

Elotuzumab (Empliciti®)
w skojarzeniu z pomalidomidem
i deksametazonem w leczeniu
chorych z nawrotowym lub opornym
szpiczakiem plazmocytowym
wcześniej leczonych lenalidomidem
i inhibitorem proteasomów

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2022

Autorzy**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 Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
ul. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
tel.: (22) 260 64 00

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	10
3 Metodyka.....	12
3.1 Populacja	12
3.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	12
3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku	14
3.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	14
3.1.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	15
3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji	16
3.2 Perspektywa	16
3.3 Horyzont czasowy	17
3.4 Scenariusze porównywane	17
3.5 Analizowane koszty	18
3.5.1 Koszty nabycia leków przed progresją	20
3.5.2 Koszty podania leków przed progresją	27
3.5.3 Koszty monitorowania	28
3.5.4 Koszty premedykacji i prewencji	29
3.5.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	31
3.5.6 Koszty leków po progresji	32
3.5.7 Koszty opieki terminalnej	35
3.6 Podsumowanie założeń i parametrów	36
3.7 Dyskontowanie	37
3.8 Analiza wrażliwości	37
3.9 Walidacja modelu	39
4 Wyniki analizy.....	40
4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	40
■ ■■■■■	41
4.2.1 Wariant podstawowy	41
4.2.2 Wariant minimalny	43
4.2.3 Wariant maksymalny	44
4.2.4 Analiza wrażliwości	46
■ ■■■■■	47
4.3.1 Wariant podstawowy	47

4.3.2	Wariant minimalny	48
4.3.3	Wariant maksymalny	50
4.3.4	Analiza wrażliwości	51
5	Analiza racjonalizacyjna	53
6	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	54
7	Aspekty etyczne i społeczne	55
8	Ograniczenia i dyskusja	56
9	Podsumowanie i wnioski końcowe	61
10	Aneks	64
	■ [REDACTED]	64
	■ [REDACTED]	65
10.3	Aspekty etyczne	66
10.4	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	68
11	Spis rysunków	71
12	Spis tabel	72
13	Piśmiennictwo	74

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
B / BEN	bendamustyna
BC	wariant podstawowy (ang. <i>base case</i>)
BOR	bortezomib
BP	bendamustyna/prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTD	cyklofosfamid + talidomid + deksametazon
DARA	daratumumab
D / DEX	deksametazon
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DVd	daratumumab/bortezomib/deksametazon
ELO	elotuzumab
EPd	elotuzumab/pomalidomid/deksametazon
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
Kd	karfilzomib/deksametazon
LEN	lenalidomid
MAX	wariant maksymalny
MIN	wariant minimalny
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MP	melfalan + prednizon
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>)
Pd	pomalidomid/deksametazon
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PI	inhibitor proteasomów (ang. <i>proteasome inhibitor</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	program lekowy
POM	pomalidomid
Rd	lenalidomid/deksametazon
RDI	względna intensywność dawkowania (ang. <i>relative dose intensity</i>)
RSA	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing agreement</i>)
RSS	schematy podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing schemes</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania elotuzumabu (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, 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 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.

Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem elotuzumabu do programu lekowego oszacowano zatem na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej (patrz *Analiza ekonomiczna*) – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia). Parametry skuteczności i bezpieczeństwa w modelu pochodzą z badania ELOQUENT-3 dla EPd i Pd (w przypadku pozostałych terapii, tj. Kd i DVd, przyjęto upraszczająco skuteczność i bezpieczeństwo jak dla EPd).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Koszty związane ze stosowaniem schematu EPd szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzą do programu lekowego w danym roku analizy (co miesiąc w każdym roku analizy).

Zmianę kosztów związanych z utworzeniem nowej grupy limitowej dla elotuzumabu i rozszerzeniem istniejącego programu lekowego o schemat EPd oszacowano uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne – koszty nabycia leków (przed i po progresji) i koszty ich podania, koszty prewencji zdarzeń kostnych, standardowego monitorowania, opieki terminalnej i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytoowego, wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej, zleceń dotyczących leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego złożonych do AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

Dawkowanie leków przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) lub program lekowy (PL) leczenia szpiczaka mnogiego; średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała pochodzą z badania klinicznego ELOQUENT-3; rzeczywiste dawki przyjętych leków w ramach schematów EPd i Pd przyjęto z badania ELOQUENT-3, Kd z badania A.R.R.O.W. a DVd z badania CASTOR.

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

[REDAKTOWANO]

Dla wariantu **podstawowego (najbardziej prawdopodobnego)** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elotuzumabu w schemacie EPd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

Dla wariantu **minimalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elotuzumabu w schemacie EPd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

Dla wariantu **maksymalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elotuzumabu w schemacie EPd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Umiarkowany wpływ na wyniki ma uwzględnienie przyjmowania pełnej dawki leków. Wyniki uzyskane w pozostałych scenariuszach analizy wrażliwości były zbliżone we wszystkich scenariuszach do wyników analizy podstawowej.

[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

Wnioski

Finansowanie elotuzumabu w schemacie EPd w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przedstawionego wariantu analizy. Wprowadzenie finansowania elotuzumabu w ramach schematu EPd wymaga utworzenia nowej grupy limitowej i rozszerzenia istniejącego programu lekowego. Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do trójlekowej terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej – zgodnie z wytycznymi klinicznymi w odniesieniu do schematów dwulekowych **preferowane są schematy trójlekowe w związku z ich większą skutecznością** (ASCO/CCO 2019).

Zgodnie z zaleceniami PGSz 2021, obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać optymalnej sekwencji terapii. Wobec tego nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka. Zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki. Wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników takich jak stan biologiczny, wiek, choroby współistniejące, stosowane wcześniej leczenie w kontekście nie tylko skuteczności, ale także toksyczności oraz preferencje pacjenta (PGSz 2021). Leczenie skojarzone na bazie elotuzumabu stanowi nową opcję terapeutyczną i uzupełnia luki względem zalecanych schematów terapeutycznych.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania elotuzumabu (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocyтового (ang. *plasma cell myeloma*, PCM; inaczej szpiczak mnogi, ang. *multiple myeloma*, MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Przygotowana analiza daje podstawy do przeprowadzenia analizy weryfikacyjnej w kontekście wydania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie finansowania leku w ramach schematu EPd poprzez rozszerzenie programu lekowego (PL) „leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyowego (ICD10 C90.0)”, w którym obecnie refundowane są inne schematy leczenia PCM, niezawierające elotuzumabu.

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

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

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocyowego oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) jako komparator główny dla EPd oraz karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) i daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) jako komparatory dodatkowe (finansowane w ramach wspomnianego powyżej programu lekowego; patrz Analiza Problemu Decyzyjnego).

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego, w którym brak jest refundacji elotuzumabu w schemacie EPd w szpiczaku plazmocytowym oraz scenariusza nowego zakładającego refundację elotuzumabu w schemacie EPd 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 z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia
Interwencja (I)	elotuzumab (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd)
Komparator główny (C ₁)	<ul style="list-style-type: none"> • pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd)
Komparatory dodatkowe (C ₂)	<ul style="list-style-type: none"> • karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) • daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
Horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	brak finansowania EPd w ramach programu lekowego - finansowanie Pd, Kd i DVd (w oparciu o badanie ankietowe)*
Scenariusz nowy	finansowanie EPd w ramach programu lekowego
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją Pd, Kd i DVd w ramach scenariusza istniejącego i EPd 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

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań programu lekowego B.54 (Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego) o nowe wskazanie refundacyjne: elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Elotuzumab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej.

1. **Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do elotuzumabu** – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).
2. **Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do elotuzumabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków** – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).

Elotuzumab jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

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).

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

Przyjęto, że podstawę limitu wyznaczać będzie opakowanie zawierające 400 mg elotuzumabu (Empliciti 400 mg).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

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 elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia (Empliciti ChPL).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Poniżej przedstawiono **dotatkowo** oszacowanie uwzględniające oba zarejestrowane wskazania dla elotuzumabu, tj.

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (**skojarzenie niestanowiące przedmiotu niniejszej analizy**) w leczeniu szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię oraz

- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (skojarzenie stanowiące przedmiot niniejszej analizy) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

W oparciu o okresowe sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. było 3226 chorych leczonych w ramach programu lekowego B.54 (lenalidomidem, pomalidomidem, daratumumabem, karfilzomibem i iksazomibem). W związku z brakiem lepszych (bardziej aktualnych i szczegółowych) danych założono, że jest to liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, pokrywająca oba wskazania dla elotuzumabu (drugie zawiera się w pierwszym).

Tab. 5. B.54. PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO.¹

Produkt rozliczeniowy - kod	Produkt rozliczeniowy - nazwa	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Liczba osób objętych programem
5.08.07.0000001	HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	1 289	549
5.08.07.0000003	HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	6 381	812
5.08.07.0000004	PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU	11 617	2 088
5.08.07.0000028	HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z PODANIEM LEKU U PACJENTÓW Z PODEJRZENIEM LUB POTWIERDZONYM ZAKAŻENIEM SARS-COV-2	0	2
5.08.08.0000061	DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO	1 277	2 511
5.08.09.0000081	LENALIDOMIDUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	5 313 299	2 126
5.08.09.0000154	POMALIDOMIDUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	144 205	381
5.08.09.0000161	DARATUMUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4 159 527	403
5.08.09.0000162	KARFILZOMIB - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	224 553	286

¹ <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html> (Tabela IV.3.2 Leczenie szpitalne - programy lekowe; zbiorcza za 2021 r.).

Produkt rozliczeniowy - kod	Produkt rozliczeniowy - nazwa	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Liczba osób objętych programem
5.08.09.0000198	IXAZOMIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	958	30

Tab. 6. Populacja obejmująca wszystkich dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię.

Parametr	Wielkość	Źródło
Populacja obejmująca wszystkich dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię	3226	Okresowe sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.

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 zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

[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 EPd nie jest obecnie stosowany w Polsce.

Tab. 8. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana w schemacie EPd	0	[REDACTED]

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

[Redacted text block]

Tab. 9. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

	I ROK	II ROK	Źródło
Populacja leczona EPd w kolejnych latach w związku ze stopniowym przejmowaniem rynku	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

BC - wariant podstawowy analizy wpływu na budżet (ang. *base case*); MAX - wariant maksymalny analizy wpływu na budżet MIN - wariant minimalny analizy wpływu na budżet; * BC (MIN-MAX).

3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 10. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla elotuzumabu w schemacie EPd.

Populacja	I rok	II rok	Rozdział
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	■	■	3.1.1
populacja docelowa wskazana we wniosku	■	■	3.1.2
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■	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	■	■	3.1.4

* BC (MIN-MAX); ** w przypadku uwzględnienia również skojarzenia niestanowiącego przedmiotu niniejszej analizy - 3226 chorych.

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 praktycznie tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. Wyjątek stanowi koszt deksametazonu oraz koszty leczenia niektórych zdarzeń niepożądanych, jednakże koszty te są znikome 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 niniejszej analizie uwzględniono koszty zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych.

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 ELOQUENT-3 wyniosła 69 lat w grupie EPd (66 lat w grupie Pd; Dimopoluos 2018).

3.3 Horyzont czasowy

Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla leków, dla których wydawana jest pierwsza decyzja administracyjna o objęciu refundacją, wynosi 2 lata (Art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy refundacyjnej; Ustawa refundacyjna), w związku z czym wszystkie dalsze oszacowania populacyjne i kosztowe przedstawiono w horyzoncie pierwszych pełnych lat od daty rozpoczęcia finansowania wnioskowanej interwencji. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej i zakontraktowania programu, jako realistyczny termin wprowadzenia programu przyjęto 1 stycznia 2023 roku. Rozważany horyzont obejmuje zatem lata 2023 i 2024.

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 elotuzumabu w schemacie EPd w ramach programu lekowego w populacji docelowej (brak kosztów dla NFZ lub pacjenta);²
- scenariusza nowego - finansowanie elotuzumabu w schemacie EPd w ramach rozszerzenia istniejącego programu lekowego.³



² 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.

