



Daratumumab (Darzalex[®]) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2017

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	9
2 Metodyka	11
2.1 Źródła danych	11
2.2 Populacja	13
2.3 Perspektywa analizy	14
2.4 Horyzont czasowy analizy	15
2.5 Scenariusze	15
2.5.1 [REDACTED]	16
2.5.2 [REDACTED]	19
2.6 Analizowane koszty	22
2.6.1 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla daratumumabu	24
2.6.2 Koszty leków.....	25
2.6.3 Koszty monitorowania.....	27
2.6.4 Koszty BSC	30
2.6.5 Koszty kolejnych linii leczenia	31
2.6.6 Koszty opieki końca życia.....	34
2.6.7 Koszty leczenia działań niepożądanych.....	34
2.7 Podsumowanie założeń i parametrów	36
2.8 Analiza wrażliwości	39
2.9 Walidacja modelu	39
3 Wyniki	40
3.1 [REDACTED]	40
3.1.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ.....	40
3.1.2 Wariant podstawowy	40
3.1.3 Wariant minimalny	44
3.1.4 Wariant maksymalny	48
3.1.5 Analiza wrażliwości.....	52
3.2 [REDACTED]	53
3.2.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ.....	53
3.2.2 Wariant podstawowy	53
3.2.3 Wariant minimalny	57
3.2.4 Wariant maksymalny	60
3.2.5 Analiza wrażliwości.....	64

3.3	65
3.3.1	Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ.....	65
3.3.2	Wariant podstawowy.....	66
3.3.3	Wariant minimalny.....	69
3.3.4	Wariant maksymalny.....	73
3.3.5	Analiza wrażliwości.....	77
4	Analiza racjonalizacyjna.....	79
5	Ograniczenia i dyskusja.....	80
6	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	83
7	Podsumowanie i wnioski.....	85
8	Aneks.....	89
8.1	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	89
Spis rysunków.....		92
Spis tabel.....		93
Bibliografia.....		96

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
AWA	Analiza weryfikacyjna
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BOR	bortezomib
BSA	powierzchnia ciała pacjentów (ang. <i>body surface area</i>)
BSC	najlepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DARA	Daratumumab
DVd	schemat leczenia daratumumab + bortezomib (Velcade®) + deksametazon
DEX	deksametazon (ang. <i>dexamethasone</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IV	dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworowy
n.d.	nie dotyczy
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MR	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PCM	szpiczak plazmocytoowy (ang. <i>plasma cell myeloma</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLN	polski złoty
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PO	doustnie (łac. <i>per os</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDI	średnia względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensities</i>)
■	■
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SCT	przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>stem cell transplant</i>)
Vd	Schemat leczenia bortezomib (Velcade®) + deksametazon

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją daratumumabu (Darzalex®, DARA) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem (BOR) i deksametazonem (ang. *dexamethasone*, DEX) w porównaniu z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym (ang. *plasma cell myeloma*, PCM; ICD-10 C 90.0) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Metody

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Ze względu na bezpłatne wydawanie leków w chorobach onkologicznych i spodziewany niewielki wpływ innych kosztów na wyniki, analizę z perspektywy wspólnej przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

W analizie uwzględniono dwie subpopulacje chorych zgodnie z opisem programu lekowego. Do programu kwalifikowani są dorośli (≥18 lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, [REDACTED]

- [REDACTED]

- [REDACTED]

W analizie przedstawiono również [REDACTED]

Zastosowane podejście umożliwia szczegółowe śledzenie wyników kosztowych [REDACTED] i jest optymalne z punktu widzenia płatnika.

Wyniki przedstawiono w postaci całkowitych wydatków związanych z obecnym stosowaniem w analizowanych [REDACTED] schematu leczenia opartego na Vd (bortezomib, deksametazon) – scenariusz istniejący. W scenariuszu nowym przedstawiono oczekiwane wydatki związane z wprowadzeniem finansowania schematu DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon). W analizie przyjęto założenie, że aktualny rynek leków stosowanych w analizowanych [REDACTED] chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym jest w 100% pokrywany przez schemat leczenia Vd. Mając na uwadze ograniczony czas leczenia schematem Vd (zgodnie z wytycznymi i charakterystyką produktu leczniczego) oraz obecność leków generycznych dla bortezomibu, które minimalizują koszt terapii, założenie braku możliwego przejmowania przez daratumumabem innych (droższych) schematów niż Vd jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia wydatków płatnika publicznego, skutkującym zaniżeniem kosztów inkrementalnych związanych z finansowaniem daratumumabu we wnioskowanych subpopulacjach.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego, gdzie analizowano całą ścieżkę terapeutyczną chorego uwzględniając wszystkie kluczowe parametry, które również determinują koszty. Takie podejście analityczne daje obraz kosztów najbardziej zbliżony do rzeczywistych obciążeń budżetowych w obu wybranych subpopulacjach i jest optymalne z punktu widzenia płatnika. W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania leków, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, opieki końca życia, ale też koszty związane z dalszym leczeniem, w

