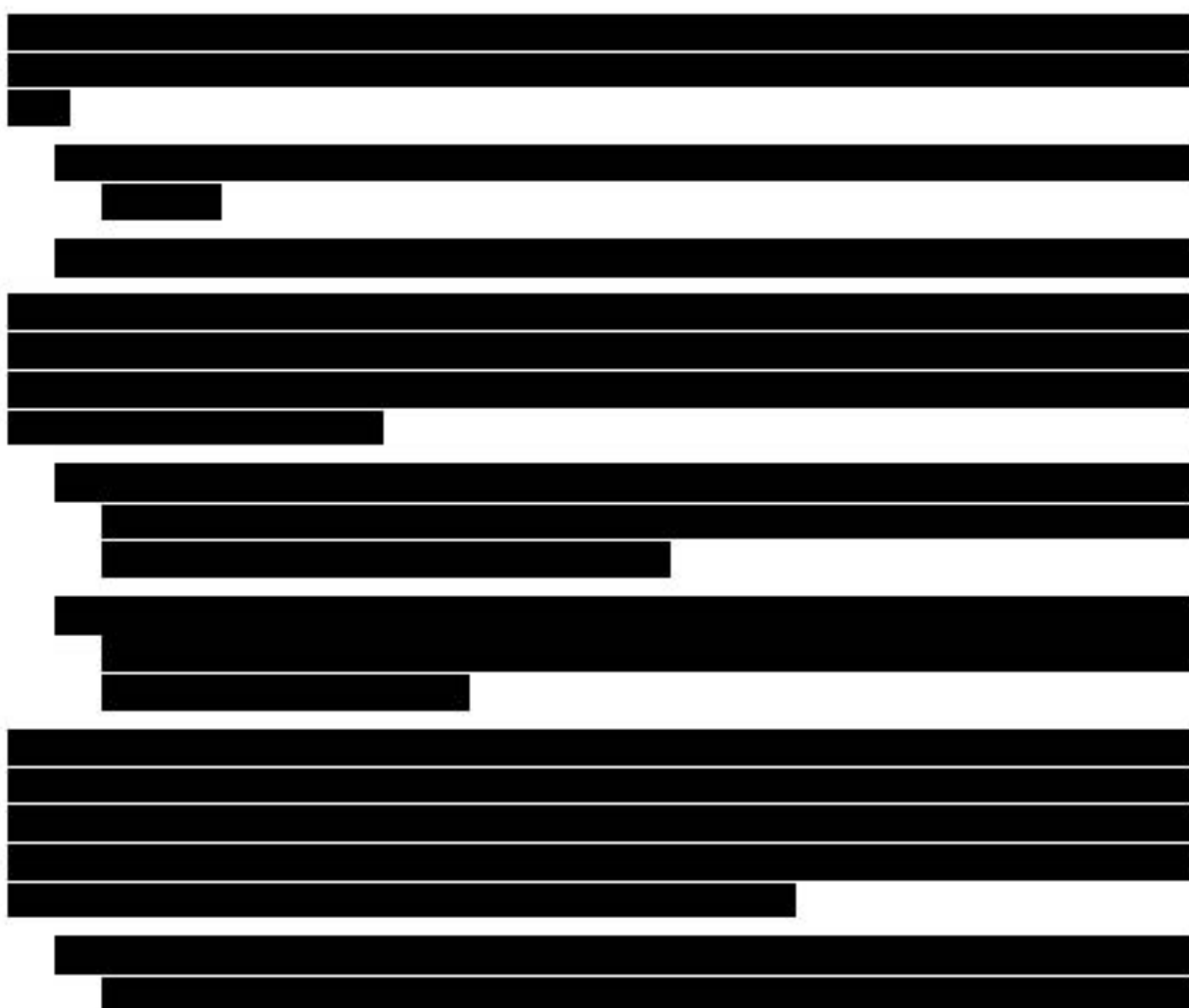
Ryc. 13. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 2 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant podstawowy.



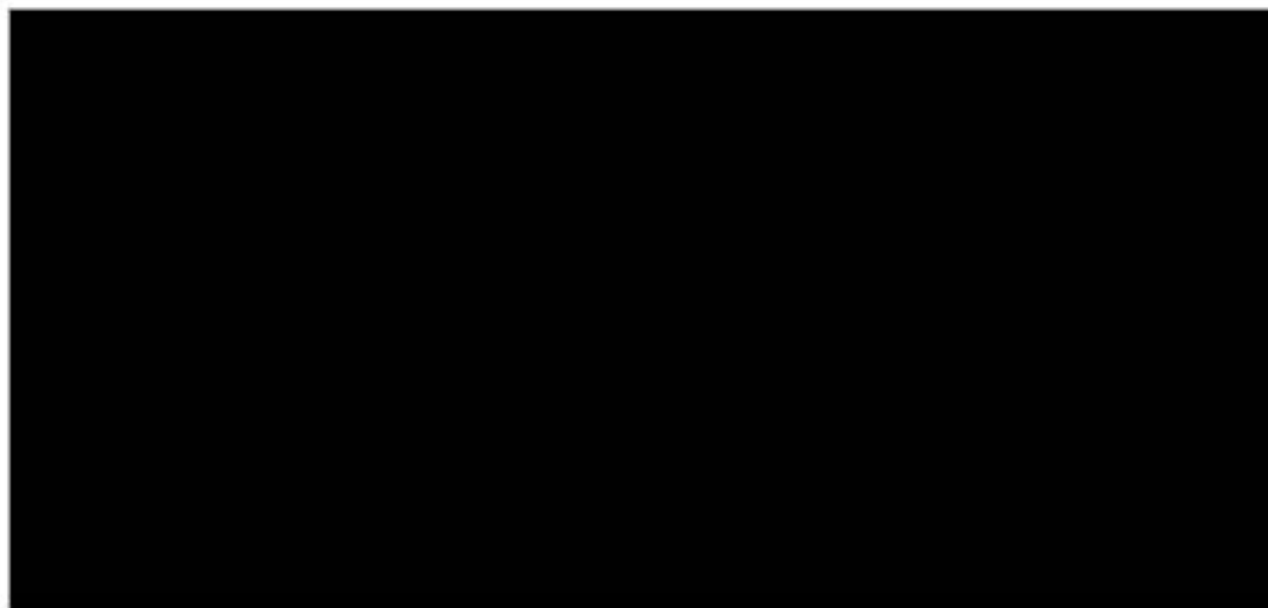
Ryc. 14. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) łącznie w 2 oraz w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego – wariant podstawowy.