³ 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3.5 Analizowane koszty

W analizie wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej (patrz Analiza ekonomiczna) – wzrost kosztów związany z leczeniem chorych w scenariuszu istniejącym i nowym oszacowano na podstawie wyników kosztów dla odpowiednich schematów w I i II roku modelu ekonomicznego przy założeniu braku dyskontowania. Takie

podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia).

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych. Kategorie kosztów w modelu obejmowały: koszty nabycia leków i koszty ich podania (przed i po progresji), koszty prewencji zdarzeń kostnych, standardowego monitorowania, opieki terminalnej i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy (co 1 miesiąc zgodnie z długością cyklu w modelu – dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy).

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytoowego, wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej, zleceń dotyczących leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego złożonych do AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

Dawkowanie leków przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) lub program lekowy (PL) leczenia szpiczaka mnogiego. Średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała pochodzą z badania klinicznego ELOQUENT-3. Rzeczywiste dawki przyjętych leków w ramach schematów EPd i Pd przyjęto z badania ELOQUENT-3 a Kd z badania A.R.R.O.W.

Wszystkie koszty są podawane w PLN i są aktualne na lipiec 2022 r. i uwzględniają obowiązujące od 1 lipca 2022 r. obwieszczenie Ministra Zdrowia określające warunki refundacji leków w Polsce (Obwieszczenie MZ) oraz dane sprzedażowe NFZ za styczeń/marzec 2022 r. (Komunikaty DGL, Komunikaty DGL sprzedaż).

Do obliczeń przyjęto, że miesiąc ma 30 dni.

W obliczeniach dawek całkowitych leków przyjęto w oparciu o charakterystykę chorych w badaniu ELOQUENT-3, jak w Analizie ekonomicznej - patrz tabela poniżej.

W związku z tym, iż dawki elotuzumabu i daratumumabu zależy od masy ciała a dawki karfilzomibu i bortezomibu oraz części leków stosowanych po progresji od powierzchni ciała chorego, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości masy i powierzchni ciała w oparciu o Zlecenie nr 36/2021 dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym wcześniej leczonych (dostępne jest nowsze Zlecenie w RRMM wcześniej leczonym, dla daratumumabu, jednakże nie wiadomo jakie parametry zostały tam użyte w związku z ich zaczerpieniem; AOTMiT BIP).

Tab. 13. Charakterystyka kohorty populacji pacjentów uwzględniona w modelu.

Charakterystyka	Populacja	Źródło
Średni wiek, lata	69	ELOQUENT-3 elotuzumab (Dimopoulos 2018)
Płeć (%)		
Mężczyźni	57,3%	ELOQUENT-3 (Dimopoulos 2018)

Kobiety	42,7%	
Średnia masa ciała, kg	████	████████████████████
Średnia powierzchnia ciała, m ²	████	████████████████████

* w analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości masy i powierzchni ciała w oparciu o Zlecenie nr 36/2021, tj. masę ciała równą 73,8 kg i powierzchnię ciała 1,71 m² (AOTMiT BIP).

3.5.1 Koszty nabycia leków przed progresją

Podczas aktywnego leczenia EPd lub Pd przyjęto, że pacjenci otrzymują rzeczywistą dawkę leczniczą w oparciu o badanie ELOQUENT-3 ██████████

██████████ W przypadku Kd rzeczywistą dawkę leczniczą w oparciu o badanie A.R.R.O.W. (Moreau 2018) a w przypadku DVd w oparciu o badanie CASTOR (Palumbo 2016). Zalecaną dawkę i czas trwania leczenia przedstawiono w poniższej tabeli. Na podstawie zalecanego schematu leczenia, liczbę dawek wymaganych przez 240 miesięcy w modelowanym horyzoncie czasowym (20 lat) oszacowano oddzielnie dla każdej z interwencji. Tę częstotliwość dawkowania pomnożono przez koszt na dawkę, aby oszacować miesięczne koszty związane z nabyciem leku. W obliczeniach dawek przyjęto, że średnia masa ciała wynosi 71,8 kg a powierzchnia ciała 1,8 m² w oparciu o badanie ELOQUENT-3 (do analizy wrażliwości przyjęto 73,8 kg i 1,71 m² w oparciu o Zlecenie nr 36/2021; patrz rozdz. 3.5). W analizie wrażliwości przyjęto, że chorzy będą przyjmować 100% zalecanej dawki.

Tab. 14. Schemat dawkowania.

Interwencja	Schemat dawkowania i czas leczenia	Źródło
EPd	<p>Cykle 28-dniowe</p> <p>Elotuzumab: dożylnie 10 mg/kg mc. (cykle 1 i 2 co tydzień, tj. dni 1, 8, 15, 22) i 20 mg/kg mc. (cykle 3+: dzień 1)</p> <p>Pomalidomid: 4 mg, raz dziennie w dniach 1-21</p> <p>Deksametazon:</p> <p>chorzy ≤ 75 r.ż.:</p> <p>tabletki, doustnie, 28 mg, raz dziennie w dniach 1, 8, 15, 22 (cykle 1 i 2) lub w dniu 1 (cykle 3+)</p> <p>dożylnie, 8 mg, raz dziennie w dniach 1, 8, 15, 22 (cykle 1 i 2) lub w dniu 1 (cykle 3+)</p> <p>tabletki, doustnie, 40 mg, raz dziennie w dniach 8, 15, 22 (cykle 3+)</p> <p>chorzy > 75 r.ż.:</p> <p>tabletki, doustnie, 8 mg, raz dziennie w dniach 1, 8, 15, 22 (cykle 1 i 2) lub w dniu 1 (cykle 3+)</p> <p>dożylnie, 8 mg, raz dziennie w dniach 1, 8, 15, 22 (cykle 1 i 2) lub w dniu 1 (cykle 3+)</p> <p>tabletki, doustnie, 20 mg, raz dziennie w dniach 8, 15, 22 (cykle 3+)</p> <p>Leczenie dawane do progresji choroby</p>	ELOQUENT-3 / Empliciti ChPL
Pd	<p>Cykle 28-dniowe</p> <p>Pomalidomid: 4 mg raz dziennie w dniach 1-21</p> <p>Deksametazon:</p> <p>chorzy ≤ 75 r.ż.: 40 mg w dniach 1, 8, 15 22 każdego cyklu;</p> <p>chorzy > 75 r.ż.: 20 mg w dniach 1, 8, 15 22 każdego cyklu;</p> <p>Leczenie dawane do progresji choroby</p>	ELOQUENT-3/ Imnovid ChPL/ program lekowy

Interwencja	Schemat dawkowania i czas leczenia	Źródło
Kd	Cykle 28-dniowe Karfilzomib: dożylnie 20 mg/m ² (w 1. dniu cyklu 1.), 70 mg/m ² (w 8. i 15. dniu cyklu 1. oraz w dniach 1., 8. i 15. kolejnych cykli) Deksametazon: doustnie* w dawce wynoszącej 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22 cykli 1-9 Leczenie dawane do progresji choroby	Program lekowy / A.R.R.O.W. (Moreau 2018)
DVd	Cykle 1.-8. 21-dniowe, następnie cykle 28-dniowe (tj. cykle 9+) Daratumumab dożylnie 16 mg/kg mc. raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.** Bortezomib sc. lub iv. 1,3 mg/m ² pc.	Program lekowy / CASTOR (Palumbo 2016)

* deksametazon w schemacie Kd podawany jest doustnie lub dożylnie, jednakże a niniejszej analizie przyjęto upraszczająco (i konserwatywnie) podanie doustne deksametazonu.

** Daratumumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie jest podawany podskórnym raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W analizie przyjęto podanie dożylnie zgodnie z preparatami daratumumabu dostępnymi na czas składania wniosku (pierwotnych analiz). Dawka w podaniu dożylnym jest niższa niż w podaniu podskórnym.

Tab. 15. Względna intensywność dawkowania przyjęta w modelu.

Schemat	Lek	Redukcja dawki (tj. RDI)*	Źródło
EPd	████████	██	██
	████████	██	
	████████	██	
Pd	████████	██	██
	████████	██	
Kd	Karfilzomib	96%	A.R.R.O.W. (Moreau 2018)
	Deksametazon	97%	
DVd	Daratumumab	99%	CASTRO (Palumbo 2016)
	Bortezomib	87%	
	Deksametazon	98%	

RDI - względna intensywność dawkowania (ang. *relative dose intensity*); * podano wartości zaokrąglone; w SA 100% dla wszystkich leków.

██
██
██
██
██
██
██
██
██
██

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ cena hurtowa brutto i wysokość limitu finansowania dla preparatów Kyprolis® (proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. po 10 mg, 30 mg i 60 mg) wynosi odpowiednio 764,69 PLN/opak., 2294,08 PLN/opak. i 4588,16 PLN/opak. , a dla preparatów Darzalex® zawierających 400 i 100 mg daratumumabu - odpowiednio 7 570,84 i 1 892,71 PLN.⁴ Rzeczywiste ceny karfilzomibu i daratumumabu do analizy przyjęto w oparciu o przetargi publiczne – na 57,56 PLN za mg karfilzomibu i 12,37 PLN za mg daratumumabu (Przetargi publiczne).

W związku z refundacją elotuzumabu (w związku z wnioskiem), pomalidomidu, karfilzomibu i daratumumabu w ramach programu lekowego leczenia PCM pacjent nie ponosi kosztu zakupu leków.

Tab. 16. Koszty leków refundowanych w ramach programów lekowych – elotuzumab, pomalidomid, karfilzomib, daratumumab.[^]

Lek	Cena hurtowa brutto, PLN/opak.	Cena 1 mg, PLN/mg	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kyprolis®, z RSS	-	57,56	Przetargi publiczne
Darzalex®, z RSS	-	12,37	Przetargi publiczne

[^] takie same z perspektywy NFZ i pacjenta; * koszt taki sam dla dawki 4, 3, 2, lub 1 mg: [REDACTED]

W Polsce refundowanych jest kilka preparatów zawierających bortezomib w różnych dawkach. Wszystkie te preparaty refundowane są w ramach katalogu chemioterapii (katalog C) i brak jest dopłat pacjenta do kosztów ich zakupu, w związku z czym koszt nabycia BOR jest taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Koszt bortezomibu przyjęto w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach

⁴ W przypadku preparatu zawierającego 1800 mg daratumumabu, cechującego się odmienną drogą podania i odmienną dawką na podanie (wyższą) od pozostałych preparatów daratumumabu, cena hurtowa brutto i wysokość limitu finansowania wynosi 34068,75 PLN/opak. W związku z odmiennym dawkowaniem tego preparatu przetargów publicznych dla daratumumabu szukano przed wprowadzeniem tego preparatu na rynek.

lekowych i chemioterapii, przyjmując koszt najbardziej aktualny (tj. z kwietnia 2022 r.; Komunikaty DGL).

Do oszacowania kosztów nabycia BOR w ramach 1 podania wykorzystano koszt za mg i dawkę leku wymaganą na jedno podanie (patrz rozdz. 3.5.2). Koszt BOR za mg wyniósł 35,52 PLN, a za dawkę 83,59 PLN a z uwzględnieniem RDI 72,30 PLN (patrz tabela poniżej).

Tab. 17. Koszt bortezomibu w zależności od wariantu analizy.*

Koszt za 1 mg bortezomibu, PLN/mg	Źródło
35,52	średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych (Komunikaty DGL)

* koszt pokrywa NFZ (brak kosztu pacjenta).

W Polsce refundowanych jest kilka preparatów zawierających deksametazon w różnych dawkach.

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.

Preparaty deksametazonu w postaci roztworu do wstrzykiwań refundowane są w ramach katalogu C (poziom odpłatności dla pacjenta bezpłatny).

Koszty postaci doustnych deksametazonu 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 deksametazonu w postaci roztworu do wstrzykiwań oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia - ponosi je w całości pacjent w związku z tym, że preparaty deksametazonu w ramach katalogu C refundowane są jedynie w premedykacji przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym, tj. we wskazaniu innym niż analizowane (Obwieszczenie MZ).

Tab. 18. Koszty preparatów deksametazonu dostępnych w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ).

