

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib)
w leczeniu dorosłych pacjentów
ze szpiczakiem mnogim

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- analiza wpływu na system ochrony
zdrowia
(aktualizacja)

Instytut Arcana Sp. z o.o.
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax: +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, lipiec 2019



SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA WPLYWU NA BUDŻET PODMIOTU ZOBOWIĄZANEGO DO FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH	9
1.1. CEL ANALIZY.....	9
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO NINLARO®	9
1.3. PROPONOWANY INSTRUMENT DZIELENIA RYZYKA	10
1.4. UZASADNIENIE UTWORZENIA ODRĘBNEJ GRUPY LIMITOWEJ DLA PRODUKTU LECZNICZEGO NINLARO®	10
1.5. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	11
1.5.1. Akty prawne oraz wytyczne regulujące jakość analizy	11
1.5.2. Populacja	12
1.5.3. Perspektywa	12
1.5.4. Horyzont czasowy.....	12
1.5.5. Porównywane scenariusze	13
1.5.6. Dyskontowanie	13
1.5.7. Narzędzie służące przeprowadzeniu obliczeń	13
1.5.8. Forma przedstawienia wyników analizy wpływu na budżet	13
1.6. OSZACOWANIE POPULACJI	14
1.6.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	14
1.6.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Ninlaro®	15
1.6.3. Populacja, w której produkt leczniczy Ninlaro® jest obecnie stosowany	22
1.7. UDZIAŁY W LICZBIE NOWYCH PACJENTÓW KWALIFIKUJĄCYCH SIĘ DO LECZENIA Z ZASTOSOWANIEM IXA-RD ALBO RD	22
1.8. MODELOWANIE PRZEBIEGU CHOROBY	23
1.8.1. Populacja, w której produkt leczniczy Ninlaro® jest obecnie stosowany	27
1.9. WYNIKI ANALIZY WPLYWU NA BUDŻET PŁATNIKA ZOBOWIĄZANEGO DO FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ OPIEKI ZDROWOTNEJ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH.....	27
1.9.1. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego	27
1.9.2. Analiza podstawowa; wariant podstawowy oszacowania liczebności populacji docelowej.....	27
1.9.3. Analiza wrażliwości	30
1.9.3.1. Wyniki według wariantu minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej	30
1.9.3.2. Wyniki według wariantu maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej.....	33
1.9.3.3. Wyniki według wariantu dodatkowego oszacowania liczebności populacji docelowej: wzrost liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności wg kodu ICD10: C90 (4,32% rocznie)	37
1.10. OGRANICZENIA I DYSKUSJA.....	41
2. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPLYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	44
3. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	47
4. ZAŁĄCZNIK	49
4.1. WYNIKI MODELOWANIA KOSZTÓW W LECZENIU JEDNEGO PACJENTA Z ZASTOSOWANIEM IXA-RD I RD (WYNIKI Z ANALIZY EKONOMICZNEJ)	49
4.2. DANE DOTYCZĄCE KOSZTÓW I ZUŻYCIA ZASOBÓW	52

4.2.1. Koszty jednostkowe leków aktualnie refundowanych i stosowanych w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego	52
4.2.2. Koszty jednostkowe podania leków	53
4.2.3. Koszty jednostkowe schematów leczenia; perspektywa NFZ	53
4.2.4. Koszty jednostkowe diagnostyki i monitorowania	58
4.2.5. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanych z chorobą	61
4.2.6. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych.....	64
4.2.7. Koszty jednostkowe schematów leczenia stosowanych po progresji choroby (perspektywa NFZ).....	68
4.2.8. Koszty jednostkowe monitorowania stanu pacjenta, u którego wystąpiła progresja i nie zastosowano kolejnej linii leczenia aktywnego.....	71
4.2.9. Całkowity koszt opieki związanej bezpośrednio z końcem życia chorego (opieka hospicyjna).	71
4.3. ADRESY STRON INTERNETOWYCH ZAWIERAJĄCE DANE NFZ O KWOCIE ORAZ LICZBIE ZREFUNDOWANYCH OPAKOWAŃ PRODUKTÓW LECZNICZYCH	73
4.4. KOSZTY JEDNOSTKOWE OPAKOWAŃ LEKÓW STOSOWANYCH W SZPICZAKU MNOGIM; NA PODSTAWIE ÓBWIIESZCZENIA MINISTRA ŹDROWIA.....	75
4.5. OPISY PROGRAMÓW LEKOWYCH W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA MNOGIEGO.....	78
5. PIŚMIENNICTWO	86
6. SPIS TABEL	92

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Takeda Pharma sp. z o.o.	
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	sierpień 2018; w lipcu 2019 r. przeprowadzono aktualizację analizy (aktualizacja kosztów)	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

	• Metodyka analizy • Wyszukiwanie i analiza danych • Zbieranie danych kosztowych • Budowa kalkulatora • Wykonanie obliczeń • Opracowanie dokumentu • Kontrola poprawności danych i obliczeń • Nadzór merytoryczny
	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koordynator prac • Nadzór merytoryczny
	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koordynator prac • Nadzór merytoryczny
	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Takeda Pharma sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych – AOTM)
art	Artykuł (jednostka redakcyjna aktów prawnych)
AUC	Pole pod krzywą (ang. <i>area under curve</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
D	Deksametazon
DDD	Definiowana dzienna dawka
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
Ixa	Iksazomib
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
lit	litera
mg	miligram
mln	Milion
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
opak.	Opakowanie
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>)
persp.	Perspektywa
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>Progression-free survival</i>)
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
pkt	Punkt
PSM	Model przeżycia podzielonego (ang. <i>Partitioned survival model</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
r.	Rok
R	Lenalidomid
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized controlled trial</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
tabl.	Tabletki
TOT	Czas leczenia (ang. <i>Time on treatment</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy była ocena skutków finansowych wprowadzenia refundacji terapii produktem leczniczym Ninlaro® (iksazomib, Ixa) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem (R) i deksametazonem (D) (schemat terapeutyczny Ixa-RD) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim.

Przeprowadzono również analizę aspektów etycznych, społecznych oraz prawnych, a także przeanalizowano wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Ninlaro®.

Wnioskuje się o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ninlaro® w ramach programu lekowego „IKSAZOMIB W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA MNOGIEGO (ICD10 C90.0)”. Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c tiret 2 Ustawy o refundacji niniejsza analiza wpływu na budżet wchodzi w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ninlaro®.

Metodyka i założenia

Populację docelową stanowią pacjenci z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej,

Mając na uwadze polskie standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych, aktualną praktykę kliniczną stanowi przede wszystkim leczenie lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem (schemat terapeutyczny RD), stosowanymi w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”.

Ocenianą interwencję stanowi leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib, opakowania zawierające 2,3 mg, 3 mg, 4 mg substancji czynnej; lek w postaci kapsułek twardych) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Ixa-RD). Randomizowane badanie kliniczne TOURMALINE-MM1 wykazało istotną przewagę stosowania Ixa-RD nad RD w skuteczności.

W analizie wpływu na budżet porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza istniejącego, zakładającego brak refundacji iksazomibu w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, tzn. przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie obecna praktyka kliniczna;
- scenariusza nowego, w którym iksazomib zostanie objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu i będzie stosowany w ramach proponowanego programu lekowego.

Oszacowane zostały koszty generowane w scenariuszu istniejącym oraz scenariuszu nowym, z wyszczególnieniem kosztów refundacji produktu leczniczego Ninlaro®. Przedstawiono bezwzględną zmianę kosztów płatnika wynikającą z wprowadzenia produktu leczniczego Ninlaro® na listę leków refundowanych, tj. dla każdego roku horyzontu czasowego obliczono różnicę pomiędzy kosztem generowanym w scenariuszu nowym i kosztem generowanym w scenariuszu istniejącym. Rzeczona bezwzględna zmiana kosztów, określana mianem kosztu inkrementalnego, stanowi podstawowy wynik analizy wpływu na budżet.

W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty monitorowania, koszty hospitalizacji związanych z chorobą, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia w przypadku wystąpienia progresji choroby (kolejne linia leczenia), koszty opieki paliatywnej (w okresie poprzedzającym zgon). Koszty przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej, komunikaty NFZ w sprawie kwoty oraz liczby zrefundowanych opakowań leków, statystyki NFZ dotyczące Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), polskie analizy kosztów leczenia chorych na szpiczaka mnogiego oraz polskie analizy kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Koszty oszacowano z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne finansowane ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia).

Koszty modelowane w przebiegu leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta zostały odpowiednio przemnożone przez liczbę pacjentów włączonych w poszczególnych miesiącach horyzontu czasowego. Przyjęty został 3-letni horyzont czasowy analizy, obejmujący lata 2019-2021 (pełne 3 lata kalendarzowe).

W analizie symulacja przebiegu choroby u jednego „uśrednionego” pacjenta została przeprowadzona dwukrotnie: z zastosowaniem Ixa-RD oraz z zastosowaniem RD. Stosowanie Ixa-RD oraz RD skutkuje różnymi kosztami. Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z wykorzystaniem modelu typu PSM (ang. *partitioned survival model*), który bywa również określany jako model AUC (ang. *area under curve* – pole pod krzywą przeżycia). W modelu PSM przebieg choroby podzielony jest na rozłączne stany chorobowe/zdrowia, związane z rozważaną jednostką chorobową. Wyznaczenie proporcji pacjentów przebywających w danym momencie w poszczególnych stanach zdrowia opiera się na wyznaczeniu obszaru pod krzywą (AUC) z wykorzystaniem krzywych przeżycia OS (przeżycie całkowite, ang. *overall survival*) i PFS (przeżycie bez progresji, ang. *progression-free survival*). W modelu wyróżniono trzy rozłączne stany związane z przebiegiem analizowanej choroby: stan wyjściowy „Przeżycie bez progresji”, stan „Przeżycie po progresji” oraz stan absorbujący „Zgon”. Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji (PFS) zostało modelowanie w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego TOURMALINE-MM1. Przyjęto długość cyklu modelu wynoszącą 1 tydzień (z taką częstotliwością pacjent może przechodzić pomiędzy stanami modelu). W trakcie przebywania w danym stanie modelu generowane są koszty oraz efekty zdrowotne przypisane do danego stanu.

Przyjęto, że w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci, którzy w scenariuszu istniejącym byłiby włączeni do programu lekowego RD, zostaną włączeni do programu lekowego dla Ixa-RD. W sytuacji, gdy dostępny będzie protokół Ixa-RD skuteczniejszy oraz o podobnym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z RD, należy oczekiwać, że właśnie protokół Ixa-RD byłby preferowany. W modelu przyjęto, że w danym roku pacjenci do programu lekowego włączani są stopniowo (co miesiąc włączona zostaje 1/12 pacjentów).

Analizę przeprowadzono w wariatach z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*) dla produktu leczniczego Ninlaro®.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono zgodnie z Wymaganiami minimalnymi (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.

Wyniki analizy

Szacuje się, że do wnioskowanego programu lekowego leczenia iksazomibem może kwalifikować się w kolejnych latach okresu 2019-2021, odpowiednio (w nawiasach podano zakres minimum-maksimum): 157 (131-194); 175 (146-217); 193 (161-239).

W niniejszej analizie oszacowano, że roczne koszty wynikające z leczenia w scenariuszu istniejącym wyniosły w kolejnych latach horyzontu, odpowiednio: 19,4 mln zł; 41,0 mln zł; 55,7 mln zł.

W scenariuszu nowym analogiczne koszty oszacowano na poziomie, odpowiednio:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]
- w wariantcie bez RSS: [REDACTED]

W porównaniu do scenariusza istniejącego w scenariuszu nowym całkowite koszty były wyższe w kolejnych latach o:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]
- w wariantcie bez RSS: [REDACTED]

Roczne kwoty refundacji produktu leczniczego Ninlaro® w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano na poziomie, odpowiednio:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]

- w wariancie bez RSS:

Wydłużenie czasu do progresji widoczne jest w wynikach analizy wpływu na budżet w postaci zmniejszenia nakładów na leczenie pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby (zmniejszenie nakładów o około 3 mln zł rocznie). Szacuje się, że zastosowanie protokołu Ixa-RD pozwoli na zwiększenie o około 50% rocznej liczby lat życia, jak również lat życia skorygowanych o jakość (QALY), mierzonych przed progresją w całej leczonej populacji docelowej. Dodatkowa liczba lat życia generowana rocznie przez leczonych pacjentów będzie systematycznie rosła, osiągając w horyzoncie 3-letnim dodatkowe 6,5 lat życia w porównaniu z sytuacją stosowania jedynie protokołu RD.

Przy uwzględnieniu oszacowań liczebności populacji docelowych na poziomie minimalnym koszty inkrementalne oszacowano na poziomie:

- w wariancie z RSS:

- w wariancie bez RSS:

Przy uwzględnieniu oszacowań liczebności populacji docelowych na poziomie maksymalnym koszty inkrementalne oszacowano na poziomie:

- w wariancie z RSS:

- w wariancie bez RSS:

Wnioski końcowe

W dodaniu iksazomibu do schematu RD upatruje się szansy na długoterminowe wydłużenie przeżycia chorych, które to zwłaszcza w przypadku tej populacji jest kluczowym celem terapeutycznym.

1. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PODMIOTU ZOBOWIĄZANEGO DO FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji w ramach programu lekowego produktu leczniczego Ninlaro® w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim (ang. *Multiple Myeloma*, MM),

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono ocenę aspektów etycznych, społecznych oraz prawnych, a także ocenę wpływu na organizację udzielania świadczeń.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Takeda Pharma sp. z o.o.

1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ninlaro®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ninlaro®.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ninlaro®

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	Ninlaro®
Nazwa międzynarodowa ¹	iksazomib
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	Kapsułki twarde, 4 mg; 3 mg; 2,3 mg
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	Opakowanie jednostkowe zawiera 3 kapsułki twarde
Prezentacje (skład jakościowy i ilościowy)	prezentacja 4 mg: każda kapsułka zawiera 4 mg iksazomibu (w postaci 5,7 mg cytrynianu iksazomibu); prezentacja 3 mg: każda kapsułka zawiera 3 mg iksazomibu (w postaci 4,3 mg cytrynianu iksazomibu); prezentacja 2,3 mg: każda kapsułka zawiera 2,3 mg iksazomibu (w postaci 3,3 mg cytrynianu iksazomibu)
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe ²	Nie zdefiniowane przez WHO
Cena zbytu netto ¹	
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%)	
Czy lek stanowi podstawę limitu? ¹	Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Ninlaro®.
Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną) ¹	Nie dotyczy. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Ninlaro® w ramach programy lekowego.
Wysokość limitu finansowania ¹	

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ninlaro®. Dotyczy części RSS stanowiącej o maksymalnej cenie dla świadczeniodawcy.

10

Zatem jedynie w odniesieniu do lenalidomidu możliwe jest odwołanie się do zapisów Ustawy o refundacji w zakresie tworzenia wspólnej albo odrębnej grupy limitowej w świetle skuteczności, bezpieczeństwa oraz mechanizmów działania. Hipotetyczną sytuacją włączenia produktu leczniczego Ninlaro® do istniejącej grupy limitowej w ramach programów lekowych byłoby włączenie produktu leczniczego Ninlaro® do grupy limitowej „1120.0, Lenalidomid”. Iksazomib oraz lenalidomid cechują się odmiennymi mechanizmami działania [6, 26]. W ramach analizy klinicznej wykazano istotną statystycznie przewagę w skuteczności (w przeżyciu bez progresji) iksazomibu stosowanego w schemacie iksazomib + lenalidomid + deksametazon (Ixa-RD) nad stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (RD). Wobec niespełnienia kryterium podobnej skuteczności nie zachodzą warunki wymagane w art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji, co wskazuje na zasadność utworzenia odrębnej grupy limitowej.

Zgodnie art. 15 ust. 3 Ustawy o refundacji po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;
- 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków;
- 3) odrębnej grupy limitowej dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jeżeli zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

W zakresie utworzenia wspólnej grupy limitowej, zapisy art. 15 ust. 3. pkt 2 nie znajdują zastosowania, gdyż stosowanie iksazomibu w skojarzeniu iksazomib + lenalidomid + deksametazon (Ixa-RD) wykazuje przewagę w uzyskiwanych efektach zdrowotnych nad stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (RD).

W świetle zapisów Ustawy o refundacji należy stwierdzić, że zasadne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Ninlaro®.

1.5. Metodyka i założenia

1.5.1. Akty prawne oraz wytyczne regulujące jakość analizy

Analizę przeprowadzono zgodnie z:

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3] (zwanym dalej *Wymaganiami minimalnymi*);
- Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku [1] (zwanymi dalej *Wytycznymi AOT-MiT*).

1.5.2. Populacja

Zgodnie z wnioskowanym zapisem programu lekowego [10] populację docelową dla stosowania iksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem stanowią pacjenci z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2) [REDACTED]

Szczegółowy opis oszacowania liczebności populacji zamieszczono w rozdziale 1.6.

1.5.3. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ)

Wnioskuje się o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ninlaro® w ramach programu lekowego. Zgodnie z art. 6 ust. 8 Ustawy o refundacji lek stosowany w ramach programu lekowego jest wydawany świadczeniobiorcy (pacjentowi) bezpłatnie [1]. W ramach programu lekowego nie dochodzi zatem do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców, a koszt terapii pokrywa płatnik publiczny.

W skład terapii Ixa-RD oraz RD wchodzi lenalidomid oraz deksametazon. Lenalidomid wydawany jest pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego. Deksametazon znajduje się na liście A 1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym* i jest dostępny z ryczałtową odpłatnością pacjenta [4].

Jak wykazano w analizie ekonomicznej, pacjent ponosi względnie bardzo małe koszty [27], zatem w niniejszej analizie nie było zasadne uwzględnienie perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (NFZ+pacjent).

Przyjęte perspektywy są zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [3] oraz z *Wytycznymi AOTMiT* [1].

1.5.4. Horyzont czasowy

Przyjęty został 3-letni horyzont czasowy analizy, obejmujący lata 2019-2021, tj. pełne 3 lata kalendarzowe.

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien objąć przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej [3]. Analogiczne zalecenia znajdują się w zapisach *Wytycznych AOTMiT*, według których horyzont powinien być wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub powinien objąć co najmniej pierwsze

2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Przyjęty w niniejszej analizie 3-letni horyzont analizy pozwala na uwzględnienie czasu koniecznego do ustalenia równowagi rynkowej (w przypadku programu lekowego – do osiągnięcia stabilnego, stałego wzrostu liczby pacjentów włączonych do programu w kolejnych latach), uwzględniającej skumulowaną liczbę leczonych pacjentów. Szczegóły dotyczące udziałów poszczególnych schematów terapii w liczbie pacjentów z populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 1.7 (str. 22).

1.5.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza istniejącego, zakładającego brak refundacji ikszomibu w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, tzn. przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie obecna praktyka kliniczna;
- scenariusza nowego, w którym ikszomib zostanie objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu i będzie stosowany w ramach proponowanego programu lekowego [10].

1.5.6. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [3].

1.5.7. Narzędzie służące przeprowadzeniu obliczeń

Wszystkie obliczenia przeprowadzono w modelu globalnym (skoroszyt kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®), służącym również obliczeniom na potrzeby analizy ekonomicznej (typu koszty-użyteczność) dla zastosowania ikszomibu w rozważanej populacji [27]. Opis modelu przedstawiono w rozdziale 1.8 (str. 23).

W modelu nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone.

1.5.8. Forma przedstawienia wyników analizy wpływu na budżet

Oszacowane zostały koszty generowane w scenariuszu istniejącym oraz scenariuszu nowym, z wyszczególnieniem kosztów refundacji produktu leczniczego Ninlaro®. Przedstawiono bezwzględną zmianę kosztów płatnika wynikającą z wprowadzenia produktu leczniczego Ninlaro® na listę leków refundowanych, tj. dla każdego roku horyzontu czasowego obliczono różnicę pomiędzy kosztem generowanym w scenariuszu nowym i kosztem generowanym w scenariuszu istniejącym. Rzeczona bezwzględna zmiana kosztów, określana mianem kosztu inkrementalnego, stanowi podstawowy wynik analizy wpływu na budżet.

Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której oszacowano koszt inkrementalny dla alternatywnych założeń oraz danych wejściowych, dotyczących liczebności populacji docelowej.

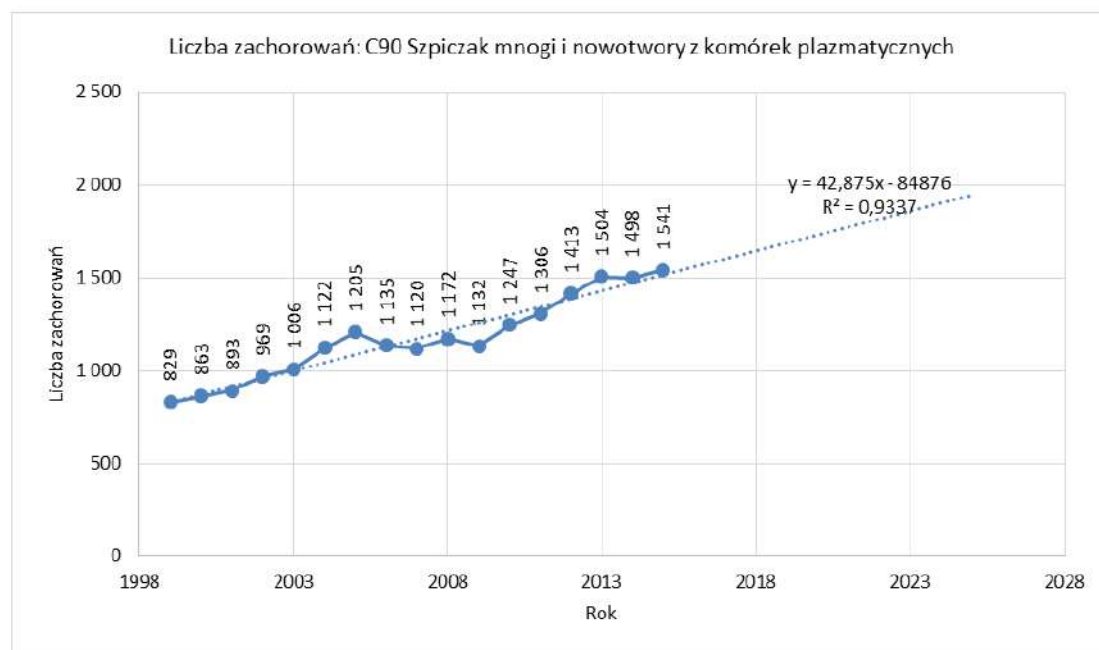
1.6. Oszacowanie populacji

1.6.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Jako populację pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana należy uwzględnić populację zdefiniowaną przez zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego Ninlaro®. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ninlaro® w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia [5].

Jako punkt wyjścia do oszacowania liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, przyjęto dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [13]. Wykres 1 przedstawia roczną liczbę zachorowań według kodu ICD-10: C90 Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych. W latach 2011-2015 średni roczny wzrost zachorowań wyniósł 4,32%. Wykres przedstawia dane historyczne pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów za lata 1998-2015 oraz prognozę na lata 2016-2025 przedstawioną w formie trendu liniowego. Analiza wizualna przebiegu danych historycznych generalnie wskazuje na rosnącą liczbę zachorowań, przy czym wartości te nie rosły równomiernie, wobec czego wybrano trend liniowy (współczynnik dopasowania $R^2=0,9337$; trendy logarytmiczny, wykładniczy i potęgowy cechowały się bardzo zbliżoną wartością współczynnika dopasowania, odpowiednio: 0,9336, 0,9354 i 0,9335). Wartości liczbowe prognozy przedstawia Tabela 2 (str. 15).

Wykres 1. Roczna liczba zachorowań według kodu ICD-10: C90 Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych. Dane historyczne Krajowego Rejestru Nowotworów za lata 1998-2015 oraz prognoza na lata 2016-2025.



Wśród danych z KRN dostępne są informacje o liczbie zachorowań według kodu ICD-10 „C90 Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych” bez wyszczególnienia liczby zachorowań na szpiczaka mnogiego. Według opinii polskich ekspertów klinicznych 92% nowych rozpoznań o kodzie ICD-10 C90 stanowią chorzy na szpiczaka mnogiego [17].