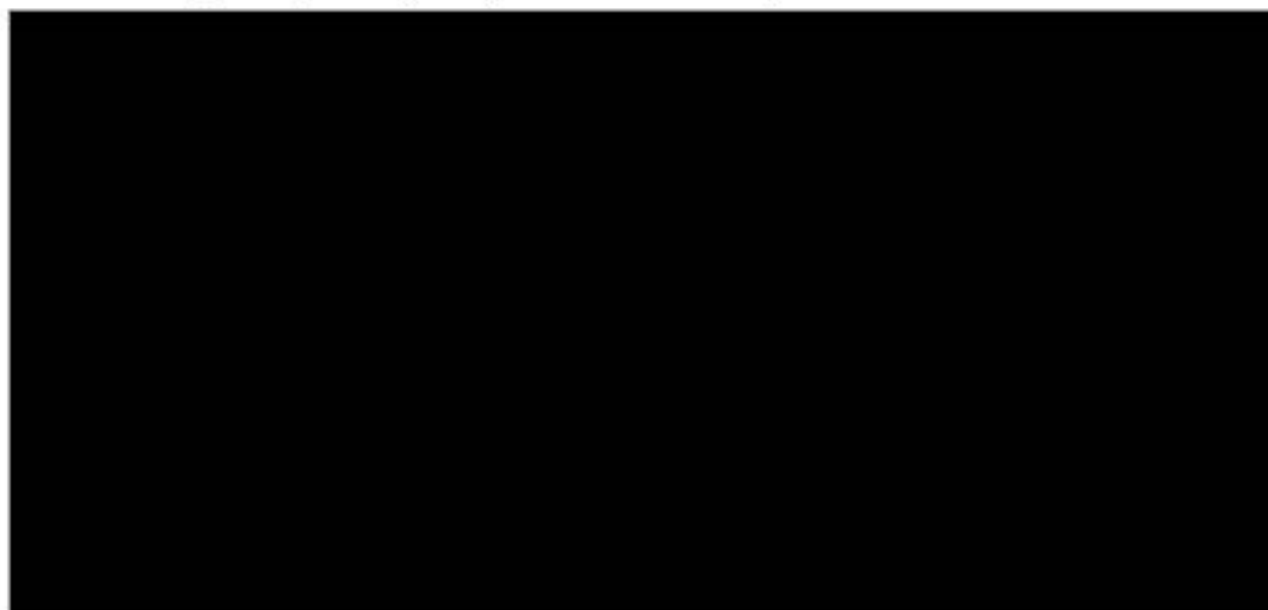
4.3.2 Wariant minimalny



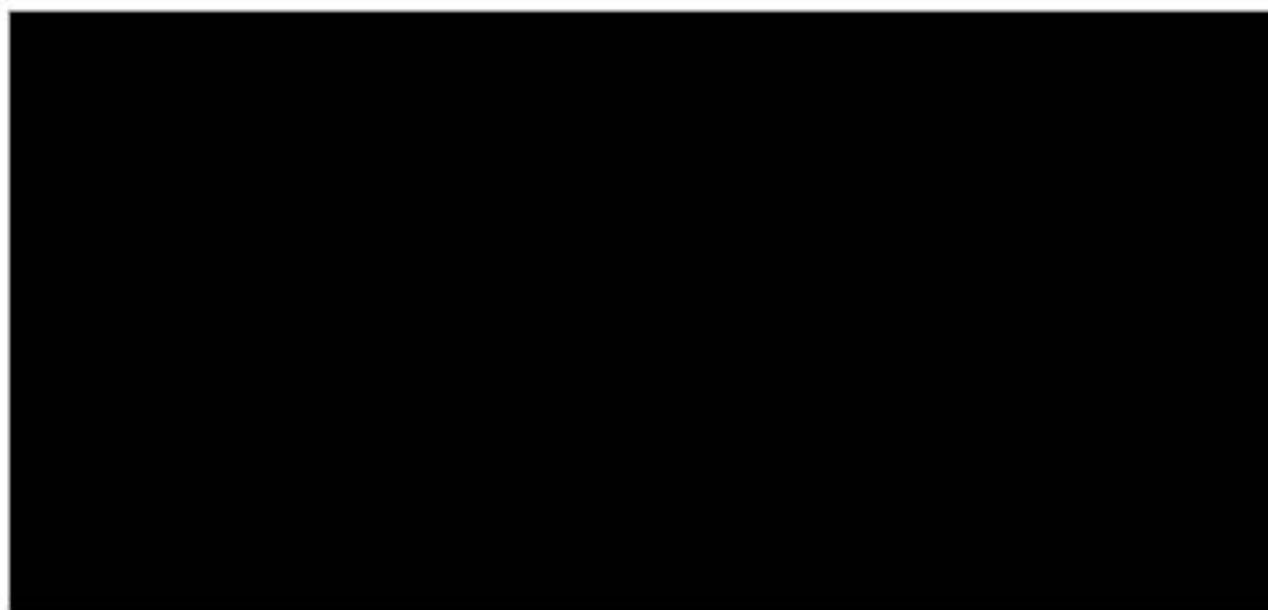
Ryc. 15. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant minimalny.



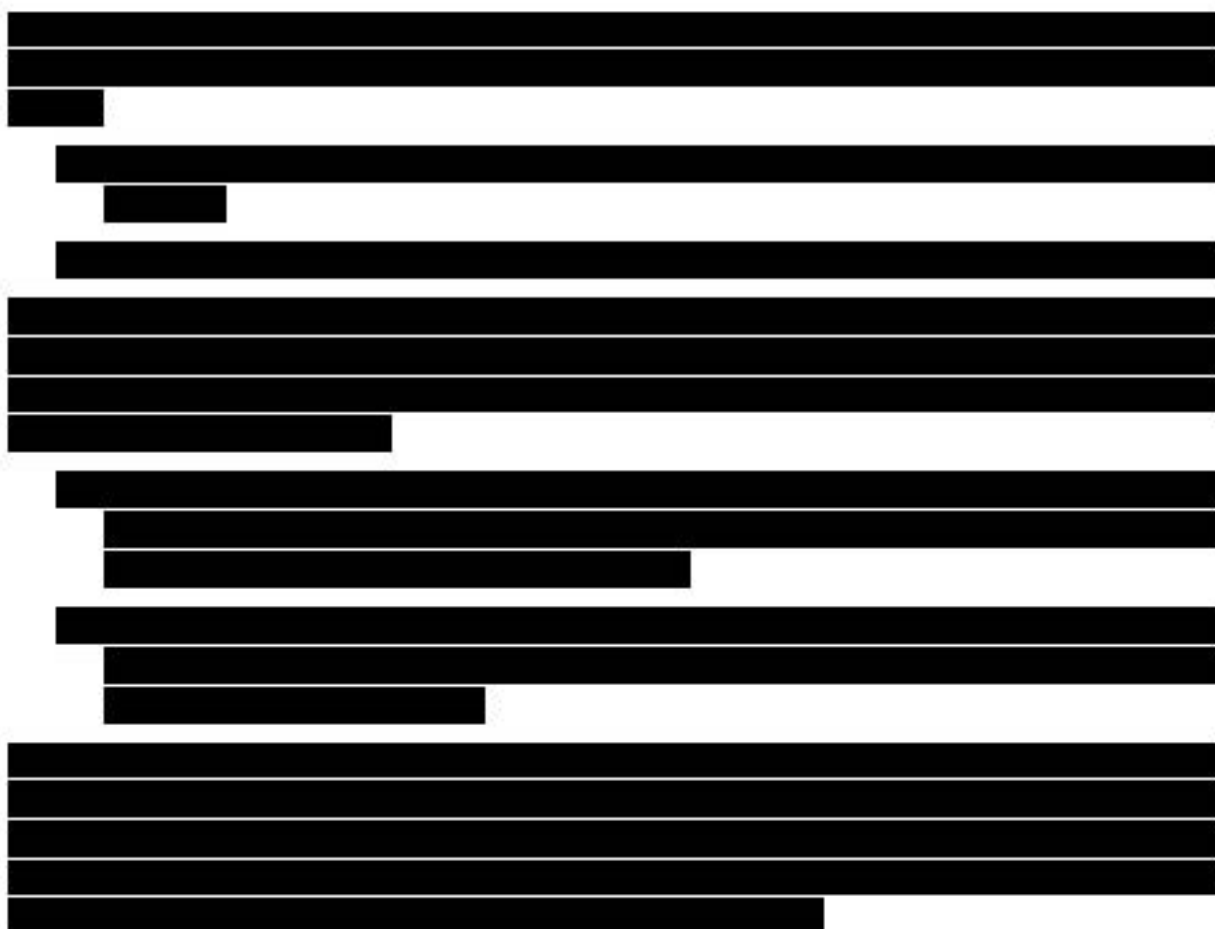
Ryc. 16. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 2 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant minimalny.