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty pacjenta, PLN	Liczba mg	Cena za mg dla NFZ+pacjenta [^] , PLN
Demezon, roztwór do wstrzykiwań, 8 mg/ml	1 amp. 2,5 ml	05907464420755	15,31	0	20	0,77
Dexamethasone phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml	5 amp. 1 ml	05907464420700	15,31	0	20	0,77
Średnia arytmetyczna						0,77

[^] pokrywane przez pacjenta; NFZ nie ponosi kosztu deksametazonu w postaci roztworu do wstrzykiwań w analizowanym wskazaniu (patrz opis nad tabelą).

Tab. 19. Koszty preparatów deksametazonu dostępnych w ramach katalogu A1 (Obwieszczenie MZ, Komunikaty DGL sprzedaż).

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt NFZ wg Obwieszczenia	Sprzedaż - kwota ref.	Sprzedaż - liczba opak.	Koszt NFZ wg danych sprzedaży	Koszt NFZ min	Liczba mg w opak.	Udział w sprzedaży po mg	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ+pacjenta za mg
Demezoni, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	30,86	28,44	5,62	25,24	86997,55	3245	26,81	25,24	40	1,9%	0,63	0,14
Demezoni, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	58,57	56,88	7,38	51,19	283954,9	5367	52,91	51,19	80	6,4%	0,64	0,09
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397524	265,21	265,21	28,44	236,77	2130,93	9	236,77	236,77	400	0,1%	0,59	0,07
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397258	273,15	273,15	28,44	244,71	244,71	1	244,71	244,71	400	0,0%	0,61	0,07
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	284,49	284,42	28,51	255,98	694009,08	2708	256,28	255,98	400	16,2%	0,64	0,07
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991393984	59,14	56,88	7,95	51,19	427,6	8	53,45	51,19	80	0,0%	0,64	0,10
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991397319	60,61	56,88	9,42	51,19	379,96	7	54,28	51,19	80	0,0%	0,64	0,12
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	62,88	56,88	11,69	51,19	1809004,42	33301	54,32	51,19	80	39,8%	0,64	0,15
Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	553,03	553,03	56,89	496,14	213897,54	431	496,28	496,14	800	5,2%	0,62	0,07
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	119,95	113,77	17,56	102,39	713337,2	6566	108,64	102,39	160	15,7%	0,64	0,11
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	21,96	14,22	10,94	11,02	526145,11	44501	11,82	11,02	20	13,3%	0,55	0,55

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt NFZ wg Obwieszczenia	Sprzedaż - kwota ref.	Sprzedaż - liczba opak.	Koszt NFZ wg danych sprzedaży	Koszt NFZ min	Liczba mg w opak.	Udział w sprzedaży po mg	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ+pacjenta za mg
Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	284,42	284,42	28,44	255,98	14590,86	57	255,98	255,98	400	0,3%	0,64	0,07
Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	62,87	56,88	11,68	51,19	16158,31	297	54,41	51,19	80	0,4%	0,64	0,15
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	11,39	7,11	7,48	3,91	12880,61	2968	4,34	3,91	10	0,4%	0,39	0,75
Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	119,93	113,77	17,54	102,39	9226,75	85	108,55	102,39	160	0,2%	0,64	0,11
Średnia ważona													0,63	0,80

Tab. 20. Koszty jednostkowe związane z nabyciem terapii.

Lek i dawka na 1 podanie	Koszt za mg leku, PLN**	Koszt 1 pełnego podania, PLN	RDI	Koszt zakupu leku w ramach 1 podania***, PLN
EPd				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DEX IV: 8 mg	0,00/0,77^	0,00/6,12^	[redacted]	[redacted]
DEX PO w dniach podania elotuzumabu: ≤ 75 r.ż. 28 mg; > 75 r.ż. 8 mg	0,66/0,79^	15,23/19,52^,#	[redacted]	[redacted]
DEX PO poza dniami podania elotuzumabu: ≤ 75 r.ż. 40 mg; > 75 r.ż. 20 mg	0,66/0,79^	22,74/29,15^,#	[redacted]	[redacted]
Pd				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DEX PO ≤ 75 r.ż. 40 mg	0,66/0,79^	25,03/32,09^	[redacted]	[redacted]
DEX PO > 75 r.ż. 20 mg	0,66/0,79^	12,51/16,04^	[redacted]	[redacted]
Kd				
Karfilzomib 20 mg/m ² (pierwsze podanie)	57,55	2 083,52	[redacted]	[redacted]
Karfilzomib 70 mg/m ² (kolejne podania)	57,55	7 292,31	[redacted]	[redacted]
DEX PO 40 mg	0,66/0,79^	25,03/32,09^	[redacted]	[redacted]
DVd				
Daratumumab 16 mg/kg mc. (1148,8 mg [*])	12,75	14 207,80	[redacted]	[redacted]
Bortezomib 1,3 mg/m ² (2,4 mg [*])	46,27	83,59	[redacted]	[redacted]
DEX PO 17,25 mg ^{##}	0,66/0,79^	10,79/13,84^	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.5.2 Koszty podania leków przed progresją

Koszty podania leków w programie lekowym przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 71/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczy pomalidomidu i elotuzumabu oraz karfilzomibu 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 stosowanego doustnie na 6 mies.; NFZ rozliczanie), a koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lub hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu wynosi 486,72 PLN (przyjęto, że dotyczy podania dożylnego).

W przypadku leków z katalogu A1 podawanych drogą doustną założono brak kosztu podania leku (leki te przepisywane są przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej, w związku z czym ich podanie/wydanie nie generuje dodatkowych kosztów). Koszt podania deksametazonu doustnego w schematach EPd i Pd jest zatem zerowy. Również koszt deksametazonu dożylnego w schemacie EPd przyjęto jako zerowy w związku z tym, że DEX dożylnie podawany jest w tych samych dniach cykli co elotuzumab, przyjęto więc podanie wspólne tych leków. Założono również, że podanie pomalidomidu w ramach schematu EPd nie generuje dodatkowych kosztów do kosztów podania elotuzumabu (pomalidomid wydawany przy okazji podawania elotuzumabu).

Koszty podania leków z katalogu chemioterapii (dotyczy bortezomibu) przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ). Zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2021) w przypadku leczenia indukującego preferencyjną drogą podania bortezomibu jest forma podskórna ograniczająca znacznie występowanie polineuropatii (dożylnie bortezomib może być stosowany jedynie w wyjątkowych sytuacjach). Natomiast w leczeniu podtrzymującym zaleca się podawanie bortezomibu podskórnie. 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 podskórnie, a w analizie wrażliwości (SA) przyjęto równy udział podania podskórnego i dożylnego (założenie arbitralne).

Koszty podania leków uwzględnionych w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 21. Koszty podania elotuzumabu, pomalidomidu, karfilzomibu, daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu.

Typ podania	Lek	Koszt, PLN	Komentarz
Dożylnie w ramach programu lekowego	Elotuzumab, karfilzomib, daratumumab [^]	486,72 PLN/ 1 podanie	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu lub hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 71/2022/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ)
Doustne w ramach programu lekowego	Pomalidomid (w Pd)	108,16 PLN/ 6 mies.	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związany z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 71/2022/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ) - wydanie leku na 6 mies. (NFZ rozliczanie); założono również, że podanie pomalidomidu w ramach schematu EPd nie

Typ podania	Lek	Koszt, PLN	Komentarz
			generuje dodatkowych kosztów do kosztów podania elotuzumabu
Doustne dla leków z katalogu A1	Deksametazon (w EPd, Pd, Kd, DVd)	0,00	DEX doustny 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); w przypadku DEX dożylnego przyjęto podawanie razem z elotuzumabem
Podanie BOR	Bortezomib (w DVd)	313,00 (351,50 w SA)*	dla infuzji dożylniej - koszt hospitalizacji jednego dnia związany z podaniem leku z części A katalogu leków (390,00), dla podania podskórnego koszt kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii** (wg Zarządzenia nr 44/2022/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ)

Koszty podania są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - koszty w całości ponoszone są przez NFZ; * w BC 100% podanie podskórne (założenie przyjęte w oparciu o zapisy w wytycznych PGSz; opis w tekście powyżej), w SA 50% podanie podskórne i 50% podanie dożylne (założenie arbitralne w związku z brakiem wskazania konkretnych wartości w przypadku szpiczaka opornego lub nawrotowego dla schematów trójlekowych); ** „stanowi poradę podczas której podawane są leki z katalogu leków (1n cz. A) w formie parenteralnej lub leki zawierające substancje czynne z katalogu substancji (1t) w formie parenteralnej, lub następuje usunięcie infuzora” (Zarządzenia Prezesa NFZ); ^ w analizie przyjęto podanie dożylne daratumumabu zgodnie z preparatami daratumumabu dostępnymi na czas składania wniosku (pierwotnych analiz) - dawka w podaniu dożylnym jest niższa niż w podaniu podskórnym.

3.5.3 Koszty monitorowania

Koszty monitorowania terapii przyjęto jak dla diagnostyki w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego w oparciu o katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych wg Zarządzenia nr 71/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ). W związku z tym, że koszty monitorowania mają niewielki wpływ na wyniki analizy (po ich wyzerowaniu wyniki analizy zmieniają się nieznacznie) dla uproszczenia przyjęto, że koszty te dotyczą monitorowania przed progresją w ramach leczenia aktywnego (EPd i Pd/Kd/DVd) i po jego zakończeniu (w analizie podstawowej i tak chorzy leczeni są EPd/Pd/Kd/DVd do progresji, patrz rozdz. 5.4.3.3 w Analizie ekonomicznej) oraz leczenia po progresji. Ponadto koszty monitorowania stanowią przedmiot deterministycznej analizy wrażliwości (zmiana kosztów o $\pm 20\%$).

Tab. 22. Koszty monitorowania.

Ryczałt roczny na pacjenta, PLN	Koszt na miesiąc, PLN	Źródło
3 350,00	279,17 (BC) 223,33 (BC -20%) 335,00 (BC+20%)	Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (wg Zarządzenia nr 71/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; Zarządzenia Prezesa NFZ)

3.5.4 Koszty premedykacji i prewencji

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz) z 2021 r. w prewencji zdarzeń kosztnych zaleca się kwas zoledronowy i kwas pamidronowy (kwas klodronowy zalecany jest tylko u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować bisfosfonianów dożylnie, co więcej, nie jest refundowany, zatem pominięto go w niniejszej analizie) – założono, że każdy z nich będzie stosowany u 50% chorych (założenie arbitralne; PGSz 2021). W związku z tym, że kwas zoledronowy dostępny jest w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym oraz w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przyjęto w analizie, że połowa udziału kwasu zoledronowego dotyczy preparatów z katalogu A1 a połowa z katalogu C (założenie arbitralne). Pamidronian dostępny jest w ramach katalogu A1. Zatem udział bisfosfonianów w analizie jest następujący: 50% pamidronian katalog A1, 25% kwas zoledronowy katalog A1, 25% kwas zoledronowy katalog C. Dawkowanie leków przyjęto wg wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. (PGSz 2021). Długość cyklu przyjęto na 4 tyg.

W związku z podaniem leków w ramach wlewu dożylnego przyjęto ich podanie w ramach hospitalizacji: w przypadku preparatów z katalogu A1 w ramach grupy JGP (Jednorodnej Grupy Pacjentów) S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni, a w przypadku katalogu C w ramach hospitalizacji jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków. Wyceny podań przyjęto na podstawie Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, odpowiednio na: 1 195 PLN (Zarządzenie nr 41/2022/DSOZ) i 390,00 PLN (Zarządzenie nr 44/2022/DGL). Koszt podania bisfosfonianów nie uwzględniano, jeśli chory dostawał co 4 tyg. dożylnie inny lek w ramach terapii podstawowej (dotyczy ramienia EPd i Kd⁵), żeby nie naliczać podwójnie kosztów podania (koszty podania leków w ramach terapii podstawowej patrz rozdz. 3.5.2). Również w przypadku DVd przyjęto upraszczająco brak kosztu podania bisfosfonianów.⁶

Ponadto w związku z podaniem bisfosfonianów w szpitalu pominięto koszty preparatów z katalogu A1 niegenerujących dodatkowych kosztów dla NFZ czy pacjenta (stanowią one koszt szpitala - szpital dostaje zwrot za hospitalizację, w ramach której podaje potrzebne leki). Koszty kwasu zoledronowego z katalogu C przyjęto w oparciu o Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii dla ostatniego dostępnego miesiąca (tj. kosztu z kwietnia 2022 r.) na 11,36 PLN/mg (Komunikaty DGL).