Europejskie dane epidemiologiczne wskazują, że u 61% pacjentów zastosowana zostanie druga lub dalsza linia leczenia [14]. Dane opracowane dla 2014 roku pochodziły z siedmiu krajów: Belgii, Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii, Szwajcarii oraz Wielkiej Brytanii. Analizą objęto łącznie 7 635 pacjentów. W związku z nieodnalezieniem danych polskich zdecydowano o wykorzystaniu danych europejskich.

Tabela 2 przedstawia oszacowanie liczebności pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

Tabela 2. Oszacowanie liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.

	Interwencja	2016	2017	2018	2019	2020	2021
A	Liczba nowych zachorowań: C90 Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych ¹	1 560	1 602	1 644	1 682	1 725	1 766
B	% rozpoznai ze szpiczakiem mnogim spośród wszystkich nowych rozpoznai o kodzie ICD-10 C90 ²	92%	92%	92%	92%	92%	92%
C	Liczba nowych zachorowań: szpiczak mnogi ³	1 435	1 474	1 512	1 548	1 587	1 625
D	Odsetek pacjentów, u których zastosowana zostanie co najmniej 2. linia leczenia ⁴	61%	61%	61%	61%	61%	61%
E	Liczba pacjentów, u których zastosowana zostanie co najmniej 2. linia leczenia ⁵	875	899	922	944	968	991

¹ Prognoza w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów [13]. ² Opinia polskich ekspertów klinicznych [17]. ³ Iloczyn A × B.

⁴ W oparciu o dane europejskie [14]. ⁵ Iloczyn C × D.

Liczbę nowych pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (leczenie dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia) oszacowano na: 944, 968 oraz 991 w kolejnych latach okresu 2019-2021.

1.6.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Ninlaro®

Wnioskuje się aby do programu lekowego leczenia iksazomibem zakwalifikowani zostali pacjenci z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej spełniający wszystkie poniższe kryteria [10]:



Zgodnie z powyższymi kryteriami zasadne jest aby za punkt wyjścia do oszacowania liczebności pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego leczenia iksazomibem przyjąć liczbę pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego leczenia lenalidomidem. Przyjęto, że do leczenia protokołem Ixa-RD kwalifikować się będą nowi pacjenci, którzy kwalifikowaliby się do terapii protokołem RD. Nie uwzględniono zatem możliwości aby pacjenci już leczeni protokołem RD przeszli w trakcie leczenia na stosowanie protokołu Ixa-RD. Tabela 3 przedstawia oszacowanie liczebności nowych pacjentów leczonych RD w latach 2016-2017. W oszacowaniach przyjęto, że liczba nowych pacjentów leczonych RD w skali roku równa będzie podwojonej różnicy pomiędzy liczbą pacjentów leczonych w skali całego roku oraz w skali 1. półrocza roku. Zgodnie z polskimi danymi o real-

nej praktyce klinicznej, mediana długości leczenia lenalidomidem wynosi 6 miesięcy [22], wobec czego przyjętą metodykę oszacowania liczby nowych pacjentów rozpoczynających leczenia RD można uznać za poprawną. Szacuje się, że w skali roku spośród wszystkich pacjentów leczonych RD odsetek nowych pacjentów rozpoczynających leczenie RD wynosi 50,76% (Tabela 3).

Tabela 3. Oszacowanie liczebności nowych pacjentów leczonych RD w latach 2016-2017.

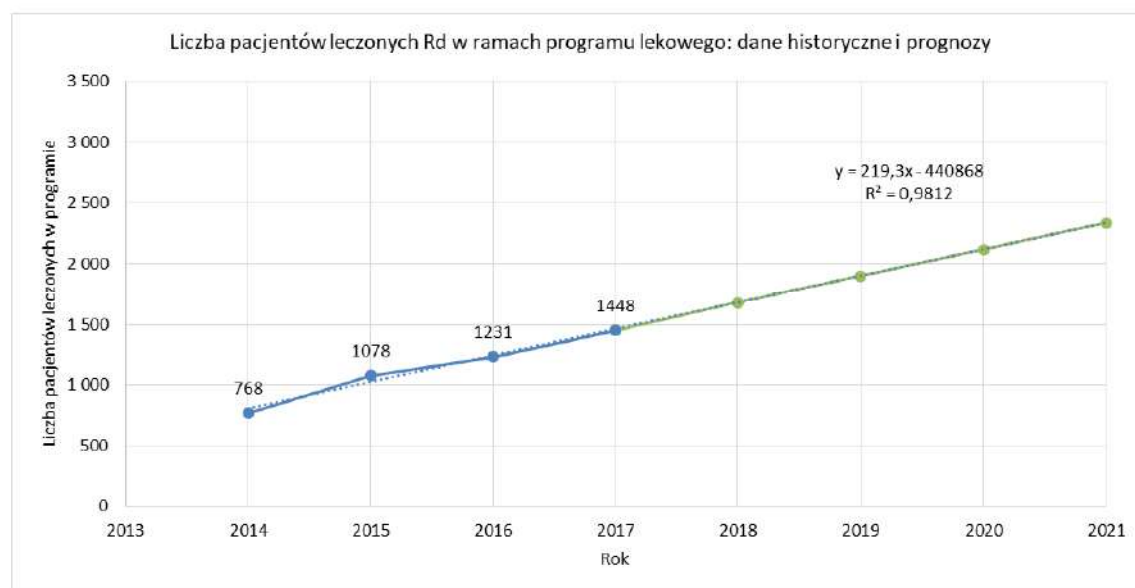
	2014 r.	2015 r	2016 r I półrocze	2016 r	2017 r I półrocze	2017 r
Miesiące	I-XII	I-XII	I-VI	I-XII	I-VI	I-XII
Liczba pacjentów, którzy otrzymali RD	768	1 078	919	1 231	1 080	1 448
Źródło danych	Dane NFZ [32]	Dane NFZ [32]	Dane NFZ; Uchwała Rady NFZ za II kwartał 2016 r. [46]	Dane NFZ [32, 45]	Dane NFZ; Uchwała Rady NFZ za II kwartał 2017 r. [48]	Dane NFZ [47]
Nowi pacjenci, którzy otrzymali RD w danym roku				624		736
Komentarz				Obliczenia własne: podwojona liczba nowych pacjentów z 2. półrocza 2016 r. Liczba nowych pacjentów w 2. półroczu obliczona jako różnica pomiędzy liczbą pacjentów leczonych w skali całego 2016 r. oraz w skali 1. półrocza 2016 r. $624 \text{ pacjentów} = 2 \times (1\,231 \text{ pacjentów} - 919 \text{ pacjentów}) = 2 \times 312 \text{ pacjentów}$	Obliczenia własne: podwojona liczba nowych pacjentów z 2. półrocza 2017 r. Liczba nowych pacjentów w 2. półroczu obliczona jako różnica pomiędzy liczbą pacjentów leczonych w skali całego 2017 r. oraz w skali 1. półrocza 2017 r. $736 \text{ pacjentów} = 2 \times (1\,448 \text{ pacjentów} - 1\,080 \text{ pacjentów}) = 2 \times 368 \text{ pacjentów}$	
Udział pacjentów nowych leczonych RD spośród wszystkich leczonych; rocznie				50,69% (Iloraz: 624 / 1 231)		50,83% (Iloraz: 736 / 1 448)
Średni roczny udział pacjentów nowych leczonych RD spośród wszystkich leczonych; rocznie				50,76% (średnia arytmetyczna z wartości 50,69% i 50,83%)		

Zgodnie z zapisami programu lekowego leczenia lenalidomidem [11], do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:

- 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia;
- 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib;
- 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.

Historyczne dane przedstawiające liczbę pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego leczenia lenalidomidem przyjęto w oparciu o dane NFZ pochodzące z Analizy weryfikacyjnej dla pomalidomidu oraz z załączników do Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcie okresowego sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2017 roku [32, 47]. Wykres 2 przedstawia roczną liczbę pacjentów w programie lekowym leczenia lenalidomidem według danych NFZ za lata 2014-2017 oraz prognozą na lata 2018-2025 liczbę pacjentów leczonych w programie dla lenalidomidu; szczegółowe wartości prognoz liczbowych przedstawia również Tabela 5 (str. 19).

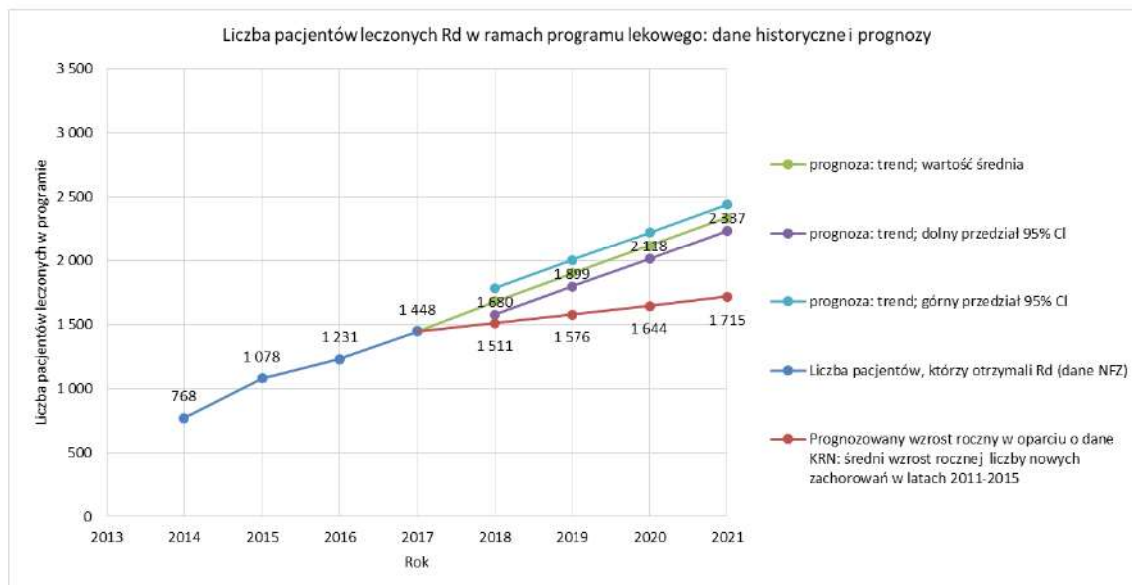
Wykres 2. Roczna liczba pacjentów w programie lekowym leczenia lenalidomidem. Dane historyczne NFZ za lata 2014-2017 oraz prognoza na lata 2018-2025.



Według trendu liniowego szacuje się, że liczba pacjentów leczonych lenalidomidem w ramach programu lekowego może wzrastać o około 220 pacjentów rocznie: z poziomu 1 680 w 2018 r. do 2 337 w 2021 r. Przyjęcie trendu liniowego może zostać uznane za założenie potencjalnie zawyżające liczebność. Dane z Krajowego Rejestru nowotworów wskazują, że w latach 1999-2015 średnioroczny wzrost liczby nowych zachorowań według kodu ICD10 C90 wyniósł 4,3%, co jest wartością znacznie niższą od wynikającej z przedstawionego powyżej trendu liniowego.

Wykres 3 przedstawia zestawienie danych historycznych oraz prognoz w zakresie rocznej liczby pacjentów w programie lekowym leczenia lenalidomidem (RD).

Wykres 3. Roczna liczba pacjentów w programie lekowym leczenia lenalidomidem: Liczba pacjentów leczonych RD w ramach programu lekowego: zestawienie danych historycznych oraz prognozy.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniższa tabela przedstawia wariant podstawowy oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ninlaro®.

Tabela 5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanego programu lekowego leczenia iksazomibem.

	Populacja / etap obliczeń	2018	2019	2020	2021	Komentarz
A	Liczba pacjentów leczonych RD w ramach programu lekowego	1 680	1 899	2 118	2 337	Prognoza w oparciu o dane NFZ (trend liniowy)
B	Średni roczny udział pacjentów nowych leczonych RD spośród wszystkich leczonych	50,76%	50,76%	50,76%	50,76%	Prognoza w oparciu o dane NFZ.
C	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie RD w ramach programu lekowego:	853	964	1 075	1 186	Obliczenia własne: iloczyn A x B
D	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
E	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
F	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Populacja / etap obliczeń	2018	2019	2020	2021	Komentarz
G						

Poniższa tabela przedstawia wariant minimalny oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ninlaro®.

Tabela 6. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanego programu lekowego leczenia iksazomibem: wariant minimalny oszacowania.

	Populacja / etap obliczeń	2018	2019	2020	2021	Komentarz
A	Liczba pacjentów leczonych RD w ramach programu lekowego	1 680	1 899	2 118	2 337	Prognoza w oparciu o dane NFZ (trend liniowy)
B	Średni roczny udział pacjentów nowych leczonych RD spośród wszystkich leczonych	50,76%	50,76%	50,76%	50,76%	Prognoza w oparciu o dane NFZ.
C	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie RD w ramach programu lekowego:	853	964	1 075	1 186	Obliczenia własne: iloczyn A x B
D						
E						
F						
G						

Poniższa tabela przedstawia wariant maksymalny oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ninlaro®.

Tabela 7. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanego programu lekowego leczenia iksazomibem: wariant maksymalny oszacowania.

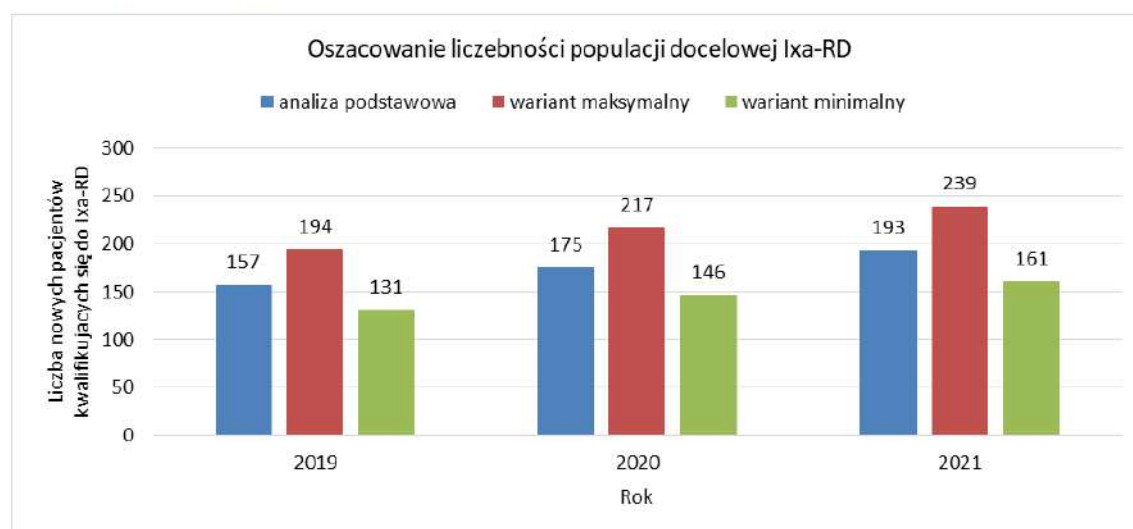
	Populacja / etap obliczeń	2018	2019	2020	2021	Komentarz
A	Liczba pacjentów leczonych RD w ramach programu lekowego	1 680	1 899	2 118	2 337	Prognoza w oparciu o dane NFZ (trend liniowy)
B	Średni roczny udział pacjentów nowych leczonych RD spośród wszystkich leczonych	50,76%	50,76%	50,76%	50,76%	Prognoza w oparciu o dane NFZ.
C	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie RD w ramach programu lekowego:	853	964	1 075	1 186	Obliczenia własne: iloczyn A x B
D						
E						

	Populacja / etap obliczeń	2018	2019	2020	2021	Komentarz
F						
G						

Przeprowadzone powyżej oszacowania wskazują, że do wnioskowanego programu lekowego leczenia iksazomibem może kwalifikować się w kolejnych latach okresu 2019-2021, odpowiednio (w nawiasach podano zakres minimum-maksimum): 157 (131-194); 175 (146-217) oraz 193 (161-239).

Wykres 4 przedstawia prognozowaną roczną liczbę nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia Ixa-RD w latach 2019-2021, według wariantów podstawowego, maksymalnego i minimalnego.

Wykres 4. Prognozowana roczna liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia Ixa-RD w latach 2019-2021, według wariantów podstawowego, maksymalnego i minimalnego.



Dodatkowo przeprowadzono oszacowanie liczebności w wariantcie zakładającym wzrost liczby pacjentów leczonych w programie RD w oparciu o średni wzrost całkowitej liczby nowych zachorowań według kodu ICD10: C90. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów lat 2011-2015 średni roczny wzrost zachorowań wyniósł 4,32%. Pozostałe dane wejściowe służące oszacowaniom przyjęto na poziomie oszacowania podstawowego liczebności docelowej (dotyczy parametrów: średni roczny udział pacjentów nowych leczonych RD spośród wszystkich leczonych,

Poniższa tabela przedstawia wariant oszacowania liczebności populacji docelowej zakładający wzrost liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności wg kodu ICD10: C90.

Tabela 8. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanego programu lekowego leczenia iksazomibem: wariant dodatkowy zakładający wzrost liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności wg kodu ICD10: C90 (4,32% rocznie).

	Populacja / etap obliczeń	2018	2019	2020	2021	Komentarz
A	Liczba pacjentów leczonych RD w ramach programu lekowego	1 511	1 576	1 644	1 715	Prognoza w oparciu o dane NFZ (wzrost o 4,32% rocznie)
B	Średni roczny udział pacjentów nowych leczonych RD spośród wszystkich leczonych	50,76%	50,76%	50,76%	50,76%	Prognoza w oparciu o dane NFZ.
C	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie RD w ramach programu lekowego:	767	800	835	871	Obliczenia własne: iloczyn A x B
D						
E						
F						
G						

Przeprowadzone powyżej oszacowania wskazują, że w wariantcie dodatkowym oszacowania liczebności populacji docelowej do wnioskowanego programu lekowego leczenia iksazomibem może kwalifikować się w kolejnych latach okresu 2019-2021: 130; 136 oraz 141.

1.7. Udziały w liczbie nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem Ixa-RD albo RD

Aktualną praktykę kliniczną stanowi leczenie lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem (schemat terapeutyczny RD), stosowanymi w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”. Do programu lekowego RD kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:

- 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia;
- 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib;
- 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.

Do wnioskowanego programu lekowego dla iksazomibu kryteria kwalifikacji spełniają pacjenci z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej:

W kwestii kwalifikacji do każdego z tych programów lekowych należy również uwzględnić kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo (rozdział 4.5, str. 78), które są w tych programach identyczne.

W sytuacji, gdy dostępny będzie schemat Ixa-RD o wyższej skuteczności oraz o podobnym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z RD, należy oczekiwać, że to protokół Ixa-RD będzie preferowany. W modelu przyjęto, że w danym roku pacjenci do programu lekowego włączani są stopniowo (co miesiąc włączona zostaje 1/12 pacjentów).

Tabela 9. Udziały w liczbie nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem Ixa-RD albo RD w scenariuszu istniejącym oraz scenariuszu nowym

Protokół leczenia	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
RD	100%	100%	100%
Ixa-RD	0%	0%	0%
Scenariusz nowy			
RD	0%	0%	0%
Ixa-RD	100%	100%	100%

1.8. Modelowanie przebiegu choroby

Obliczenia przeprowadzone na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono w oparciu o model wykorzystany również w analizie ekonomicznej [27], co zapewniło pełną zbieżność w zakresie modelowania kosztów oraz wyników zdrowotnych w łącznej populacji kwalifikującej się do stosowania Ixa-RD.

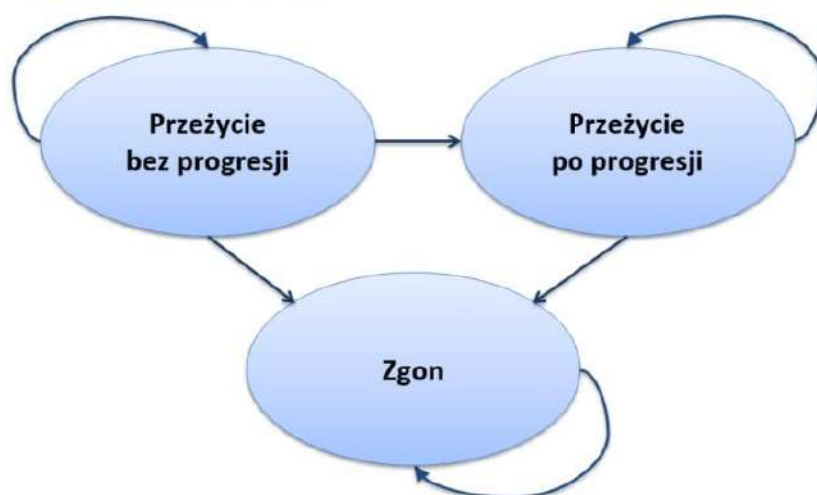
Wykorzystano model globalny udostępniony przez wnioskodawcę. Model globalny został wykonany z wykorzystaniem oprogramowania Microsoft Office Excel (skoroszyt kalkulacyjny) oraz elementów języka programowania *Visual Basic for Application*. Model został skonstruowany w sposób zapewniający możliwość wykorzystania w różnych krajach; istnieje możliwość wprowadzania danych specyficznych dla danego kraju lub płatnika. Model jest w pełni transparentny – możliwa jest weryfikacja lub edycja każdego z powiązań pomiędzy komórkami.

Zastosowano model typu PSM (ang. *partitioned survival model*), który bywa również określany jako model AUC (ang. *area under curve* – pole pod krzywą przeżycia) [75]. W modelu PSM przebieg choroby podzielony jest na rozłączne stany chorobowe/zdrowia, związane z rozważaną jednostką chorobową. Wyznaczenie proporcji pacjentów przebywających w danym momencie w poszczególnych stanach zdrowia opiera się na wyznaczeniu obszaru pod krzywą (AUC) z wykorzystaniem krzywych OS i PFS. W przeciwieństwie do modeli Markowa, podejście to nie wymaga określenia prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami (np. przejścia ze stanu „Przeżycie

po progresji” do stanu „Zgon”). Model PSM opiera się na estymacjach każdego punktu końcowego (PFS, OS) osobno, tzn. czas do przerwania leczenia, czas do progresji i czas do wystąpienia zgonu są modelowane niezależnie w oparciu o odpowiednie krzywe przeżycia z badania klinicznego. Podejście PSM pozwala zachować spójność między punktami końcowymi stosowanymi w analizie ekonomicznej i opublikowanymi danymi klinicznymi, ponieważ zazwyczaj w randomizowanych badaniach klinicznych (RCT) dane o przeżyciu wolnym od progresji choroby (PFS) i całkowitym przeżyciu (OS) są raportowane bezpośrednio.

W modelu wyróżniono trzy rozłączne stany związane z przebiegiem analizowanej choroby: stan wyjściowy „Przeżycie bez progresji”, stan „Przeżycie po progresji” oraz stan absorbujący „Zgon”. Tak zbudowany model PSM jest często wykorzystywany w analizach dotyczących wskaźników onkologicznych [75]. Schemat struktury modelu przedstawia Rysunek 1. Możliwy przebieg choroby oznaczono strzałkami.

Rysunek 1. Schemat struktury modelu



Model uwzględnia najistotniejsze stany z punktu widzenia rozważanego problemu zdrowotnego:

- „Przeżycie bez progresji” – przeżycie przed ewentualną progresją choroby lub zgonem. Jest to stan wyjściowy modelu, w którym pacjenci z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim Chorzy pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia progresji lub zgonu (tzn. możliwe są przejścia do stanu „Przeżycie po progresji” lub stanu „Zgon”) albo pozostanie w niniejszym stanie „Przeżycie bez progresji”.
- „Przeżycie po progresji” – przeżycie po stwierdzeniu progresji choroby. Do niniejszego stanu przechodzą pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby. Możliwe jest pozostanie w stanie „Przeżycie po progresji” lub przejście do stanu „Zgon”.
- „Zgon” – stan absorbujący (pacjenci pozostają już w tym stanie do końca horyzontu czasowego analizy). Przejście do niniejszego stanu jest możliwe z dowolnego stanu w modelu.