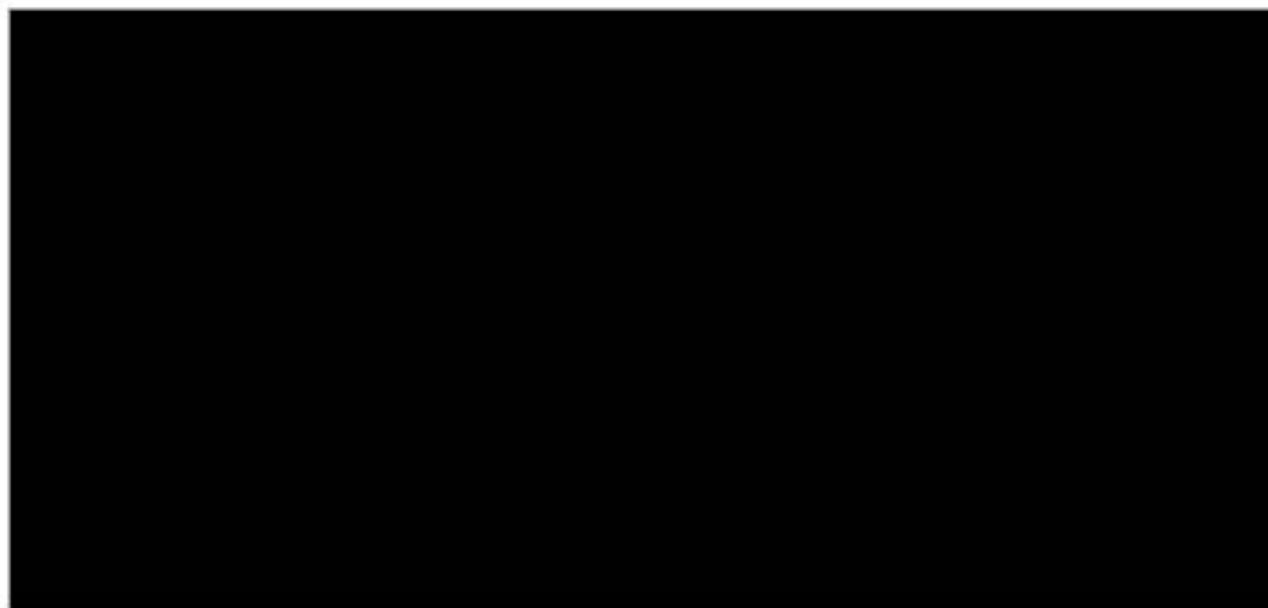
Ryc. 17. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) łącznie w 2 oraz w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant minimalny.



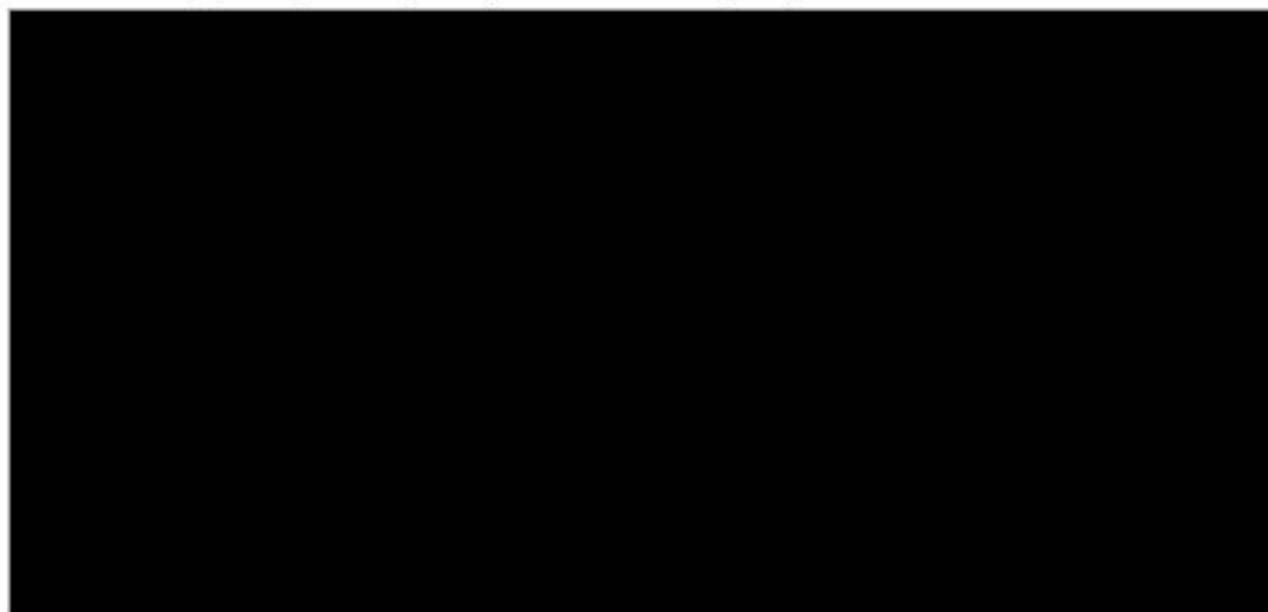
4.3.3 Wariant maksymalny



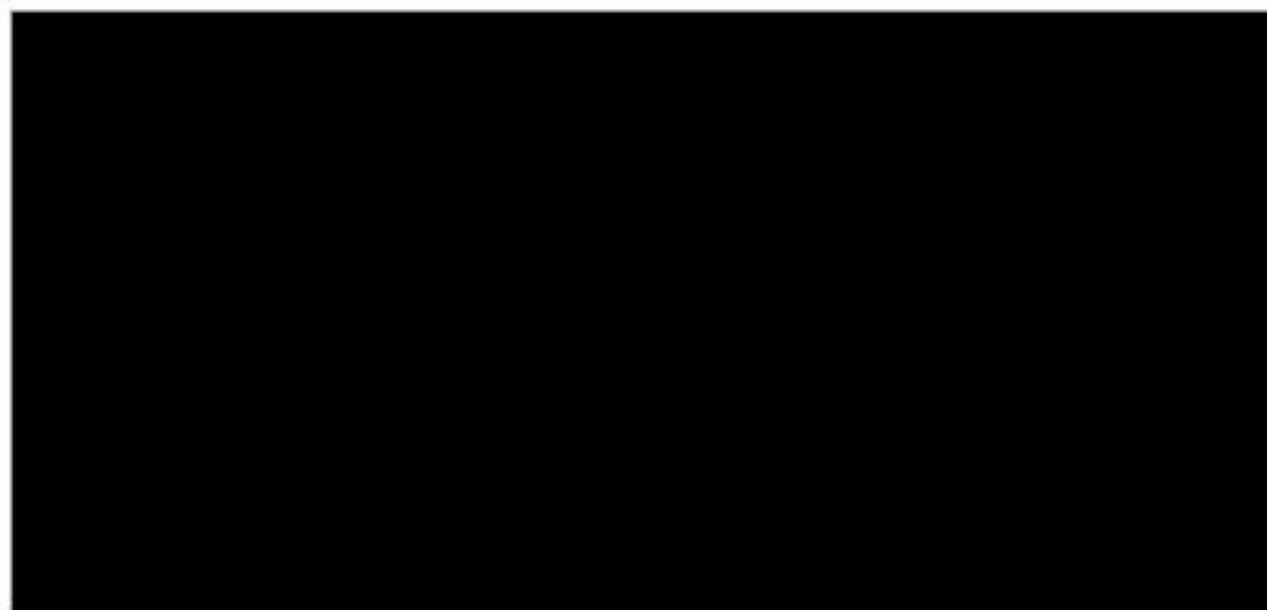
Ryc. 18. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant maksymalny.



Ryc. 19. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 2 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant maksymalny.



Ryc. 20. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) łącznie w 2 oraz w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozowego – wariant maksymalny.



4.3.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.10. Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli. Dodatkowo w aneksie przedstawiono wyniki scenariuszy analizy wrażliwości w rozbiciu na poszczególne schematy leczenia, tak jak w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym (patrz 10.2).

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania pomalidomidu w schemacie PVD w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Przyjęcie perspektywy łącznej (płatnika i chorego; SA 1) nie zmieniało istotnie oszacowań względem wariantu podstawowego (z perspektywy płatnika).