W ramach analizy wrażliwości pominięto koszty prewencji zdarzeń kosztnych (ang. *skeletal-related events*, SKE).

⁵ W przypadku EPd i Kd bisfosfoniany mogą być podawane w ramach hospitalizacji przy okazji podania elotuzumabu/karfilzomibu, podczas gdy w przypadku ramienia Pd w związku z doustną drogą podania tego schematu musiałoby być to osobne podanie.

⁶ Daratumumab podawany jest dożylnie raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (tylko 2 podania daratumumabu wypadają zatem w innym czasie niż bisfosfonianów).

Tab. 23. Premedykacja i prewencja uwzględnione w modelu.

Leki*	Dawkowanie**	Koszt jednostkowy, PLN/mg***	Koszt na cykl, PLN	Koszt na miesiąc, PLN
pamidronian katalog A1 50%	60 mg i.v. co 4 tygodnie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
kwask zoledronowy katalog A1 25%	4 mg i.v. co 4 tygodnie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
kwask zoledronowy katalog C 25%	4 mg i.v. co 4 tygodnie	11,36***	45,44	48,68
Podanie 100%	1	993,75 PLN/podanie^	993,75	1 064,73
Koszt miesięczny				1 076,90 (dla Pd w BC)/ 12,17^^ PLN (dla EPd, Kd i DVd w BC)/ 0 (EPd, Pd, Kd i DVd w SA)

* leki refundowane wymienione w wytycznych PGSz 2021 (założono ich równy udział; opis w tekście); ** wg PGSz 2021 przy uwzględnieniu długości cyklu wspólnej z EPd i Pd; *** Komunikaty DGL; koszty z perspektywy NFZ (tożsame z perspektywą NFZ i pacjenta - brak kosztu pacjenta); ^ z uwzględnieniem udziału: 75% JGP S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni za 1 195,00 PLN/podanie (Zarządzenie nr 41/2022/DSOZ) i 25% hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków za 390,00 PLN/ podanie (Zarządzenie nr 44/2022/DGL); taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta; ^^ jedynie koszt nabycia kwasu zoledronowego z katalog C u 25% chorych (w przypadku EPd, Kd i DVd bisfosfoniany mogą być podawane w ramach hospitalizacji przy okazji podania elotuzumabu/karfilzomibu/daratumumabu, nie generując dodatkowych kosztów podania; opis w tekście nad tabelą).

U pacjentów otrzymujących elotuzumab należy zastosować premedykację (antagonista receptora H1, antagonista receptora H2, paracetamol) w celu zapobiegania reakcjom związanym z podaniem wlewu (ang. *infusion related reaction*, IRR) na 45-90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu (Empliciti ChPL). Również w przypadku daratumumabu należy stosować premedykację (leki przeciwgorączkowe i przeciwhistaminowe) na 1-3 godzin przed każdą infuzją daratumumabu (Darzalex ChPL).⁷ W związku z tym, że premedykacja ta następuje max 1,5 h przed podaniem elotuzumabu lub max 3 h przed podaniem daratumumabu, nie generuje dodatkowych kosztów, ponieważ podawana jest w ramach kosztu hospitalizacji (jednodniowej) związanej z wykonaniem programu (patrz rozdz. 3.5.2).

W przypadku pomalidomidu zaleca się (jeśli nie jest to przeciwwskazane) leczenie przeciwzakrzepowe (np. kwasem acetylosalicylowym, warfaryną, heparyną lub kłopidogrelem), zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą zastosowania działań profilaktycznych należy podjąć po dokładnej ocenie czynników ryzyka dla określonego pacjenta. W badaniach klinicznych pacjenci otrzymywali zapobiegawczo kwas acetylosalicylowy (ASA) lub inne leczenie przeciwzakrzepowe. Stosowanie czynników wpływających na erytropoezę niesie ryzyko zdarzeń zakrzepowych, w

⁷ Pominięto kortykosteroidy w związku z ich obecnością w schemacie podstawowym.

tym zakrzepowo-zatorowych. Z tego względu czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zdarzeń zatorowo-zakrzepowych, powinny być stosowane ostrożnie (Imnovid ChPL). Leczenie przeciwzakrzepowe stosowane jest zatem nie u wszystkich chorych i ogranicza się przede wszystkim do ASA, które jest leczeniem tanim i nierefundowanym, stąd pominięto je w niniejszej analizie. Również w przypadku karfilzomibu stosowanego z deksametazonem zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej (Kyprolis ChPL), podobnie jednak jak w przypadku pomalidomidu zostało ono pominięte w analizie (założenie upraszczające).

Pominięto również koszty profilaktyki przeciwwirusowej w celu zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa półpaśca zalecanej u pacjentów leczonych karfilzomibem lub daratumumabem (założenie upraszczające i konserwatywne; Kyprolis ChPL, Drazalex ChPL).

3.5.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane mają wpływ zarówno na koszty, jak i wyniki zdrowotne i zostały w związku z tym uwzględnione w modelu. Uwzględniono najważniejsze ciężkie zdarzenia niepożądane (zdefiniowane jako te o stopniu ≥ 3) z badania ELOQUENT-3.⁸

Odsetki zdarzeń niepożądanych uwzględniono w modelu na podstawie zgłoszonej liczby wystąpień każdego zdarzenia i średniego czasu trwania aktywnego leczenia pacjentów. Zgłaszane odsetki zdarzeń niepożądanych zostały przeliczone na odsetki miesięczne i zastosowane w modelu (NICE TA338; patrz rozdz. 5.4.4 w Analizie ekonomicznej).

Koszty jednostkowe ZN, przypisane w oparciu o wcześniejsze wnioski złożone do AOTMiT w opornym lub nawrotowym szpiczaku plazmocytowym (z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych według Głównego Urzędu Statystycznego; GUS inflacja), pomnożono przez miesięczną częstość występowania ZN i skumulowano dla wszystkich ZN, uzyskując koszt miesięczny dla każdego z analizowanych schematów (tj. EPd lub Pd; dla Kd i DVd założono takie same bezpieczeństwo jak dla EPd) - patrz tabela poniżej.

W ramach analizy wrażliwości pominięto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tab. 24. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane (ZN)	Koszt pierwotny, PLN*	Źródło (AOTMiT BIP)**	Koszt z uwzględnieniem inflacji, PLN (GUS inflacja)*
Niedokrwistość	8193,97/8193,97	Zlecenie nr 246/2020 dla Revlimidu	8611,86/8611,86
Zaburzenia sercowe	4894,7/4894,7	Zlecenie nr 126/2019 dla Ninlaro***	5319,23/5319,23
Hiperglikemia	245,86/245,86	Zlecenie nr 246/2020 dla Revlimidu	258,4/258,4
Hipokaliemia	257,95/257,95	Zlecenie nr 246/2020 dla Revlimidu	271,11/271,11

⁸ Występowanie nowotworów nie zostało uwzględnione w analizie ekonomicznej, ponieważ jest to zbyt heterogeniczne określenie (termin ten obejmuje nowotwory złośliwe, łagodne i nieokreślone), żeby oszacować koszty takiego zdarzenia. Zbadano, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych nie jest istotnym parametrem modelu – wyzerowanie ich kosztów miało pomijalny wpływ na wyniki analizy (patrz rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Co więcej pominięcie ich jest założeniem konserwatywnym, ponieważ występowały one częściej w ramieniu komparatora niż elotuzumabu.

Zdarzenie niepożądane (ZN)	Koszt pierwotny, PLN*	Źródło (AOTMIT BIP)**	Koszt z uwzględnieniem inflacji, PLN (GUS inflacja)*
Limfopenia	78,41/80,44	Zlecenie nr 246/2020 dla Revlimidu	82,41/84,54
Neutropenia	230,75/242,16	Zlecenie nr 246/2020 dla Revlimidu	242,52/254,51
Zapalenie płuc	220,13/305,28	Zlecenie nr 246/2020 dla Revlimidu	231,36/320,85
Trombocytopenia	496,68/496,68	Zlecenie nr 246/2020 dla Revlimidu	522,01/522,01
Średni koszt ważony [^]			EPd: 159,06/ 159,81 Pd 442,83/ 445,28

* NFZ/NFZ+pacjent; ** przyjęto, że koszty pierwotne są aktualne na rok zlecenia; *** średnia arytmetyczna z choroby niedokrwiennej serca (ChNS) i niewydolności serca; [^] koszty ZN (na miesiąc) zostały oszacowane poprzez pomnożenie miesięcznej częstości występowania ZN (patrz rozdz. 5.4.4 Analizy ekonomicznej) przez koszty jednostkowe na zdarzenie; 0 PLN dla w SA.

3.5.6 Koszty leków po progresji

Skład terapii stosowanych po progresji (upraszczająco bez podziału na kolejne linie leczenia) oszacowano na podstawie [REDACTED]

Tab. 25. Terapie stosowane po progresji.

Terapie	EPd/Pd/Kd/DVd
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
■	■
■	■
■	■
[REDACTED]	■

Dla schematów wskazanych przez ankietowanych oszacowano miesięczne koszty zakupu i podania leków i monitorowania (dla uproszczenia pominięto koszty premedykacji i leczenia zdarzeń niepożądanych; założono, że skuteczność tych terapii ujęta jest już w przeżyciu całkowitym odpowiednich interwencji przed progresją zgodnie ze standardowym podejściem w modelach ekonomicznych).

Ze względu na niepewność oszacowania koszty po progresji odchyłono o $\pm 20\%$ w ramach deterministycznej analizy wrażliwości (założenie arbitralne).

Miesięczny koszt każdej terapii oparto na średnich kosztach miesięcznych oszacowanych przy użyciu zalecanego dawkowania tych terapii - patrz tabela poniżej.

Tab. 26. Dawkowanie leków stosowanych po progresji.

Substancja czynna	Dawkowanie	Komentarz, źródło
CTD	długość cyklu 21 dni	jak CTD wg IHiT
cyklofosfamid	50 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1, 8, 15	
talidomid	125 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1-21	
deksametazon	40 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1, 4, 12, 15	
B	długość cyklu 28 dni	jak BTP w RRPCM wg PGSz 2021*
bendamustyna	70 mg/m ² , i.v., dni podawania w cyklu 1, 2	
BP	długość cyklu 28 dni	jak BTP w RRPCM wg PGSz 2021*
bendamustyna	70 mg/m ² , i.v., dni podawania w cyklu 1, 2	
prednizon	100 mg/m ² , p.o., dni podawania w cyklu 1, 8, 15, 22	
DEX	długość cyklu 21 dni	jak Vd w RRPCM wg PGSz 2021*
deksametazon	20 mg, p.o., dni podawania w cyklu 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
MP	długość cyklu 28 dni	jak z MPT wg PGSz 2021* lub MPT wg IHiT**
melfalan	4 mg/m ² , p.o., dni podawania w cyklu 1-7	
prednizon	40 mg/m ² , p.o., dni podawania w cyklu 1-7	

p.o. - doustnie; i.v. - dożylnie; s.c. - podskórnie; * z tabeli „Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji”; ** <http://bip.ihit.waw.pl/mpt-melfalan-prednison-talidomid.html> [dostęp 05.08.2021 r.].

Koszty jednostkowe leków oparto o Obwieszczenie MZ i dane sprzedażowe NFZ - patrz tabela poniżej.

Tab. 27. Koszty jednostkowe leków stosowanych po progresji.