tym koszty leków i monitorowania choroby (u chorych leczonych aktywnie) oraz najlepszego leczenia objawowego (ang. *best supportive care*, BSC; u chorych leczonych paliatywnie).

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

Oszacowanie docelowej populacji chorych przeprowadzono na podstawie danych NFZ i danych dotyczących zachorowalności i umieralności rejestrowanych w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) [REDACTED]

Strukturę rynku leków w dalszych liniach leczenia oraz zużycie zasobów przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie [REDACTED] doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy oraz na danych pochodzących z opublikowanych analiz weryfikacyjnych Agencji dla leków zarejestrowanych w szpiczaku plazmocytozy. Przypisanie kosztów tą metodą daje obraz rzeczywistego zużycia zasobów medycznych i uwiarygodnia przyjęte wartości.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu CASTOR wynosiła 64 lata), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. Ponadto, zgodnie z danymi literaturowymi zachorowania na szpiczaka występują rzadko u osób poniżej 60 r.ż. – 5% (<2% przed 40. r.ż.; Szczeklik 2016), a mediana wieku chorych wynosi 72 lata (PGSz 2017, ESMO 2017).

Poniżej zestawiono wyniki analizy [REDACTED]

Wyniki

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Wnioski

Finansowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, w ramach programu lekowego w leczeniu chorych ze szpiczakiem plazmocytozy, jest związane z [REDACTED]

Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównania się z bendamustyną nie było możliwe uzyskanie wyników z modelu ekonomicznego dla tego dodatkowego komparatora w populacji chorych [REDACTED] i wykorzystanie ich w Analizie wpływu na budżet. Należy jednak oczekiwać, że wskazywany przez Prezesa URPL niekorzystny profil bezpieczeństwa bendamustyny będzie czynnikiem limitującym stosowanie tej substancji czynnej w praktyce klinicznej. Istotnym ograniczeniem dla uwzględnienia bendamustyny jako komparatora był również brak zarejestrowanych wskazań dla nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy (tj. w drugiej i kolejnych liniach leczenia PCM) w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a także brak randomizowanych badań klinicznych w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy w porównaniu z innym aktywnym leczeniem, brak uwzględnienia przez NICE w procesie oceny terapii DARA+BOR+DEX oraz wykazanie przez NICE [REDACTED] w leczeniu pacjentów z opornym lub nawracającym szpiczakiem mnogim. Brak porównania z bendamustyną nie stanowi więc istotnego ograniczenia analizy.

[REDACTED] zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej, wyższej skuteczności i lepszej tolerancji w porównaniu do aktualnego standardu leczenia, zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2017 r. wymienianej jako skuteczną w leczeniu postaci nawrotowych lub opornych na leczenie szpiczaka plazmocytozy (PGSz 2017). Tym samym utworzenie nowego programu lekowego dla daratumumabu będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją daratumumabu (Darzalex®, DARA) stosowanym w skojarzeniu z bortezomibem (BOR) i deksametazonem (ang. *dexamethasone*, DEX) w porównaniu z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytozowym (ang. *plasma cell myeloma*, PCM; ICD-10 C 90.0) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównania się z bendamustyną nie jest możliwe wykazanie wpływu na budżet względem tego dodatkowego komparatora w populacji chorych [REDACTED]. Należy jednak oczekiwać, że wskazywany przez Prezesa URPL niekorzystny profil bezpieczeństwa bendamustyny będzie czynnikiem zmniejszającym znacznie tej substancji czynnej w praktyce klinicznej (URPL 2017). Poniżej przedstawiono w punktach podsumowanie ograniczeń bendamustyny jako komparatora dla terapii daratumumabem:

- alerty bezpieczeństwa wskazujące na zwiększoną śmiertelność (URPL),
- brak zarejestrowanych wskazań dla nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego (tj. w drugiej i kolejnych liniach leczenia PCM) w Charakterystyce Produktu Leczniczego (BEN ChPL),
- brak badań RCT w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozowym w porównaniu z innym aktywnym leczeniem (niepotwierdzona skuteczność; badania RCT w PCM dla bendamustyny albo dotyczą 1 linii leczenia, albo porównania różnych dawek bendamustyny, patrz Analiza kliniczna),
- brak uwzględnienia przez NICE w procesie oceny terapii DARA+BOR+DEX (ID933),
- porównanie pośrednie przeprowadzone przez NICE wykazało [REDACTED] [REDACTED] w leczeniu pacjentów z opornym lub nawracającym szpiczakiem mnogim (można przyjąć, że leczenie skojarzone DARA z BOR i DEX jest co najmniej równie skuteczne jak DARA w monoterapii) (NICE ID933, patrz Analiza problemu decyzyjnego).

Brak porównania z bendamustyną nie stanowi istotnego ograniczenia analizy i wnioskowania o kosztowej efektywności daratumumabu.

Do programu kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozowego, [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

W analizie przedstawiono również wyniki [REDAKTOWANE] pacjentów.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza Problemu Decyzyjnego).

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

Tab. 1. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	[REDAKTOWANE]
interwencja (I)	daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
komparator (C)	bortezomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem
perspektywa	podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)*
horyzont czasowy	2 lata
scenariusz istniejący	brak finansowania ze środków publicznych daratumumabu w docelowej populacji chorych – stosowanie schematu Vd
scenariusz nowy	finansowanie daratumumabu w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych – stosowanie schematu DVd
wyniki (O)	dotatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją daratumumabu wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych aspekty etyczne i społeczne

*W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowo analizę z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej. W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

2.1 Źródła danych

W niniejszej analizie do oszacowaniach liczebności populacji wykorzystano dane NFZ (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna, AOTMiT 2017), daneKRN, [REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] Katedry i Kliniki Hematologii
Onkologii i Chorob Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Strukturę rynku leków w dalszych liniach leczenia oraz zużycie zasobów przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie odpowiednio pięciu ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy oraz na danych pochodzących z opublikowanych analiz weryfikacyjnych (Panabinostat Analiza weryfikacyjna oraz Pomalidomid Analiza weryfikacyjna).

Przypisanie kosztów tą metodą daje obraz rzeczywistego zużycia zasobów medycznych i uwiarygodnia przyjęte wartości.

W badaniu ankietowym udział wzięli następujący eksperci:

[Redacted]

[Redacted]

[REDAKCE]

Szczegółowe opisy danych epidemiologicznych oraz kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w plikach Excel, które dołączono do raportu.

Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym oszacowanie populacji i zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej oraz skutkuje wynikami analizy wpływu na budżet które w realistyczny sposób przedstawiają konsekwencje finansowane pozytywnej decyzji refundacyjnej.

2.2 Populacja

Oszacowanie docelowej populacji chorych przeprowadzono na podstawie danych NFZ z Analizy weryfikacyjnej dla pomalidomidu (z uwzględnieniem danych NFZ z opinii AOTMiT dotyczącej stosowania daratumumabu w monoterapii w leczeniu szpiczaka mnogiego, AOTMiT 2017) oraz danych dotyczących zachorowalności i umieralności (ICD-10: C90) w kolejnych latach rejestrowany w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN).

[REDAKCE]

dostępnych innych wiarygodnych źródeł danych, przeprowadzone szerokie badanie opinii stanowi aktualnie najlepsze możliwe źródło danych o strukturze rynku i rzeczywistych potrzebach chorych.

Dokładny sposób oszacowania populacji przedstawiono w osobnym dokumencie – Analiza problemu decyzyjnego, rozdz. 2.2. Podsumowanie oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

³ Liczebność pacjentów w badaniu po dacie odcięcia 01.09.2015 r. odpowiadającej zmianie finansowania bortezomibu z programu lekowego do katalogu chemioterapii.

Tab. 2. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji	Odnosińk
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	██████████	Analiza problemu decyzyjnego
Populacja docelowa:		
██████████	██████████	Analiza problemu decyzyjnego
	██████████	
	██████████	
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	██████████	Analiza problemu decyzyjnego
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją:		
██████████	██████████	Analiza problemu decyzyjnego
	██████████	
	██████████	
	██████████	Analiza problemu decyzyjnego
	██████████	
	██████████	
Populacja łączna:		
wariant podstawowy	██████████	Analiza problemu decyzyjnego
wariant minimalny	██████████	
wariant maksymalny	██████████	

2.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku „Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku

współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo w przypadku współpłacenia zalecane jest przedstawienie kosztów ponoszonych przez pacjenta, ich wartości średnich, a w uzasadnionych przypadkach także zakresu. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego” (AOTMiT 2016).