Poza zmianą liczebności chorych (warianty minimalny i maksymalny oraz wrażliwości) największy wpływ na wyniki miało przyjęcie długości leczenia PVD i DVD wg mediany czasu leczenia dla PVD (8,8 mies., SA 2, patrz rozdz. 3.10).

Tab. 36. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.

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

Fornalidomid (Imrovid®) wskazujemy z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu aterycz z nawrotnym lub opornym szpikiem plazmocytowym wazniejszej lezonych lera lidomidem

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

5 Analiza racjonalizacyjna

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, analiza racjonalizacyjna powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet (Ustawa refundacyjna 2011).

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała wzrost kosztów refundacji, w związku z czym przedstawiono analizę racjonalizacyjną (patrz osobny dokument – Analiza racjonalizacyjna: ██████████ ██████████ Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2021).

6 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych pomalidomidu w schemacie PwD w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, nie wpłynęło negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Zwiększy się dostępność analizowanej interwencji u tych chorych, nie wpływając jednocześnie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia i na zmianę organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie rozszerzenie istniejącego programu lekowego (pomalidomid refundowany jest obecnie w programie lekowym w schemacie Pd).

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

Nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia; KRN). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniu OPTIMISMM wyniosła 67 lat w grupie PwD (OPTIMISMM).

7 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest udostępnienie pomalidomidu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

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

Jak każde leczenie, również terapia Pvd 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 (ChPL POM). Należy jednak zaznaczyć, że pomalidomid jest obecnie refundowany w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego w ramach programu lekowego w schemacie skojarzonym z deksametazonem.

Wprowadzenie finansowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu nie wymaga zatem utworzenia nowego programu lekowego i nowej grupy limitowej, a jedynie rozszerzenia obecnego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)” (Obwieszczenie MZ).

Nie zidentyfikowano żadnych innych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania pomalidomidu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający ze zwiększonego dostępu do nowoczesnej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (patrz Analiza problemu decyzyjnego) opcji terapeutycznej, stanowiącej jedną z aktywnych opcji leczniczych we wnioskowanej populacji.

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji pomalidomidu na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; patrz rozdz. 10.2).

8 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta; zbliżona do perspektywy NFZ - różne koszty z perspektywy NFZ i pacjenta generuje jedynie koszt zakupu deksametazonu i prednizonu, jednakże koszt ten jest znikomy w porównaniu z pozostałymi kosztami uwzględnionymi w analizie). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

Wzrost kosztów związany z rozszerzeniem wskazań dla pomalidomidu w ramach istniejącego programu lekowego i istniejącej grupy limitowej oszacowano uwzględniając koszty nabycia i podania substancji czynnych przyjmowanych obecnie w leczeniu populacji docelowej oraz po wprowadzeniu finansowania pomalidomidu w ramach schematu Pvd w programie lekowym. Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia; KRN). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniu OPTIMISMM wyniosła 67 lat w grupie Pvd (OPTIMISMM).

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych (patrz: [REDAKTOWANE] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.) wskazujących na większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania jednej z technologii, uznano, że koszty leczenia działań niepożądanych nie stanowią kosztów różnicujących pomiędzy terapiami, zatem mogą zostać pominięte w przedmiotowej analizie.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie badania ankietowego (patrz rozdz. 10.1, 3.1.2) przeprowadzonego w lutym 2021 r. wśród 4 ekspertów w dziedzinie hematologii, w podziale na trzy subpopulacje: chorych w liniach 3-4 po leczeniu lenalidomidem, bez bortezomibu, chorych w liniach 3-4 po leczeniu lenalidomidem i bortezomibem oraz chorych w 2 linii po leczeniu lenalidomidem. Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny (na podstawie wyników badania ankietowego).

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

Zarówno w scenariuszu nowym, jak i istniejącym chorzy będą stosować różne terapie w zależności od linii leczenia i wcześniejszego leczenia zgodnie z wynikami badania

ankietowego (patrz rozdz. 10.1; udziały poszczególnych schematów przypisane w oparciu o badanie ankietowe, patrz rozdz. 3.1.4). W scenariuszu istniejącym chorzy w liniach 3-4 po leczeniu bortezomibem i lenalidomidem będą stosować daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DwD), pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) oraz inne schematy oparte na bendamustynie (bendamustynę w monoterapii [B], w skojarzeniu z prednizonem [BP] lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem [BBD]), cyklofosfamidzie (bortezomib, cyklofosfamid i deksametazon [VCD]) i talidomidzie (bortezomib, talidomid i deksametazon [VTD]), a w scenariuszu nowym także PwD. Chorzy w 2 linii po leczeniu lenalidomidem, leczeni w scenariuszu nowym PwD, w scenariuszu istniejącym będą stosować schematy oparte na bendamustynie, cyklofosfamidzie i talidomidzie (jak wyżej).

Dawkowanie substancji czynnych podawanych w ramach analizowanych schematów leczenia przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (PwD; ChPL POM), programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotnego szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)” stanowiącego załącznik do Obwieszczenia MZ (DwD, Pd), zaleceń Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHiT; VCD, BOR i DEX z VTD jak w VCD) oraz wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2021; talidomid w VTD, bendamustyna, BP i BBD).

Zgodnie z danymi Whioskodawcy cena hurtowa brutto preparatu Imnovid®

Koszty preparatów Imnovid®

Koszty daratumumabu przyjęto w oparciu o ceny efektywne z przetargu publicznego (Przetarg), a koszty bortezomibu i bendamustyny w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikaty DGL). Koszty deksametazonu i prednizonu oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ (Komunikaty DGL sprzedaż) i z obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ; przyjęto koszt niższy z tych dwóch źródeł w przypadku każdego preparatu a następnie ważono go udziałem w sprzedaży wg danych NFZ). Koszty cyklofosfamidu przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ w oparciu o cenę preparatu doustnego z katalogu chemioterapii. Koszty talidomidu przyjęto na podstawie Zarządzenie nr 28/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Koszty podania w ramach programu lekowego przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 29/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczy pomalidomidu i daratumumabu); koszty podania w ramach chemioterapii przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 28/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (dotyczy bortezomibu, talidomidu, cyklofosfamidu i bendamustyny). W przypadku preparatów doustnych z katalogu A1 (deksametazon i prednizon) koszty podania pominięto (założono, że jest przepisywany przez lekarza POZ).

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości. Poza wariantem minimalnym i maksymalnym analizy (liczebność populacji) oraz perspektywą analizy (perspektywa wspólna; w związku z różnymi kosztami zakupu deksametazonu

i prednizonu z perspektywy NFZ i perspektywy NFZ i pacjenta) testowano wpływ zmiany drogi podania bortezomibu (w związku z brakiem wskazania konkretnych wartości w przypadku szpiczaka opornego lub nawrotowego dla schematów trójlekowych) oraz skrócenia przyjętego w analizie podstawowej czasu trwania leczenia Pvd i Dvd (zarówno u chorych w liniach 3-4 oraz w 2 linii zamiast odpowiedniej mediany PFS dla Pvd wg badania OPTIMISM - 11,2 i 20,7 miesiąca, przyjęto czas trwania leczenia Pvd w badaniu OPTIMISM równy 8,8 miesiąca), a także przyjęcia liczebności populacji chorych w 2 linii w oparciu o średnią z wszystkich ankiet, tj. z uwzględnieniem wartości odstających.

Zarówno w analizie podstawowej (BC), jak i w scenariuszach analizy wrażliwości (SA) przyjęto założenie o równej długości terapii dla Pvd i Dvd na podstawie przyjętego założenia o porównywalnej skuteczności obu terapii, ze względu na to, że wykazanie przewagi jednej terapii nad drugą w oparciu o badania kliniczne jest niemożliwe (patrz Analiza kliniczna).

Długość pozostałych terapii przyjęto w oparciu o badanie MM-003 (Pd) oraz wg zaleceń IHiT (VCD, VTD jak VCD) lub wytycznych PGSz 2021 (BBD, a bendamustyna w monoterapii i BP jak dla schematu bortezomib, talidomid, prednizon).