Odsetek pacjentów przebywających w danym momencie w stanie „Przeżycie bez progresji” został wyznaczony wprost z krzywych przeżycia bez progresji (PFS). Odsetek pacjentów przebywających w danym punkcie czasowym w stanie „Zgon” został wyznaczony wprost z krzywych przeżycia bez progresji (OS). Odsetek pacjentów przebywających w danym momencie w stanie „Przeżycie po progresji” został wyznaczony jako różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów, którzy dożyli do danego momentu a odsetkiem pacjentów, którzy dożyli bez progresji do danego momentu.

Poniżej podsumowano podstawowe założenia przyjęte w modelu:

- W modelu przeprowadzono adaptację do warunków polskich modelu globalnego. Adaptacja modelu obejmowała wprowadzenie polskich danych dotyczących kosztów i zużycia zasobów, a także dostosowanie modelu do proponowanej wersji projektu programu lekowego z udziałem iksazomibu.
- W modelu wykorzystane zostały wyniki międzynarodowego randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy efektywności klinicznej (TOURMALINE-MM1) oraz dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu również zaczerpnięto z badania TOURMALINE-MM1, gdyż w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano wartości jakości życia pacjentów odpowiadającym poszczególnym stanom zdrowia wyróżnionym w modelu oraz wartości spadku użyteczności (ang. *disutility*) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.
- Dane o PFS, OS, TOT (czas leczenia, ang. *Time on treatment*) zebrane z poziomu pacjenta w badaniu TOURMALINE-MM1 poddano analizie z wykorzystaniem pakietu statystycznego R (v3.3.0), a następnie dopasowano do nich parametryczne modele przeżycia (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny i uogólniony Gamma).
- Ze względu na przewlekły charakter schorzenia (koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu całego życia) uwzględniono dożywotni horyzont czasowy. Przyjęto długość cyklu modelu równą 1 tydzień, aby odzwierciedlić schematy dawkowania rozważanych opcji terapeutycznych.
- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu modelu zastosowano korektę połowy cyklu.
- W modelu uwzględniono następujące koszty bezpośrednie: koszty leków i ich podania, koszty monitorowania, koszty hospitalizacji związanych z chorobą, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia w przypadku wystąpienia progresji choroby (kolejne linia leczenia), koszty opieki paliatywnej.
- W celu dokładnego odzwierciedlenia kosztów leczenia, czas leczenia (TOT, ang. *Time on treatment*) modelowano niezależnie, bezpośrednio na podstawie krzywych TOT. Przyjęto, zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego [10], że czas leczenia nie może być dłuższy niż czas przeżycia bez progresji (PFS).
- Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym dla iksazomibu leczenie powinno być prowadzone w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego [5]. Według charakterystyki produktu leczniczego leczenie iksazomibem należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności, przy czym podstawą leczenia produktem leczniczym Ninlaro® w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłuższego niż 24 cykle powinna być indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności leku po upływie 24 cykli leczenia są ograniczone [5]. Wobec powyższego w modelu przyjęto, że leczenie protokołem Ixa-RD trwać może maksymalnie 24 cykle.
- Śmiertelność przyjęto zgodnie z krzywymi przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*). Krzywe przeżycia całkowitego OS z badania klinicznego objęły wszystkie przypadki zgonu, tj. uwzględniają śmiertelność zarówno będącą skutkiem postępu choroby, jak i wynikającą z innych przyczyn. Ewentualne zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu zgodnego z krzywymi przeżycia całkowitego OS o prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej, skutkowałoby zawyżeniem całkowitej śmiertelności u chorych na szpiczaka mnogiego.
- W trakcie przebywania w danym stanie modelu generowane są koszty oraz efekty zdrowotne przypisane ściśle do danego stanu. W dalszej części obliczeń rzeczne koszty oraz efekty zdrowotne przemnożone zostają przez odsetek pacjentów przebywających w danym stanie modelu w danym cyklu modelu. Przykładowo, w ramieniu modelu dla RD na koniec drugiego cyklu modelu: 99,6% pacjentów przebywa

w stanie „Przeżycie bez progresji”, tj. u 99,6% pacjentów naliczony zostaje koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem choroby w ramieniu RD; z kolei 0,3% pacjentów znajduje się w stanie modelu „Przeżycie po progresji” i u tych pacjentów naliczony zostaje koszt leczenia po progresji choroby. W modelu koszty oraz efekty zdrowotne generowane w kolejnych tygodniowych cyklach modelu zostają zsumowane w horyzoncie dożywotnim co pozwala oszacować łączne koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w horyzoncie dożywotnim.

Szczegółowy opis danych wejściowych oraz założeń dotyczących przedstawiono w analizie ekonomicznej [27].

W załączniku (zobacz rozdział 4.1, str. 49) przedstawiono wyniki modelowania kosztów w leczeniu jednego pacjenta z zastosowaniem Ixa-RD w kolejnych miesiącach licząc od rozpoczęcia terapii Ixa-RD i RD.

Scenariusz	Wyniki analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [mln PLN]			Wyniki analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [mln PLN]		
	1. rok	2. rok	3. rok	1. rok	2. rok	3. rok
Koszty całkowite [mln PLN]						
Scenariusz nowy	■	■	■	■	■	■
Koszt inkrementalny	■	■	■	■	■	■
Koszt refundacji interwencji [mln PLN]						
Scenariusz istniejący	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Scenariusz nowy	■	■	■	■	■	■

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym oszacowania liczebności populacji docelowej; koszty całkowite scenariuszy istniejącego i nowego oraz koszty inkrementalne – wyniki z uwzględnieniem RSS



[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W scenariuszu nowym analogiczne koszty oszacowano na poziomie, odpowiednio:

- w wariancie z RSS: [REDACTED]
- w wariancie bez RSS: [REDACTED]

W porównaniu do scenariusza istniejącego w scenariuszu nowym całkowite koszty były wyższe o, odpowiednio:

- w wariancie z RSS: [REDACTED]
- w wariancie bez RSS: [REDACTED]

Roczne koszty refundacji produktu leczniczego Ninlaro® w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano na poziomie, odpowiednio:

- w wariancie z RSS: [REDACTED]
- w wariancie bez RSS: [REDACTED]

Tabela 12 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu podstawowego oszacowania liczebności populacji docelowej z rozróżnieniem na kategorie kosztów.

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu podstawowego oszacowania liczebności populacji docelowej z rozróżnieniem na kategorie kosztów

Rok	Koszt Ixa	Koszt R	Koszt D	Koszty podania Ixa-RD /RD	Łączny koszt leczenia Ixa- RD / RD	Łączny koszt generowany przed progresją choroby	Łączny koszt generowany po progresji choroby	Koszt całkowity
Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS								
Scenariusz nowy [mln PLN]								
1	[REDACTED]	18,8	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	1,3	[REDACTED]
2	[REDACTED]	47,6	0,2	0,3	[REDACTED]	[REDACTED]	2,4	[REDACTED]
3	[REDACTED]	60,4	0,3	0,4	[REDACTED]	[REDACTED]	3,3	[REDACTED]
Scenariusz istniejący [mln PLN]								
1	0,0	16,7	0,1	0,1	16,9	17,2	2,3	19,4
2	0,0	34,4	0,2	0,2	34,7	35,4	5,6	41,0
3	0,0	47,3	0,2	0,3	47,8	48,7	7,0	55,7
Wyniki inkrementalne [mln PLN]								
1	[REDACTED]	2,1	0,0	0,0	[REDACTED]	[REDACTED]	-1,0	[REDACTED]
2	[REDACTED]	13,2	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	-3,2	[REDACTED]
3	[REDACTED]	13,2	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	-3,6	[REDACTED]
Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS								
Scenariusz nowy [mln PLN]								
1	[REDACTED]	18,8	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	1,3	[REDACTED]
2	[REDACTED]	47,6	0,2	0,3	[REDACTED]	[REDACTED]	2,4	[REDACTED]
3	[REDACTED]	60,4	0,3	0,4	[REDACTED]	[REDACTED]	3,3	[REDACTED]
Scenariusz istniejący [mln PLN]								
1	0,0	16,7	0,1	0,1	16,9	17,2	2,3	19,4
2	0,0	34,4	0,2	0,2	34,7	35,4	5,6	41,0
3	0,0	47,3	0,2	0,3	47,8	48,7	7,0	55,7
Wyniki inkrementalne [mln PLN]								
1	[REDACTED]	2,1	0,0	0,0	[REDACTED]	[REDACTED]	-1,0	[REDACTED]
2	[REDACTED]	13,2	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	-3,2	[REDACTED]
3	[REDACTED]	13,2	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	-3,6	[REDACTED]

Tabela 13 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym oszacowania liczebności populacji docelowej w zakresie wyników zdrowotnych generowanych w całej populacji docelowej.

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym oszacowania liczebności populacji docelowej; wyniki zdrowotne w całej populacji docelowej

Rok	Łączna liczba lat życia przed progresją [LY]	Łączna liczba lat życia po progresji [LY]	Łączna liczba lat życia [LY]	Łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY] przed progresją	Łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY] po progresji	Łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]
Scenariusz nowy						

Rok	łączna liczba lat życia przed progresją [LY]	łączna liczba lat życia po progresji [LY]	łączna liczba lat życia [LY]	łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY] przed progresją	łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY] po progresji	łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]
1	6,1	0,6	6,8	4,3	0,4	4,6
2	16,5	2,9	19,4	11,5	1,9	13,3
3	27,0	5,6	32,6	18,7	3,7	22,3
łącznie 1-3	49,6	9,1	58,8	34,5	6,0	40,2
Scenariusz istniejący						
1	5,4	0,9	6,3	3,7	0,6	4,2
2	12,0	5,6	17,6	8,1	3,7	11,7
3	16,5	11,9	28,4	11,2	7,8	18,8
łącznie 1-3	33,9	18,4	52,3	23,0	12,1	34,7
Wyniki inkrementalne						
1	0,7	-0,3	0,4	0,6	-0,2	0,4
2	4,5	-2,7	1,8	3,4	-1,8	1,6
3	10,5	-6,2	4,2	7,5	-4,1	3,5
łącznie 1-3	15,7	-9,3	6,5	11,5	-6,1	5,6

Analiza wyników według poszczególnych kategorii kosztów wskazuje, że dodatkowe nakłady płatnika publicznego wynikają w głównej mierze z wydatków na refundację produktu leczniczego Ninlaro®. Obserwuje się również zwiększenie nakładów na refundację lenalidomidu (R) – rzędu około 13 mln zł rocznie, co wynika z faktu, że wraz z zastosowaniem protokołu lxa-RD należy oczekiwać wydłużenia czasu leczenia w porównaniu do stosowania protokołu RD.

W ramach analizy klinicznej oraz analizy ekonomicznej wykazano, że wprowadzenie refundacji protokołu lxa-RD pozwala na wydłużenie czasu do progresji [27, 28]. Wydłużenie czasu do progresji widoczne jest w wynikach analizy wpływu na budżet w postaci zmniejszenia nakładów na leczenia pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby (zmniejszenie nakładów o około 3 mln zł rocznie). Szacuje się, że zastosowanie protokołu lxa-RD pozwoli na zwiększenie o około 50% rocznej liczby lat życia, jak również lat życia skorygowanych o jakość (QALY), mierzonych przed progresją w całej leczonej populacji docelowej (Tabela 13). Dodatkowa liczba lat życia generowana rocznie przez leczonych pacjentów będzie systematycznie rosła osiągając w horyzoncie 3-letnim dodatkowe 6,5 lat życia w porównaniu z sytuacją stosowania jedynie protokołu RD.

1.9.3. Analiza wrażliwości

1.9.3.1. Wyniki według wariantu minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej

Tabela 14 oraz Wykres 6 przedstawiają wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej.

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej; koszty całkowite scenariuszy istniejącego i nowego oraz koszty inkrementalne

Scenariusz	Wyniki analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [mln PLN]			Wyniki analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [mln PLN]		
	1. rok	2. rok	3. rok	1. rok	2. rok	3. rok
Koszty całkowite [mln PLN]						
Scenariusz istniejący	16,2	34,2	46,5	16,2	34,2	46,5
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt refundacji interwencji [mln PLN]						
Scenariusz istniejący	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej; koszty całkowite scenariuszy istniejącego i nowego oraz koszty inkrementalne – wyniki z uwzględnieniem RSS



W wariantcie minimalnym oszacowania liczebności populacji docelowej roczne koszty wynikające z leczenia w scenariuszu istniejącym wyniosły w kolejnych latach horyzontu, odpowiednio: 16,2 mln zł; 34,2 mln zł; 46,5 mln zł.

W scenariuszu nowym analogiczne koszty oszacowano na poziomie, odpowiednio:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]
- w wariantcie bez RSS: [REDACTED]

W porównaniu do scenariusza istniejącego w scenariuszu nowym całkowite koszty były wyższe o, odpowiednio:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]

- w wariantcie bez RSS: [REDACTED]

Roczne kwoty refundacji produktu leczniczego Ninlaro® w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano na poziomie, odpowiednio:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]
- w wariantcie bez RSS: [REDACTED]

Tabela 15 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym oszacowania liczebności populacji docelowej z rozróżnieniem na kategorie kosztów.

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej z rozróżnieniem na kategorie kosztów

Rok	Koszt Ixa	Koszt R	Koszt D	Koszty podania Ixa-RD /RD	Łączny koszt leczenia Ixa- RD / RD	Łączny koszt generowany przed progresją choroby	Łączny koszt generowany po progresji choroby	Koszt całkowity
Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS								
Scenariusz nowy [mln PLN]								
1	[REDACTED]	15,7	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	1,0	[REDACTED]
2	[REDACTED]	39,7	0,2	0,2	[REDACTED]	[REDACTED]	2,0	[REDACTED]
3	[REDACTED]	50,5	0,3	0,3	[REDACTED]	[REDACTED]	2,8	[REDACTED]
Scenariusz istniejący [mln PLN]								
1	0,0	13,9	0,1	0,1	14,1	14,3	1,9	16,2
2	0,0	28,7	0,1	0,2	29,0	29,6	4,6	34,2
3	0,0	39,5	0,2	0,2	39,9	40,7	5,8	46,5
Wyniki inkrementalne [mln PLN]								
1	[REDACTED]	1,8	0,0	0,0	[REDACTED]	[REDACTED]	-0,8	[REDACTED]
2	[REDACTED]	11,0	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	-2,7	[REDACTED]
3	[REDACTED]	11,0	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	-3,0	[REDACTED]
Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS								
Scenariusz nowy [mln PLN]								
1	[REDACTED]	15,7	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	1,0	[REDACTED]
2	[REDACTED]	39,7	0,2	0,2	[REDACTED]	[REDACTED]	2,0	[REDACTED]
3	[REDACTED]	50,5	0,3	0,3	[REDACTED]	[REDACTED]	2,8	[REDACTED]
Scenariusz istniejący [mln PLN]								
1	0,0	13,9	0,1	0,1	14,1	14,3	1,9	16,2
2	0,0	28,7	0,1	0,2	29,0	29,6	4,6	34,2
3	0,0	39,5	0,2	0,2	39,9	40,7	5,8	46,5
Wyniki inkrementalne [mln PLN]								
1	[REDACTED]	1,8	0,0	0,0	[REDACTED]	[REDACTED]	-0,8	[REDACTED]
2	[REDACTED]	11,0	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	-2,7	[REDACTED]
3	[REDACTED]	11,0	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	-3,0	[REDACTED]

Tabela 16 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej w zakresie wyników zdrowotnych generowanych w całej populacji docelowej.

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej; wyniki zdrowotne w całej populacji docelowej

Rok	łączna liczba lat życia przed progresją [LY]	łączna liczba lat życia po progresji [LY]	łączna liczba lat życia [LY]	łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY] przed progresją	łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY] po progresji	łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]
Scenariusz nowy						
1	5,1	0,5	5,6	3,6	0,3	3,9
2	13,8	2,4	16,2	9,6	1,6	11,1
3	22,5	4,7	27,2	15,6	3,1	18,6
łącznie 1-3	41,4	7,6	49,0	28,8	5,0	33,6
Scenariusz istniejący						
1	4,5	0,8	5,3	3,1	0,5	3,5
2	10,0	4,7	14,7	6,8	3,1	9,7
3	13,8	9,9	23,7	9,3	6,5	15,6
łącznie 1-3	28,3	15,4	43,6	19,2	10,1	28,9
Wyniki inkrementalne						
1	0,6	-0,3	0,4	0,5	-0,2	0,3
2	3,8	-2,3	1,5	2,8	-1,5	1,3
3	8,7	-5,2	3,5	6,3	-3,4	3,0
łącznie 1-3	13,1	-7,7	5,4	9,6	-5,1	4,6

Analiza wyników według poszczególnych kategorii kosztów wskazuje, że dodatkowe nakłady płatnika publicznego wynikają w głównej mierze z wydatków na refundację produktu leczniczego Ninlaro®. Obserwuje się również zwiększenie nakładów na refundację lenalidomidu (R) – rzędu około 11 mln zł rocznie, co wynika z faktu, że wraz z zastosowaniem protokołu Ixa-RD należy oczekiwać wydłużenia czasu leczenia w porównaniu do stosowania protokołu RD.

Szacuje się, że według wariantu minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej zastosowanie protokołu Ixa-RD pozwoli na znaczące zwiększenie rocznej liczby lat życia, jak również lat życia skorygowanych o jakość (QALY), mierzonych przed progresją w całej leczonej populacji docelowej (Tabela 16):

- dodatkowa liczba lat życia generowana rocznie przez leczonych pacjentów będzie systematycznie rosnąć osiągając w horyzoncie 3-letnim dodatkowe 13,1 lat życia w porównaniu z sytuacją stosowania jedynie protokołu RD;
- w przypadku lat życia skorygowanych o jakość należy oczekiwać dodatku wyniku zdrowotnego na poziomie: 9,6 QALY w horyzoncie 3-letnim.

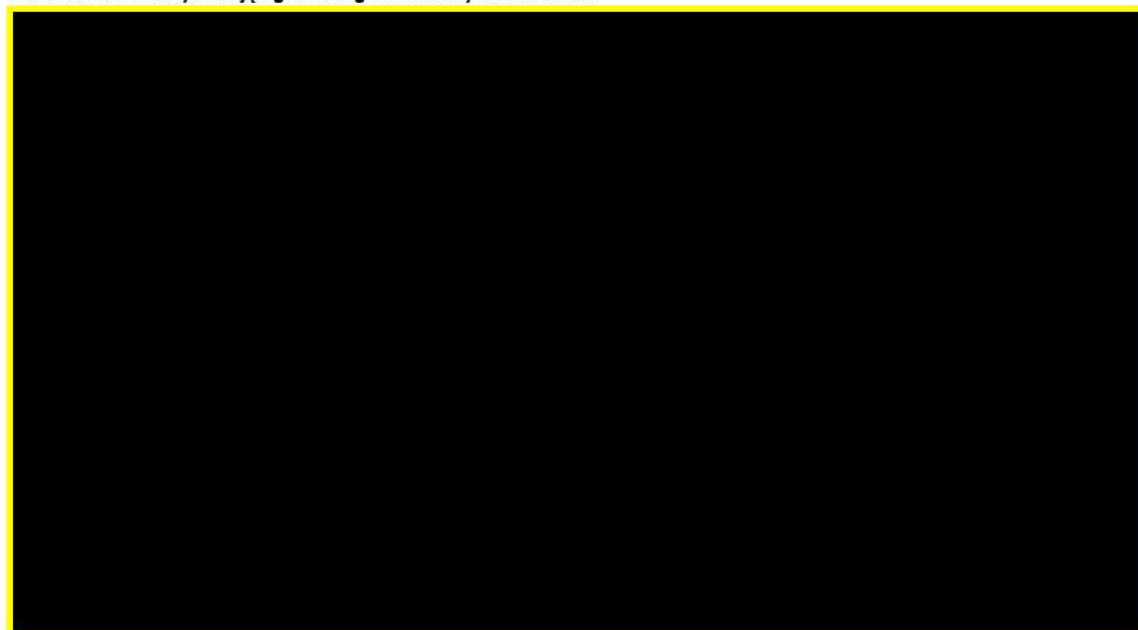
1.9.3.2. Wyniki według wariantu maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej

Tabela 17 oraz Wykres 7 przedstawiają wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej.

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej; koszty całkowite scenariuszy istniejącego i nowego oraz koszty inkrementalne

Scenariusz	Wyniki analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [mln PLN]			Wyniki analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [mln PLN]		
	1. rok	2. rok	3. rok	1. rok	2. rok	3. rok
Koszty całkowite [mln PLN]						
Scenariusz istniejący	24,0	50,7	69,0	24,0	50,7	69,0
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt refundacji interwencji [mln PLN]						
Scenariusz istniejący	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 7. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej; koszty całkowite scenariuszy istniejącego i nowego oraz koszty inkrementalne



Według wariantu maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej roczne koszty wynikające z leczenia w scenariuszu istniejącym wyniosły w kolejnych latach horyzontu, odpowiednio: [REDACTED]

W scenariuszu nowym analogiczne koszty oszacowano na poziomie, odpowiednio:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]
- w wariantcie bez RSS [REDACTED].

W porównaniu do scenariusza istniejącego w scenariuszu nowym całkowite koszty były wyższe o, odpowiednio:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]

- w wariantcie bez RSS: [REDACTED]

Koszty refundacji produktu leczniczego Ninlaro® w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano na poziomie, odpowiednio:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]
- w wariantcie bez RSS: [REDACTED]

Tabela 18 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej z rozróżnieniem na kategorie kosztów.

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej z rozróżnieniem na kategorie kosztów

Rok	Koszt Ixa	Koszt R	Koszt D	Koszty podania Ixa-RD /RD	Łączny koszt leczenia Ixa- RD / RD	Łączny koszt generowany przed progresją choroby	Łączny koszt generowany po progresji choroby	Koszt całkowity
Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS								
Scenariusz nowy [mln PLN]								
1	[REDACTED]	23,2	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	1,6	[REDACTED]
2	[REDACTED]	58,8	0,3	0,3	[REDACTED]	[REDACTED]	2,9	[REDACTED]
3	[REDACTED]	74,8	0,4	0,4	[REDACTED]	[REDACTED]	4,1	[REDACTED]
Scenariusz istniejący [mln PLN]								
1	0,0	20,6	0,1	0,1	20,9	21,2	2,8	24,0
2	0,0	42,5	0,2	0,2	43,0	43,9	6,9	50,7
3	0,0	58,5	0,3	0,3	59,2	60,3	8,6	69,0
Wyniki inkrementalne [mln PLN]								
1	[REDACTED]	2,6	0,0	0,0	[REDACTED]	[REDACTED]	-1,2	[REDACTED]
2	[REDACTED]	16,3	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	-4,0	[REDACTED]
3	[REDACTED]	16,3	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	-4,5	[REDACTED]
Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS								
Scenariusz nowy [mln PLN]								
1	[REDACTED]	23,2	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	1,6	[REDACTED]
2	[REDACTED]	58,8	0,3	0,3	[REDACTED]	[REDACTED]	2,9	[REDACTED]
3	[REDACTED]	74,8	0,4	0,4	[REDACTED]	[REDACTED]	4,1	[REDACTED]
Scenariusz istniejący [mln PLN]								
1	0,0	20,6	0,1	0,1	20,9	21,2	2,8	24,0
2	0,0	42,5	0,2	0,2	43,0	43,9	6,9	50,7
3	0,0	58,5	0,3	0,3	59,2	60,3	8,6	69,0
Wyniki inkrementalne [mln PLN]								
1	[REDACTED]	2,6	0,0	0,0	[REDACTED]	[REDACTED]	-1,2	[REDACTED]
2	[REDACTED]	16,3	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	-4,0	[REDACTED]
3	[REDACTED]	16,3	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	-4,5	[REDACTED]

Tabela 19 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w według wariantu maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej w zakresie wyników zdrowotnych generowanych w całej populacji docelowej

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej; wyniki zdrowotne w całej populacji docelowej

Rok	łączna liczba lat życia przed progresją [LY]	łączna liczba lat życia po progresji [LY]	łączna liczba lat życia [LY]	łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY] przed progresją	łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY] po progresji	łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]
Scenariusz nowy						
1	7,6	0,8	8,4	5,3	0,5	5,8
2	20,4	3,6	24,0	14,2	2,3	16,4
3	33,4	7,0	40,4	23,2	4,6	27,6
łącznie 1-3	61,4	11,3	72,7	42,7	7,4	49,8
Scenariusz istniejący						
1	6,7	1,2	7,8	4,5	0,8	5,2
2	14,8	7,0	21,8	10,1	4,6	14,4
3	20,4	14,7	35,1	13,9	9,6	23,2
łącznie 1-3	41,9	22,8	64,7	28,4	14,9	42,9
Wyniki inkrementalne						
1	0,9	-0,4	0,5	0,7	-0,2	0,5
2	5,6	-3,4	2,2	4,2	-2,2	2,0
3	13,0	-7,7	5,2	9,3	-5,0	4,4
łącznie 1-3	19,5	-11,5	8,0	14,2	-7,5	6,9

Analiza wyników według poszczególnych kategorii kosztów wskazuje, że dodatkowe nakłady płatnika publicznego wynikają w głównej mierze z wydatków na refundację produktu leczniczego Ninlaro®. Obserwuje się również zwiększenie nakładów na refundację lenalidomidu (R) – rzędu około 16 mln zł rocznie, co wynika z faktu, że wraz z zastosowaniem protokołu Ixa-RD należy oczekiwać wydłużenia czasu leczenia w porównaniu do stosowania protokołu RD.