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Ze względu na finansowanie leku w ramach programu lekowego i niewielki wpływ kosztów ponoszonych przez chorych na koszty całkowite, wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta przedstawiono w analizie wrażliwości.

2.4 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT „Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych” (AOTMiT 2016).

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

Mając na uwadze 2-letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe (rejestrację nowych molekuł, możliwą refundację nowych molekuł oraz utraty patentów), ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obarczona dużą niepewnością, stąd w analizie przyjęto horyzont 2-letni.

2.5 Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki finansowe dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (w ramach analizy podstawowej) oraz NFZ i pacjenta łącznie (w ramach analizy wrażliwości) dla dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, będącego naturalnym punktem odniesienia do liczenia zmian obciążenia budżetu, zakładającego brak finansowania daratumumabu w analizowanych subpopulacjach chorych;
- scenariusza nowego, zakładającego finansowanie daratumumabu w analizowanych subpopulacjach chorych.

Przyjęto założenie stopniowego rozpoczynania leczenia przez chorych w ciągu roku.

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków (rozdz. 3) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków (rozdz. 3) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

2.5.1

Zgodnie z wynikami badania ankietowego (patrz Analiza ekonomiczna, rozdz. 10.1), wśród pacjentów, u których zastosowano

patrz tabele i wykres poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W analizie wpływu na budżet w **scenariuszu istniejącym** założono, że [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] w przypadku braku refundacji daratumumabu chorzy będą otrzymywać schemat Vd. Schemat ten stanowi komparator w niniejszej analizie (szczegółowy opis wyboru komparatora - patrz Analiza problemu decyzyjnego) [REDAKTOWANE].

Zidentyfikowane dowody z badania RCT, które bezpośrednio porównuje stosowanie schematu DVd z tym komparatorem – badanie MMY3004 (CASTOR; DARA ChPL) – pozwalają na wprowadzenie rzeczywistych wyników dla porównania DVd vs Vd z modelu efektywności kosztowej (patrz Analiza ekonomiczna).

W analizie przyjęto założenie, że aktualny rynek leków stosowanych w analizowanych leczeniu szpiczaka plazmocytoowego jest w 100% pokrywany przez schemat leczenia Vd. Mając na uwadze ograniczony czas leczenia schematem Vd (zgodnie z wytycznymi i charakterystyką produktu leczniczego) oraz obecność leków generycznych dla bortezomibu, które minimalizują koszt terapii, założenie braku możliwego przejmowania przez daratumumabem innych (droższych) schematów niż Vd jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia wydatków płatnika publicznego.

W **scenariuszu nowym** wszyscy pacjenci oszacowani w Analizie problemu decyzyjnego w rozdz. 2.2.4 (chorzy, którzy stosowaliby daratumumab przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją) będą otrzymywać schemat DVd.

Liczebność pacjentów w analizie podstawowej, scenariuszu minimalnym i scenariuszu maksymalnym oszacowaną w rozdz. 2.2 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 4. Liczebność populacji w analizie podstawowej i analizie scenariuszy stosujących schemat DVd i Vd – ██████████

Scenariusz	Analiza podstawowa		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Łączna liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w scenariuszu istniejącym						
Vd	█	█	█	█	█	█
Łączna liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w scenariuszu nowym						
DVd	█	█	█	█	█	█

2.5.2 ██████████

Zgodnie z wynikami badania ankietowego, u pacjentów, u których zastosowano ██████████
██████████
██████████ - patrz tabela i wykres poniżej.

██████████	██████████	██████████
██████████		
█	█	█
██████████	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
██████████	█	█
█	█	█
██████████	█	█
██████████		
█	█	█
█	█	█
██████████	█	█
█	█	█
██████████	█	█
██████████		
██████████	█	█
█	█	█
█	█	█



Najczęściej stosowanymi schematami należą:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Wybór komparatora podyktowany został wiarygodnością dostępnych dowodów na temat skuteczności klinicznej jedynie dla schematu Vd (patrz Analiza kliniczna). Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównania się z bendamustyną nie jest możliwe wykazanie wpływu na budżet względem tego dodatkowego komparatora w populacji chorych [REDACTED]. Należy jednak oczekiwać, że wskazywany przez Prezesa URPL niekorzystny profil bezpieczeństwa bendamustyny będzie czynnikiem zmniejszającym znacznie tej substancji czynnej w praktyce klinicznej (URPL 2017). Poniżej przedstawiono w punktach podsumowanie ograniczeń bendamustyny jako komparatora dla terapii daratumumabem:

- alerty bezpieczeństwa wskazujące na zwiększoną śmiertelność (URPL),
- brak zarejestrowanych wskazań dla nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy (tj. w drugiej i kolejnych liniach leczenia PCM) w Charakterystyce Produktu Leczniczego (BEN ChPL),
- brak badań RCT w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy w porównaniu z innym aktywnym leczeniem (niepotwierdzona skuteczność; badania RCT w PCM dla bendamustyny albo dotyczą 1 linii leczenia, albo porównania różnych dawek bendamustyny, patrz Analiza kliniczna),
- brak uwzględnienia przez NICE w procesie oceny terapii DARA+BOR+DEX (ID933),

- porównanie pośrednie przeprowadzone przez NICE wykazało [redacted] w leczeniu pacjentów z opornym lub nawracającym szpiczakiem mnogim (można przyjąć, że leczenie skojarzone DARA z BOR i DEX jest co najmniej równie skuteczne jak DARA w monoterapii) – patrz tabela poniżej.

Tab. 6. Daratumumab vs bendamustyna (NICE ID933, dane wewnętrzne Wnioskodawcy).

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W analizie wpływu na budżet w **scenariuszu istniejącym** założono, że w [redacted] w przypadku braku refundacji daratumumabu chorzy będą otrzymywać schemat Vd. Schemat ten stanowi komparator w niniejszej analizie (szczegółowy opis wyboru komparatora - patrz Analiza problemu decyzyjnego) i był wskazany przez wszystkich 5 ekspertów w ramach badania ankietowego w omawianej populacji.

Zidentyfikowane dowody z badania RCT, które bezpośrednio porównuje stosowanie schematu DVd z tym komparatorem – badanie MMY3004 (CASTOR; DARA ChPL) – pozwalają na wprowadzenie rzeczywistych wyników dla porównania DVd vs Vd z modelu efektywności kosztowej (patrz Analiza ekonomiczna).

W analizie przyjęto założenie, że aktualny rynek leków stosowanych w analizowanych schematach leczenia szpiczaka plazmocytozy jest w 100% pokrywany przez schemat leczenia Vd. Mając na uwadze ograniczony czas leczenia schematem Vd (zgodnie z wytycznymi i charakterystyką produktu leczniczego) oraz obecność leków generycznych dla bortezomibu, które minimalizują koszt terapii, założenie braku możliwego przejmowania przez daratumumabem innych (droższych) schematów niż Vd jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia wydatków płatnika publicznego.

W **scenariuszu nowym** wszyscy pacjenci oszacowani w Analizie problemu decyzyjnego w rozdz. 2.2.4 (chorzy, którzy stosowaliby daratumumab przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją) będą otrzymywać schemat DVd.

Liczebność pacjentów w analizie podstawowej, scenariuszu minimalnym i scenariuszu maksymalnym oszacowaną w rozdz. 2.2 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 7. Liczebność populacji w analizie podstawowej i analizie scenariuszy stosujących schemat DVd i Vd –

Scenariusz	Analiza podstawowa		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Łączna liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w scenariuszu istniejącym						
Vd	■	■	■	■	■	■
Łączna liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w scenariuszu nowym						
DVd	■	■	■	■	■	■

2.6 Analizowane koszty

W celu precyzyjnego oszacowania przeciętnego czasu leczenia w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej, gdzie czas leczenia oszacowano na podstawie krzywych PFS i danych liczbowych pochodzących z badania klinicznego CASTOR (CASTOR; DARA ChPL) (tj. porównania bezpośredniego schematu DVd z Vd - patrz Analiza kliniczna).

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

W analizie wpływu na budżet wykorzystano wyniki kosztowe dla I i II roku modelu efektywności kosztowej oszacowane w ramach modelu pola pod krzywą (ang. „*partitioned survival model*”) (patrz Analiza ekonomiczna).

Dane z modelu efektywności kosztowej generowane są w pliku xls (model ekonomiczny) wartości w zakładce „Dane do modelu” po naciśnięciu przycisku „Generuj dane do BIA”. Aby wkleić odpowiednie wartości do Arkusza kalkulacyjnego Analizy wpływu na budżet i przeprowadzić obliczenia, w pliku xls w zakładce „Dane z modelu” należy nacisnąć przycisk „Wklej dane z modelu”, a następnie przycisk „Oblicz BIA”.