Substancja czynna	Koszt, PLN/mg	Komentarz, źródło
CTD		
cyklofosfamid	0,03	Obwieszczenie MZ katalog C
talidomid	0,08	Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ (Zarządzenia Prezesa NFZ): Katalog refundowanych substancji czynnych Część A substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP
deksametazon	0,63/0,80*	średnia ważona udziałem w rynku (Komunikaty DGL sprzedaż) uwzględniająca mniejszy koszt spośród Komunikatów DGL i Obwieszczenia MZ (dla wskazanie nowotwory złośliwe w wykazie A1)
B		
bendamustyna	1,72	średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych (Komunikaty DGL)
BP		
bendamustyna	1,72	średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych (Komunikaty DGL)
prednizon	0,06/0,08*	średnia ważona udziałem w rynku (Komunikaty DGL sprzedaż) uwzględniająca mniejszy koszt spośród Komunikatów DGL i Obwieszczenia MZ (dla wskazanie nowotwory złośliwe w wykazie A1)

Substancja czynna	Koszt, PLN/mg	Komentarz, źródło
DEX		
deksametazon	0,63/0,80*	średnia ważona udziałem w rynku (Komunikaty DGL sprzedaż) uwzględniająca mniejszy koszt spośród Komunikatów DGL i Obwieszczenia MZ (dla wskazanie nowotwory złośliwe w wykazie A1)
MP		
melfalan	2,27	Obwieszczenie MZ katalog C
prednizon	0,06/0,08*	średnia ważona udziałem w rynku (Komunikaty DGL sprzedaż) uwzględniająca mniejszy koszt spośród Komunikatów DGL i Obwieszczenia MZ (dla wskazanie nowotwory złośliwe w wykazie A1)

Podane koszty dotyczą perspektywy NFZ i są tożsame z perspektywą NFZ i pacjenta, chyba że zaznaczono inaczej;

* koszty z perspektywy NFZ/NFZ+pacjenta.

Koszty podania leków z katalogu chemioterapii przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (Zarządzenia Prezesa NFZ). Koszt podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii wynosi 181,00 PLN (przyjęto, że dotyczy on wydania leku stosowanego doustnie na 6 mies.; NFZ rozliczanie), a koszt hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków wynosi 390,00 PLN (przyjęto, że dotyczy podania dożylnego).

W przypadku leków z katalogu A1 podawanych drogą doustną założono brak kosztu podania leku (leki te przepisywane są przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej, w związku z czym ich podanie/wydanie nie generuje dodatkowych kosztów).

Tab. 28. Koszty podania leków po progresji.

Typ podania	Lek	Koszt, PLN	Komentarz
Dożylne dla leków z katalogu C	bendamustyna	390,00 PLN/1 podanie	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (wg Zarządzenia nr 44/2022/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ)
Doustne dla leków z katalogu C	melfalan i cyklofosfamid/ talidomid*	181,00 PLN/6 mies.	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii** (wg Zarządzenia nr 44/2022/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ) - wydanie leku na 6 mies. (NFZ rozliczanie)
Doustne dla leków z katalogu A1	deksametazon, prednizon	0,00	DEX doustny przepisywany przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ)

* nie liczono podwójnie kosztów podania cyklofosfamidu i talidomidu - przyjęto wydawanie tych leków jednocześnie; ** „stanowi poradę kontrolną pacjenta lub podawane są leki z katalogu leków (1n cz. A) w formie doustnej lub leki zawierające substancje czynne z katalogu substancji (1t) w formie doustnej lub dotyczy leczenia wspomagającego do chemioterapii (1n cz. B)” (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Koszty miesięczne zakupu i podania terapii po progresji zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 29. Terapie stosowane po progresji.

Terapie	Struktura	Koszty miesięczne zakupu leków, PLN [#]	Koszty miesięczne podania leków, PLN ^{##}
████████████████████	■	██████████	██████
████████████████████	■	██████████	██████
████	■	██████████	██████
████	■	██████████	██████
██████	■	██████████	██████
████████████████████	■	█	█
████████████████████	■	██████████	██████

B - bendamustyna, B - bendamustyna, prednizon, CTD - cyklofosfamid, talidomid, deksametazon, DEX - deksametazon, MP - melfalan, prednizon; # perspektywa NFZ/NFZ+pacjenta; ## perspektywa NFZ; * w związku z tym, że eksperci nie podali, jakie leki, przyjęto średnią ważoną cenę z pozostałych wymienionych terapii (tj. CTD, B, BP, DEX i MP); ** koszty BSC pominięto (założenie upraszczające).

Zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu przyjęto, że leczenie po progresji będzie trwało 9 miesięcy (mediana), co uwzględniono przy szacowaniu kosztu jednorazowego nabycia i podanie leków po progresji.

Należy zaznaczyć, że czas leczenia po progresji wpływa jedynie na koszty po progresji, które nie jest istotnym parametrem modelu. Sprawdzone w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, że ich zmiana o ±20% ma pomijalny (<1%) wpływ na wyniki analizy – patrz rozdz. 4.2.4 i 4.3.4.

Koszty monitorowania po progresji szacowane są odmiennie - szacowane są w każdym cyklu, dla chorych znajdujących się w stanie po progresji. Koszty monitorowania przyjęto na 279,17 PLN jak w programie lekowym leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (założenie upraszczające; patrz rozdz. 3.5.3).

Tab. 30. Koszty miesięczne terapii po progresji*.

Analiza	Nabycie leków, PLN	Podanie, PLN	Monitorowanie, PLN
Podstawowa	300,21/ 320,14 ^{**}	298,29 ^{***}	279,17 ^{***}
-20%	240,17/ 256,11 ^{**}	238,63	223,33
+20%	360,25/ 384,17 ^{**}	357,95	335,00

* takie same niezależnie od terapii (EPd, Pd, Kd, DVd); koszty premedykacji i leczenia zdarzeń niepożądanych pominięto (założenie upraszczające); ** perspektywa NFZ/NFZ+pacjenta; *** perspektywa NFZ.

3.5.7 Koszty opieki terminalnej

Opieka końca życia została uwzględniona w modelu jako jednorazowy koszt naliczany w momencie wystąpienia zgonu, aby uwzględnić dodatkowe koszty związane z intensywną

opieką w miesiącach poprzedzających zgon. Koszt opieki terminalnej przyjęto w oparciu o najnowsze (na moment składania wniosku, tj. pisania analizy pierwotnej) zlecenie w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego, tj. o Zlecenie nr 246/2020 dla lenalidomidu (z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych według Głównego Urzędu Statystycznego; GUS inflacja). W Zleceniu nr 246/2020 koszt opieki końca życia oszacowano jako średni koszt z analiz ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego z lat 2018-2019 (Zlecenie 246/2020).

W ramach analizy wrażliwości pominięto koszty opieki końca życia.

Tab. 31. Koszt opieki końca życia.

Koszt, PLN	Źródło danych
10 646,44 * (BC)/ 0 (SA)	Koszt wg Zlecenia nr 246/2020 + inflacja (GUS inflacja)

* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

3.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- przyjęto 2-letni horyzont czasowy;
- liczebność populacji docelowej i strukturę leczenia w ramach scenariusza istniejącego i nowego oszacowano na podstawie stanowiska 4 ekspertów w dziedzinie hematologii (patrz rozdz. 10.1, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.4 i 3.4);
- założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy (co miesiąc – dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy);
- ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym oraz dostępność kolejnych linii leczenia, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia i wyniki (niezdyskontowane) analizy ekonomicznej; parametry skuteczności i bezpieczeństwa w modelu pochodzą z badania ELOQUENT-3 dla EPd i Pd (w przypadku Kd i DVd przyjęto upraszczająco skuteczność i bezpieczeństwo jak dla EPd);
- zmianę kosztów związaną z rozszerzeniem istniejącego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia);
- w analizie uwzględniono: koszty nabycia leków i koszty ich podania (przed i po progresji), koszty prewencji zdarzeń kostnych, standardowego monitorowania, opieki terminalnej i leczenia zdarzeń niepożądanych;
- analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ (oraz z perspektywy NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości);
- do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego ██████████ zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytozowego, wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej, zleceń dotyczących leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego

złożonych do AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy;

- dawkowanie leków przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) lub program lekowy (PL) leczenia szpiczaka mnogiego; średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała pochodzą z badania klinicznego ELOQUENT-3; rzeczywiste dawki przyjętych leków w ramach schematów EPd i Pd przyjęto z badania ELOQUENT-3 (Dimopoulos 2018), Kd z badania A. R. R. O. W. (Moreau 2018) a DVd z badania CASTOR (Palumbo 2016).

3.7 Dyskontowanie

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

3.8 Analiza wrażliwości

Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny (patrz rozdz. 3.1.2). Ponadto analizowano warianty analizy wrażliwości jak w analizie ekonomicznej (z pominięciem wariantów nie mających wpływu na analizę wpływu na budżet płatnika, jak alternatywne wartości użyteczności, dyskontowanie czy horyzont czasowy dłuższy niż 2 lata).

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 0.

Tab. 32. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotnym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów

3.9 Walidacja modelu

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

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 elotuzumabu w schemacie EPd w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia. [REDACTED]

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 elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

W ramach szacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ liczebność docelowej populacji chorych i strukturę leczenia w kolejnych latach analizy przyjęto jak dla scenariusza istniejącego (założenie).

Aktualne roczne wydatki NFZ odpowiadają zatem kosztom oszacowanym dla scenariusza istniejącego – patrz tabela poniżej. Obecnie elotuzumab nie jest refundowany w Polsce, stąd brak jest składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii. Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ i pacjenta.

[REDACTED TABLE]

Tab. 33. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

* brak kosztu elotuzumabu (niestosowany schemat EPd).

4.2.1 Wariant podstawowy

W **wariacie podstawowym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, [REDACTED] leczonych w scenariuszu istniejącym Pd, Kd i DVD a w scenariuszu nowym EPd.

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym, w tym większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu elotuzumabu w ramach schematu EPd wyniesie odpowiednio [REDACTED] [REDACTED] W ramach scenariusza nowego również większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

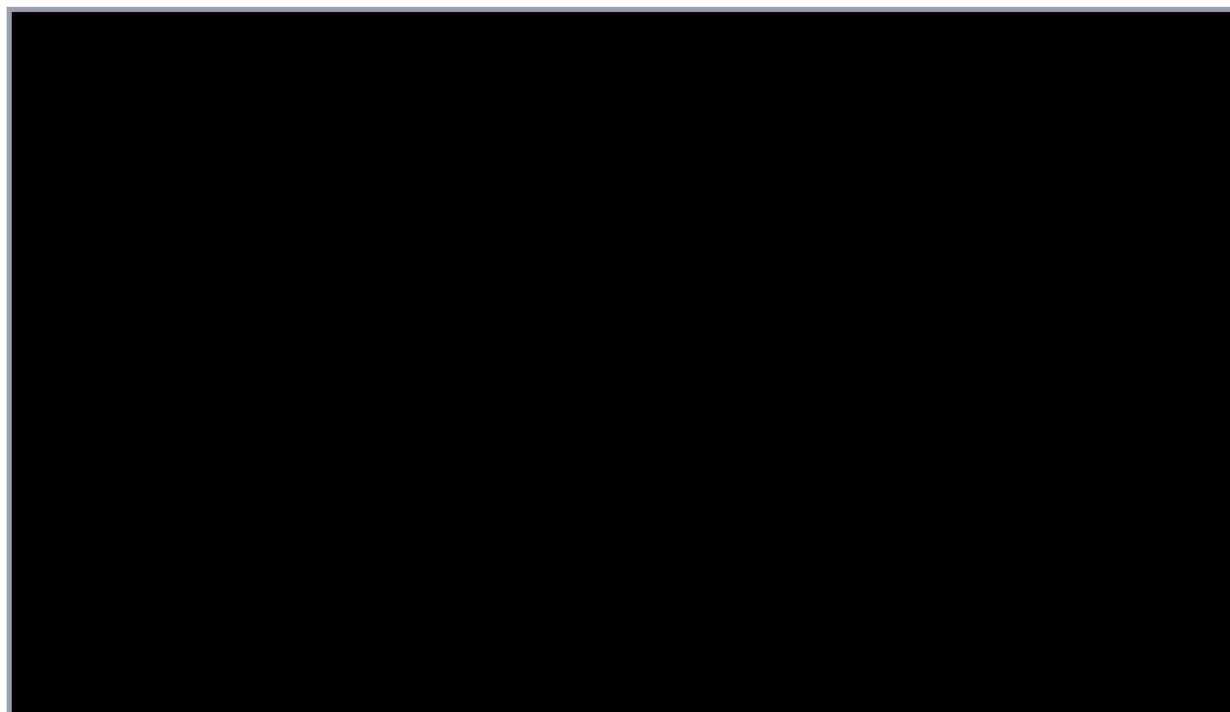
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elotuzumabu w ramach schematu EPd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 34. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków przed progresją						
- w tym koszt zakupu elotuzumabu						
Koszty podania leków przed progresją, prewencji zdarzeń kosztnych i monitorowania przed progresją						
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych						
Koszty po progresji						
Koszty opieki końca życia						
Łącznie						

Ryc. 1. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy.