Szacuje się, że według wariantu maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej zastosowanie protokołu Ixa-RD pozwoli na znaczące zwiększenie rocznej liczby lat życia, jak również lat życia skorygowanych o jakość (QALY), mierzonych przed progresją w całej leczonej populacji docelowej (Tabela 19):

- dodatkowa liczba lat życia generowana rocznie przez leczonych pacjentów będzie systematycznie rosnąć osiągając w horyzoncie 3-letnim dodatkowe 19,5 lat życia w porównaniu z sytuacją stosowania jedynie protokołu RD;
- w przypadku lat życia skorygowanych o jakość należy oczekiwać dodatku wyniku zdrowotnego na poziomie: 14,2 QALY w horyzoncie 3-letnim.

1.9.3.3. Wyniki według wariantu dodatkowego oszacowania liczebności populacji docelowej: wzrost liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności wg kodu ICD10: C90 (4,32% rocznie)

Tabela 20 oraz Wykres 8 przedstawiają wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności wg kodu ICD10: C90 (4,32% rocznie).

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu wzrostu liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności wg kodu ICD10: C90 (4,32% rocznie)

Scenariusz	Wyniki analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [mln PLN]			Wyniki analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [mln PLN]		
	1. rok	2. rok	3. rok	1. rok	2. rok	3. rok
Koszty całkowite [mln PLN]						
Scenariusz istniejący	16,1	32,8	42,7	16,1	32,8	42,7
Scenariusz nowy	■	■	■	■	■	■
Koszt inkrementalny	■	■	■	■	■	■
Koszt refundacji interwencji [mln PLN]						
Scenariusz istniejący	0,0	0,0	0,0	■	■	■
Scenariusz nowy	■	■	■	■	■	■

Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu wzrostu liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności wg kodu ICD10: C90 (4,32% rocznie)



Według wariantu wzrostu liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności według kodu ICD10: C90 roczne koszty wynikające z leczenia w scenariuszu istniejącym wyniosły w kolejnych latach horyzontu, odpowiednio: 16,1 mln zł; 32,8 mln zł; 42,7 mln zł.

W scenariuszu nowym analogiczne koszty oszacowano na poziomie, odpowiednio:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]
- w wariantcie bez RSS: [REDACTED]

W porównaniu do scenariusza istniejącego w scenariuszu nowym całkowite koszty były wyższe o, odpowiednio:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]
- w wariantcie bez RSS: [REDACTED]

Roczne kwoty refundacji produktu leczniczego Ninlaro® w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano na poziomie, odpowiednio:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]
- w wariantcie bez RSS: [REDACTED]

Tabela 21 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu wzrostu liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności wg kodu ICD10: C90 (4,32% rocznie) z rozróżnieniem na kategorie kosztów.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu wzrost liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności wg kodu ICD10: C90 (4,32% rocznie) z rozróżnieniem na kategorie kosztów

Rok	Koszt Ixa	Koszt R	Koszt D	Koszty podania Ixa-RD /RD	Łączny koszt leczenia Ixa- RD / RD	Łączny koszt generowany przed progresją choroby	Łączny koszt generowany po progresji choroby	Koszt całkowity
Wyniki analizy dodatkowej z uwzględnieniem RSS								
Scenariusz nowy [mln PLN]								
1	[REDACTED]	15,6	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	1,0	[REDACTED]
2	[REDACTED]	38,3	0,2	0,2	[REDACTED]	[REDACTED]	1,9	[REDACTED]
3	[REDACTED]	46,3	0,2	0,3	[REDACTED]	[REDACTED]	2,6	[REDACTED]
Scenariusz istniejący [mln PLN]								
1	0,0	13,8	0,1	0,1	14,0	14,2	1,9	16,1
2	0,0	27,5	0,1	0,2	27,8	28,3	4,5	32,8
3	0,0	36,3	0,2	0,2	36,7	37,4	5,3	42,7
Wyniki inkrementalne [mln PLN]								
1	[REDACTED]	1,7	0,0	0,0	[REDACTED]	[REDACTED]	-0,8	[REDACTED]
2	[REDACTED]	10,8	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	-2,6	[REDACTED]
3	[REDACTED]	10,0	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	-2,8	[REDACTED]
Wyniki analizy dodatkowej bez uwzględnienia RSS								
Scenariusz nowy [mln PLN]								
1	[REDACTED]	15,6	0,1	0,1	[REDACTED]	[REDACTED]	1,0	[REDACTED]
2	[REDACTED]	38,3	0,2	0,2	[REDACTED]	[REDACTED]	1,9	[REDACTED]
3	[REDACTED]	46,3	0,2	0,3	[REDACTED]	[REDACTED]	2,6	[REDACTED]
Scenariusz istniejący [mln PLN]								
1	0,0	13,8	0,1	0,1	14,0	14,2	1,9	16,1
2	0,0	27,5	0,1	0,2	27,8	28,3	4,5	32,8
3	0,0	36,3	0,2	0,2	36,7	37,4	5,3	42,7
Wyniki inkrementalne [mln PLN]								

Rok	Koszt Ixa	Koszt R	Koszt D	Koszty podania Ixa-RD /RD	łączny koszt leczenia Ixa- RD / RD	łączny koszt generowany przed progresją choroby	łączny koszt generowany po progresji choroby	Koszt całkowity
1	████	1,7	0,0	0,0	████	████	-0,8	████
2	████	10,8	0,1	0,1	████	████	-2,6	████
3	████	10,0	0,1	0,1	████	████	-2,8	████

Tabela 22 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu wzrost liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności wg kodu ICD10: C90 (4,32% rocznie), w zakresie wyników zdrowotnych generowanych w całej populacji docelowej.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu wzrostu liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności wg kodu ICD10: C90 (4,32% rocznie); wyniki zdrowotne w całej populacji docelowej

Rok	łączna liczba lat życia przed progresją [LY]	łączna liczba lat życia po progresji [LY]	łączna liczba lat życia [LY]	łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY] przed progresją	łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY] po progresji	łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]
Scenariusz nowy						
1	5,1	0,5	5,6	3,5	0,3	3,8
2	13,3	2,3	15,7	9,3	1,5	10,7
3	21,0	4,5	25,5	14,6	2,9	17,4
łącznie 1-3	39,4	7,3	46,8	27,4	4,8	32,0
Scenariusz istniejący						
1	4,5	0,8	5,3	3,0	0,5	3,5
2	9,6	4,6	14,2	6,5	3,0	9,4
3	12,7	9,4	22,1	8,6	6,2	14,6
łącznie 1-3	26,7	14,8	41,6	18,1	9,7	27,5
Wyniki inkrementalne						
1	0,6	-0,3	0,4	0,5	-0,2	0,3
2	3,7	-2,3	1,5	2,7	-1,5	1,3
3	8,4	-5,0	3,4	6,0	-3,3	2,8
łącznie 1-3	12,7	-7,5	5,2	9,3	-4,9	4,5

Analiza wyników według poszczególnych kategorii kosztów wskazuje, że dodatkowe nakłady płatnika publicznego wynikają w głównej mierze z wydatków na refundację produktu leczniczego Ninlaro®. Obserwuje się również zwiększenie nakładów na refundację lenalidomidu (R) – rzędu około 11 mln zł rocznie, co wynika z faktu, że wraz z zastosowaniem protokołu Ixa-RD należy oczekiwać wydłużenia czasu leczenia w porównaniu z sytuacją stosowania protokołu RD.

Szacuje się, że w według wariantu oszacowania liczebności populacji docelowej zastosowanie protokołu Ixa-RD pozwoli na znaczące zwiększenie rocznej liczby lat życia, jak również lat życia skorygowanych o jakość (QALY), mierzonych przed progresją w całej leczonej populacji docelowej (Tabela 21):

- dodatkowa liczba lat życia generowana rocznie przez leczonych pacjentów będzie systematycznie rosnąć osiągając w horyzoncie 3-letnim dodatkowe 12,7 lat życia w porównaniu z sytuacją stosowania jedynie protokołu RD;

- w przypadku lat życia skorygowanych o jakość należy oczekiwać dodatkové wyniku zdrowotnego na poziomie: 9,3 QALY w horyzoncie 3-letnim.

1.10. Ograniczenia i dyskusja

Niniejsza analiza opiera się na obliczeniach przeprowadzonych w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej, zatem ograniczenia przedstawione w analizie ekonomicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy wpływu na budżet. Poniżej przedstawiono potencjalne ograniczenia analizy z odniesieniem się do wpływu, jaki te ograniczenia wywierają na wyniki końcowe analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet.

Skuteczność kliniczna

W zakresie czasu leczenia (ToT), przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) modelowanie oparto na wynikach randomizowanego badania klinicznego TOURMALINE-MM1. W badaniu tym porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania protokołu Ixa-RD i RD w populacji chorych na szpiczaka mnogiego po uprzednim niepowodzeniu terapii. [REDACTED]

[REDACTED] Zachowanie takiej równowagi jest bardzo ważne w świetle wiarygodności uzyskanych wyników modelowania, co zostało podkreślane w pracach AOTMiT nad oceną raportu HTA [85]. W celu zachowania rzeczowej równowagi przeprowadzone zostało odpowiednie skorygowanie krzywych przeżycia. Jak pokazała to deterministyczna analiza wrażliwości (wariant 6. analizy wrażliwości) uwzględnienie braku skorygowania krzywych przeżycia pozwala osiągnąć koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość zbliżony do wyników analizy podstawowej analizy ekonomicznej.

[REDACTED]

Ważnym aspektem jest dostępność danych ściśle odpowiadających wnioskowanej populacji docelowej, [REDACTED]. Potencjalnym ograniczeniem w przypadku analizy wyników dla subpopulacji każdego randomizowanego badania klinicznego jest fakt, że w porównywanych ramionach badań może występować nierównomierne rozłożenie czynników. Przykładowo gdyby w jednym z ramion subpopulacji większy odsetek pacjentów charakteryzował się gorszym stanem ogólnym według skali ECOG, przeżycie całkowite w tym ramieniu mogłoby kształtować się na niższym poziomie w porównaniu z drugim ramieniem, w którym to ramieniu stan ogólny pacjentów był lepszy. Aspekty utraty randomizacji w subpopulacjach oraz zachowania równomiernego rozkładu czynników wpływających na wyniki leczenia są bardzo ważne i w znaczący sposób mogą wpływać na wiarygodność wyników analizy klinicznej. W analizie subpopulacji zachowanie równowagi w rozpowszechnieniu czynników wpływających na rezultaty badania jest podkreślane w pracach AOTMiT [85]. Autorzy modelu globalnego przeprowadzili szczegółową analizę statystyczną weryfikującą wpływ poszczególnych parametrów charakterystyki wyjściowej pacjentów na kluczowe wyniki wyrażone przeżyciem bez progresji (PFS), czasem leczenia (ToT) oraz przeżyciem całkowitym (OS). Analiza statystyczna wykazała, że w przypadku przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) nie ma podstaw do przyjęcia, że którykolwiek z parametrów charakterystyki wyjściowej pacjentów występując w danym ramieniu częściej zaburza wiarygodność porównania Ixa-RD vs RD. W przypadku oceny punktu końcowego czas leczenia (ToT) wskazano, że występowanie nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerek może wpływać na różnice pomiędzy Ixa-RD i RD, niemniej jednak obliczenia przeprowadzone w analizie ekonomicznej, wskazały, że wpływ ten jest minimalny. [REDACTED]

W modelu w zakresie przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) uwzględniono wyniki randomizowanego badania klinicznego TOURMALINE-MM1. Modelowanie przeprowadzone w oparciu o te dane wskazało, że pomiędzy protokołami leczenia Ixa-RD oraz RD różnica median wyniosła 25,99 miesiąca dla PFS oraz 53,82 miesiąca dla OS. Powyższe oznacza, że na każdy zyskany 1 miesiąc PFS przypada dodatkowe 2,07 miesiąca OS. Dostępne są wyniki metaanalizy *Felix 2013*, w ramach której przeanalizowano 153 badania kliniczne (z łączną liczbą 22 696 pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego). Autorzy metaanalizy oszacowali, że w zakresie median na jeden zyskany miesiąc PFS przypada zyskanych 2,45 miesięcy OS [88]. Powyższe świadczy o tym, że wyniki modelowania w analizie ekonomicznej nie odbiegają znacząco od wyników metaanalizy badań oceniających przeżycie u chorych na szpiczaka mnogiego, a można wręcz zauważyć, że przeżycie całkowite może być jeszcze dłuższe od oszacowań z niniejszej analizy ekonomicznej.

Warto mieć jednak na uwadze, iż od momentu zakończenia rekrutacji pacjentów do omawianego badania (maj 2014) wachlarz dostępnych opcji terapeutycznych dla grupy osób ze szpiczakiem mnogim w zakresie nowych możliwości leczenia w obrębie kolejnych linii, uległ poszerzeniu. Znalazło to konsekwencje w przebiegu badania TOURMALINE-MM1. Ponad 61% pacjentów, u których wystąpiła progresja, otrzymało kolejną linię terapii, natomiast pozostałe 38,5% pacjentów poddanych zostało obserwacji (lub najlepszemu leczeniu podtrzymującemu). Zastosowanie Ixa-RD skutkuje istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji, co w powiązaniu z faktem, że niemal 2/3 pacjentów, u których nastąpiła progresja, otrzymuje kolejną linię aktywnego leczenia, pozwala wyjaśnić brak osiągnięcia mediany przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu Ixa-RD w badaniu TOURMALINE-MM1. Powyższe wyjaśnia również przewagę osiągniętą przez Ixa-RD w zakresie przeżycia całkowitego w badaniu TOURMALINE-MM1.

Czas leczenia protokołem Ixa-RD

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym dla iksazomibu leczenie powinno być prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Według charakterystyki produktu leczniczego leczenie iksazomibem należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności, przy czym podstawą leczenia produktem leczniczym Ninlaro® w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłuższego niż 24 cykle powinna być indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności leku po upływie 24 cykli leczenia są ograniczone. Wobec powyższego w modelu przyjęto, że leczenie protokołem Ixa-RD trwać może maksymalnie 24 cykle. Z drugiej strony wnioskowany dla Ixa-RD program lekowy wskazuje, że jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia. Dostępne wyniki z badania TOURMALINE-MM1 (zarówno opublikowane, jak i niepublikowane udostępnione wraz z modelem globalnym) nie dostarczają informacji o odsetku pacjentów z brakiem remisji częściowej po 6 cyklach leczenia. W badaniu TOURMALINE-MM1 brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia nie był kryterium wykluczającym pacjenta z badania klinicznego, wobec czego krzywe przeżycia (ToT, PFS, OS) mogą być zawyżone w stosunku do polskiej praktyki klinicznej w ramach programu lekowego (zarówno dla protokołu Ixa-RD, jak i RD).

Uwzględnienie w modelu maksymalnej liczby 24 cykli dla protokołu Ixa-RD może stanowić próbę wypośrodkowania czasu leczenia pomiędzy wynikami badania klinicznego (ToT) oraz prognozowanej polskiej praktyki klinicznej w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Koszty jednostkowe schematów leczenia stosowanych po progresji choroby

Przyjęto, że pewna część pacjentów z progresją otrzymuje kolejną terapię przeciwnowotworową, a pozostała część poddana zostaje opiece terminalnej. Na podstawie danych z badania TOURMALINE-MM1 przyjęto, że 61,5% pacjentów, u których wystąpiła progresja, otrzyma kolejną linię terapii, natomiast pozostałe 38,5% pacjentów zostanie poddanych obserwacji. W związku brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami Ixa-RD i RD w częstości stosowania kolejnych linii terapii, przyjęto identyczne odsetki dla każdego z ramion modelu (Ixa-RD i RD). W modelu dla uproszczenia obliczeń koszt schematów naliczany jest jednorazowo w momencie stwierdzenia progresji. Założono, że efekt leczenia każdej kolejnej linii terapii został uchwyciony w krzywych przeżycia całkowitego (OS) w ramach badania klinicznego TOURMALINE-MM1, w związku z czym nie modelowano wyników leczenia poszczególnych terapii stosowanych po progresji choroby. Jak wykazano w deterministycznej analizie wrażliwości analizy ekonomicznej, koszty leczenia po progresji nie wpływają znacząco na wyniki końcowe analizy ekonomicznej.

Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych

Na potrzeby niniejszej analizy dane dotyczące kosztów poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z opublikowanych na stronie Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT aktualnych (z lat 2016-2018) polskich analiz ekonomicznych ocenionych przez AOTMiT [77] oraz – w przypadku braku informacji w analizach opublikowanych na stronach BIP AOTMiT – innych publikacji przedstawiających polskie analizy kosztów. Koszty leczenia niektórych zdarzeń niepożądanych różniły się w zależności od publikacji. W niniejszej analizie przyjęto średnią arytmetyczną z odnalezionych kosztów jednostkowych aby w ten sposób uwzględnić rozrzut odnalezionych kosztów.

Prognozowana liczba pacjentów w populacji docelowej

Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego dla protokołu Ixa-RD zasadne było aby za punkt wyjścia do oszacowania liczebności pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego leczenia iksazomibem przyjąć liczbę pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego leczenia lenalidomidem. Przyjęto, że do leczenia protokołem Ixa-RD kwalifikować się będą nowi pacjenci, którzy kwalifikowaliby się do terapii protokołem RD. Nie uwzględniono zatem możliwości aby pacjenci już leczeni protokołem RD przeszli w trakcie leczenia na stosowanie protokołu Ixa-RD. Historyczne dane przedstawiające liczbę pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego leczenia lenalidomidem przyjęto w oparciu o dane NFZ pochodzące z Analizy weryfikacyjnej dla pomalidomidu oraz z załączników do Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcie okresowego sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2017 roku [32, 47]. Na podstawie danych historycznych wyznaczono prognozę przyszłej liczby leczonych pacjentów. Przyjęty trend liniowy wskazuje, że liczba pacjentów leczonych lenalidomidem w ramach programu lekowego może wzrastać o około 220 pacjentów rocznie, tj. około 10% rocznie. Z drugiej strony, według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów latach 2011-2015 średni roczny wzrost zachorowań wyniósł 4,32%. Trudno jest aktualnie określić, czy znaczny wzrost zobrazowany trendem liniowym utrzyma się, czy może jednak przyszły wzrost liczby nowych pacjentów włączonych do RD byłby bardziej zbliżony do wzrostu nowych chorych na szpiczaka mnogiego. Wobec wyrażonej powyżej wątpliwości w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem wariantu wzrostu liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności według kodu ICD10: C90 (4,32% rocznie). Uzyskano koszty inkrementalne o około 20% niższe w porównaniu z wynikami analizy podstawowej, w której przyjęto liniowy wzrost liczebności nowych pacjentów z populacji docelowej.

2. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Szpiczak jest jednym z najczęstszych nowotworów układu krwiotwórczego. W Polsce co roku rozpoznaje się około 1,5 tys. nowych zachorowań, a łącznie z nowotworem żyje obecnie około 9,5 tys. osób [23]. Szpiczak plazmocytowy pozostaje nawrotową i nieuleczalną chorobą. Część chorych nie odpowiada na nowe leki, a ci, którzy odpowiedzieli na to leczenie, ponownie mają nawrót choroby albo z czasem stają się oporni na nowe leki. Czas trwania odpowiedzi na leczenie pierwszoliniowe nie przekracza 3 lat i skraca się po każdym kolejnym nawrocie [12]. Skuteczne leczenie choroby nowotworowej, jaką jest szpiczak, wymaga dostępu do całej gamy leków o różnorodnych mechanizmach działania. Jest to niezbędne, aby lekarze mieli możliwość zmiany terapii w sytuacji wystąpienia oporności na dotychczasowe leczenie lub pojawienia się zdarzeń niepożądanych nietolerowanych przez chorego [24]. Jak podkreślają eksperci, aby przedłużyć życie pacjentów, dla których wyczerpane zostały możliwości leczenia, potrzebna jest refundacja nowych terapii. Szpiczak jest nowotworem nieuleczalnym, ale przy odpowiedniej terapii może się stać chorobą przewlekłą, z którą pacjent będzie normalnie żyć [23, 24, 25].

W ostatnich latach w Europie zarejestrowano sześć nowych cząsteczek (w tym wnioskowana technologia – iksazomib), jednak żadna z nich nie jest jeszcze refundowana w Polsce. W porównaniu z krajami Europy Zachodniej polscy pacjenci ze szpiczakiem mnogim mają znacznie bardziej ograniczony dostęp do nowoczesnych terapii. Zgodnie ze słowami Romana Sadzuga, prezesa Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Szpiczaka, dostęp ten ogranicza się do starszych leków, a wśród osób z nawrotową/oporną postacią choroby możliwość skorzystania z nowszych terapii ma tylko wąska grupa, włączona do badań klinicznych. Jak dodaje dr Dominik Dytfeld, hematolog z Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, w Polsce pacjenci z zaawansowanym szpiczakiem mają dostęp właściwie tylko do lenalidomidu [25].

Jak wykazano w analizie klinicznej zastosowanie iksazomibu istotnie polepsza wyniki zdrowotne w tej grupie chorych w porównaniu z zastosowaniem protokołu leczenia opartego na lenalidomidzie (RD); badanie kliniczne TOURMALINE-MM1 wskazuje, że zastosowanie protokołu 1xa-RD pozwala częściowo zniwelować wpływ niekorzystnych czynników rokowniczych na kluczowe wyniki zdrowotne wyrażone przeżyciem bez progresji oraz przeżyciem całkowitym [28]. Ponadto w przypadku pacjentów, u których konieczne jest zastosowanie trzeciej, czwartej i dalszych linii, pojawiają się kłopoty związane z brakiem dostępności nowych cząsteczek. W pierwszej i drugiej linii leczenia szpiczaka mnogiego w Polsce stosuje się leki odpowiadające europejskim standardom, w przypadku kolejnych nawrotów choroby dostęp do skutecznych terapii jest ograniczony [25]. Jak podkreślił dr Grzegorz Charliński, od 2010 roku polscy chorzy na szpiczaka nie zyskali dostępu do żadnej nowej terapii. Z danych Fundacji Carita oraz Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Szpiczaka wynika, że w ciągu niespełna czterech miesięcy (poprzedzających spotkanie prasowe, które odbyło się 16 lutego 2018 r.) w Polsce zmarło 38 pacjentów ze szpiczakiem. Jedną z głównych przyczyn ich śmierci był brak możliwości zastosowania kolejnej nowej terapii wydłużającej życie o kolejne lata [24].