Z modelu ekonomicznego wykorzystano dane, które były niezdyktowane.

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

W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, dalszego leczenia (w tym BSC), monitorowania leczenia, diagnostyki w programie lekowym, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki końca życia.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła 64 lata), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. Zgodnie z danymi

literaturowymi zachorowania na szpiczaka występują rzadko u osób poniżej 60 r.ż. – 5% (<2% przed 40. r.ż.; Szczeklik 2016), a mediana wieku chorych wynosi 72 lata (PGSz 2017, ESMO 2017).

Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych ze szpiczakiem plazmocytozy (patrz Analiza ekonomiczna) oraz na danych pochodzących z analiz weryfikacyjnych raportów HTA we wskazaniu: szpiczak plazmocytozy (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna, Panabinostat Analiza weryfikacyjna). W badaniu ankietowym udział wzięli następujący eksperci:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Średnią masę ciała pacjenta przyjęto na poziomie [REDACTED]
[REDACTED] a powierzchnię ciała pacjenta na podstawie danych NFZ na poziomie 1,71 m² (za: Pomalidomid Analiza weryfikacyjna).

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - o daratumumabu - dane [REDACTED] od Wnioskodawcy;
 - o leków refundowanych - koszty poszczególnych leków na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatniego miesiąca, tj. lipca 2017 r (Komunikaty DGL) oraz/lub Obwieszczenia MZ w odniesieniu do kosztów z perspektywy NFZ, jeśli były niższe niż wynikające z danych sprzedażowych oraz dopłat pacjenta (Obwieszczenie MZ);
- koszty procedur medycznych:
 - o ambulatoryjna opieka specjalistyczna – Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - o chemioterapia – Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Zarządzenie Nr 95/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - o hospitalizacja – Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;

- o programy lekowe - Zarządzenie nr 98/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
- o świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie - Zarządzenie Nr 77/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wyceny punktowe przyjęto na 1 PLN zgodnie ze zmianami w Zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia obowiązującymi od 1 października 2017 r.

Koszty zdarzeń niepożądanych obliczono na podstawie zasobów.

2.6.1 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla daratumumabu

Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej oraz ceny, [REDAKTED] dla daratumumabu opisano w rozdz. 3.2.2 Analizy problemu decyzyjnego

2.6.2 Koszty leków

Dane dotyczące dawkowania leków pozyskano z badania CASTOR i innych dostępnych źródeł – patrz tabela poniżej.

Tab. 8 Podsumowanie dawkowania leków

Schemat	Dawka /po daniu	Po dania /cykl	Długość cyklu, dni	Źródło
DARA+BOR+DEX				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	CASTOR CSR
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
BOR+DEX				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	CASTOR CSR
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

BOR – bortezomib; DARA – daratumumab; DEX – deksametazon.

W modelu zastosowano masę ciała [REDACTED] i powierzchnię ciała pacjenta (ang. *body surface area*, BSA) 1,71m² (dane NFZ za: Panobinostat Analiza weryfikacyjna).

Koszty daratumumabu oszacowano na podstawie ceny podanej przez Wnioskodawcę, natomiast koszty bortezomibu i deksametazonu na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatniego miesiąca, tj. lipca 2017 r. (Komunikaty DGL) oraz/lub Obwieszczenia MZ w odniesieniu do kosztów z perspektywy NFZ, jeśli były niższe niż wynikające z danych sprzedażowych oraz dopłat pacjenta.

Tab. 9 Koszty leków

Lek	Dawka	Liczba dawek w opak.	Cena opak. NFZ, PLN	Cena opak. NFZ + pacjent, PLN	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
BOR	3,5 mg	1	389,13	389,13	Komunikaty DGL (i Obwieszczenie MZ)
DEX	20,0 mg	20	252,83	371,09	

BOR – bortezomib; DARA – daratumumab; DEX – deksametazon

Leki stosowane dodatkowo (tj. metyloprednizolon, paracetamol, difenhydramina, roztwór chlorku sodu) podawane są w ramach hospitalizacji.

Koszty pozostałych leków (stosowanych w dalszym leczeniu, BSC i w leczeniu zdarzeń niepożądanych zestawiono) w Arkuszu kalkulacyjnym z danymi kosztowymi.