4.2.2 Wariant minimalny

W **wariancie minimalnym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, [REDACTED]; leczonych w scenariuszu istniejącym Pd, Kd i DVD a w scenariuszu nowym EPd.

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym, w tym większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu elotuzumabu w ramach schematu EPd wyniesie [REDACTED]). W ramach scenariusza nowego również większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elotuzumabu w ramach schematu EPd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 35. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny. [REDACTED].

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków przed progresją	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- w tym koszt zakupu elotuzumabu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków przed progresją, prewencji zdarzeń kostnych i monitorowania przed progresją	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty po progresji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki końca życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 2. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny. [REDACTED]



4.2.3 Wariant maksymalny

W **wariancie maksymalnym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, [REDACTED], [REDACTED], leczonych w scenariuszu istniejącym Pd, Kd i DVd a w scenariuszu nowym EPd.

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym, w tym większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu elotuzumabu w ramach schematu EPd wyniesie odpowiednio [REDACTED] [REDACTED]). W ramach scenariusza nowego również większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

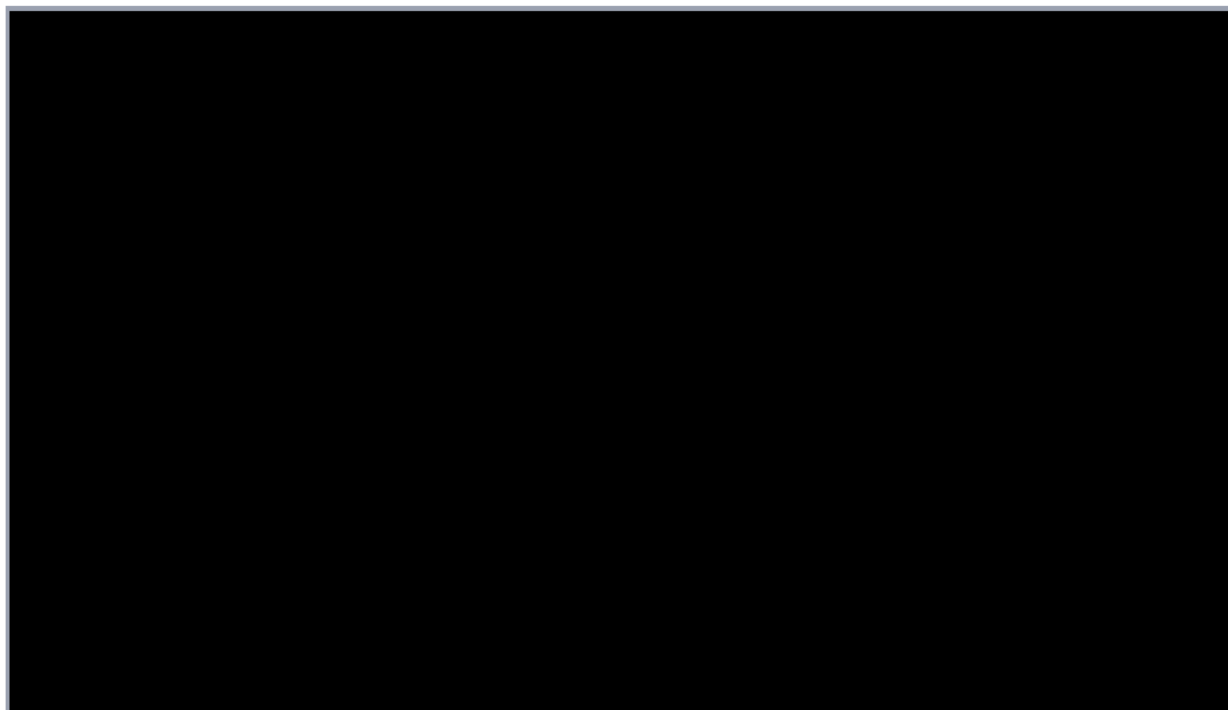
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elotuzumabu w ramach schematu EPd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 36. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny. ██████████

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków przed progresją	██████	██████	██████	██████	██████	██████
- w tym koszt zakupu elotuzumabu	█	█	██████	██████	██████	██████
Koszty podania leków przed progresją, prewencji zdarzeń kostnych i monitorowania przed progresją	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty po progresji	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty opieki końca życia	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Łącznie	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Ryc. 3. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – 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. 3.8. Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania elotuzumabu w schemacie EPd 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 zmieniło istotnie oszacowań względem wariantu podstawowego (z perspektywy płatnika).

Umiarkowany wpływ na wyniki ma uwzględnienie przyjmowania pełnej dawki leków (SA 6). Pozostałe scenariusze (patrz rozdz. 3.8) mają niewielki lub znikomy wpływ na wyniki analizy.

Tab. 37. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC				
MIN				
MAX				
SA 1				
SA 2				
SA 3				
SA 4				
SA 5				
SA 6				
SA 7				
SA 8				
SA 9				
SA 10				
SA 11				
SA 12				
SA 13				
SA 14				
SA 15				

4.3.1 Wariant podstawowy

W **wariancie podstawowym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, [REDACTED], [REDACTED], leczonych w scenariuszu istniejącym Pd, Kd i DVd a w scenariuszu nowym EPd.

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym, w tym większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu elotuzumabu w ramach schematu EPd wyniesie [REDACTED]). W ramach scenariusza nowego również większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elotuzumabu w ramach schematu EPd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

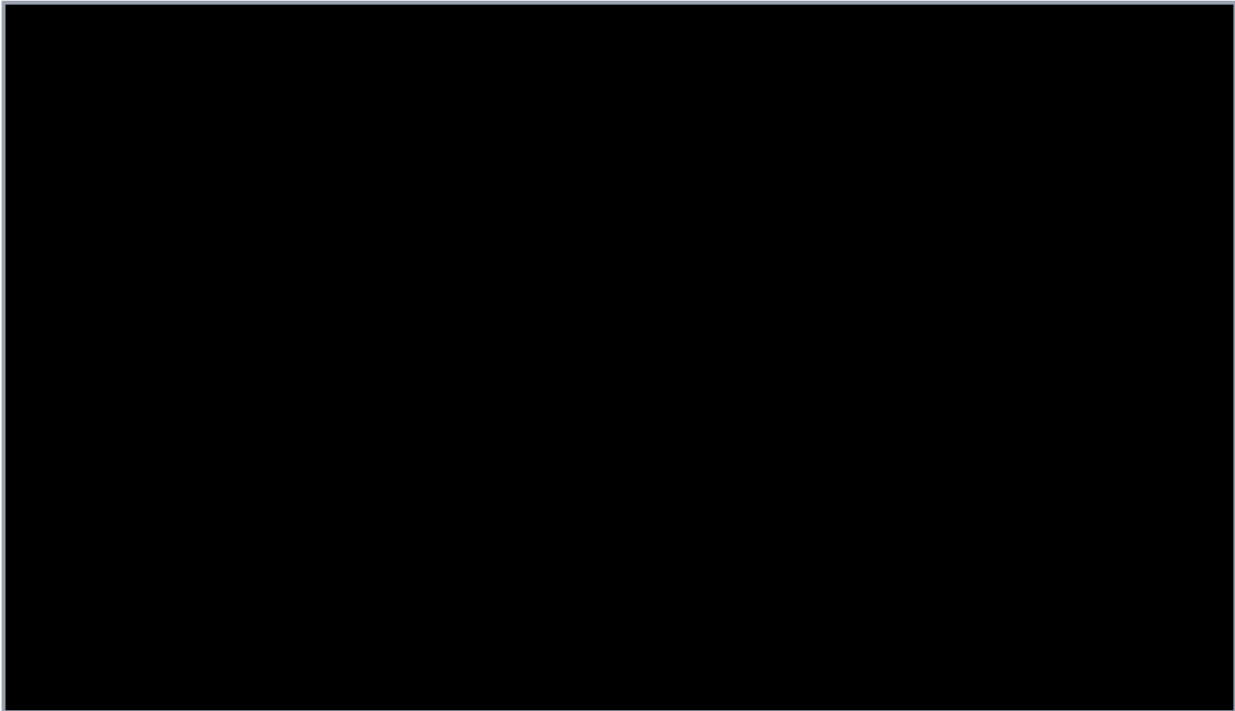
Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 38. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy. [REDACTED].

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków przed progresją	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- w tym koszt zakupu elotuzumabu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków przed progresją, prewencji zdarzeń kostnych i monitorowania przed progresją	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty po progresji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
Koszty opieki końca życia	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Łącznie	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Ryc. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy. ██████████



4.3.2 Wariant minimalny

W **wariancie minimalnym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, ██████████
██████████ leczonych w scenariuszu istniejącym Pd, Kd i DVD a w scenariuszu nowym EPd.

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą ██████████ odpowiednio w I i II roku analizy, w tym, w tym większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą ██████████ odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu elotuzumabu w ramach schematu EPd wyniesie odpowiednio ██████████
██████████). W ramach scenariusza nowego również większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

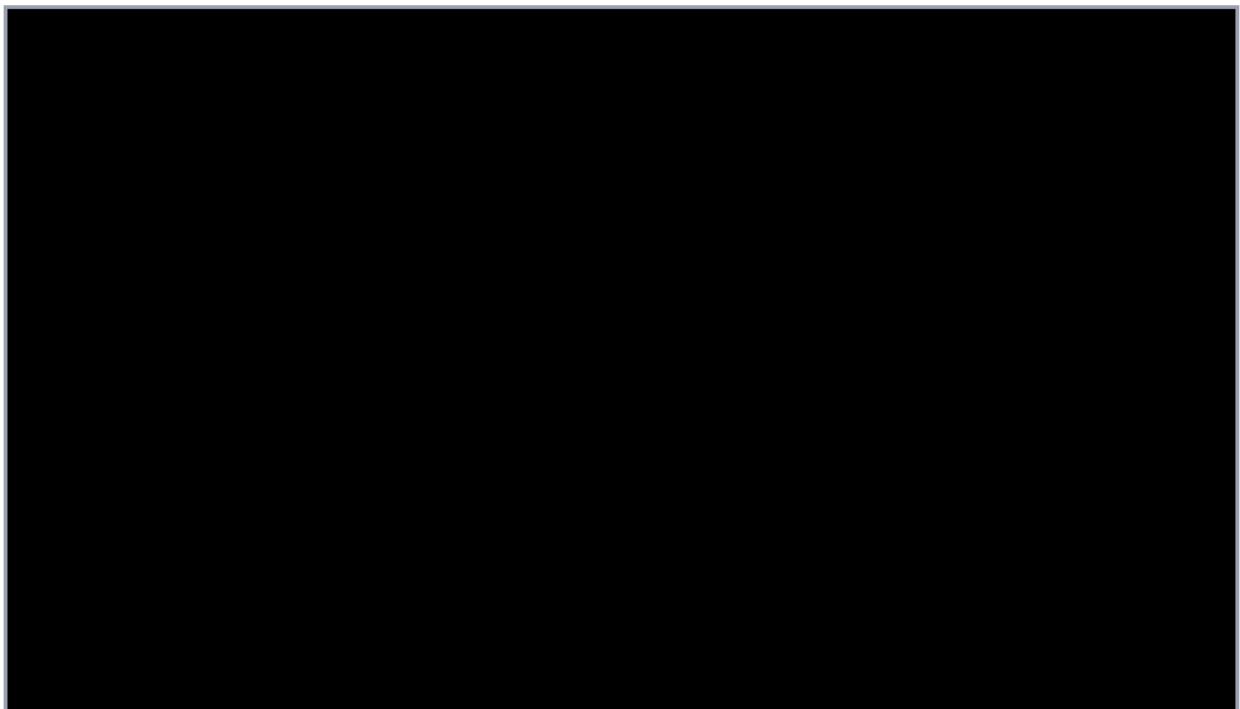
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elotuzumabu w ramach schematu EPd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████ PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 39. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny. ██████████

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków przed progresją	██████	██████	██████	██████	██████	██████
- w tym koszt zakupu elotuzumabu	█	█	██████	██████	██████	██████
Koszty podania leków przed progresją, prewencji zdarzeń kostnych i monitorowania przed progresją	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty po progresji	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty opieki końca życia	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny. ██████████



4.3.3 Wariant maksymalny

W **wariacie maksymalnym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, [REDACTED] leczonych w scenariuszu istniejącym Pd, Kd i DVD a w scenariuszu nowym EPd.