Oprócz wydłużenia życia pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem niezwykle ważna jest poprawa jakości ich życia. Prof. Tomasz Wróbel z Kliniki Hematologii Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu zwrócił uwagę, iż należy wybierać leki, które zapewnią choremu odpowiedni komfort życia, aby jak najlepiej wykorzystał czas, który mu pozostał. Jednym z czynników wpływających na jakość życia cierpiących z powodu szpiczaka jest sposób podania leku. Terapie podawane w formie iniekcji wymagają dojeżdżania przez pacjentów do szpitala, co generuje dodatkowe koszty. Zaawansowany stopień choroby często dotyczy osób starszych, mających problem z poruszaniem się, dla któ-

rych dojazd do szpitala wiąże się z potrzebą pomocy opiekuna, który najczęściej musi wziąć dzień wolny w pracy. Niejednokrotnie placówka, w której chorzy mogą otrzymać leczenie znajduje się w znacznym oddaleniu od ich miejsca zamieszkania, co stanowi dodatkową komplikację i utrudnia codzienne funkcjonowanie. Ponadto pobyt w szpitalu zawsze wiąże się z ryzykiem zakażenia, zwłaszcza w przypadku pacjentów z osłabioną odpornością [24]. Szpiczak mnogi dotyczy również osób młodych, dla których choroba ta oznacza ograniczenie możliwości pracy zawodowej i pełnienia dotychczasowych ról społecznych. Zwłaszcza w ich przypadku zastosowanie skutecznej i bezpiecznej terapii doustnej jest szansą na podejmowanie, jak również utrzymanie aktywności zawodowej. Przytoczone argumenty sprawiają, że pacjenci preferują leki stosowane doustnie, które mogą przyjmować samodzielnie bez konieczności dodatkowych wizyt w szpitalu. Produkt leczniczy Ninlaro® (wnioskowana technologia medyczna), w odróżnieniu od wielu innych leków przeznaczonych do stosowania u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, występuje w formie kapsułek. Lek powinien być stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, które również podawane są doustnie, dlatego rozważany w niniejszej analizie schemat leczenia (Ixa-RD) wpisuje się w preferowaną przez pacjentów formę terapii.

Należy podkreślić, że podanie doustne leków z protokołu Ixa-RD stanowi opcję terapeutyczną wygodną dla pacjenta oraz personelu medycznego, a także ogranicza liczbę potencjalnych hospitalizacji.



Ocenę aspektów społecznych, etycznych i prawnych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu leczniczego Ninlaro® podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane lub dyskryminowane na skutek założeń przyjętych w analizie	nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	finansowanie zapewni równy dostęp do świadczeń
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	duża korzyść dla wąskiej grupy osób
Technologia jako odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia albo dostęp do leczenia jest ograniczony	refundacja zapewni dostęp do leczenia produktem nowej generacji osobom z nawracającym/opornym szpiczakiem, u których nie działają terapie obecnie dostępne w ramach programów lekowych
Powodowanie problemów społecznych	nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	brak wpływu
Grożba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wywoływanie ponadprzeciętnego lęku	nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	refundacja nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/przepisach
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskania jego zgody na stosowanie technologii	stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta bądź odmiennego od standardowego dla programów lekowych uzyskania jego zgody
Potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych	stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi poufności postępowania
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie	podobnie jak w przypadku każdego innego preparatu stosowanego w leczeniu nawracającego/opornego szpiczaka mnogiego

3. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE

Szacuje się, że do wnioskowanego programu lekowego leczenia iksazomibem może kwalifikować się w kolejnych latach okresu 2019-2021, odpowiednio (w nawiasach podano zakres minimum-maksimum): 157 (131-194); 175 (146-217); 193 (161-239).

W niniejszej analizie oszacowano, że roczne koszty wynikające z leczenia w scenariuszu istniejącym wyniosły w kolejnych latach horyzontu, odpowiednio: [REDACTED]

W scenariuszu nowym analogiczne koszty oszacowano na poziomie, odpowiednio:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]
- w wariantcie bez RSS: [REDACTED]

W porównaniu do scenariusza istniejącego w scenariuszu nowym całkowite koszty były wyższe w kolejnych latach o:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]
- w wariantcie bez RSS: [REDACTED]

Roczne kwoty refundacji produktu leczniczego Ninlaro® w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano na poziomie, odpowiednio:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]
- w wariantcie bez RSS: [REDACTED]

Wydłużenie czasu do progresji widoczne jest w wynikach analizy wpływu na budżet w postaci zmniejszenia nakładów na leczenie pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby (zmniejszenie nakładów o około 3 mln zł rocznie). Szacuje się, że zastosowanie protokołu Ixa-RD pozwoli na zwiększenie o około 50% rocznej liczby lat życia, jak również lat życia skorygowanych o jakość (QALY), mierzonych przed progresją w całej leczonej populacji docelowej. Dodatkowa liczba lat życia generowana rocznie przez leczonych pacjentów będzie systematycznie rosła, osiągając w horyzoncie 3-letnim dodatkowe 6,5 lat życia w porównaniu z sytuacją stosowania jedynie protokołu RD.

Przy uwzględnieniu oszacowań liczebności populacji docelowych na poziomie minimalnym koszty inkrementalne oszacowano na poziomie:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]
- w wariantcie bez RSS: [REDACTED]

Przy uwzględnieniu oszacowań liczebności populacji docelowych na poziomie maksymalnym koszty inkrementalne oszacowano na poziomie:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED]
- w wariantcie bez RSS: [REDACTED]

Wnioski końcowe

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] W dodaniu iksazomibu do schematu RD upatruje się

szansy na długoterminowe wydłużenie przeżycia chorych, które to zwłaszcza w przypadku tej populacji jest kluczowym celem terapeutycznym.

4. ZAŁĄCZNIK

4.1. Wyniki modelowania kosztów w leczeniu jednego pacjenta z zastosowaniem Ixa-RD i RD (wyniki z analizy ekonomicznej)

Tabela 24. Wyniki modelowania kosztów w leczeniu jednego pacjenta z zastosowaniem Ixa-RD (wyniki z analizy ekonomicznej); wariant z RSS [PLN]

Miesiąc	Koszt Ixa z RSS	Koszt R	Koszt D	Koszty podania Ixa-RD / RD	Łączny koszt leczenia Ixa-RD / RD	Łączny koszt generowany przed progresją choroby	Łączny koszt generowany po progresji choroby	Koszt całkowity
1		18 609	97	108			0	
2		17 368	90	101			791	
3		34 694	180	202			2 121	
4		16 128	84	94			1 601	
5		16 042	83	93			1 611	
6		15 400	80	90			2 423	
7		14 759	77	86			2 100	
8		14 117	73	82			1 709	
9		13 445	70	78			77	
10		13 445	70	78			62	
11		13 445	70	78			62	
12		12 945	67	75			77	
13		12 945	67	75			942	
14		12 945	67	75			43	
15		25 890	135	150			54	
16		12 945	67	75			43	
17		12 945	67	75			43	
18		12 945	67	75			54	
19		12 945	67	75			43	
20		8 630	45	50			43	
21		8 630	45	50			142	
22		8 575	45	50			570	
23		8 357	43	49			653	
24		0	0	0			500	
25		0	0	0			481	
26		0	0	0			576	
27		0	0	0			442	
28		0	0	0			426	
29		0	0	0			512	
30		0	0	0			394	
31		0	0	0			380	
32		0	0	0			458	
33		0	0	0			353	
34		0	0	0			341	
35		0	0	0			411	

Miesiąc	Koszt Ixa z RSS	Koszt R	Koszt D	Koszty podania Ixa-RD / RD	Łączny koszt leczenia Ixa-RD / RD	Łączny koszt generowany przed progresją choroby	Łączny koszt generowany po progresji choroby	Koszt całkowity
36		0	0	0			318	

Tabela 25. Wyniki modelowania kosztów w leczeniu jednego pacjenta z zastosowaniem Ixa-RD (wyniki z analizy ekonomicznej); wariant bez RSS [PLN]

Miesiąc	Koszt Ixa z RSS	Koszt R	Koszt D	Koszty podania Ixa-RD / RD	Łączny koszt leczenia Ixa-RD / RD	Łączny koszt generowany przed progresją choroby	Łączny koszt generowany po progresji choroby	Koszt całkowity
1		18 609	97	108			0	
2		17 368	90	101			791	
3		34 694	180	202			2 121	
4		16 128	84	94			1 601	
5		16 042	83	93			1 611	
6		15 400	80	90			2 423	
7		14 759	77	86			2 100	
8		14 117	73	82			1 709	
9		13 445	70	78			77	
10		13 445	70	78			62	
11		13 445	70	78			62	
12		12 945	67	75			77	
13		12 945	67	75			942	
14		12 945	67	75			43	
15		25 890	135	150			54	
16		12 945	67	75			43	
17		12 945	67	75			43	
18		12 945	67	75			54	
19		12 945	67	75			43	
20		8 630	45	50			43	
21		8 630	45	50			142	
22		8 575	45	50			570	
23		8 357	43	49			653	
24		0	0	0			500	
25		0	0	0			481	
26		0	0	0			576	
27		0	0	0			442	
28		0	0	0			426	
29		0	0	0			512	
30		0	0	0			394	
31		0	0	0			380	
32		0	0	0			458	
33		0	0	0			353	
34		0	0	0			341	
35		0	0	0			411	
36		0	0	0			318	

Tabela 26. Wyniki modelowania kosztów w leczeniu jednego pacjenta z zastosowaniem RD (wyniki z analizy ekonomicznej) [PLN]

Miesiąc	Koszt Ixa	Koszt R	Koszt D	Koszty podania Ixa-RD / RD	Łączny koszt leczenia Ixa- RD / RD	Łączny koszt generowany przed progre- sją choroby	Łączny koszt generowany po progresji choroby	Koszt całkowity
1	0	18 969	99	108	19 175	19 547	509	20 057
2	0	18 291	95	104	18 490	18 835	3 794	22 629
3	0	31 840	166	182	32 187	32 593	2 477	35 071
4	0	14 904	77	85	15 066	15 370	3 812	19 182
5	0	13 549	70	77	13 697	13 973	1 727	15 699
6	0	12 194	63	70	12 327	12 645	3 255	15 900
7	0	10 839	56	62	10 957	11 188	1 797	12 985
8	0	10 162	53	58	10 272	10 491	88	10 579
9	0	9 484	49	54	9 588	9 842	2 414	12 256
10	0	8 025	42	46	8 113	8 295	2 405	10 700
11	0	7 296	38	42	7 375	7 547	122	7 668
12	0	7 296	38	42	7 375	7 587	909	8 496
13	0	7 296	38	42	7 375	7 545	104	7 648
14	0	7 296	38	42	7 375	7 530	3 396	10 925
15	0	11 673	61	67	11 800	11 946	6 750	18 696
16	0	5 420	28	31	5 479	5 586	1 298	6 885
17	0	5 420	28	31	5 479	5 586	149	5 735
18	0	5 420	28	31	5 479	5 613	187	5 800
19	0	5 420	28	31	5 479	5 586	149	5 735
20	0	5 420	28	31	5 479	5 586	149	5 735
21	0	5 420	28	31	5 479	5 613	325	5 938
22	0	5 276	27	30	5 333	5 437	315	5 752
23	0	5 093	26	29	5 149	5 274	389	5 662
24	0	4 921	26	28	4 975	5 071	307	5 378
25	0	4 758	25	27	4 810	4 903	304	5 207
26	0	8 932	46	51	9 030	9 141	375	9 516
27	0	4 048	21	23	4 092	4 177	296	4 472
28	0	3 786	20	22	3 827	3 908	292	4 200
29	0	3 541	18	20	3 579	3 676	360	4 036
30	0	3 312	17	19	3 348	3 421	284	3 705
31	0	3 097	16	18	3 131	3 201	280	3 481
32	0	2 897	15	17	2 928	3 012	345	3 357
33	0	2 709	14	15	2 739	2 803	272	3 075
34	0	2 534	13	14	2 562	2 623	268	2 891
35	0	2 370	12	14	2 396	2 469	330	2 799
36	0	2 217	12	13	2 241	2 297	260	2 557

4.2. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

W modelu uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne:

- koszty substancji czynnych w ramieniu interwencji i ramieniu komparatora;
- koszty podania leków;
- koszty hospitalizacji związanych z chorobą;
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty związane z progresją choroby;
- koszty opieki paliatywnej.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe dane dotyczące kosztów jednostkowych przyjętych w modelu, które to koszty zostały opisane w analizie ekonomicznej. Szczegółowe dane dotyczące referencji przedstawiono w analizie ekonomicznej [27].

4.2.1. Koszty jednostkowe leków aktualnie refundowanych i stosowanych w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [3] lenalidomid w leczeniu RRMM jest refundowany w ramach programu lekowego *B.54 Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)* i jest wydawany pacjentom bezpłatnie. Deksametazon natomiast znajduje się na liście A 1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym* i jest dostępny z ryczałtową odpłatnością pacjenta..

Tabela 27 przedstawia koszty refundacji lenalidomidu i deksametazonu wykorzystywanych w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim. Tabela przedstawia również koszty jednostkowych innych leków, aktualnie refundowanych, uwzględnionych w schematach leczenia stosowanych po zakończeniu leczenia w ramach schematów Ixa-RD lub RD. Tabela 27 przedstawia koszty jednostkowe w przeliczeniu na 1 mg substancji; obliczenia przeprowadzono w oparciu o ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz dane NFZ w formie komunikatów o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań za okres od 04.2018 do 03.2019 r. (szczegółowe dane zawiera załącznik 4.4, str. 75).

Tabela 27. Koszt jednostkowe leków aktualnie refundowanych i stosowanych w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego

Substancja czynna	Kwota refundacji za 1 mg wg Obwieszczenia MZ	Kwota refundacji za 1 mg wg komunikatów DGL (perspektywa NFZ)	Odpłatność pacjenta za 1 mg wg Obwieszczenia MZ	Koszt 1 mg (perspektywa NFZ+pacjent)
lenalidomid (PL)	43,519 zł	38,072 zł	0,000 zł	0,000 zł
bortezomib (CHEM)	297,067 zł	101,072 zł	0,000 zł	0,000 zł
cyklofosamid iv (CHEM)	0,058 zł	0,056 zł	0,000 zł	0,000 zł
cyklofosamid po (CHEM)	0,030 zł	0,029 zł	0,000 zł	0,000 zł
cyklofosamid po (APT)	0,035 zł	0,035 zł	0,000 zł	0,000 zł
deksametazon (APT)	0,648 zł	0,650 zł	0,217 zł	0,866 zł
dokсорubicyna (CHEM)	0,695 zł	0,622 zł	0,000 zł	0,000 zł
dokсорubicyna pegylowana (CHEM)	76,800 zł	33,271 zł	0,000 zł	0,000 zł
bendamustyna (CHEM)	3,357 zł	1,243 zł	0,000 zł	0,000 zł

melfalan (CHEM)	6,133 zł	5,890 zł	0,000 zł	0,000 zł
melfalan (APTEK)	6,536 zł	6,536 zł	0,000 zł	6,536 zł
prednizon (APT)	0,059 zł	0,046 zł	0,022 zł	0,068 zł
talidomid* (NFZ)	0,056 zł	0,086 zł	0,032 zł	0,138 zł

Skróty: PL – Program lekowy; CHEM – leki z katalogu substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii; APT – leki dostępne w aptece na receptę.

* Zgodnie z katalogiem świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia [57].

4.2.2. Koszty jednostkowe podania leków

Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych oraz chemioterapii przyjęto zgodnie z wyceną świadczeń w zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie realizacji świadczeń w zakresie programów terapeutycznych i chemioterapii [49, 52]. Tabela 28 przedstawia koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

Tabela 28. Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych oraz chemioterapii

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena świadczenia [PLN]	Źródło danych
Podanie leków w ramach programów lekowych			
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72 zł	NFZ 75/2018/1k [49]
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	486,72 zł	NFZ 75/2018/1k [49]
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16 zł	NFZ 75/2018/1k [49]
Podanie leków w ramach chemioterapii			
hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	5.08.05.0000170	Doby 1.-3.: 668,4288 zł Doba 4. i kolejne: 612,7264 zł	NFZ 81/2019/1 [52]
hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	5.08.05.0000171	Doby 1.-3.: 557,024 zł Doba 4. i kolejne: 501,3216 zł	NFZ 81/2019/1 [52]
porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	5.08.05.0000172	167,1072 zł	NFZ 81/2019/1 [52]
porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	5.08.05.0000173	111,4048 zł	NFZ 81/2019/1 [52]
hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	5.08.05.0000175	389,9168 zł	NFZ 81/2019/1 [52]
hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach	5.08.05.0000176	167,1072 zł	NFZ 81/2019/1 [52]

4.2.3. Koszty jednostkowe schematów leczenia; perspektywa NFZ

Tabela 29 przedstawia koszty jednostkowe schematów leczenia uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej. Schemat Ixa-RD jest ocenianą interwencją natomiast schemat RD jest komparatorem (technologią alternatywną). Pozostałe schematy leczenia są terapiami stosowanymi po zakończeniu stosowania Ixa-RD albo RD; schematy te zostały zastosowane w populacji włączonej do badania TOURMALINE-MM1 (dane udostępnione wraz z modelem globalnym). Schemat dawkowania oraz intensywność dawki (z uwzględnieniem przerw w leczeniu) poszczególnych substancji przyjęto zgodnie z badaniami klinicznymi. W przypadku wyliczania dawki w oparciu o powierzchnię ciała, przyjęto powierzchnię ciała z charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badania TOURMALINE-MM1.

Koszty jednostkowe substancji czynnych przyjęto w oparciu o:

- dane NFZ w formie komunikatów o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań (zobacz Tabela 27, str. 52); dane NFZ posłużyły wyznaczeniu kwot refundacji NFZ za opakowania jednostkowe produktów leczniczych refundowanych; w niniejszej analizie przyjęto, że dane NFZ potencjalnie wskazują realne wydatki NFZ na refundację poszczególnych produktów leczniczych (uwzględniają np. aktualnie obowiązujące instrumenty dzielenia ryzyka);
- charakterystyki cenowe z Obwieszczenia Ministra Zdrowia; z Obwieszczeń Ministra Zdrowia zaczerpnięto dopłaty pacjenta (świadczeniobiorcy) za opakowania jednostkowe produktów leczniczych refundowanych w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę.

W analizie ekonomicznej obliczenia przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem wnioskowanego RSS i bez uwzględnienia RSS dla produktu leczniczego Ninlaro®. Warianty te nie obejmują modyfikacji kosztów jednostkowych innych produktów leczniczych ujętych w analizie (np. lenalidomidu czy deksametazonu), tj. koszty jednostkowe produktów leczniczych innych niż iksazomibu są zawsze kosztami wyznaczonymi z danych NFZ. Przyjęto, że dane NFZ wskazują realne wydatki NFZ na refundację poszczególnych produktów leczniczych.

Przyjęto, że w przypadku dostępności leków w ramach refundacji aptecznej, pacjent wykupi receptę w aptece i będzie przyjmował lek samodzielnie. Tabela 29 przedstawia oszacowania z perspektywy NFZ.

Tabela 29. Koszty jednostkowe schematów leczenia, perspektywa NFZ.

Leki stosowane w schemacie leczenia	Źródło danych o dawkowaniu	Droga podania	Liczba podań / cykl leczenia	Dni cyklu leczenia, w których podany zostaje lek	Koszt opakowania jednostkowego	Liczba jednostek w opakowaniu	Dawka [mg] w jednostce	Dawka jednorazowa [mg]	Intensywność dawki (z uwzględnieniem przerw w leczeniu)	Liczba jednostek podanych w ramach jednego cyklu leczenia	Koszt leku / cykl terapii [PLN]	Koszt podania [PLN]
Schematy oparte na stosowaniu jednego leku												
Cyklofosfamid												
Cyklofosfa mid 600 mg/m ²	Lenhard 1984	IV	4	1-4	55,79 zł	1	1000	1122,54	100,00%	4,49	250,52 zł	2 618,01 zł ¹
Schematy oparte na stosowaniu dwóch leków												
Bortezomib + Deksametazon												
Bortezomib 1.3mg/m ²	PANORAMA 1 Phase I treatment (San-Miguel 2014)	SC	4	1,4,8,11	353,75 zł	1	3,5	2,43	100,00%	2,78	983,30 zł	1 559,67 zł ¹
Deksameta- zon 20mg	PANORAMA 1 Phase I treatment (San-Miguel 2014)	Oral	8	1,2,4,5,8,9,11,12	259,82	20	20	20,00	100,00%	8,00	103,93 zł	
Doxorubicin + Bortezomib												
Pegylowana liposomalna doxorubi- cyna 30mg/m ²	OPTIMUM (Orłowski 2007)	IV	1	4	665,42 zł	1	20	56,13	99,43%	2,79	1 856,81 zł	1 559,67 zł ¹
Bortezomib 1.3mg/m ²	OPTIMUM (Orłowski 2007)	SC	4	1,4, 8, 11	353,75 zł	1	3,5	2,43	98,46%	2,74	968,17 zł	
Lenalidomid + Deksametazon												
Lenalid- omid 25mg	TOURMALINE-MM1. Clinical study proto- col p44	Oral	21	1-21	19 987,89 zł	21	25	25,00	94,90%	19,93	18 968,51 zł	108,16 zł ²
Deksameta-	TOURMALINE-MM1.	Oral	4	1, 8, 15, 22	259,82 zł	20	20	40,00	94,90%	7,59	98,63 zł	

Leki stosowane w schemacie leczenia	Źródło danych o dawkowaniu	Droga podania	Liczba podań / cykl leczenia	Dni cyklu leczenia, w których podany zostaje lek	Koszt opakowania jednostkowego	Liczba jednostek w opakowaniu	Dawka [mg] w jednostce	Dawka jednorazowa [mg]	Intensywność dawki (z uwzględnieniem przerw w leczeniu)	Liczba jednostek podanych w ramach jednego cyklu leczenia	Koszt leku / cykl terapii [PLN]	Koszt podania [PLN]
zon 40mg	Clinical study protocol p45											
Bendamustyna + prednizon												
Bendamustyna 100 mg/m2	Michael 2010 and Knop 2005	IV	2	1-2	621,57 zł	5	100	187,09	80,00%	2,99	372,13 zł	1 336,86 zł ¹
Prednizon 100 mg/d	Michael 2010 and Knop 2005	Oral	5	1-5	23,13	100	5	100,00	149,67%	149,67	34,61 zł	
Melfalan+ prednizon												
Melfalan 25 mg/m2	Petrucci 1989	IV	1	1	294,51 zł	1	50	46,77	100,00%	0,94	275,50 zł	389,92 zł ¹
Prednizon 60 mg/m2	Petrucci 1989, Knauf 2015	Oral	7	1-7	23,13	100	5	140,32	100,00%	196,44	45,43 zł	
Talidomid + deksametazon												
Talidomid 200mg	Rajkumar 2006	Oral	28	1-28	0,08 zł	1	1	200,00	100,00%	5600,00	449,90 zł	111,40 zł ³
Deksametazon 40mg	Rajkumar 2006	Oral	12	1-4, 9-12, 17-20	259,82 zł	20	20	40,00	100,00%	24,00	311,79 zł	
Schematy oparte na stosowaniu trzech leków												
Ixa-RD (Iksazomib + lenalidomid + deksametazon)												
Iksazomib 4mg	TOURMALINE-MM1 trial NCT01564537. [REDACTED]	Oral	3	1, 8, 15	[REDACTED]	3	4	4,00	93,10%	2,79	[REDACTED]	108,16 zł ²
Lenalidomid 25mg	TOURMALINE-MM1 trial NCT01564537. [REDACTED]	Oral	21	1-21	19 987,89 zł	21	25	25,00	93,10%	19,55	18 608,72 zł	



Leki stosowane w schemacie leczenia	Źródło danych o dawkowaniu	Droga podania	Liczba podań / cykl leczenia	Dni cyklu leczenia, w których podany zostaje lek	Koszt opakowania jednostkowego	Liczba jednostek w opakowaniu	Dawka [mg] w jednostce	Dawka jednorazowa [mg]	Intensywność dawki (z uwzględnieniem przerw w leczeniu)	Liczba jednostek podanych w ramach jednego cyklu leczenia	Koszt leku / cykl terapii [PLN]	Koszt podania [PLN]
Deksametazon 40mg	TOURMALINE-MM1 trial NCT01564537.	Oral	4	1, 8, 15, 22	259,82 zł	20	20	40,00	93,10%	7,45	96,76 zł	

¹ Przyjęto, że podanie leku ma miejsce w ramach świadczenia „hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie” (zobacz Tabela 28, str. 53). Długość hospitalizacji równa jest liczbie dni podań leków o drodze podania sc lub iv.

² Przyjęto, że podanie leku ma miejsce w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (zobacz Tabela 28, str. 53). Leki przyjmowane doustnie wydawane są pacjentowi raz na cykl leczenia.

³ Przyjęto, że podanie leku ma miejsce w ramach świadczenia „porada ambulatoryjna związana z chemioterapią” (zobacz Tabela 28, str. 53). Leki przyjmowane doustnie wydawane są pacjentowi raz na cykl leczenia.