2.6.2.1 Intensywność dawki

W badaniach klinicznych, podobnie jak w rzeczywistych warunkach, pacjenci nie zawsze otrzymują pełne dawki przepisanego leczenia. W związku z tym dane z badań klinicznych mogą najlepiej odzwierciedlać skuteczność dawki otrzymanej, a nie dawki zaplanowanej do podania. Aby uwzględnić ten fakt, intensywność dawki rozważano w modelu ekonomicznym i wykorzystano do dostosowania kosztów leku proporcjonalnie do dawek otrzymanych przez pacjentów w badaniu klinicznym.

Ekspozycja pacjenta na schemat podczas leczenia odzwierciedla względną intensywność dawki. Względna intensywność dawki obliczana jest jako średnia dawek na cykl leczenia podzielona przez dawki w cyklu zgodnie z projektem badania. Zastosowanie obu czynników w kalkulacji kosztu leku zapewnia spójność ekspozycji leku ze skutecznością danych z badania CASTOR.

Tab. 10 Intensywność dawkowania

Intensywność dawkowania	DARA	BOR	DEX
DARA+BOR+DEX	93,7%	81,7%	87,3%
BOR+DEX	N/A	87,2%	90,9%

BOR – bortezomib; DARA – daratumumab; DEX – deksametazon.

2.6.2.2 Koszt podania leków

Podanie leku dożylnie (ang. *intravenous*, IV) lub podskórnym (ang. *subcutaneous*, SC) wymaga wizyty pacjenta w ośrodku. Z tego powodu do modelu włączono koszty podania leków IV i SC. Przyjęto, że część podań bortezomibu w schemacie DVd będzie odbywało się w ramach hospitalizacji związanej z podaniem daratumumabu. Leki podawane doustnie nie generują kosztów podania.

Tab. 11 Koszty podania leków

Lek	Sposób podania	Procedura	Koszt PLN/podanie
Daratumumab	Infuzja dożylna	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72
Bortezomib	Podanie razem z daratumumabem	W ramach hospitalizacji związanej z podaniem daratumumabu	0,00
	Infuzja dożylna	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56
	Podanie podskórne	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią lub	108,16 lub 162,24

Lek	Sposób podania	Procedura	Koszt PLN/podanie
		Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	
Deksametazon	Podanie doustne	Brak	0

Koszty procedur oszacowano na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 98/2017/DGL i Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 54/2017/DGL.

Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że [REDAKTOWANE] pacjentów przyjmuje bortezomib w formie infuzji dożylniej, a pozostały odsetek podskórnie (dokładne obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym Excel z danymi kosztowymi).

Tab. 12 Odsetek pacjentów przyjmujących bortezomib dożylnie.

Kategoria	Odsetek	Źródło
Pacjenci przyjmujący bortezomib dożylnie	[REDAKTOWANE]	wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród [REDAKTOWANE] ekspertów klinicznych

2.6.3 Koszty monitorowania

Monitorowanie w programie lekowym

Dla ramienia DVd koszty monitorowania terapii oszacowano na poziomie diagnostyki klinicznej w programie lekowym B.54. Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy – patrz tabela poniżej. Koszt ten został

Tab. 13 Koszt monitorowania w ramieniu DV d - przed progresją.

Kod	Nazwa	Wartość punktowa za rok	Wartość punktu, PLN	Koszt cyklu 7-dniowego
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	2920,32	1,00	56,16

Należy zaznaczyć, że takie podejście do szacowania kosztów monitorowania w programie lekowym zastosowano w innych analizach ekonomicznych dotyczących leczenia nawrotowego i/lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna).

2.6.3.1 Standardowe monitorowanie przed progresją

Zgodnie z opinią ekspertów w skład monitorowania choroby [redacted] w przypadku chorych ze szpiczakiem plazmocytowym wchodzi:

[redacted] – patrz Analiza ekonomiczna oraz szczegółowe wyniki badania ankietowego w arkuszu kosztowym Excel.

Koszty monitorowania choroby przed progresją [redacted] oszacowano na [redacted] w [redacted] a w [redacted] na [redacted] w tygodniowym cyklu – patrz tabela poniżej.

Tab. 14 Standardowe monitorowanie przed progresją.

Procedura	Liczba wizyt/badań w okresie miesięcy	w 12	Wycena punktowa/ długość leczenia	Wartość punktu/cena za 1 mg	Koszt, PLN
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

Procedura	Liczba wizyt/badań w okresie miesięcy	w 12	Wycena punktowa/długość leczenia	Wartość punktu/cena za 1 mg	Koszt, PLN
██████████		█	██████	██████	██████
██████					██████
████████████████████					██████

Ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorych koszty monitorowania są z obu perspektyw identyczne.