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym, w tym większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu elotuzumabu w ramach schematu EPd wyniesie odpowiednio [REDACTED] [REDACTED] W ramach scenariusza nowego również większość kosztów stanowi koszt zakupu leków przed progresją.

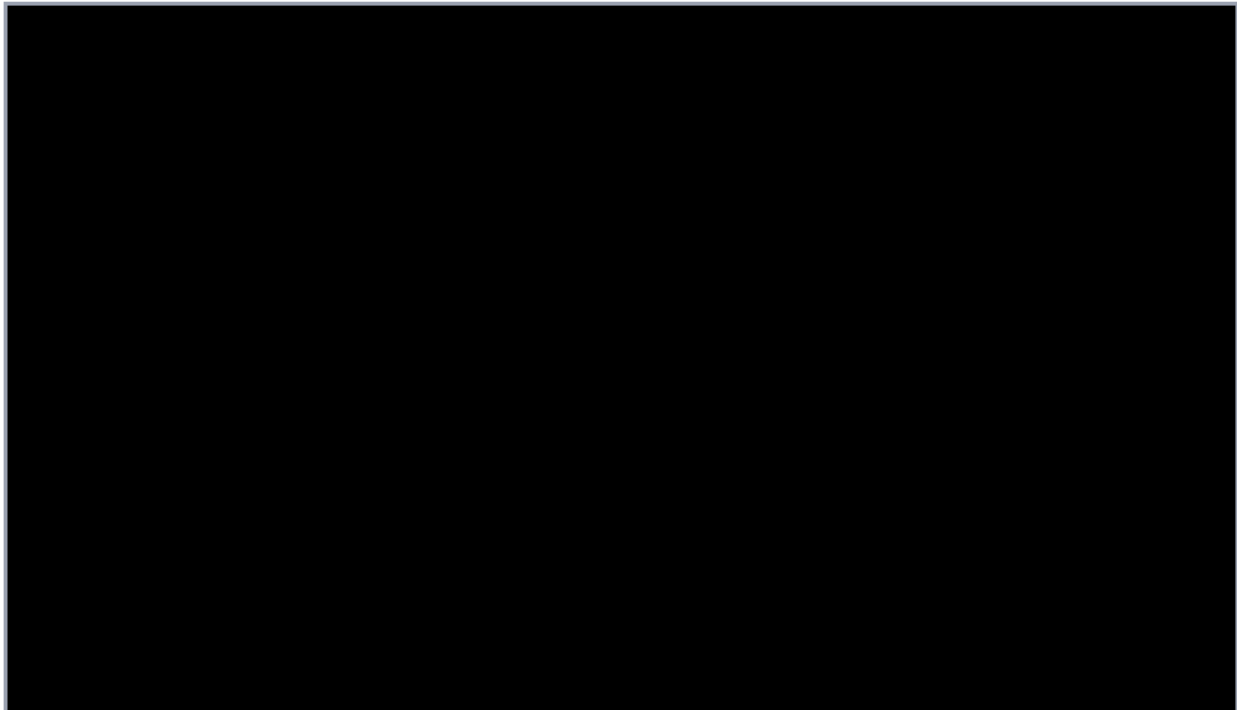
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elotuzumabu w ramach schematu EPd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 40. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny. [REDACTED]

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków przed progresją	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- w tym koszt zakupu elotuzumabu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków przed progresją, prewencji zdarzeń kostnych i monitorowania przed progresją	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty po progresji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki końca życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny. [REDACTED]



4.3.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.8. Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania elotuzumabu w schemacie EPd 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 zmieniło istotnie oszacowań względem wariantu podstawowego (z perspektywy płatnika).

Umiarkowany wpływ na wyniki ma uwzględnienie przyjmowania pełnej dawki leków (SA 6). Pozostałe scenariusze (patrz rozdz. 3.8) mają niewielki lub znikomy wpływ na wyniki analizy.

Tab. 41. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. [REDACTED]

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	10 518 986		25 878 576	
MIN	10 518 986	0%	19 567 185	-24%

Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteazomów

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
MAX	██████████	████	██████████	████
SA 1	██████████	██████	██████████	██████
SA 2	██████████	████	██████████	████
SA 3	██████████	██████	██████████	██████
SA 4	██████████	████	██████████	████
SA 5	██████████	██████	██████████	██████
SA 6	██████████	████	██████████	████
SA 7	██████████	██████	██████████	██████
SA 8	██████████	██████	██████████	██████
SA 9	██████████	██████	██████████	██████
SA 10	██████████	██████	██████████	██████
SA 11	██████████	██████	██████████	██████
SA 12	██████████	████	██████████	████
SA 13	██████████	██████	██████████	██████
SA 14	██████████	██████	██████████	██████
SA 15	██████████	██████	██████████	██████

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).

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania stosowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, 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: ██████████ Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2022).

6 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych elotuzumabu w schemacie EPd w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, nie wpłynie 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. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak plazmocytozy) refundowany jest obecnie lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd), pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd), daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd), karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd), karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) oraz iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (IRd) w jednym programie lekowym - B.54 Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.54 patrz *Analiza problemu decyzyjnego*).

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

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 ELOQUENT-3 wyniosła 69 lat w grupie EPd (Dimopoulos 2018).

7 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest udostępnienie elotuzumabu w terapii skojarzonej z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

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

Jak każde leczenie, również terapia EPd 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 (Empliciti ChPL).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak plazmocytowy) refundowany jest obecnie lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd), pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd), daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd), karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd), karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) oraz iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (IRd) w jednym programie lekowym - B.54 Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового (Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.54 patrz *Analiza problemu decyzyjnego*).

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

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

Poprzez wprowadzenie finansowania elotuzumabu 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 elotuzumabu na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; patrz rozdz. 10.3).

8 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Szpiczak plazmocytozy jest chorobą hematologiczną. Rozwija się wskutek nieprawidłowości w procesie przemian limfocytów B do komórki plazmatycznej. Przemiana nowotworowa plazmocytozy skutkuje ich niekontrolowanym rozrostem oraz wydzielaniem dużej ilości nieprawidłowych immunoglobulin (MP PCM).

Szpiczak plazmocytozy stanowi ok. 1% wszystkich zachorowań na nowotwory w Polsce i jest drugim najczęściej występującym nowotworem hematologicznym (ok. 18% wszystkich chorych hematologicznych; PGSz 2021, KRN).

Na świecie istnieją już skuteczne terapie pozwalające przedłużyć życie pacjentom ze szpiczakiem nawet o kilkanaście lat. W Polsce można przedłużyć życie pacjentowi zaledwie o 3 - 6 lat. Tymczasem w Stanach Zjednoczonych ten sam pacjent może przeżyć nawet 20 lat. W Polsce dostęp do leków nowej generacji w leczeniu szpiczaka jest ograniczony, ze względu m.in. na kryteria włączenia do programu lekowego. Ponadto warto podkreślić, że wskazywane przeżycie polskich pacjentów, nawet do 6 lat, nie dotyczy chorych z nawrotem choroby. W tej populacji mediana czasu przeżycia wynosi 1,5 roku (Carita 2020).

Leczenie schematem EPd byłoby dedykowane grupie około 80 pacjentów rocznie, u których obecnie byłby głównie stosowany dwulekowy schemat Pd. Dołączenie elotuzumabu pozwoli tej populacji pacjentów na ponad dwukrotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (zgodnie z wynikami badania ELOQUENT-3; Dimopoulos 2018) oraz przełamanie oporności na bortezomib i lenalidomid.

Dostęp do innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy jest w Polsce suboptymalny. Dostęp do leków odbiega nie tylko od standardów refundacji leków w krajach Europy Zachodniej (np. Niemcy, czy Francja), ale również polscy pacjenci mają węższy dostęp w porównaniu do państw regionu Europy środkowo-wschodniej. Pacjenci z takich państw jak Czechy, Węgry, Słowacja, ale również z krajów bałtyckich, mają zapewniony szerszy dostęp do farmakoterapii - co w oczywisty sposób przekłada się na dłuższe przeżycia pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy. Sytuacja ta wymaga pilnej poprawy (Carita 2020). Obecnie w badaniach klinicznych, leki zarejestrowane kilka lat temu do leczenia opornych lub nawrotowych postaci szpiczaka, przesuwa się do wcześniejszych linii leczenia, tj. do drugiej, a nawet pierwszej, bo wtedy wyniki leczenia są najlepsze (IZWOZ 2019). Udostępnianie pacjentom kolejnych nowoczesnych i skutecznych leków w leczeniu szpiczaka plazmocytozy powoduje, iż szpiczak może stać się chorobą przewlekłą.

Ponadto, zgodnie z raportem Najwyższej Izby Kontroli z 2018 r., średni czas od momentu rejestracji danego leku na terenie Unii Europejskiej (a tym samym w Polsce) do momentu uzyskania statusu refundacyjnego wynosi 24-36 miesięcy. Oznacza to 3-letnie opóźnienie i

okres 3 lat bez możliwości stosowania wysoko efektywnych terapii (NIK 2018). Opóźnienie to ma szczególne znaczenie z perspektywy pacjenta z chorobą onkologiczną, gdyż może w istotny sposób wpływać na rokowanie (IZWOZ 2019).

Elotuzumab jest humanizowanym rekombinowanym przeciwciałem typu IgG1. Elotuzumab jest pierwszym w swojej klasie przeciwciałem immunostymulującym skierowanym przeciw sygnałowej cząsteczce aktywacji limfocytów (Empliciti ChPL).

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii w schemacie EPd zostało udowodnione w badaniu ELOQUENT-3. Mediana czasu do progresji choroby przy użyciu schematu EloPD wyniosła 10,3 miesiąca. Porównując z wynikami schematu Pd (4,7 miesiąca), dołączenie elotuzumabu pozwala na **ponad dwukrotne wydłużenia przeżycia wolnego od progresji** w tej populacji pacjentów (Dimpoluos 2018).

Elotuzumab jest zarejestrowany w EU od 2016 roku. Schemat EloPD jest refundowany w 7 krajach Unii Europejskiej (dane Wnioskodawcy).

W leczeniu szpiczaka stosuje się schematy wielolekowe oparte o leki immunomodulujące i/lub inhibitory proteasomu i/lub przeciwciała monoklonalne (od 2 do 4 leków w terapii skojarzonej) w kilku liniach leczenia. Lepiej rokujący pacjenci są poddawani procedurze ASCT. W polskiej praktyce klinicznej w pierwszej linii stosowane są schematy oparte o bortezomib, a w drugiej oparte o lenalidomid.

Schemat EloPD byłby stosowany głównie w 3 i 4 linii leczenia u pacjentów, u których zastosowano wcześniej schematy z użyciem lenalidomidu i bortezomibu. Byłaby to grupa pacjentów:

- których w obecnych realiach byłby planowany do stosowania schemat PD, jednak ze względu na **wysokie bezpieczeństwo** elotuzumabu, możliwe jest zastosowanie skuteczniejszego, trójlekowego schematu EPd;
- którzy są w większości oporni na schematy oparte o lenalidomid i bortezomib. Zastosowanie połączenia dwóch nowych, niestosowanych wcześniej w terapii leków (elotuzumab+pomalidomid) pozwoli na skuteczniejsze przełamywanie oporności.

Analizę wpływu na budżet w 2-letnim horyzoncie 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). W związku z tym, że większość z analizowanych leków finansowana jest w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak jest współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie. Wyjątek stanowi koszt deksametazonu oraz koszty leczenia niektórych zdarzeń niepożądanych, jednakże koszty te są znikome w porównaniu z pozostałymi kosztami uwzględnionymi w analizie. Pomijalny wpływ rozszerzenia perspektywy NFZ o koszty pacjenta potwierdzają wyniki analizy wrażliwości (patrz rozdz. 4.2.4 i 4.3.4).