4.2.4. Koszty jednostkowe diagnostyki i monitorowania

Koszty jednostkowe podania leków w ramach programu lekowego leczenia lenalidomidem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego oraz chemioterapii przyjęto zgodnie z wyceną świadczeń w zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie realizacji świadczeń w zakresie programów lekowych i chemioterapii [50, 51, 53] (zobacz Tabela 31).

W zakresie badań wynikających z monitorowania leczenia wnioskowany program lekowy leczenia iksazomibem (*Program Ixa-RD*) jest bardzo zbliżony do zapisów programu lekowego leczenia lenalidomidem (*Program RD*), z jedną różnicą, mianowicie we wnioskowanym programie lekowym zaleca się ocenę stężenia dehydrogenazy mleczanowej przy kwalifikacji do programu oraz po 6. tygodniu leczenia.

Zasady rozliczania ryczałtu za badania diagnostyczne w ramach programu lekowego nie pozwalają na oszacowanie kosztu pojedynczych procedur składających się na proces monitorowania. Ogólne zasady wyznaczania kosztów świadczeń medycznych według poszczególnych procedur wchodzących w skład świadczeń można przeprowadzić w oparciu o zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [54]. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej badanie „Dehydrogenaza mleczanowa (LDH)” o kodzie K33 według klasyfikacji ICD-9 zaliczone jest do podstawowej listy procedur W1 [54]. Do listy W1 wchodzi również inne badania wymagane w procesie monitorowania: stężenie wapnia w surowicy, AspAT, AlAT, stężenie bilirubiny, stężenie kreatyniny, klirens kreatyniny. Generalnie, procedury wymienione w niniejszym akapicie nie są kosztochłonne, skutkiem czego procedury te są grupowane, celem rozliczenia jako jedno – zawierające co najmniej 3 procedury z listy W1 – świadczenie specjalistyczne w ramach grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych [54]. W świetle zasad realizacji świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dodanie jednej procedury do co najmniej trzech procedur już rozliczanych w ramach danego świadczenia – nie powinno istotnie zwiększać koszty świadczenia. Wobec powyższego przyjęto, że koszty monitorowania w ramach wnioskowanego programu lekowego będą równe kosztom monitorowania w ramach programu lekowego leczenia lenalidomidem,

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[illegible][illegible]

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

Tabela 31 przedstawia przyjęte w analizie koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

Tabela 31. Koszt jednostkowe diagnostyki i monitorowania związane ze stosowaniem leczenia w ramach programów lekowych oraz chemioterapii

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena świadczenia	Źródło danych / komentarz
Diagnostyka i monitorowanie związane ze stosowaniem leków w ramach programu lekowego leczenia lenalidomidem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego			
Diagnostyka w programie Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego - według aktualnie obowiązującego Zarządzenia Prezesa NFZ	5.08.08.0000061	726,00 zł	NFZ 75/2018/11 [50] / wartość punktowa dotyczy ryczałtu rocznego; świadczenie rozliczane proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie: - rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1).
Diagnostyka i monitorowanie związane ze stosowaniem leków w ramach chemioterapii			
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	270,40 zł	NFZ 56/2018/1j [53] / świadczenie możliwe do rozliczenia nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. Przyjęto, że świadczenie rozliczane jest raz w miesiącu.
Diagnostyka i monitorowanie związane ze stosowaniem leków w ramach programu lekowego leczenia lenalidomidem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego			
		Ryczałt roczny: 726,00 zł	W związku z bardzo zbliżonym wykazem badań przyjęto koszt z programu lekowego leczenia lenalidomidem. / Świadczenie rozliczane proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie: - rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty
Diagnostyka w programie Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Przyjęty w analizie ekonomicznej koszt jednorazowy został uwzględniony w pierwszym cyklu leczenia w modelu. Kalkulacja taka jest uproszczeniem niewpływającym w jakikolwiek negatywny sposób na wiarygodność oszacowań kosztów. Koszt diagnostyki oraz monitorowania mógłby zostać w modelu uwzględniony jako ryczałt

roczny, bez rozróżniania na koszt jednorazowo naliczony w pierwszym cyklu leczenia i koszty w dalszych cyklach modelu. Podejście takie wymagałoby jednak aby koszt jednorazowy został wiarygodnie w kalkulowany w ryczałt roczny w warunkach rozliczania świadczeń, tj. gdy u danego pacjenta rozliczony zostaje koszt proporcjonalny do okresu leczenia w danym roku. ██████████
 ██████████
 ██████████

4.2.5. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanych z chorobą

W modelu uwzględnione zostały dane z badania klinicznego TOURMALINE-MM1 dotyczące częstości hospitalizacji związanych z przebiegiem szpiczaka mnogiego. Dane zostały udostępnione wraz z modelem globalnym. Hospitalizacje zostały podzielone na cztery kategorie:

- Pobyt na oddziale intensywnej terapii (oryginalna nazwa kategorii: *ICU admissions*).
- Pobyt w hospicjum (oryginalna nazwa kategorii: *Hospice admission*).
- Pobyt na oddziale opieki paliatywnej (oryginalna nazwa kategorii: *Palliative care unit admission*).
- Leczenie szpitalne inne niż wymienione powyżej (oryginalna nazwa kategorii: *Acute care unit admission*).

Tabela 32 przedstawia częstotliwość hospitalizacji związanych z chorobą w oparciu o dane z badania TOURMALINE-MM1.

Tabela 32. Częstotliwość hospitalizacji związanych z chorobą; w oparciu o dane z badania TOURMALINE-MM1.

Wskaźnik hospitalizacji: przed progresją RD				Wskaźnik hospitalizacji: przed progresją lxa-RD		
Wielkość badanej próby	Nº	Pacjento-lataº		Nº	Pacjento-lataº	
	362	332,19		360	353,63	
Oddział, w którym hospitalizowano pacjentówº	Liczba hospitalizacjiº	Częstotliwość¹	Prawdopodobieństwo tygodniowe²	Liczba hospitalizacjiº	Częstotliwość¹	Prawdopodobieństwo tygodniowe²
Pobyt na oddziale intensywnej terapii	7	0,0211	0,0004	11	0,0311	0,0006
Pobyt w hospicjum	10	0,0301	0,0006	8	0,0226	0,0004
Pobyt na oddziale opieki paliatywnej innym niż hospicjum	14	0,0421	0,0008	10	0,0283	0,0005
Leczenie szpitalne (inne niż wymienione powyżej)	157	0,4726	0,0090	138	0,3902	0,0075
Wskaźnik hospitalizacji: po progresji RD				Wskaźnik hospitalizacji: po progresji lxa-RD		
Wielkość badanej próby	Nº	Pacjento-lataº		Nº	Pacjento-lataº	
	157,00	79,07		129,00	59,41	
Oddział, w którym hospitalizowano pacjentówº	Liczba hospitalizacjiº	Częstotliwość¹	Prawdopodobieństwo tygodniowe²	Liczba hospitalizacjiº	Częstotliwość¹	Prawdopodobieństwo tygodniowe²
Pobyt na oddziale intensywnej terapii	1	0,0126	0,0002	3	0,0505	0,0010

Pobyt w hospicjum	1	0,0126	0,0002	1	0,0168	0,0003
Pobyt na oddziale opieki paliatywnej innym niż hospicjum	10	0,1265	0,0024	6	0,1010	0,0019
Leczenie szpitalne (inne niż wymienione powyżej)	36	0,4553	0,0087	18	0,3030	0,0058

⁰ Dane z badania TOURMALINE-MM1.

¹ Iloraz liczby hospitalizacji i liczby pacjento-lat.

² Obliczone zgodnie ze wzorem $1-EXP(-(częstość)/52,18)$, gdzie 52,18 jest liczbą tygodni przypadających na rok kalendarzowy.

W celu odwzorowania polskich realiów leczenia przyjęto następujące założenia dotyczące kosztów jednostkowych w poszczególnych kategoriach hospitalizacji:

- Pobyt na oddziale intensywnej terapii: leczenie odbywa się w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Opieki (OAIIT) dla dorosłych.
- Leczenie szpitalne (inne niż wymienione powyżej): przyjęto, że leczenie chorych ze szpiczakiem mnogim odbywa się w ramach grup JGP S02, S03 i S04.
- Pobyt w hospicjum oraz pobyt na oddziale opieki paliatywnej innym niż hospicjum: leczenie odbywa się w ramach hospicjum stacjonarnego na oddziale medycyny paliatywnej. Zgodnie z katalogiem świadczeń opieki paliatywnej i hospicyjnej [62]; świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej i hospicjum stacjonarnym posiadają wspólną wycenę, wobec czego nie rozróżniano kategorii wyszczególnionych w modelu jako pobyt w hospicjum i pobyt na oddziale opieki paliatywnej innym niż hospicjum.

W ramach leczenia w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Opieki (OAIIT) wycena świadczenia zależy od oceny według skali TISS-28. Zgodnie z opisem skali TISS-28 pacjentowi przypisywana jest liczba punktów odpowiadających poszczególnym czynnościom związanym z leczeniem pacjenta, następnie suma liczby punktów decyduje o rozliczeniu danego produktu rozliczeniowego [60, 61]. Leczenie pacjenta może przebiegać zatem w sposób bardzo zindywidualizowany – zależny od pojedynczych czynności, co przy braku danych o przeciętnym lub najczęstszym leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego w ramach OAIIT, sprawia trudność z oszacowaniem średniego kosztu jednostkowego. Wobec powyższego w niniejszej analizie przyjęto koszt jednostkowy leczenia pacjenta przebywającego w OAIIT na poziomie najniższej wycenionego produktu rozliczeniowego z katalogu produktów do rozliczania świadczeń udzielanych w OAIIT [61]. Tabela 33 przedstawia przyjęty w analizie ekonomicznej koszt jednostkowy leczenia w ramach OAIIT (850,68 zł/osobodzień).

Tabela 33. Koszt jednostkowy leczenia pacjenta przebywającego na OAIIT

Nazwa produktu rozliczeniowego ⁰	Kod produktu ⁰	Wartość punktowa za osobodzień ^{0,1}
Leczenie w OAIIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 19 pkt	5.53.01.0005019	850,68

⁰ Na poziomie katalogu produktów do rozliczania świadczeń udzielanych w OAIIT [61].

¹ Wycena zgodnie z informatorem o umowach NFZ [63].

Tabela 34 przedstawia koszty jednostkowe grup JGP w ramach lecznictwa szpitalnego. Średni koszt jednostkowy hospitalizacji w ramach grupy JGP oszacowano na 4 471,58 zł.

Tabela 34. Koszty jednostkowe grup JGP w ramach lecznictwa szpitalnego

Grupa JGP	Liczba chorych na szpiczaka mnogiego leczonych w ramach grupy JGP	Średnia wartość hospitalizacji [PLN]
S02 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	732 ⁰	25 198,65 zł ⁰
S03 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	2 922 ¹	4 934,20 zł ¹
S04 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	5 092 ²	1 226,50 zł ²

Średni koszt / hospitalizacja	4 471,58 zł ³
-------------------------------	--------------------------

⁰ Zgodnie ze statystykami NFZ dla grupy JGP S02 [64].

¹ Zgodnie ze statystykami NFZ dla grupy JGP S03 [65].

² Zgodnie ze statystykami NFZ dla grupy JGP S04 [66].

³ Obliczenia własne: średnia wartość hospitalizacji ważona liczbą chorych na szpiczaka mnogiego leczonych w ramach grup JGP.

Tabela 35 przedstawia przyjęte w analizie ekonomicznej koszty jednostkowe świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym. Jako jednostkowy koszt średni świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej i hospicjum stacjonarnym przyjęto średnią arytmetyczną ze świadczeń wymienionych w katalogu świadczeń opieki paliatywnej i hospicyjnej [62].

Tabela 35. Koszty jednostkowe świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym

Nazwa produktu rozliczeniowego ⁰	Kod produktu rozliczeniowego ⁰	Waga punktowa produktu rozliczeniowego ⁰	Taryfa ⁰	Cena punktu ¹	Wycena świadczenia
osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	x	6,10	56,19	342,76 zł ²
osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo	5.15.00.0000147	7,95	x	56,19	446,71 zł ²
osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	5.15.00.0000148	9,80	x	56,19	550,66 zł ²
Średni koszt / osobodzień					446,71 zł ³

⁰ Zgodnie z katalogiem świadczeń opieki paliatywnej i hospicyjnej [62].

¹ Informator o umowach, NFZ. CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE, Warszawa. Dane za 2018 r. [63]

² Obliczenia własne. Iloczyn wagi punktowej lub taryfy oraz ceny punktu.

³ Przyjęto średnią arytmetyczną.

Przedstawiony powyżej jednostkowy koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP uwzględnia długość hospitalizacji odpowiadający polskim warunkom leczenia, natomiast koszty jednostkowe leczenia w OAiIT oraz w ramach opieki paliatywnej dotyczą jednego osobodnia. Wobec powyższego należy uwzględnić długość hospitalizacji w ramach OAiIT oraz w ramach hospicjum. W analizie ekonomicznej wykorzystane zostały informacje o liczbie dni leczenia w ramach danej kategorii hospitalizacji, z badania TOURMALINE-MM1, udostępnione wraz z modelem globalnym (zobacz Tabela 36). Dane z badania TOURMALINE-MM1 przedstawiono w sposób zagregowany bez rozróżniania na stosowany schemat leczenia oraz okres przed oraz po progresji choroby.

Tabela 36. Częstotliwość hospitalizacji związanych z chorobą; w oparciu o dane z badania TOURMALINE-MM1

Oddział, w którym hospitalizowano pacjentów	N	Łączna liczba dni hospitalizacji w grupie wszystkich chorych	Średnia liczba dni hospitalizacji / pacjent
Pobyt na oddziale intensywnej terapii	22	496,00	22,55
Pobyt w hospicjum	20	120,00	6,00
Pobyt na oddziale opieki paliatywnej innym niż hospicjum	40	463,00	11,58
Leczenie szpitalne (inne niż wymienione powyżej)	349	2628,00	7,53

Tabela przedstawia dane z badania TOURMALINE-MM1, udostępnione wraz z modelem globalnym

W modelu koszt hospitalizacji związanej z chorobą szacowany jest następująco:

- 1) W każdym cyklu modelu obliczany jest odsetek pacjentów, u których miała miejsce poszczególna hospitalizacja (Tabela 32).

- 2) Dla hospitalizacji: Pobyt na oddziale intensywnej terapii, Pobyt w hospicjum, Pobyt na oddziale opieki paliatywnej innym niż hospicjum; odsetek obliczony zgodnie z pkt 1) przemnożony zostaje przez koszt jednostkowy danej hospitalizacji oraz długość hospitalizacji.
- 3) Dla hospitalizacji: Leczenie szpitalne (inne niż wymienione powyżej); odsetek obliczony zgodnie z pkt 1) przemnożony zostaje przez koszt jednostkowy hospitalizacji.

4.2.6. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia związanych z leczeniem (ang. *Treatment related adverse events*, TRAEs), które wystąpiły u pacjentów włączonych do badania TOURMA-LINE-MM1. Dane dotyczące kosztów poszczególnych zdarzeń zaczerpnięto z opublikowanych na stronie Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT aktualnych (lat 2016-2018) analiz ekonomicznych ocenionych przez AOTMiT [77] oraz – w przypadku braku informacji w analizach opublikowanych na stronach BIP AOTMiT – innych publikacji przedstawiających polskie analizy kosztów.

Wykorzystano trzy analizy ekonomiczne odnalezione w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT:

- *INAR 2018* [37]; analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) stosowanego w leczeniu chorych na czerniaka skóry i błon śluzowych; zużycie zasobów oraz koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o opinie ekspertów klinicznych oraz dane NFZ.
- *HealthQuest 2016* [31]; analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Imnovid® (pomalidomid) stosowanego w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego; zużycie zasobów przyjęto w oparciu o opinię eksperta klinicznego, koszty jednostkowe przyjęto z Zarządzeń Prezesa NFZ oraz komunikatów DGL.
- *HTA Consulting 2017* [38]; analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca: koszty leczenia anemii, gorączki neutropenicznej, zapalenia płuc oraz duszności przyjęto na poziomie statystyk JGP za 2016 rok [40]; koszty leczenia hiperglikemii, zmęczenia i osłabienia skorzystano z wyceny świadczeń specjalistycznych według Zarządzeń Prezesa NFZ. Koszty leczenia biegunki, duszności, nudności oraz neutropenii przyjęto na poziomie danych z publikacji Ługowska 2012 [39] (koszty zaktualizowano do stanu odpowiadającego 2017 r.)

W przypadku, gdy koszt jednostkowy danego zdarzenia niepożądanego nie został przedstawiony w powyżej wymienionych publikacjach, przeprowadzono wyszukiwanie w zasobach Internetu poprzez wpisanie do przeglądarki internetowej *Google* nazwy danego zdarzenia niepożądanego (w cudzysłowie, np. „Choroba niedokrwienność serca”) oraz słowa „koszt” (również w cudzysłowie); uwzględniono pierwszą odnaniezoną analizę kosztów opublikowaną nie wcześniej niż przed 2010. Przeszukano maksymalnie 2 pierwsze strony z wynikami (tj. pierwsze 20 wyników wskazanych przez przeglądarkę internetową). W przypadku nieodnalezienia odpowiednich danych wykorzystano dane NFZ dotyczące wybranych świadczeń opieki zdrowotnej związanych z leczeniem zdarzenia niepożądanego.

Tabela 37 przedstawia przyjęte w modelu koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu 3. lub 4. W modelu uwzględniono koszty jednostkowe z najaktualniejszych opracowań.

Tabela 37. Koszt jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu 3. lub 4.

Zdarzenie niepożądane	Koszt [PLN] (perspektywa)	Źródło	Wartość przyjęta w modelu / komentarz
Anemia	416,65 (NFZ, NFZ+pacjent) 2 137,80 (NFZ / NFZ+pacjent) 435,95 (NFZ / NFZ+pacjent)	HealthQuest 2016 [31] HTA Consulting 2017 [38] INAR 2018 [37]	435,95 (NFZ / NFZ+pacjent)
Biegunka	2 948,95 (NFZ / NFZ+pacjent) 3 353,00 (NFZ / NFZ+pacjent)	HTA Consulting 2017 [38] INAR 2018 [37]	3 353,00 (NFZ / NFZ+pacjent)
Choroba niedokrwienna serca	1 455,00 (NFZ)	Śliwczyński 2017 [44] (analiza danych NFZ odnośnie kosztów leczenia chorych z rozpoznaniem ISO (Niewydolność serca zastoinowa; według kodu ICD-10)	1 455,00 (NFZ / NFZ+pacjent)
Choroby górnych dróg oddechowych	525,05 zł (NFZ) 3 894,86 zł (NFZ+pacjent)	Szkulcka-Debek 2014a [41] (w publikacji podano koszty dla 9 schorzeń zaliczonych do chorób górnych dróg oddechowych; w niniejszej analizie przyjęto średnią arytmetyczną kosztów 9 rzeczonych 9 schorzeń)	525,05 zł (NFZ) 3 894,86 zł (NFZ+pacjent)
Małopłytkowość	196,87 (NFZ) 197,02 (NFZ+pacjent)	HealthQuest 2016 [31]	196,87 (NFZ) 197,02 (NFZ+pacjent)
Neuropatia obwodowa	1 998,59 (NFZ)	Statystyki NFZ za 2016 r; grupa JGP „A31 – Choroby nerwów obwodowych” [40]	1 998,59 (NFZ / NFZ+pacjent)
Neutropenia	632,63 (NFZ) 647,83 (NFZ+pacjent) 5 950,78 (NFZ / NFZ+pacjent) 1 236,47 (NFZ / NFZ+pacjent)	HealthQuest 2016 [31] HTA Consulting 2017 [38] INAR 2018 [37]	1 236,47 (NFZ / NFZ+pacjent)
Niewydolność nerek	166,43 (NFZ) 166,44 (NFZ+pacjent)	HealthQuest 2016 [31]	166,43 (NFZ) 166,44 (NFZ+pacjent)
Niewydolność serca	8 334,39 (wg stanu na 2011 r.: 7 739,49 zł) (NFZ)	Czech 2013 [43] (wartość z 2011 roku przeskalowana do wartości adekwatnej dla 2017 r. wg wskaźników cen towarów i usług medycznych)	8 334,39 (NFZ / NFZ+pacjent)
Nowotwór wtórny	28 476,64 (NFZ)	Dane NFZ [45] (przyjęto przypadający na jednego pacjenta koszt leczenia w ramach programów lekowych w 2017 r.)	28 476,64 (NFZ+pacjent)



Zdarzenie niepożądane	Koszt [PLN] (perspektywa)	Źródło	Wartość przyjęta w modelu / komentarz
Nudności	2 948,95 (NFZ / NFZ+pacjent) 714,33 (NFZ / NFZ+pacjent)	HTA Consulting 2017 [38] INAR 2018 [37]	714,33 (NFZ / NFZ+pacjent)
Wymioty	2 948,95 (NFZ) 714,33 (NFZ / NFZ+pacjent)	Ługowska 2012 [39] (koszt jak dla nudności) INAR 2018 [37]	714,33 (NFZ / NFZ+pacjent)
Wysypka	71,12 (NFZ) 147,39 (NFZ+pacjent)	Szkutnicka-Debek 2014b [42] (w publikacji podano zakres kosztów: min-max; w niniejszej analizie przyjęto średnią arytmetyczną z kosztu min i max; w przypadku perspektywy pacjenta uwzględniono koszty związane z leczeniem w trybie ambulatoryjnym)	49,26 (NFZ / NFZ+pacjent)
Zakrzepica żył głębokich	2 111,28 (NFZ)	Statystyki NFZ za 2016 r; grupa JGP „E55 - Zakrzepica żył głębokich” [40]	2 111,28 (NFZ / NFZ+pacjent)
Zapalenie płuc	134,39 (NFZ) 195,06 (NFZ+pacjent) 1 741,67 (NFZ / NFZ+pacjent)	HealthQuest 2016 [31] HTA Consulting 2017 [38] (zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym)	1 741,67 (NFZ / NFZ+pacjent)
Zator tętnicy płucnej	4 669,05 (NFZ)	Statystyki NFZ za 2016 r; grupa JGP „D16 – Zator płucny” [40]	4 669,05 (NFZ / NFZ+pacjent)
Zmęczenie	33,00 (NFZ / NFZ+pacjent) 33,00 (NFZ / NFZ+pacjent)	HTA Consulting 2017 [38] INAR 2018 [37]	33,00 (NFZ / NFZ+pacjent)



Tabela 38. Tygodniowe koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania poszczególnych schematów leczenia

Zdarzenie niepożądane	RD	Ix-a-RD	BOR	BORSUPP	BORDX	PANBORDX	R	CARLENDEX	CARDEX	POMDEX	BEN	DOX	CYC*	THAL	MP
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych / tydzień terapii	22,10 zł	25,57 zł	61,08 zł	44,00 zł	104,82 zł	22,10 zł	23,21 zł	61,83 zł	27,39 zł	46,11 zł	215,74 zł	22,10 zł	100,16 zł	31,46 zł	61,08 zł

Tabela przedstawia iloczyn kosztów jednostkowych leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zobacz Tabela 37, str. 65) oraz prawdopodobieństw tygodniowych wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

4.2.7. Koszty jednostkowe schematów leczenia stosowanych po progresji choroby (perspektywa NFZ)

W modelu, gdy u pacjenta przebywającego w stanie „Przeżycie bez progresji” wystąpi progresja, następuje przejście do stanu „Przeżycie po progresji”.

Przyjęto, że pewna część pacjentów z progresją otrzymuje kolejną terapię przeciwnowotworową, a część poddana zostaje opiece terminalnej. Założono, że efekt leczenia każdej kolejnej linii terapii został uchwyciony w krzywych przeżycia całkowitego (OS) w ramach badania klinicznego TOURMALINE-MM1, w związku z czym nie modelowano wyników leczenia poszczególnych terapii stosowanych po progresji choroby. Na podstawie danych z badania TOURMALINE-MM1 (dane udostępnione wraz z modelem globalnym) przyjęto, że 61,5% pacjentów, u których wystąpiła progresja, otrzyma kolejną linię terapii. Natomiast pozostałe 38,5% pacjentów zostanie poddanych obserwacji. W związku z brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami Ixa-RD i RD w częstości stosowania kolejnych linii terapii, przyjęto identyczne odsetki dla każdego z ramion modelu (Ixa-RD i RD). W modelu dla uproszczenia obliczeń koszt schematów naliczany jest jednorazowo w momencie stwierdzenia progresji.