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania Pvd w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy oraz uwzględniania lub nie RSA.

W przypadku analizy z RSA przewidywane dodatkowe obciążenia budżetowe, które poniesie NFZ w związku z wprowadzeniem finansowania Pvd w analizowanym wskazaniu wyniosą w I i II roku analizy odpowiednio:

- 1) w wariantcie podstawowym:

[Redacted text block]

- 2) w wariantcie minimalnym:

[Redacted text block]

- 3) w wariantcie maksymalnym:

[Redacted text block]

W przypadku analizy bez RSA przewidywane dodatkowe obciążenia budżetowe, które poniesie NFZ w związku z wprowadzeniem finansowania Pvd w analizowanym wskazaniu wyniosą w I i II roku analizy odpowiednio:

1) w wariacie podstawowym:

[REDACTED]

2) w wariacie minimalnym:

[REDACTED]

3) w wariacie maksymalnym:

[REDACTED]

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

Przyjęcie perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta; SA 1) nie zmieniało istotnie oszacowań względem wariantu podstawowego (z perspektywy płatnika publicznego). Poza zmianą liczebności chorych (warianty minimalny i maksymalny oraz wrażliwości) największy wpływ na wyniki miało skrócenie długości trwania leczenia Pvd i Dvd (SA 2; patrz rozdz. 3.10 i 4.2.4).

Pomimo naturalnej niepewności oszacowań, wyniki wszystkich wariantów analizy wskazują na dodatkowe obciążenia dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (wyjątek stanowi II rok w analizie z RSA w przypadku przyjęcia długości leczenia Pvd i Dvd wg mediany czasu leczenia dla Pvd [SA 2], w którym wprowadzenie do refundacji Pvd powoduje oszczędności budżetowe) pomimo tego, iż pomalidomid jest tańszy od daratumumabu (zgodnie w wynikami Analizy minimalizacji kosztów, koszt nabycia POM jest niższy od kosztu nabycia DARA w przypadku analizy z RSA zarówno w fazie inicjacji i stabilizacji, a w przypadku analizy bez RSA w fazie inicjacji - później, w związku ze zmniejszeniem częstości podawania daratumumabu koszt pomalidomidu jest większy). Należy zauważyć, że większe obciążenia budżetowe wynikają z tego, że w przypadku 3-4 linii leczenia zwiększa się procentowy udział terapii innowacyjnych w nowym scenariuszu (terapii z programu lekowego) a spada udział tanich terapii stosowanych poza programem (schematy oparte na bendamustynie, cyklofosfamidzie, talidomidzie). W 21 linii leczenia w ogóle rozpatrujemy populację, w której będzie stosowany tylko Pvd w ramach nowego scenariusza zastępując tanie schematy oparte na bendamustynie, cyklofosfamidzie i talidomidzie stosowane poza programem lekowym - w związku z tym, że populacja docelowa dla Pvd [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z pandemią COVID-19 wiele towarzystw naukowych opracowało wytyczne postępowania z chorymi dotyczące obecnej sytuacji epidemicznej. Wytyczne te obejmują m.in. ograniczenie wizyt w placówkach oraz zmianę terapii na stosowaną z mniejszą częstością lub zmianę terapii podawanej podskórnie/dożylnie na podawaną doustnie.

Zgodnie z wytycznymi ESMO z 2020 roku dotyczącymi leczenia szpiczaka plazmocytozowego w dobie pandemii COVID-19, u chorych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozowym, którzy kontynuują leczenie, i którzy odpowiedzieli na leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, należy rozważyć modyfikację schematu leczenia w celu minimalizacji potrzeby wizyt w przychodni/szpitalu, np. przez stosowanie leków podawanych raz w tygodniu zamiast dwa razy w tygodniu (np. karfilzomib, bortezomib). **Preferowane są leki stosowane doustnie** (tj. **pomalidomid**, iksazomib, lenalidomid; ESMO COVID-19 2020).

Doustny schemat dawkowania u chorych ze szpiczakiem plazmocytozowym jest zalecany jako preferowany także w wytycznych *European Myeloma Network* (Terpos 2020), *International Myeloma Society* (IMS COVID-19), *American Society of Hematology* (ASH 2021) oraz *National Health Service UK* (NHS COVID-19).

9 Podsumowanie i wnioski koncowe

W niniejszej analizie przedstawiono ocene wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budzet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najwyzej trzy schematy, w tym schemat zawierajacy lenalidomid, i u których w trakcie leczenia nastapila progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazani do stosowania bortezomibu, speiniajacych kryteria wlaczenia do programu lekowego, w perspektywie 2 kolejnych lat.

Liczbę chorych leczonych różnymi opcjami terapeutycznymi w zaleznosci od linii leczenia, w tym pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej (scenariusz nowy) lub opcjami terapeutycznymi, nie uwzgledniajacymi schematu Pvd w przypadku braku pozytywnej decyzji refundacyjnej (scenariusz istniejacy) w wariantcie podstawowym oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzą do programu lekowego w danym roku analizy.

Poniżej przedstawiono wyniki

1) analizy z RSA:

Dla wariantu **podstawowego (najbardziej prawdopodobnego)**, dodatkowe obciazenia budzetowe zwiazane z wprowadzeniem finansowania pomalidomidu w schemacie Pvd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą w I i II roku analizy odpowiednio:

[REDACTED]

Dla wariantu **minimalnego** dodatkowe obciazenia budzetowe zwiazane z wprowadzeniem finansowania pomalidomidu w schemacie Pvd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą w I i II roku analizy odpowiednio:

[REDACTED]

Dla wariantu **maksymalnego** dodatkowe obciazenia budzetowe zwiazane z wprowadzeniem finansowania pomalidomidu w schemacie Pvd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosq w I i II roku analizy odpowiednio:

[REDACTED]

Poza zmianq liczebnoSci chorych (warianty minimalny i maksymalny oraz wraZliwoSci) najwiqkszy wplyw na wyniki miao przyjecie dlugosci leczenia Pvd i Dvd wg mediany czasu leczenia dla Pvd (8,8 mies.). Przyjecie perspektywy wspolnej NFZ i pacjenta miao pomijalny wplyw na wyniki analizy.

2) analizy bez RSA:

Dla wariantu **podstawowego (najbardziej prawdopodobnego)**, dodatkowe obciazenia budzetowe zwiazane z wprowadzeniem finansowania pomalidomidu w schemacie Pvd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosq w I i II roku analizy odpowiednio:

[REDACTED]

Dla wariantu **minimalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania pomalidomidu w schemacie Pvd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą w I i II roku analizy odpowiednio:

[REDACTED]

Dla wariantu **maksymalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania pomalidomidu w schemacie Pvd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą w I i II roku analizy odpowiednio:

[REDACTED]

Poza zmianą liczebności chorych (warianty minimalny i maksymalny oraz wrażliwości) największy wpływ na wyniki miało przyjęcie długości leczenia Pvd i Dvd wg mediany czasu leczenia dla Pvd (8,8 mies.). Przyjęcie perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta miało pomijalny wpływ na wyniki analizy.

Finansowanie Pvd w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, i u których w trakcie leczenia nie nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przedstawionego wariantu analizy. Wprowadzenie finansowania Pvd nie wymaga jednak utworzenia nowego programu limitowego i nowej grupy limitowej. Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do trójlekowej terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej.

Nawroty szpiczaka plazmocytozy i oporność na chemioterapię (brak odpowiedzi lub odpowiedź krótsza niż 60 dni) występują podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych nowych leków i schematów chemioterapii (PTOK/PUO 2019), a nowotwór ten pozostaje nadal chorobą nieuleczalną (PGSz 2021). Optymalne planowanie leczenia nawrotowego/opornego

szpiczaka plazmocytoowego ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu i jakości życia chorych. Wybór odpowiedniej strategii leczenia jest znacznie trudniejszy niż w okresie rozpoznania i ulega dalszej komplikacji wraz z kolejnymi nawrotami ze względu na narastającą oporność nowotworu oraz pogarszający się stan pacjenta (Jamrozik 2011).