Analiza rynku na podstawie sprzedaży leków refundowanych w ramach programu lekowego nie daje możliwości uwzględnienia liniowości terapii i sekwencji stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych.

Nie zidentyfikowano danych, które dawałyby możliwość wiarygodnej oceny struktury rynku, stąd wykorzystano dane uzyskane od ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Tożsame podejście wykorzystano w analizach dla innych

schematów lekowych dla np. pomalidomidu (ocena AOTMiT w 2021, zlecenia 36/2021) oraz lenalidomidu (ocena AOTMiT w 2020, zlecenia 246/2020) w leczeniu szpiczaka mnogiego. W powyższych przypadkach bazowanie na opinii ekspertów zostało zaakceptowane przez analityków AOTMiT.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Podejście wykorzystujące opinie ekspertów było jedynym możliwym podejściem do oszacowania populacji docelowej chorych w programie lekowym, który szczegółowo definiowały subpopulacje chorych, które mogą skorzystać z danego schematu terapeutycznego pozostawiając odpowiednio część populacji chorych bez optymalnej terapii. Brak szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących sekwencji leczenia, wynikających z możliwości stosowania leków w różnych liniach leczenia wymusza wykorzystanie danych od ekspertów. Opinie klinicystów z ośrodków, które na co dzień zajmują się leczeniem szpiczaka plazmocytozowego, należy w tym przypadku uznać za najbardziej wiarygodne źródło danych.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Zmianę kosztów związanych z utworzeniem nowej grupy limitowej dla elotuzumabu i rozszerzeniem istniejącego programu lekowego o schemat EPd oszacowano uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne – koszty nabycia leków i koszty ich podania, koszty prewencji zdarzeń kostnych, standardowego monitorowania, opieki terminalnej i leczenia zdarzeń niepożądanych.

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 ELOQUENT-3 wyniosła 69 lat w grupie EPd (Dimopoulus 2018).

Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym oraz dostępność kolejnych linii leczenia, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia i wyniki (niezdyskontowane) analizy ekonomicznej; parametry skuteczności i bezpieczeństwa w modelu pochodzą z badania ELOQUENT-3 dla EPd i Pd (w przypadku pozostałych terapii [Kd i DVd] przyjęto upraszczająco skuteczność i bezpieczeństwo jak dla EPd). Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem elotuzumabu do programu lekowego oszacowano zatem na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej (patrz *Analiza ekonomiczna*) – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia).

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na szpiczaka

plazmocytoowego, wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej, zleceń dotyczących leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego złożonych do AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

[REDACTED]

Dawkowanie leków w schemacie EPd i Pd przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Empliciti ChPL i Imnovid ChPL)/badania ELOQUENT-3 (Dimopoulos 2018) a dawkowanie leków w schemacie Kd i DVd - zgodnie z programem lekowym B.54. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0) stanowiącym załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ). Deksametazon w schemacie Kd podawany jest doustnie lub dożylnie, jednakże a niniejszej analizie przyjęto upraszczająco (i konserwatywnie) podanie doustne deksametazonu. Bortezomib w schemacie DVd może być podawany podskórnie lub dożylnie - powyższym w analizie podstawowej niniejszej analizie przyjęto, że bortezomib podawany jest tylko podskórnie (założenie przyjęte w oparciu o zapisy w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz) z 2021 r.), a w analizie wrażliwości przyjęto równy udział podania podskórnego i dożylnego (założenie arbitralne). Dawkowanie leków po progresji przyjęto w oparciu o wytyczne PGSz z 2021 r. lub na podstawie rekomendowanych schematów terapeutycznych przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT).

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego (stosowanie Pd, Kd i DVd zgodnie z udziałami określonymi na podstawie [REDACTED]) oraz scenariusza nowego (stosowanie EPd).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Umiarkowany wpływ na wyniki ma uwzględnienie przyjmowania pełnej dawki leków (SA 6). Pozostałe scenariusze (patrz rozdz. 3.8) mają niewielki lub znikomy wpływ na wyniki analizy. Przyjęcie perspektywy łącznej (płatnika i chorego) nie zmieniało istotnie oszacowań względem wariantu podstawowego (z perspektywy płatnika).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9 Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w perspektywie 2 kolejnych lat.

Koszty związane ze stosowaniem schematu EPd szacowano oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej (patrz *Analiza ekonomiczna*) – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia).

[REDAKTOWANE]. Strukturę leczenia różnymi schematami terapeutycznymi w ramach analizowanych scenariuszy również przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego. Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

Poniżej przedstawiono wyniki

[REDAKTOWANE]

■ Dla wariantu **podstawowego (najbardziej prawdopodobnego)** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elotuzumabu w schemacie EPd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE]

■ Dla wariantu **minimalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elotuzumabu w schemacie EPd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE]

■ Dla wariantu **maksymalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elotuzumabu w schemacie EPd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE]

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
Umiarkowany wpływ na wyniki ma uwzględnienie przyjmowania pełnej dawki leków. Wyniki uzyskane w pozostałych scenariuszach analizy wrażliwości były zbliżone we wszystkich scenariuszach do wyników analizy podstawowej.

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

[REDACTED]

- Dla wariantu **podstawowego (najbardziej prawdopodobnego)**, dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elotuzumabu w schemacie EPd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Dla wariantu **minimalnego**, dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elotuzumabu w schemacie EPd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Dla wariantu **maksymalnego**, dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania elotuzumabu w schemacie EPd w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
Umiarkowany wpływ na wyniki ma uwzględnienie przyjmowania pełnej dawki leków. Wyniki uzyskane w pozostałych scenariuszach analizy wrażliwości były zbliżone we wszystkich scenariuszach do wyników analizy podstawowej.

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

Finansowanie elotuzumabu w schemacie EPd w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przedstawionego wariantu analizy. Wprowadzenie finansowania elotuzumabu w ramach schematu EPd wymaga utworzenia nowej grupy limitowej i rozszerzenia istniejącego programu lekowego. Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do trójlekowej terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej – zgodnie z wytycznymi klinicznymi w odniesieniu do schematów dwulekowych **preferowane są schematy trójlekowe w związku z ich większą skutecznością** (ASCO/CCO 2019).

Zgodnie z zaleceniami PGSz 2021, obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać optymalnej sekwencji terapii. Wobec tego nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka. Zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki. Wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników takich jak stan biologiczny, wiek, choroby współistniejące, stosowane wcześniej leczenie w kontekście nie tylko skuteczności, ale także toksyczności oraz preferencje pacjenta (PGSz 2021). Leczenie skojarzone na bazie elotuzumabu stanowi nową opcję terapeutyczną i uzupełnia luki względem zalecanych schematów terapeutycznych.

10 Aneks

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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







10.3 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 mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, 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 mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, 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 mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, 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 niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE 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 elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu nie wymaga utworzenia nowego programu lekowego, a jedynie rozszerzenia obecnego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD 10 C90.0)” i utworzenia nowej grupy limitowej. 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 świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

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.

10.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Tab. 46. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej 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	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?		
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, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5	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 wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8	Tak
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.3	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?	2	Tak
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	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. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy. ██████████	42
Ryc. 2. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny. ██████████	44
Ryc. 3. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny. ██████████	45
Ryc. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy. ██████████	48
Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny. ██████████	49
Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny. ██████████	51

12 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	9
.....	11
.....	11
.....	12
Tab. 2. B.54. PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO.	13
Tab. 3. Populacja obejmująca wszystkich dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię.	14
.....	14
Tab. 6. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	14
Tab. 7. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	15
Tab. 8. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla elotuzumabu w schemacie EPd.	16
.....	18
.....	18
Tab. 11. Charakterystyka kohorty populacji pacjentów uwzględniona w modelu.	19
Tab. 12. Schemat dawkowania.	20
Tab. 13. Względna intensywność dawkowania przyjęta w modelu.	21
Tab. 14. Koszty leków refundowanych w ramach programów lekowych – elotuzumab, pomalidomid, karfilzomib, daratumumab.^	22
Tab. 15. Koszt bortezomibu w zależności od wariantu analizy.*	23
Tab. 16. Koszty preparatów deksametazonu dostępnych w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ).	23
Tab. 17. Koszty preparatów deksametazonu dostępnych w ramach katalogu A1 (Obwieszczenie MZ, Komunikaty DGL sprzedaż).	24
Tab. 18. Koszty jednostkowe związane z nabyciem terapii.	26
Tab. 19. Koszty podania elotuzumabu, pomalidomidu, karfilzomibu, daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu.	27
Tab. 20. Koszty monitorowania.	28
Tab. 21. Premedykacja i prewencja uwzględnione w modelu.	30
Tab. 22. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych.	31
Tab. 23. Terapie stosowane po progresji.	32
Tab. 24. Dawkowanie leków stosowanych po progresji.	33
Tab. 25. Koszty jednostkowe leków stosowanych po progresji.....	33
Tab. 26. Koszty podania leków po progresji.	34

Tab. 27. Terapie stosowane po progresji.	35
Tab. 28. Koszty miesięczne terapii po progresji*.....	35
Tab. 29. Koszt opieki końca życia.	36
Tab. 30. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.....	37
Tab. 31. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	41
Tab. 32. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy.	42
Tab. 33. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny.	43
Tab. 34. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny.	45
Tab. 35. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.	46
Tab. 36. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy.	47
Tab. 37. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny.	49
Tab. 38. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny.	50
Tab. 39. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.	51
.....	65
.....	65
.....	66
.....	66
Tab. 40. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).	68

13 Piśmiennictwo

- AE Darzalex** Analiza ekonomiczna do Zlecenia 80/2018: Darzalex, daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228; Darzalex, daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235, w ramach programu lekowego "Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)".
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.
- Analiza kliniczna** ██████████., Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 21.08.2021 r.]
- AWA Darzalex** Analiza weryfikacyjna do Zlecenia 80/2018: Darzalex, daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228; Darzalex, daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235, w ramach programu lekowego "Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)"
- Dimopoluos 2018 (ELOQUENT-3)** Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2018 Nov 8;379(19):1811-1822. doi: 10.1056/NEJMoa1805762.
- Empliciti ChPL** European Medicines Agency. Empliciti (elotuzumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 01.07.2022 r.]
- GUS inflacja** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Roczne wskaźniki makroekonomiczne. <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/> [dostęp 01.07.2022 r.].
- Imnovid ChPL** European Medicines Agency. Imnovid (pomalidomide). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 01.07.2022 r.].
- Informator o umowach NFZ** Informator o umowach NFZ, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> [dostęp 01.07.2022 r.].
- Komunikaty DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp 01.07.2022 r.].
- Komunikaty DGL sprzedaż** Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat o refundacji aptecznej / programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-grudzień 2020,

	<p>http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ [dostęp 01.07.2022 r.].</p>
KRN	<p>Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90). http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komorek-plazmatycznych-c90/ [dostęp 01.07.2022 r.].</p>
Moreau 2018 (A.R.R.O.W.)	<p>Moreau, P., M. V. Mateos, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> 2018;19(7):953-64.</p>
NFZ rozliczanie	<p>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: 03.03.2021 r.]</p>
Obwieszczenie MZ	<p>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp 01.07.2022 r.].</p>
Palumbo 2016 (CASTOR)	<p>Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. <i>N Engl J Med</i>. 2016 Aug 25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038.</p>
PGSz 2021	<p>Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński 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 dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021. https://hematoonkologia.pl/edukacja/news/id/4420-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytoowych-na-rok-2021 [dostęp: 23.08.2021 r.]</p>
Przetargi publiczne	<p>Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie. Dział zamówień publicznych, https://przetargi.coi.pl/page1.php [dostęp 01.07.2022 r.].</p>
Rozporządzenie MZ 2021	<p>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.</p>
Ustawa refundacyjna	<p>Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523).</p>
Zarządzenia Prezesa NFZ	<p>Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp 01.07.2022 r.].</p>
Zlecenie 166/2019	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (IC10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna [dostęp 30.09.2020 r.].</p>

**Zlecenie
246/2020**

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.41.2020. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp 31.03.2021 r.].