Tabela 39 przedstawia koszty jednostkowe schematów leczenia stosowanych po progresji choroby; oszacowania przedstawiono z perspektywy NFZ.

Tabela 39. Koszty jednostkowe schematów leczenia stosowanych po progresji choroby, perspektywa NFZ.

	N (dane z badania TOUR- MALINE- MM1) ^a	% (odse- tek pacjen- tów)	Przyjęty schemat terapeutycz- ny	Założenia dotyczące przyjętego schematu terapeutycznego	Liczba tygodni w cyklu leczenia	Długość leczenia [tygo- dnie] ¹	Koszt terapii / z uwzględ- nieniem długo- ści leczenia ²	Koszt leczenia zdarzeń niepo- żądanych / z uwzględ- nieniem długo- ści leczenia ³	Koszt monito- rowania i diagnostyki / z uwzględ- nieniem długo- ści leczenia ⁴	łącznie ⁵
Łączna liczba pacjentów, u których wystąpiła progresja (w oparciu o Moreau 2016)	270									
Pacjenci, u których po progresji nie zastosowa- no terapii antynowotwo- rowej	104	38,5%								
Pacjenci, u których po progresji zastosowano terapię antynowotwo- rową	166	61,5%								
Terapia										
Bendamustyna + Prednizon	18	10,8%	Bendamus- ty- na + Predni- zon	Przyjęto, że bendamustyna będzie poda- wana w skojarzeniu z prednizonem.	4	15,91	6 933,11 zł	999,13 zł	989,09 zł	967,37 zł
Cyklofosfamid	62	37,3%	Cyklofosfamid	Przyjęto, że cyklofosfamid podawany będzie w monoterapii.	4	48,03	34 442,48 zł	1 262,49 zł	2 986,69 zł	14 451,10 zł
Dokсорubicyna	18	10,8%	Dokсорubicy- na + borte- zomib	Przyjęto, że dokсорubicyna podawana będzie w skojarzeniu z bortezomibem.	3	15,00	21 923,24 zł	3 551,16 zł	932,80 zł	2 863,43 zł
Bortezomib	95	57,2%	Bortezomib + deksameta- zon	Przyjęto, że bendamustyna będzie podda- wana w skojarzeniu z deksametazonem.	3	26,52	23 402,20 zł	1 319,01 zł	1 649,44 zł	15 091,64 zł
Karfilzomib	13	7,8%	Karfilzomib + deksameta- zon	Przyjęto, że karfilzomib będzie podawany w skojarzeniu z deksametazonem. W związku z faktem, że karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem nie jest refundowany w leczeniu chorych na MM, przyjęto koszt 0 PLN. Zerowy koszt może	-	-	-	-	-	-

	N	% (odsetek pacjentów)	Przyjęty schemat terapeutyczny	Założenia dotyczące przyjętego schematu terapeutycznego	Liczba tygodni w cyklu leczenia	Długość leczenia [tygo- dnie] ¹	Koszt terapii / z uwzględ- nieniem długo- ści leczenia ²	Koszt leczenia zdarzeń niepo- żądanych / z uwzględ- nieniem długo- ści leczenia ³	Koszt monito- rowania i diagnostyki / z uwzględ- nieniem długo- ści leczenia ⁴	łącznie ⁵
odpowiadać uczestnictwu pacjenta w badaniu klinicznym.										
Lenalidomid	27	16,3%	Lenalidomid + deksameta- zon	Przyjęto, że lenalidomid będzie podawany w skojarzeniu z deksametazonem.	4	48,03	230 237,86 zł	1 262,49 zł	668,25 zł	37 762,36 zł
Melfalan	22	13,3%	Melfalan + prednizon	Przyjęto, że melfalan będzie podawany w skojarzeniu z prednizonem.	5	48,00	6 824,15 zł	1 749,03 zł	2 984,95 zł	1 531,80 zł
Pomalidomid	24	14,5%	Pomalidomid + deksameta- zon.	Przyjęto, że pomalidomid będzie podawa- ny w skojarzeniu z deksametazonem.	-	43,48	1 211,03 zł	1 477,59 zł	358,73 zł	440,58 zł
Talidomid	28	16,9%	Talidomid+ deksameta- zon	Przyjęto, że talidomid będzie podawany w skojarzeniu z deksametazonem.	3	17,39	5 061,89 zł	1 838,97 zł	1 081,60 zł	1 346,44 zł
łącznie										74 454,72 zł

⁰ Dane z badania TOURMALINE-MM1 udostępnione wraz z modelem globalnym.

¹ Zgodnie z badaniami klinicznymi.

² Szczegóły obliczeń przedstawiono w rozdziale 4.2.3 (str. 53).

³ Zobacz Tabela 38 (str. 67).

⁴ Dla terapii lenalidomidem przyjęto koszt na poziomie rocznego ryczałtu świadczenia „Diagnostyka w programie lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego”. Dla pozostałych schematów leczenia, tj. chemioterapii przyjęto koszt na poziomie kosztu świadczenia „okresowa ocena skuteczności chemioterapii”, przyjmując, że okresowa ocena ma miejsce raz w miesiącu. Koszty jednostkowe przedstawia Tabela 31, str. 60.

⁵ Iloczyn odsetka pacjentów oraz sumy kosztów terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych i monitorowania/diagnostyki.

4.2.8. Koszty jednostkowe monitorowania stanu pacjenta, u którego wystąpiła progresja i nie zastosowano kolejnej linii leczenia aktywnego

W modelu, przyjęto, że pewna część pacjentów z progresją otrzymuje kolejną aktywną terapię przeciwnowotworową, a część poddana zostaje opiece terminalnej. Dane z badania TOURMALINE-MM1 (dane udostępnione wraz z modelem globalnym) wskazują, że 61,5% pacjentów, u których wystąpiła progresja, otrzymało kolejną linię terapii. W modelu przyjęto, że pozostałe 38,5% pacjentów zostanie poddanych obserwacji.

Monitorowanie stanu pacjenta jest zindywidualizowane – zależne od bardzo wielu czynników związanych z postępem choroby.

Przyjęto, że w przypadku stwierdzenia progresji choroby odbędzie się jedna wizyta ambulatoryjna w poradni hematologicznej. W ramach tej porady przeprowadzone zostaną odpowiednie badania diagnostyczne [58].

Koszt monitorowania przyjęto w oparciu o koszt najlepszego leczenia paliatywnego (BSC, ang. *Best Supportive Care*) oszacowany w analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Imnovid® [31, 32]. Koszt ten oszacowano w oparciu o: zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki medycznej, Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, Indeks leków Medycyny Praktycznej oraz opinii eksperta. Na finalny koszt składały się koszty leków (najprawdopodobniej uwzględnione zostały koszty chemioterapeutyków), koszty procedur medycznych oraz hospitalizacji. W niniejszej analizie koszty chemioterapii oraz hospitalizacji naliczane są odrębnie (zobacz rozdziały: 4.2.7, str. 68 oraz 4.2.5, str. 61), zatem uwzględnienie pełnego kosztu BSC z analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Imnovid®, zdecydowanie zawyżyłoby koszty leczenia po progresji choroby. Wobec powyższego w niniejszej analizie przyjęto koszt monitorowania na poziomie 25% z analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Imnovid®. W analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości ($0,5 \times$ koszt z analizy podstawowej oraz $2 \times$ koszt z analizy podstawowej).

Tabela 41 przedstawia koszt jednostkowy monitorowania pacjenta, u którego wystąpiła progresja i nie zastosowano kolejnej linii leczenia aktywnego.

Tabela 40. Koszt jednostkowy monitorowania pacjenta, u którego wystąpiła progresji i nie zastosowano kolejnej linii leczenia aktywnego

Kategoria kosztu	Koszt na cykl modelu (perspektywa)	Komentarz / źródło
Monitorowanie stanu pacjenta - koszt jednorazowy	33 zł (NFZ / NFZ+pacjent)	Jedna wizyta w poradni hematologicznej. [58]
Monitorowanie stanu pacjenta - koszt / cykl modelu	115,62 zł / NFZ 116,63 zł/ NFZ+pacjent	Koszt najlepszego leczenia paliatywnego (BSC, ang. <i>Best Supportive Care</i>) oszacowany w analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Imnovid® [31, 32]. Jedna czwarta z następujących kosztów: 462,48 zł (NFZ) oraz 466,53 zł (NFZ + pacjent)

4.2.9. Całkowity koszt opieki związanej bezpośrednio z końcem życia chorego (opieka hospicyjna).

W modelu koszt opieki związanej bezpośrednio z końcem życia chorego jest naliczany jednorazowo u pacjentów, u których wystąpił zgon.

Koszty opieki związanej bezpośrednio z końcem życia chorego przyjęto w oparciu o analizy kosztów związanych z leczeniem chorych na szpiczaka mnogiego przeprowadzone w ramach analiz ekonomicznych upublicznionych w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT [77]. W niniejszej analizie uwzględniono opracowania opublikowane w latach 2016-2018, co zapewniło aktualność oszacowań. Odnaleziono trzy opracowania [29, 30, 31, 32, 35,

36]. Tabela 41 przedstawia oszacowane koszty wraz z opisem metodyki oszacowania tych kosztów w poszczególnych opracowaniach.

Tabela 41. Całkowity koszt opieki związanej bezpośrednio z końcem życia chorego

Kategoria kosztu	Koszt [PLN] (perspektywa)	Źródło	Wartość przyjęta w modelu / komentarz
Opieka w stanie terminalnym	2 915,54 (NFZ / NFZ + pacjent)	Centrum HTA 2016 [29], AOTMiT 2016/panobinostat [30] / Koszt został wyznaczony w oparciu o badanie kwestionariuszowe wśród 6 ekspertów klinicznych. Koszty jednostkowe według Zarządzeń Prezesa NFZ. Nie podano jakiego okresowi czasu odpowiada wyznaczony koszt.	
	23 555,13 (NFZ / NFZ + pacjent)	HealthQuest 2016 [31], AOTMiT 2017/pomalidomid [32] / Zużycie zasobów według ankiety (ekspert kliniczny); koszty jednostkowe procedur według Zarządzeń Prezesa NFZ. Koszty opieki końca życia przypisano do ostatnich 8 tygodni życia pacjenta (źródło danych nieupublicznione), niezależnie od zastosowanej terapii.	14 257,74 zł / przyjęto średnią arytmetyczną z wartości 23 555,13 zł i 4 960,35 zł, jako wartości dla których podano zarówno informację o źródłach zasobów jednostkowych oraz kosztów jednostkowych, jak również podano okres czasu, jaki odpowiada opiece związanej bezpośrednio z końcem życia chorego
	4 960,35 (NFZ / NFZ + pacjent)	MAHTA 2018 [35] AOTMiT 2018/karfilzomib [36] / Koszt został wyznaczony w oparciu o badanie kwestionariuszowe wśród ekspertów klinicznych. Średnia liczba dni: w hospicjum domowym: 83 dni; hospicjum stacjonarne oraz oddział szpitalny: 14. Dane o czasie leczenia dotyczyły wszystkich chorych (bez rozróżnienia na jednostki chorobowe).	

W niniejszej analizie przyjęto całkowity koszt opieki związanej z bezpośrednio z końcem życia na poziomie 14 257,74 zł. Jest to średni koszt z wartości 23 555,13 zł i 4 960,35 zł [31, 32, 35, 36]. Uwzględniono zatem wartości dla których podano informację o źródłach zasobów jednostkowych i kosztów jednostkowych, oraz podano okres czasu, jaki odpowiada opiece związanej bezpośrednio z końcem życia chorego.

4.3. Adresy stron internetowych zawierające dane NFZ o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań produktów leczniczych

Tabela 42. Adresy stron internetowych zawierające dane NFZ o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań produktów leczniczych.

Adres strony internetowej	Miesiąc objęty danymi NFZ (dane NFZ przedstawiają wartości skumulowane od stycznia do podanego miesiąca w roku kalendarzowym)
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7392.html	03.2019
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7360.html	02.2019
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7345.html	01.2019
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7315.html	12.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7298.html	11.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7280.html	10.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7262.html	09.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7251.html	08.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7228.html	07.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7212.html	06.2018
aktualizacja: http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7218.html	
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7201.html	05.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7185.html	04.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7162.html	03.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7150.html	02.2018
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7138.html	01.2018
Komunikat aktualniejszy: http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7171.html	12.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html	
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7110.html	11.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7104.html	10.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7086.html	09.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7075.html	08.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7062.html	07.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7047.html	06.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7040.html	05.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7026.html	04.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7011.html	03.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6998.html	02.2017
http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6988.html	01.2017

Data dostępu do stron internetowych: 15.07.2019 r.

4.4. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim; na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Tabela 43. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim: Obwieszczenie Ministra Zdrowia, wykaz leków refundowanych dostępnych w aptece

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności kodów EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL (okres 04.2018 - 03.2019)	Liczba zrefundowanych mg wg DGL	Liczba refundowanych mg wg DGL	Kwota refundacji wg Komunikatów DGL	Kwota refundacji wg DGL /mg	Średnia wazonowa kwota refundacji wg DGL /mg	Kwota pacjenta wg Obw. MZ /mg	Średnia wazonowa kwota pacjenta wg Obw. MZ /mg
Cydophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist po 10 szt.)	05909990240 814	88,08	88,08	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	0,00	2500	86,49 zł	6 948,0	17 370 000,0	86,49 zł	0,03 zł	0,03 zł	0,00	0,00 zł
Dexamethasone	Dexamethasone KRA, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	05909991353 735	9,2	7,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,84	10	4,37 zł	1 061,0	10 610,0	4,37 zł	0,44 zł		4,84	
Dexamethasone	Dexamethasone KRA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297 763	286,81	286,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	28,44	400	258,58 zł	9 977,0	3 990 800,0	258,58 zł	0,65 zł		28,44	
Dexamethasone	Dexamethasone KRA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297 480	63,37	60,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,61	80	54,82 zł	93 237,0	7 458 960,0	54,82 zł	0,69 zł	0,65 zł	8,61	0,22 zł
Dexamethasone	Dexamethasone KRA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297 879	553,19	553,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	56,89	800	497,56 zł	271,0	216 800,0	497,56 zł	0,62 zł		56,89	
Dexamethasone	Dexamethasone KRA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297 633	120,9	120,9	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,38	160	109,59 zł	21 501,0	3 440 160,0	109,59 zł	0,68 zł		11,38	

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności kodów EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Podmiot odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL (okres 04.2018 - 03.2019)	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych mg wg DGL	Kwota refundacji wg DGL / mg	Kwota refundacji wg DGL / mg	Średnia ważona kwota refundacji wg DGL / mg	Kwota pacjenta wg Obw. MZ / mg	Średnia ważona kwota pacjenta wg Obw. MZ / mg
wydania decyzji																	
Dexamethasonum	Pabli-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170517	22,08	15,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,17	20	11,96 zł	309 548,7	6 190 974,0	11,96 zł	0,60 zł	10,17		
Dexamethasonum	Pabli-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05909990170418	11,46	7,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,10	10	4,38 zł	23 101,0	231 010,0	4,38 zł	0,44 zł	7,10		
Melfalanum	Alleran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990283514	326,81	326,81	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	0,00	50	326,81 zł	2 786,0	139 300,0	326,81 zł	6,54 zł	0,00	0,00 zł	
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170616	8,32	1,18	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	7,14	20	0,13 zł	38 020,0	760 400,0	0,13 zł	0,01 zł	7,14		
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	20,34	11,84	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	8,50	200	8,95 zł	361 765,0	72 353 000,0	8,95 zł	0,04 zł	8,50		
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	27,95	23,68	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	4,27	400	20,00 zł	222 940,0	89 175 980,0	20,00 zł	0,05 zł	4,27		0,02 zł
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	29,6	29,6	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	0,00	500	24,62 zł	151 570,4	75 785 200,0	24,62 zł	0,05 zł	0,00		

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialny kodowi EAN	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL (okres 04.2018 - 03.2019)	Liczba zrefundowanych jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych mg wg DGL	Kwota refundacji wg DGL / mg	Kwota refundacji wg DGL / mg	Średnia ważona kwota refundacji wg DGL / mg	Średnia ważona kwota refundacji wg DGL / mg	Obw MZL / mg
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909900641185	12,09	5,92	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	6,17	100	2,93 zł	249 209,0	24 920 900,0	2,93 zł	0,03 zł	6,17		

Tabela 44. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim: Obwieszczenie Ministra Zdrowia, wykaz leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialny kodowi EAN	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL (okres 04.2018 - 03.2019)	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych mg (wg DGL)	Kwota refundacji wg DGL / mg	Kwota refundacji wg DGL / mg	Średnia ważona kwota refundacji wg DGL / mg
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	05909900086702	14990,81	14990,81	<1>B.54; <2>B.84.	bezpłatny	0	210	12 738,59 zł	2 969,9	623 671,0	12 738,59 zł	60,66 zł	
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	05909900086764	15812,08	15812,08	B.54.	bezpłatny	0	315	14 049,85 zł	2 367,0	745 590,0	14 049,85 zł	44,60 zł	38,07 zł
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	05909900086771	17393,00	17393,00	B.54.	bezpłatny	0	525	15 457,43 zł	5 941,7	3 119 373,0	15 457,43 zł	29,44 zł	
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	05909900086696	14297,70	14297,70	<1>B.54; <2>B.84.	bezpłatny	0	105	11 704,05 zł	1 033,2	108 482,0	11 704,05 zł	111,47 zł	

4.5. Opisy programów lekowych w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Tabela 45. Opis programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD10 C90.0)” (Załącznik B.54. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych)

ŚWIADCZENIOBIÓRCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Leczenie lenalidomidem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego. 1.1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków: 4) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia; 5) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib; 6) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib. 1.2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem pkt 1.4. niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 15, 10 lub 5 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. 1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo: 1) bezwzględna liczba neutrofili $<1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<75 \times 10^9/l$ lub $<30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie: 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;	1. Dawkowanie lenalidomidu i deksametazonu Lenalidomid w postaci kapsulek twardych a 5,10, 15 lub 25 mg, jest stosowany w skojarzeniu z deksametazonem Lenalidomid: Zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Deksametazon: Zalecana dawka: 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby. UWAGA: Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg. 2. Dawkowanie pomalidomidu i deksametazonu Pomalidomid w postaci kapsulek twardych a 1, 2, 3 lub 4 mg, jest stosowany w skojarzeniu z deksametazonem. Pomalidomid: Zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na	1. Badania przy kwalifikacji: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza) 9) pośredni test antyglobulinowy (test pośredni Coombs'a) - przy kwalifikacji do leczenia daratumumabem 10) stężenie potasu w surowicy krwi, EKG i ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca - przy kwalifikacji do leczenia karfilizumibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem. Badania winny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zająć w ciąży należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml. (przy leczeniu lenalidomidem lub pomalidomidem) 2. Monitorowanie leczenia Przed każdym cyklem leczenia: 1. morfologia krwi ze wzorem odsetkowym 2. w przypadku leczenia lenalidomidem lub pomalidomidem - test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zająć w ciąży, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego 3. w przypadku leczenia daratumumabem: badania

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia. 2. Leczenie pomalidomidem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy. 2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pomalidomidem Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być włączeni pacjenci leczeni pomalidomidem w ramach innego sposobu finansowania do czasu objęcia refundacją leku w programie lekowym, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji wskazane w punkcie 2.1. oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo, określonych w pkt 2.3. 2.2. Określenie czasu leczenia w programie. Leczenie pomalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem p. 2.4, niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 3, 2 lub 1 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. 2.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo: 1) bezwzględna liczba neutrofilii $<1 \times 10^9/l$ i/lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na pomalidomid lub którykolwiek substancję pomocniczą. 2.4. Kryteria zakończenia udziału w programie 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia. 3. Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu	dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Deksametazon: Zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia. UWAGA: Dawkowanie pomalidomidu i deksametazonu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków i/lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania pomalidomidu w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.	nia biochemiczne (AST, ALT, bilirubina całkowita, wapń, kreatynina i klirens kreatyniny); 4. w przypadku leczenia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem: raz w miesiącu należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi oraz EKG. Ocena skuteczności: W przypadku leczenia lenalidomidem lub pomalidomidem: po 6. cyklu leczenia należy wykonać: 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AsPAT, AIAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza). W przypadku leczenia daratumumabem: oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia, a po 6 cyklu leczenia wykonanie badań pozwalających na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoliconymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG). W przypadku leczenia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem: Po 4. cyklu leczenia należy wykonać: 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AsPAT, AIAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M;

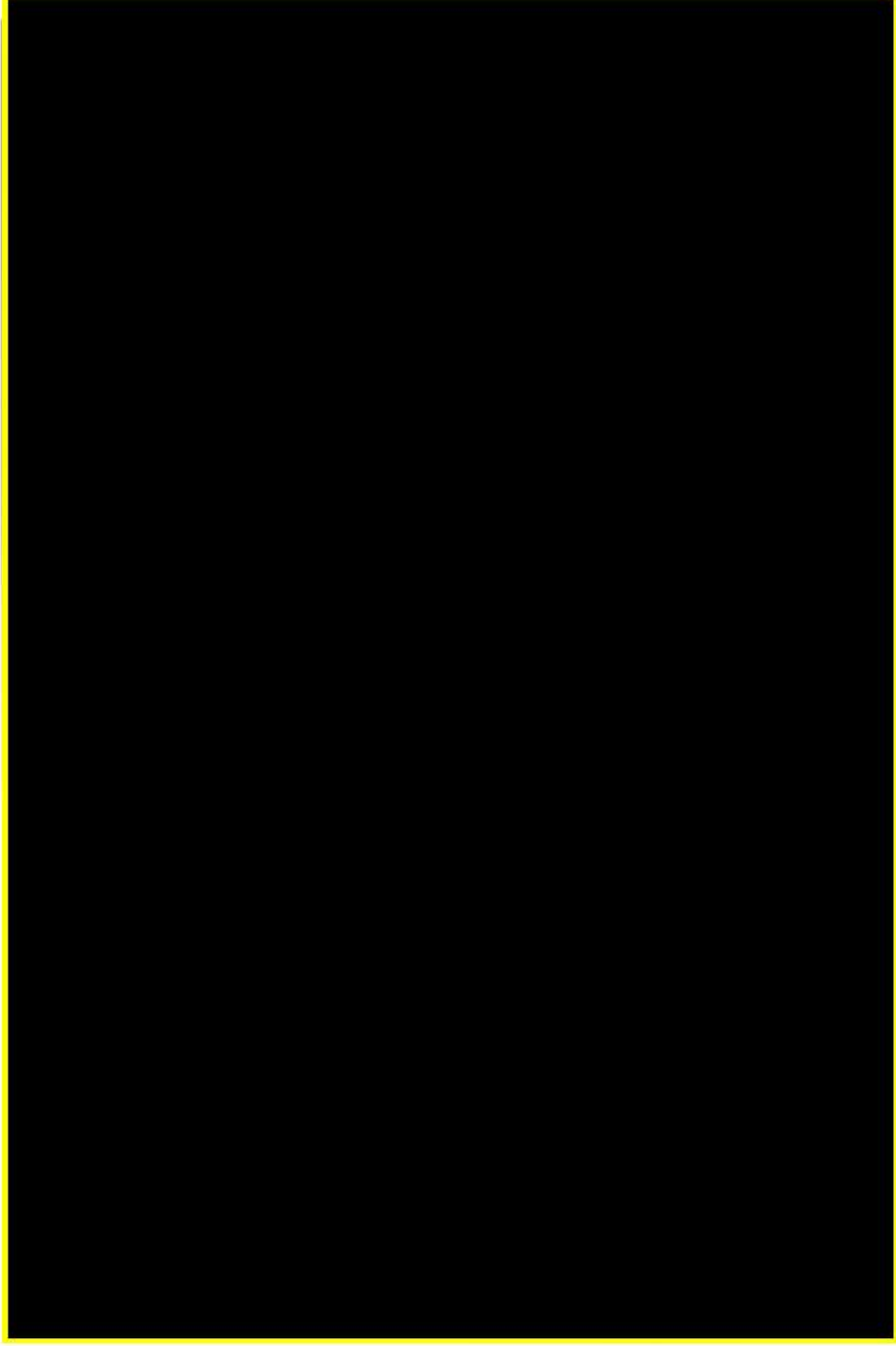
ŚWIADCZENIOWY		SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE		BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
chorych na szpiczaka plazmocytozy.		3. Dawkowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem		7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza)
3.1 Kryteria kwalifikacji		Do programu kwalifikowani są dorośli (≥18 lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:		3. Monitorowanie programu:
1. Pacjenci u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą borte- zomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuro- patycznego ≥ 2 stopnia;		Daratumumab w dawce 16 mg/kg masy ciała jest podawany we wle- wie dożylnym 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.		1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kon- trollerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
2. Pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.		Długość cyklu od 1 do 24 tyg. leczenia wynosi 3 tygodnie, a od 25 tyg. leczenia wynosi 4 tygodnie.		2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udo- stępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
3.2. Określenie czasu leczenia w programie		Zmiana dawkowania oraz szybkości infuzji daratumumabu powinny być prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Przed i po zakończeniu infuzji należy podać leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji okołoinfuzyjnych zgodnie z Charakterystyką Pro- duktu Leczniczego.		3) przekazywanie informacji sprawozdawczo- rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektro- nicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
Leczenie daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem kontynuuje się do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności zgodnie z zaleceniami Charakterystyk Produktów Leczniczych.		Bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylniej w dawce 1,3 mg/m ² powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni 1., 4., 8. i 11.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 21 dni (3-tygodnie) przez 8 cykli.		
3.3. Kryteria wykluczające udział w programie		Deksametazon jest podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli bortezomibu (80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu bortezomibu) lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat, BMI < 18,5; ze złe kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroi- dami.		
1. Nadwrażliwość na daratumumab lub którykolwiek substancję pomocniczą;				
2. Oporność na leczenie bortezomibem lub przeciwskazania do jego stosowa- nia zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego				
3.4. Kryteria zakończenia udziału w programie:		Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej daratumumabem z bortezomi- bem i deksametazonem zaleca się profilaktykę przeciwwirusową, zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.		
1. Progresja choroby w trakcie stosowania leczenia (po co najmniej 2 cy- klach leczenia);				
2. Brak co najmniej częściowej remisji po 6 cyklach leczenia;				
3. Powikłania okołoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia da- ratumumabem zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;				