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują na większą skuteczności stosowania terapii trójlekowych (w tym również Pvd) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (PTOK /PUO 2019, ASCO 2019).

Stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytoowego zostało uwzględnione w najnowszych wytycznych polskich i zagranicznych (PGSz 2021, PTOK /PUO 2019, EHA-ESMO 2021, NCI 2021, NOCN 2021, IMWG 2021, MSAG 2019; patrz Analiza problemu decyzyjnego:

[REDAKTOWANE] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.).

Zgodnie z wytycznymi PGSz z 2021 roku w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego do terapii preferowanych należy Pvd **Pvd** (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon), zarejestrowanej na podstawie badania Optimm ism (w badaniu porównującym terapię Pvd z terapią Vd u chorych leczonych wcześniej lenalidomidem mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11,2 miesiąca dla grupy badanej w porównaniu do 7,1 dla grupy kontrolnej (HR=0,61)) – należy zaznaczyć, że ponad 70% chorych biorących udział w tym badaniu było opornych na lenalidomid, stąd **rekomendacja dla Pvd w tej właśnie populacji chorych jest bardzo silna** (w przypadku **Dvd** rekomendacja jest słabsza, w związku z tym, że w badaniu Castor tylko 24% chorych było opornych na lenalidomid a z kolei pozostałe wymienione terapie, tj. **Kd** i **PanoVd** nie są refundowane w Polsce; PGSz 2021). W przypadku leczenia chorych ze wznową lub progresją po co najmniej dwóch liniach leczenia w wytycznych PGSz 2021 zwrócono uwagę na fakt, że obecnie trójlekowych stosowany jest schemat suboptymalny dla **pomalidomidu** jakim jest Pd zamiast **optymalnego schematu trójlekowego** (w związku z brakiem refundacji w Polsce schematów; PGSz 2021).

EHA-ESMO wskazuje, że **pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest terapią z najlepszymi wynikami zakresie PFS, zatwierdzoną jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów opornych na lenalidomid** (EHA-ESMO 2021).

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dla zapewnienia dostępu chorym do nowoczesnej chemioterapii wnioskowane jest finansowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym, u których stosowano co najmniej jedną do trzech schematów leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, w ramach programu lekowego (poprzez rozszerzenie istniejącego programu).

10 Aneks

10.1 Badanie ankietowe

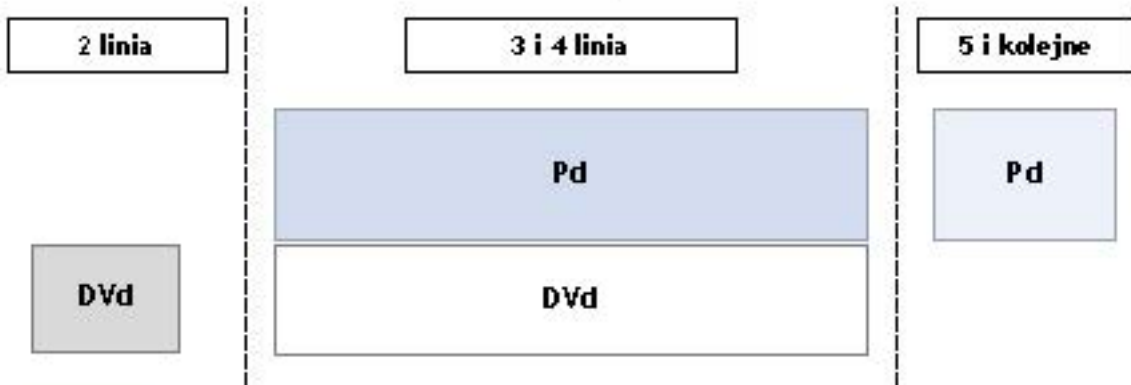
[Redacted text block]

[Redacted text block]

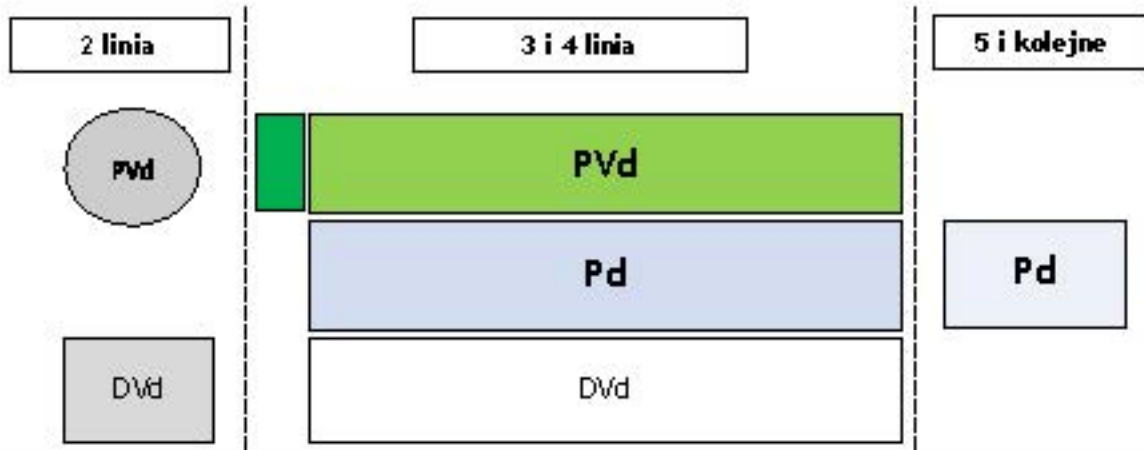
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	



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



○	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 text block]

Fomalidomid (Imrovid®) wskazywany z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu atonyah z nawrotnym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wazniej lezonych lera lidomidem

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.2 Koszty jednostkowe preparatów zawierających substancje czynne podawane w analizowanych schematach leczenia

Tab. 37. Koszty jednostkowe cyklofosfamidu* (Obwieszczenie MZ).

EAN	Obwieszczenie MZ				Uwzględnione w analizie		
	CHB, PLN/opak.	WLF, PLN/opak.	Dopłata pacjenta, PLN/opak.	Koszt dla NFZ, PLN/opak.	Koszt dla NFZ, PLN/opak.	Koszt dla NFZ, PLN/mg	Koszt dla pacjenta, PLN/mg
cyklofosfamid - katalog C, podanie doustne							
05909990240814	76,15	76,15	0,00	76,15	76,15	0,03	0,00

CHB - cena hurtowa brutto ; WLF - wielkość limitu finansowania ; * w przypadku refundacji w katalogach C i A1 założono cenę z katalogu C (niższa niż cena z katalogu A1, nawet przy uwzględnieniu danych sprzedażowych).

Tab. 38. Koszty jednostkowe deksametazonu i prednizonu (Obwieszczenie MZ, Komunikaty DGL sprzedaż)

EAN	Obwieszczenie MZ				Komunikaty DGL			Uwzględnione w analizie		
	CD, PLN/opak.	WLF, PLN/opak.	Dopłata pacjenta, PLN/opak.	Koszt dla NFZ, PLN/opak.	Liczba opakowań	Wielkość refundacji, PLN	Koszt dla NFZ, PLN/opak.	Koszt dla NFZ, PLN/opak.	Koszt dla NFZ, PLN/mg	Koszt dla pacjenta, PLN/mg
deksametazon - katalog A1, podanie doustne										
05909991389178	30,86	29,99	4,07	26,79	522	14001,25	26,82232	26,79	0,67	0,10
05909991389208	58,57	58,57	5,69	52,88	772	40840,43	52,90211	52,88	0,66	0,07
05909991397524	265,21	265,21	28,44	236,77	83	19680,35	237,1127	236,77	0,59	0,07
05909991397258	273,15	273,15	28,44	244,71	9	2202,39	244,71	244,71	0,61	0,07
05909991297763	284,49	284,49	28,44	256,05	1006	257728,5	256,1914	256,05	0,64	0,07
05909991393984	59,14	59,14	5,69	53,45	90	4816,19	53,51322	53,45	0,67	0,07
05909991397319	60,61	59,97	6,33	54,28	117	6350,76	54,28	54,28	0,68	0,08
05909991297480	62,88	59,97	8,60	54,28	14398	782254	54,33074	54,28	0,68	0,11
05909991297879	553,08	553,08	56,89	496,19	94	46698,75	496,7952	496,19	0,62	0,07

EAN	Obwieszczenie MZ				Komunikaty DGL			Uwzględnione w analizie		
	CD, PLN/opak.	WLF, PLN/opak.	Dopłata pacjenta, PLN/opak.	Koszt dla NFZ, PLN/opak.	Liczba opakowań	Wielkość refundacji, PLN	Koszt dla NFZ, PLN/opak.	Koszt dla NFZ, PLN/opak.	Koszt dla NFZ, PLN/mg	Koszt dla pacjenta, PLN/mg
05909991297633	119,95	119,95	11,38	108,57	2465	267682	108,5931	108,57	0,68	0,07
05904374007854	21,96	14,99	10,17	11,79	0	0	-	11,79	0,59	0,51
05909990170517	22,05	14,99	10,26	11,79	22612	267452	11,82788	11,79	0,59	0,51
05904374007861	11,39	7,50	7,09	4,3	0	0	-	4,3	0,43	0,71
05909990170418	11,44	7,50	7,14	4,3	1740	7511,54	4,316977	4,3	0,43	0,71
prednizon - katalog A1, wskazanie „Nowotwory złośliwe”										
05909991289416	8,20	1,18	7,02	1,18	0	0	-	1,18	0,06	0,35
05909990170616	8,32	1,18	7,14	1,18	3738	777,14	0,21	0,21	0,01	0,36
05909990405312	20,34	11,84	8,50	11,84	27739	249102,4	8,98	8,98	0,04	0,04
05909990405411	27,95	23,68	4,27	23,68	18562	370135	19,94	19,94	0,05	0,01
05909990641192	29,60	29,60	0,00	29,6	13851	341451,1	24,65	24,65	0,49	0,00
05909990641185	12,09	5,92	6,17	5,92	15993	48402,2	3,03	3,03	0,03	0,06

CD - cena detaliczna; WLF - wielkość limitu finansowania.

10.3 Wyniki analizy wzrażliwosci

10.3.1 Analiza z RSA

Tab. 39. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - perspektywa NFZ i pacjenta (SA1).

Kategoria	I rok		II rok		Leczenie	
	Opis	Wartosc	Opis	Wartosc	Opis	Wartosc
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...

Tab. 40. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - dlugosc leczenia PVD i D Vd wg mediany czasu leczenia dla PVD (SA 2).

Kategoria	I rok		II rok		Leczenie	
	Opis	Wartosc	Opis	Wartosc	Opis	Wartosc
...
...

Tab. 41. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - podanie BOR po rowno winfuzji dozylniej i podskornie (SA 3).

Tab. 46. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - liczebność populacji w 2 linii w oparciu o średnią z 4 ankiet (SA 4).

10.4 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji docelowej.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Dostęp do technologii lekowej ograniczony będzie do dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. W analizowanym wskazaniu refundowane są obecnie inne opcje terapeutyczne.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do nowoczesnej, skutecznej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niez zaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych. Co więcej, pomalidomid jest obecnie refundowany w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego w ramach programu lekowego w schemacie skojarzonym z deksametazonem.

Czy mo że powodować lub zmieniać stygmatyzację ?

Nie.

Czy mo że wywoływać lęk ?

Mało prawdopodobne .

Czy mo że powodować dylematy moralne ?

Mało prawdopodobne .

Czy mo że stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne ?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDU JE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach ?

Wprowadzenie finansowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu nie wymaga utworzenia nowego programu lekowego i nowej grupy limitowej, a jedynie rozszerzenia obecnego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotnego szpiczaka plazmocyto wego (ICD 10 C90.0)”. Nie zidentyfikowano innych regulacji prawnych wymagających zmian.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta ?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „*pacjent ma prawo do świadomości zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.*”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMAGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

10.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Tab. 47. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmujące wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.1.1	Tak
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.1.2	Tak
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.1.3	Tak
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	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?	4.1	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
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?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz 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?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.2.2, 4.2.3, 4.3.2, 4.3.3	Tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3.1, 3.5, 3.6, 3.7	Tak
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji	3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 3.10	Tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	wnioskowane j technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podsta wy limitu?		
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)?	3.3	Tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.1, 4	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?	3.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.2, 4.3.3	tak
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,	4.2	Tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	4.3	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 kwalifikacje 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?	Piśmiennictwo	Tak

11 Spis rysunków

Ryc. 1. Aktualny schemat leczenia zgodnie z programem lekowym*.....	16
Ryc. 2. Nowy schemat leczenia zgodnie z programem lekowym po wprowadzeniu do programu Pwdf*.....	17
Ryc. 3. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant podstawowy.....	44
Ryc. 4. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 2 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant podstawowy.....	44
Ryc. 5. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) lacznie w 2 oraz w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant podstawowy.....	45
Ryc. 6. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant minimalny.....	47
Ryc. 7. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 2 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant minimalny.....	47
Ryc. 8. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) lacznie w 2 oraz w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant minimalny.....	48
Ryc. 9. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant maksymalny.....	50
Ryc. 10. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 2 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant maksymalny.....	50
Ryc. 11. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) lacznie w 2 oraz w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant maksymalny.....	51
Ryc. 12. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant podstawowy.....	54
Ryc. 13. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 2 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant podstawowy.....	54
Ryc. 14. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) lacznie w 2 oraz w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant podstawowy.....	55
Ryc. 15. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant minimalny.....	57
Ryc. 16. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 2 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant minimalny.....	57
Ryc. 17. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) lacznie w 2 oraz w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant minimalny.....	58
Ryc. 18. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant maksymalny.....	60
Ryc. 19. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) w 2 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant maksymalny.....	60
Ryc. 20. Prognozowane obciazenia budzetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) lacznie w 2 oraz w 3 i 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy – wariant maksymalny.....	61

12 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	11
Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Imnovid® – wariant bez RSA (dane Wnioskodawcy). ..	13
Tab. 3. Wysokość refundacji preparatu Imnovid® - z uwzględnieniem RSA (dane Wnioskodawcy).....	13
Tab. 4. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	15
Tab. 5. Liczebność populacji dla PwD w 3 i 4 linii po leczeniu LEN i bez BOR.	17
Tab. 6. Liczebność populacji dla PwD w 3 i 4 linii po leczeniu LEN i BOR.	18
Tab. 7. Liczebność chorych ze szpiczakiem plazmocytowym w 2 linii, tj. po leczeniu LEN (stosowanie LEN poza refundacją).	19
Tab. 8. Szacowanie wielkość populacji docelowej.....	19
Tab. 9. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	20
Tab. 10. Struktura stosowanego aktywnego leczenia 3 i 4 linii po leczeniu LEN i BOR u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (badanie ankietowe).*	21
Tab. 11. Struktura stosowanego aktywnego leczenia 2 linii po leczeniu LEN u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.	22
Tab. 12. Szacowanie wielkość populacji docelowej.....	23
Tab. 13. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla pomalidomidu w schemacie PwD.*	23
Tab. 14. Długości terapii rozpatrywanych w Analizie wpływu na budżet.	27
Tab. 15. Dawki i droga podania leków przyjmowanych w analizowanych terapiach.	29
Tab. 16. Schematy dawkowania PwD i DwD.	30
Tab. 17. Schematy dawkowania Pd, VTD, VCD, bendamustyny (monoterapia), BP i BBD. ..	30
Tab. 18. Koszt pomalidomidu w schemacie PwD (Imnovid®, 14 kaps.) w zależności od wariantu analizy (dane Wnioskodawcy).....	32
Tab. 19. Koszt pomalidomidu w schemacie Pd (Imnovid®, 21 kaps.; dane Wnioskodawcy)..	33
Tab. 20. Koszt preparatu Darzalex® (daratumumab) (Przetarg).....	33
Tab. 21. Koszt preparatu Darzalex® (daratumumab) cd.	33
Tab. 22. Koszty bortezomibu, deksametazonu, talidomidu, cyklofosfamidu, bendamustyny i prednizonu ponoszone przez NFZ /NFZ i pacjenta uwzględnione w niniejszej analizie.	35
Tab. 23. Koszty podania leków w programie lekowym (Zarządzenia Prezesa NFZ).....	35
Tab. 24. Koszty podania leków z katalogu chemioterapii (Zarządzenia Prezesa NFZ).	36
Tab. 25. Opcje podania bortezomibu.	36
Tab. 26. Koszty podania leków w analizowanych terapiach.	36
Tab. 27. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.....	39
Tab. 28. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	42

Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy.	43
Tab. 30. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny.	46
Tab. 31. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny.	49
Tab. 32. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.	51
Tab. 33. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy.	53
Tab. 34. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny.	56
Tab. 35. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny.	59
Tab. 36. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.	61
Tab. 37. Koszty jednostkowe cyklofosfamidu* (Obwieszczenie MZ).	79
Tab. 38. Koszty jednostkowe deksametazonu i prednizonu (Obwieszczenie MZ, Komunikaty DGL sprzedaż)	79
Tab. 39. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - perspektywa NFZ i pacjenta (SA 1).	81
Tab. 40. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - długość leczenia PwD i Dwd wg mediany czasu leczenia dla PwD (SA 2).	81
Tab. 41. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - podanie BOR po równo w infuzji dożylniej i podskórnie (SA 3).	82
Tab. 42. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - liczebność populacji w 2 linii w oparciu o średnią z 4 ankiet (SA 4).	83
Tab. 43. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - perspektywa NFZ i pacjenta (SA 1).	84
Tab. 44. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - długość leczenia PwD i Dwd wg mediany czasu leczenia dla PwD (SA 2).	84
Tab. 45. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - podanie BOR po równo w infuzji dożylniej i podskórnie (SA 3).	85
Tab. 46. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - liczebność populacji w 2 linii w oparciu o średnią z 4 ankiet (SA 4).	86
Tab. 47. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).	89

13 Piśmiennictwo

- Analiza ekonomiczna** [redacted] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocyto-
wym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2021.
- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocyto-
wym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- Analiza kliniczna** [redacted] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocyto-
wym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- Analiza racjonalizacyjna** [redacted] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocyto-
wym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2021.
- AOTM T 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- AOTM T BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 21.08.2019 r.]
- ASCO 2019** Mikhael J., Ibrama N., Cheung M. C., Costello C., Dhodapkar M. V., et al., Treatment of Multiple Myeloma: ASCO AND CCO Joint Clinical Practice Guideline, *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37, 14, 1228-1263.
- ASH 2021** American Society of Hematology. COVID-19 and Multiple Myeloma: Frequently Asked Questions. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-multiple-myeloma> [dostęp 05.03.2021 r.]
- ChPL POM** European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Imnovid. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 21.08.2019 r.).
- ESMO COVID-19 2020** ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Multiple myeloma. Priorities for Multiple Myeloma patients. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-multiple-myeloma-in-the-covid-19-era> [dostęp 05.03.2021 r.]
- EHA-ESMO 2021** Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Hemasphere*. 2021 Feb 3;5(2):e528.
- IMS COVID-19** International Myeloma Society Recommendations for the Management of Myeloma Patients During the COVID-19 Pandemic. <https://cms.cws.net/content/beta.myelomasociety.org/files/IMS%20recommen-dations%20for%20Physicians%20Final.pdf> [dostęp 05.03.2021 r.]
- IMWG 2021** Moreau P, Kumar SK, Miguel JS, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021 Mar;22(3):e105-e118. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30756-7.
- Jamroziak 2011** Jamroziak K. Terapia nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocyto-
wego. *Hematologia* 2011, tom 2, nr 1, 116-13.
- Komunikaty DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i

	chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2020 r., http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ (dostęp 03.03.2021 r.).
Komunikaty DGL sprzedaż	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat o refundacji aptecznej / programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-grudzień 2020, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ (dostęp 03.03.2021 r.).
KRN	Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 24.02.2021 r.]
MSAG 2019	Medical Scientific Group (MSAG) to the Myeloma Foundation Australia (MFA). Quach H, Prince HM. on behalf of MSAG. Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, 2019. https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2019/10/myeloma_clinical_practice_guideline_oct19.pdf [dostęp: 03.03.2021 r.]
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 4.2021. http://www.nccn.org [dostęp: 23.02.2021 r.]
NCI 2021	National Cancer Institute. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#_107 [dostęp: 03.03.2021 r.]
NFZ Raport 2019	NFZ. Szpiczak plazmocytoowy. Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Data publikacji: 31.12.2019. https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytoowy.pdf [dostęp 15.03.2021 r.]
NFZ rozliczanie	Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności Centrali, Programy lekowe a COVID-19. Komunikat dotyczący realizacji i rozliczania świadczeń w rodzaju Leczenie szpitalne - programy lekowe oraz Leczenie szpitalne - chemioterapia w związku z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ (dostęp: 26.02.2021 r.).
NHS COVID-19	NICE COVID-19 Information HUB. NICE tempo rarily expands patient access to oral myeloma treatments. https://www.myeloma.org.uk/news-and-stories/covid-19-information-hub/nice-tempo-rarily-expands-patient-access-to-oral-myeloma-treatments/ [dostęp 05.03.2021 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. (dostęp 22.02.2021 r.).
PGSz 2021	Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Małańda E, Walter-Croneck A, Pińkowska-Grela B, Wróbel T, Chałubiński G, Jędrzejczak WW, Małkowski B, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2021. https://hematoonkologia.pl/edukacja/news/id/4420-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego-oraz-innych-dyskracji-plazmocytoowych-na-rok-2021 [dostęp 22.02.2021 r.]
PTOK/PUO 2019	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2019 rok. Jamrozik K. Nowotwory z komórek plazmatycznych. http://onkologia.zalecenia.med.pl/ [dostęp 22.02.2021 r.]

Richardson 2019 (OPTIMSM)	Richardson P. G., Oriol A., Beksac M., Liberati A. M., Galli M., Schjesvold F., Lindsay J., Weisel K., White D., Facon T., San Miguel J., Sunami K., O'Gorman P., Sonneveld P., Robak P., Semochkin S., Schey S., Yu X., Doerr T., Bensmaine A., Biyukov T., Peluso T., Zaki M., Anderson K., Dimopoulos M., on behalf of the OPTIMSM trial investigators, Pomalidomide, bortezomid, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMSM): a randomised, open-label, phase 3 trial, <i>Lancet Oncology</i> , 2019, 20, 781-794.
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009 ;6(7): e1000097.
QUOROM	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i> . <i>Lancet</i> 1999 ;354: 1896-900.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
San Miguel 2013 (MM-003)	San Miguel J., Weisel K., et al., Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial, <i>Lancet Oncology</i> , 2013, 14(11), 1055-1066.
Terpos 2020	Terpos E, Engelhardt M, Cook G, Gay F, Mateos MV, Ntanasis-Stathopoulos I, van de Donk NWCJ, Avet-Loiseau H, Hajek R, Vangstedt AJ, Ludwig H, Zweegman S, Moreau P, Einsele H, Boccadoro M, San Miguel J, Dimopoulos MA, Sonneveld P. Management of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN). <i>Leukemia</i> . 2020 Aug ;34(8):2000-2011.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ (dostęp: 03.03.2021 r.)