ŚWIADCZENIOWOŚĆ	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4. Ciąża. 4. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego z wykorzystaniem skojarzonego leczenia karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem. 4.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmacytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki 1) stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid); 3) nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia; 4) pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych 4.2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie karfilzomibem kontynuuje się do czasu osiągnięcia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie, przez maksymalnie 8 cykli, lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki leku do 20 lub 15 mg/m² pc. zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem pkt 4.1) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 15, 10 lub 5 mg	4. Dawkowanie karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem Karfilzomib w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji stosowany jest w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem. Karfilzomib: Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dni 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Karfilzomib jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/ m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/ m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). UWAGA: Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m² powinni otrzymywać dawkę karfilzomibu obliczoną dla pc. wynoszącej 2,2 m² a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem karfilzomibu w cyklu 1. konieczne jest odpowiednio nawod-	

ŚWIADCZENIOWY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. 4.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo: 1) bezwzględna liczba neutrofilii $<0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $< 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revlimid); 2) ciąża i okres karmienia piersią; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 5) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 6) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA 7) zawał mięśnia sercowego przebieży w ciągu ostatnich 4 miesięcy. 8) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym 4.4. Kryteria zakończenia udziału w programie: 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak remisji częściowej po 4 cyklach leczenia.	nienie pacjenta, które należy kontynuować w następnych cyklach stosownie do potrzeb (zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie należy podawać karfilzomibu w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/ m2 pc. jest podawana przez 10 minut. Dawkowanie karfilzomibu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Lenalidomid w postaci kapsulek twardych a 5,10, 15 lub 25 mg, jest stosowany w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem. Lenalidomid: Zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. U chorych z niewydolnością nerek początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. UWAGA: Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.	Deksametazon w skojarzeniu z lenalidomidem i karfilzomibem:

ŚWIADCZENIOWY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
	Zalecana dawka: 40 mg doustnie lub dożylnie raz na dobę w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu trwającego 28 dni. Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby (u chorych powyżej 75 r.ż. dawkę należy zmniejszyć do 20 mg). Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.	

Tabela 46. Opis programu lekowego „IKSAZOMIB W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA MNOGIEGO (ICD10 C90.0)” (zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji produktu leczniczego Ninlaro®; wnioskowany program lekowy dla IXA-RD)



5. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-czerwca-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2019-r>, data dostępu 15.07.2019.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Ninlaro (iksazomib), dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161121136234/anx_136234_pl.pdf, data dostępu 01.08.2018 r.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid), dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf, data dostępu 01.08.2018 r.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151119133351/anx_133351_pl.pdf, data dostępu 01.08.2018 r.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Imnovid (pomalidomid), dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524138055/anx_138055_pl.pdf, data dostępu 01.08.2018 r.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Darzalex (daratumumab), dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160714135164/anx_135164_pl.pdf, data dostępu 01.08.2018 r.
10. Projekt programu lekowego dla terapii iksazomibem, „IKSAZOMIB W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA MNOGIEGO (ICD10 C90.0)”, udostępniony przez wnioskodawcę.
11. Program lekowy „LENALIDOMID W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA MNOGIEGO (ICD10 C90.0)”. Załącznik B.54 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.
12. Dmoszyńska A, Usnarska-Zubkiewicz L, Walewski J. et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2017. *Acta Haematol Pol.* (2017)
13. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> data dostępu 01.08.2018 r.
14. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos MV, Schoen P, Yong K. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol.* 2016 Oct;175(1):66-76.
15. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos MV, Raab MS, Schoen P, Cavo M. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol.* 2016 Oct;175(2):252-264.
16. (Dane autorów nieupublicznione) Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Maj 2013. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/AW/226_AW_1_OT_4351_16_Revlimid_szpiczak_mnogi_2013.10.04_BIA.pdf, data dostępu 01.08.2018 r.
17. MAHTA Sp. z o.o. Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytoowym) w II, III i IV linii leczenia. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.2. Warszawa, 25 kwietnia 2018 r.

- [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_4_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_\[karfilzomib\]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_4_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf), data dostępu 01.08.2018 r
18. Jurczyszyn A, Nahi H, Avivi I, Gozzetti A, Niesvizky R, Yadlapati S, Jayabalan DS, Robak P, Pika T, Andersen KT, Rasche L, Mądry K, Woszczyk D, Rażny M, Usnarska-Zubkiewicz L, Knopińska-Posłuszny W, Wojciechowska M, Guzicka-Kazimierczak R, Joks M, Grosicki S, Ciepluch H, Rymko M, Vesole DH, Castillo JJ. Characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma aged 21-40 years versus 41-60 years: a multi-institutional case-control study. *Br J Haematol*. 2016 Dec;175(5):884-891.
19. WAWRZYŃIAK E, URBĄŃSKA-RYŚ H. Prognostyczne i terapeutyczne znaczenie badań cytogenetycznych u chorych na szpiczaka mnogiego. *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40, Nr 1, str. 67–80.
20. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, Chng WJ, Moreau P, Attal M, Kyle RA, Caers J, Hillengass J, San Miguel J, van de Donk NW, Einsele H, Bladé J, Durie BG, Goldschmidt H, Mateos MV, Palumbo A, Orłowski R. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016 Jun 16;127(24):2955-62.
21. Fernandez-Nistal, Alonso & Zomas, Athanasios & Papakostas, Evangelos & Do, Thy & Russo, Marika & D'ambrosio, Rocco & Schneidewind, Gundula & Fernandez, Alonso. (2017). Real-world treatment patterns and patient characteristics in multiple myeloma across Europe. https://www.researchgate.net/publication/317956093_Real-world_treatment_patterns_and_patient_characteristics_in_multiple_myeloma_across_Europe, data dostępu 01.08.2018 r
22. Dytfeld D, Coriu D, Fink L, Hemetsberger M, Bjorklof K, Toka KS, Gatta F, Niepel D. Real-World Management And Outcomes Of Patients With Multiple Myeloma In Romania And Poland. October–November, 2017, 20, Issue 9, Pages A459–A460.
23. Refundacja nowego leku na szpiczaka potrzebna jak najszybciej. *Medycyna Praktyczna* 2017. <https://www.mp.pl/onkologia/aktualnosci/175872.refundacja-nowego-leku-na-szpiczaka-potrzebna-jak-najszybciej> data dostępu 01.08.2018 r
24. Dbać o jakość życia chorych na szpiczaka. *Gazeta Lekarska* 2018. <http://gazetalekarska.pl/?p=38982> [dostęp 06.04.2018]
25. Polscy pacjenci od kilku lat czekają na refundację nowoczesnej terapii w leczeniu szpiczaka. Negocjacje z resortem zdrowia są już na finiszu. *Newseria Biznes* 2017. <https://biznes.newseria.pl/news/polscy-pacjenci-od-kilku.p1864372016> data dostępu 01.08.2018 r
26. Giannopoulos K, Jędrzejczak WW, Jamrozik K, et al. Iksazomib u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym. *Acta Haematologica Polonica* 2017; 48:160-164.
27. [redacted]
28. [redacted]
29. Centrum HTA. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego. ANALIZA EKONOMICZNA. Kraków, styczeń 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/AW/146_AW_3_OT_4351_24_Farydak_szpiczak_2016.08.11.pdf, data dostępu 01.08.2018 r
30. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.24.2016. Data ukończenia: 11.08.2016 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/AWA/146_AWA_OT_4351_24_2016_Farydak_MM_2016.08.12.pdf, data dostępu 01.08.2018 r
31. Health Quest. Pomalidomid (Imvonid) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Analiza ekonomiczna. Warszawa. Grudzień 2016.

- http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AW/038_AW_OT_4351_8_Imnovid_AE_2017.05.17.pdf, data dostępu 01.08.2018 r
32. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.8.2017. Data ukończenia: 17.05.2017 r.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AWA/038_AWA%20_OT_4351_8_Imnovid_2017.05.17.pdf, data dostępu 01.08.2018 r
33. HTA Consulting. ANALIZA EKONOMICZNA UKIERUNKOWANA NA UZASADNIENIE CENY IDELALIZYB (ZYDELIG®) W TERAPII PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ Z OBECNOŚCIĄ DELECJI 17P I/LUB MUTACJI TP53 PO NIEPOWODZENIU PRZYNAJMNIEJ JEDNEJ LINII LECZENIA. Wersja 2.0. Kraków, luty 2017.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/AW/071_AW_3_OT.4351.22.2017_Zydelig_CLL_2017.08.03.pdf, data dostępu 01.08.2018 r
34. AOTMiT. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Zydelig (idelalizyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.22.2017 Data ukończenia: 4 sierpnia 2017 r.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/AWA/071_AWA_OT_4351_22_2017_Zydelig_CLL_2017.08.04.pdf, data dostępu 01.08.2018 r
35. MAHTA Sp. z o.o. Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytozym) w II, III i IV linii leczenia Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. Warszawa, 25 kwietnia 2018 r.
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_\[karfilzomib\]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf), data dostępu 01.08.2018 r
36. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.4.2018. Data ukończenia: 23 maja 2018 r.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf, data dostępu 01.08.2018 r
37. Instytut Arcana Sp. z o.o. Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% - analiza ekonomiczna. Kraków, styczeń 2018 r.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/AW/186_AW_4331_11_Opdivo_Yervoy_AE.pdf, data dostępu 01.08.2018 r
38. HTA Consulting sp. z o.o. Sp. K. ANALIZA EKONOMICZNA PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA. Kraków, sierpień 2017.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/124/AW/124_AW_3_OT_4351_40_Keytruda_NDRP_AE_2017.11.22.pdf, data dostępu 01.08.2018 r
39. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozanska-Solak A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. Journal of Health Policy Outcome Research(2):41–47.
40. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/app-igp/KatalogJGP.aspx>, data dostępu 01.08.2018 r
41. Szkultecka-Debek M, Drozd M, Jahnz-Rozyk K, Kiepuska N, Mazurek J, Janowska A, Paprzycki P, Adamczyk-Korbel M, Paluchowska B, Drozd K. An analysis of potential costs of adverse events based on Drug Programs in Poland. Pulmonology focus. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences, 2014, 27, 1, 32-36.
42. Szkultecka-Debek M, Drozd M, Kiepuska N, Janowska A, Paprzycki P, Paluchowska B. An adverse events potential costs analysis based on Drug Programs in Poland. Dermatology focus. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences, 2014, 27, 3, 183-186.
43. Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, Dubiel JS, Wizner B, Bolisęga D, Fedyk-Łukasik M, Grodzicki T. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POL-KARD. Kardiologia Pol. 2013;71(3):224-32.
44. Śliwczyński A. Koszty bezpośrednie terapii pacjentów z niewydolnością serca.
http://ingos.pl/public/userfiles/pdf/Ocena_kosztow_niewydolnosci_serca_w_Polsce_z_perspektywy_gospodarki_panstwa.pdf, data dostępu 01.08.2018 r

45. UCHWAŁA Nr 2/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
<http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html>, data dostępu
46. UCHWAŁA Nr 18/2017/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r.
<http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-182017iii,6424.html>, data dostępu 01.08.2018 r
47. UCHWAŁA Nr 2/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. Załącznik IV.3.2.
<http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html>, data dostępu 01.08.2018 r
48. UCHWAŁA Nr 23/2016/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r.
<http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-232016iii,6399.html>, data dostępu 01.08.2018 r
49. Załącznik nr 1k do zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne –programy lekowe.
50. Załącznik nr 1l do zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych.
51. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. r. Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń z zakresu programów lekowych.
52. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2019 r. Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne –chemioterapia.
53. Załącznik nr 4 do zarządzenia Nr 54/2017 Prezesa NFZ . Tekst ujednolicony. Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne –chemioterapia.
54. Załącznik nr 7 do zarządzenia Nr 64/2018 Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2019 r. Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych.
55. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ z dnia 29 czerwca 2018 r. Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych.
56. Załącznik nr 1c do zarządzenia Nr 66/2018/DSOZ. Katalog produktów do sumowania.
57. Załącznik nr 1t do zarządzenia Nr 56/2018 Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia.
58. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 64/2018 Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.
59. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 16/2018 Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2018 r. Katalog zakresów świadczeń.
60. Załącznik nr 4a do zarządzenia Nr 119/2017 Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. Skala TISS-28.
61. Załącznik nr 1ts do zarządzenia Nr 119/2017 Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. Katalog produktów do rozliczania świadczeń udzielanych w OAiT.
62. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej.
63. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/>, dostęp dnia 15.07.2019.
64. Statystyki NFZ za 2016 rok. Grupa JGP S02 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni, <https://prog.nfz.gov.pl/app-igp/Grupa.aspx?id=h1O4DDYEO6E%3d>, dostęp dnia 15.07.2019.
65. Statystyki NFZ za 2016 rok. Grupa JGP S03 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia, <https://prog.nfz.gov.pl/app-igp/Grupa.aspx?id=idwSxGJG8T4%3d>, dostęp dnia 15.07.2019.
66. Statystyki NFZ za 2016 rok. Grupa JGP S04 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni, <https://prog.nfz.gov.pl/app-igp/Grupa.aspx?id=U0e4C4FI4w%3d>, dostęp dnia 15.07.2019.
67. Medycyna Praktyczna. Baza leków. <https://bazalekow.mp.pl/>, data dostępu 05-14-2018.
68. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <http://leki.urpl.gov.pl/>, data dostępu 05-14-2018.

69. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2012 r. Warszawa, 2013.01.15
http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/chu_inflacja_cpi_01-12_2012.zip dostęp 2013-08-27
70. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - styczeń-grudzień 2013 r. Warszawa.
https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/20/4/chu_inflacja_cpi_01-12_2013.zip, data dostępu 01.08.2018 r
71. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2014 r.
<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2014-r-2.33.html>, data dostępu 01.08.2018 r
72. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Warszawa.
<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku.2.49.html>, data dostępu 01.08.2018 r
73. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku.
https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/62/1/wskazniki_cen_towarow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2016_roku.pdf, data dostępu 01.08.2018 r
74. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku.
https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/74/1/wskazniki_cen_towarow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2017.pdf, data dostępu 01.08.2018 r
75. Woods B, E Sideris, S Palmer, N Latimer, M Soares. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 19: PARTITIONED SURVIVAL ANALYSIS FOR DECISION MODELLING IN HEALTH CARE: A CRITICAL REVIEW. June 2017.
<http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/06/Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf>, data dostępu 01.08.2018 r.
76. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. Dostęp online: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX50, data dostępu 01.08.2018 r.
77. AOTMiT <http://bipold.aotm.gov.pl/>, data dostępu 30.07.2018
78. Centrum HTA. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego. ANALIZA EKONOMICZNA. Kraków, styczeń 2016.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/AW/146 AW 3 OT 4351 24 Farydak szpiczak 2016.08.11.pdf, data dostępu 30.07.2018.
79. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.24.2016. Data ukończenia: 11.08.2016 r.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/AWA/146 AWA OT 4351 24 2016 Farydak MM 2016.08.12.pdf, data dostępu 30.07.2018
80. Health Quest. Pomalidomid (Imvonid) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Analiza ekonomiczna. Warszawa. Grudzień 2016.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AW/038 AW OT 4351 8 Imnovid AE 2017.05.17.pdf, data dostępu 30.07.2018
81. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.8.2017. Data ukończenia: 17.05.2017 r.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AWA/038 AWA%20 OT 4351 8 Imnovid 2017.05.17.pdf, data dostępu 30.07.2018.
82. HTA Consulting. ANALIZA EKONOMICZNA UKIERUNKOWANA NA UZASADNIENIE CENY IDELALIZYB (ZYDELIG®) W TERAPII PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ Z OBECNOŚCIĄ DELECCJI 17P I/LUB MUTACJI TP53 PO NIEPOWODZENIU PRZYNAJMNIEJ JEDNEJ LINII LECZENIA. Wersja 2.0. Kraków, luty 2017.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/AW/071 AW 3 OT.4351.22.2017 Zydelig CLL 2017.08.03.pdf, data dostępu 30.07.2018.
83. AOTMiT. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Zydelig (idelalizyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.22.2017 Data ukończenia: 4 sierpnia 2017 r.

- http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/AWA/071_AWA_OT_4351_22_2017_Zydelig_CLL_2017.08.04.pdf, data dostępu 30.07.2018.
84. MAHTA Sp. Z o.o. Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. Warszawa, 25 kwietnia 2018 r.
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_\[karfilzomib\]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf), data dostępu 30.07.2018.
85. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.4.2018. Data ukończenia: 23 maja 2018 r.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf, data dostępu 30.07.2018.
86. Instytut Arcana Sp. z o.o. Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% - analiza ekonomiczna. Kraków, styczeń 2018 r.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/AW/186_AW_4331_11_Opdivo_Yervoy_AE.pdf, data dostępu 30.07.2018.
87. HTA Consulting sp. z o. o. Sp. K. ANALIZA EKONOMICZNA PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA. Kraków, sierpień 2017.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/124/AW/124_AW_3_OT_4351_40_Keytruda_NDRP_AE_2017.11.22.pdf, data dostępu 30.07.2018.
88. Félix J, Aragão F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, Rodrigues R, Rijo JF. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer. 2013 Mar 16;13:122.

6. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ninlaro®	9
Tabela 2. Oszacowanie liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.	15
Tabela 3. Oszacowanie liczebności nowych pacjentów leczonych RD w latach 2016-2017.	16
Tabela 4. Dane z badania TOURMALINE-MM1	18
Tabela 5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanego programu lekowego leczenia iksazomibem.	19
Tabela 6. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanego programu lekowego leczenia iksazomibem: wariant minimalny oszacowania.	20
Tabela 7. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanego programu lekowego leczenia iksazomibem: wariant maksymalny oszacowania.	20
Tabela 8. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanego programu lekowego leczenia iksazomibem: wariant dodatkowy zakładający wzrost liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności wg kodu ICD10: C90 (4,32% rocznie).	22
Tabela 9. Udziały w liczbie nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem Ixa-RD albo RD w scenariuszu istniejącym oraz scenariuszu nowym	23
Tabela 10. Oszacowanie aktualnych wydatków z budżetu płatnika na leczenie w ramach programu lekowego dla lenalidomidu.	27
Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym oszacowania liczebności populacji docelowej; koszty całkowite scenariuszy istniejącego i nowego oraz koszty inkrementalne	27
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu podstawowego oszacowania liczebności populacji docelowej z rozróżnieniem na kategorie kosztów	29
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym oszacowania liczebności populacji docelowej; wyniki zdrowotne w całej populacji docelowej	29
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej; koszty całkowite scenariuszy istniejącego i nowego oraz koszty inkrementalne	31
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej z rozróżnieniem na kategorie kosztów	32
Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej; wyniki zdrowotne w całej populacji docelowej	33
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej; koszty całkowite scenariuszy istniejącego i nowego oraz koszty inkrementalne	34
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej z rozróżnieniem na kategorie kosztów	35
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej; wyniki zdrowotne w całej populacji docelowej	36
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu wzrostu liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności wg kodu ICD10: C90 (4,32% rocznie)	37
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu wzrostu liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności wg kodu ICD10: C90 (4,32% rocznie) z rozróżnieniem na kategorie kosztów.	38
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu wzrostu liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności wg kodu ICD10: C90 (4,32% rocznie); wyniki zdrowotne w całej populacji docelowej	39
Tabela 23. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych	45

Tabela 24. Wyniki modelowania kosztów w leczeniu jednego pacjenta z zastosowaniem Ixa-RD (wyniki z analizy ekonomicznej); wariant z RSS [PLN]	49
Tabela 25. Wyniki modelowania kosztów w leczeniu jednego pacjenta z zastosowaniem Ixa-RD (wyniki z analizy ekonomicznej); wariant bez RSS [PLN]	50
Tabela 26. Wyniki modelowania kosztów w leczeniu jednego pacjenta z zastosowaniem RD (wyniki z analizy ekonomicznej) [PLN].....	51
Tabela 27. Koszt jednostkowe leków aktualnie refundowanych i stosowanych w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego .	52
Tabela 28. Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych oraz chemioterapii.....	53
Tabela 29. Koszty jednostkowe schematów leczenia, perspektywa NFZ.	55
[REDAKOWANA STRONA]	
Tabela 31. Koszt jednostkowe diagnostyki i monitorowania związane ze stosowaniem leczenia w ramach programów lekowych oraz chemioterapii	60
Tabela 32. Częstotliwość hospitalizacji związanych z chorobą; w oparciu o dane z badania TOURMALINE-MM1.	61
Tabela 33. Koszt jednostkowy leczenia pacjenta przebywającego na OAiT	62
Tabela 34. Koszty jednostkowe grup JGP w ramach lecznictwa szpitalnego.....	62
Tabela 35. Koszty jednostkowe świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym.....	63
Tabela 36. Częstotliwość hospitalizacji związanych z chorobą; w oparciu o dane z badania TOURMALINE-MM1	63
Tabela 37. Koszt jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu 3. lub 4.....	65
Tabela 38. Tygodniowe koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania poszczególnych schematów leczenia .	67
Tabela 39. Koszty jednostkowe schematów leczenia stosowanych po progresji choroby, perspektywa NFZ.	69
Tabela 40. Koszt jednostkowy monitorowania pacjenta, u którego wystąpiła progresji i nie zastosowano kolejnej linii leczenia aktywnego	71
Tabela 41. Całkowity koszt opieki związanej bezpośrednio z końcem życia chorego.....	72
Tabela 42. Adresy stron internetowych zawierające dane NFZ o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań produktów leczniczych.....	73
Tabela 43. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim: Obwieszczenie Ministra Zdrowia, wykaz leków refundowanych dostępnych w aptece.....	75
Tabela 44. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim: Obwieszczenie Ministra Zdrowia, wykaz leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego	77
Tabela 45. Opis programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD10 C90.0)” (Załącznik B.54. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych)	78
Tabela 46. Opis programu lekowego „IKSAZOMIB W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA MNOGIEGO (ICD10 C90.0))” (zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji produktu leczniczego Ninlaro®; wnioskowany program lekowy dla IXA-RD)	84