2.6.3.2 Standardowe monitorowanie po progresji

Koszty monitorowania choroby po progresji, oszacowano na ████████ w ██████████ pacjentów leczonych w ██████████, a w ██████████ pacjentów leczonych ██████████ na ██████████ w tygodniowym cyklu - patrz tabela poniżej.

Tab. 15 Standardowe monitorowanie przed progresją.

Procedura	Liczba wizyt/badań w okresie miesięcy	w 12	Wycena punktowa/długość leczenia	Wartość punktu/cena za 1 mg	Koszt, PLN
████████████████████					
████████████████████		█	██████	██████	██████
████████████████████		█	██████	██████	██████
████████████████████		█	██████	██████	██████
█		█	██████	██████	██████
█		█	██████	██████	██████
████████████████████		█	██████	██████	██████
██████					██████
████████████████████					██████
████████████████████					██████
████████████████████		█	██████	██████	██████
████████████████████		█	██████	██████	██████

Procedura	Liczba wizyt/badań w okresie miesiący	w 12	Wycena punktowa/długość leczenia	Wartość punktu/cena za 1 mg	Koszt, PLN
[REDACTED]					
[REDACTED]		■	■	■	■
■		■	■	■	■
■		■	■	■	■
■		■	■	■	■
[REDACTED]		■	■	■	■
[REDACTED]					■
[REDACTED]					■

Ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorych koszty monitorowania są z obu perspektyw identyczne.

2.6.4 Koszty BSC

Koszty BSC obliczono na podstawie opinii [REDACTED] polskich ekspertów klinicznych (patrz treść ankiety w Analizie ekonomicznej, rozdz. 10.1).

Na koszty BSC składały się [REDACTED]

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

[REDACTED] - patrz Analiza ekonomiczna oraz szczegółowe wyniki badania ankietowego w arkuszu kosztowym Excel.

Koszty tygodniowego cyklu BSC oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta - patrz tabela poniżej.

Tab. 16 Koszty BSC w przeliczeniu na cykl tygodniowy.

Kategoria	Koszt NFZ, PLN	Koszt NFZ + pacjent, PLN	Źródło
Leki	■	■	wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych
Monitorowanie	■	■	
Łącznie	■	■	

2.6.5 Koszty kolejnych linii leczenia

Po progresji odnotowanej u pacjentów leczonych dowolnym komparatorem, w modelu możliwy jest wybór odsetka pacjentów, którzy otrzymają leczenie po progresji składające się z koszyka potencjalnych opcji terapeutycznych o następującej charakterystyce:

- Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie w ramach kolejnej terapii stanowią specyficzny dla komparatora parametr modelu. Zaczepnięto go z wyników badania ankietowego (patrz Analiza ekonomiczna i arkusz kalkulacyjny Excel z danymi kosztowymi).
- Koszyk kolejnych terapii składa się ze zbioru potencjalnie dostępnych terapii w ramach późniejszych linii leczenia. Wagi różnych kolejnych terapii są określone dla leczenia stosowanego w początkowo modelowanym leczeniu („pierwotne leczenie” w modelu). Jako że ta informacja jest niedostępna z odpowiednich badań klinicznych, model opiera się na grupie różnych dostępnych terapii w późniejszych liniach i zasadach określających, czy dane leczenie może nastąpić po określony leczeniu w poprzednich liniach. Grupę terapii zaczerpnięto z opinii ■ ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem szpiczaka plazmocytozy (patrz Analiza ekonomiczna, Aneks 10.1).
- Czas trwania kolejnego leczenia jest informacją wejściową specyficzną dla komparatora, która powinna zależeć od wcześniejszej historii leczenia, jednakże brak jest stosownych informacji z badań klinicznych. W związku z powyższym w analizie podstawowej założono, że po każdej terapii nawracającego lekoopornego szpiczaka mnogiego następuje kolejne leczenie o tej samej długości. Jako że pacjenci z nawracającym lekoopornym szpiczakiem mnogim otrzymują zazwyczaj leczenie do śmierci, założono medianę OS dla pacjentów (Kumar 2012), którzy otrzymali trzecią i dalsze linie leczenia. Ze względu na brak specyficznych danych (co związane jest ze spowolnioną progresją pacjentów w ramieniu DVd w badaniu CASTOR) w analizie założono, że po każdej terapii następowało kolejne leczenie o takiej samej długości. Ponieważ pacjenci ze szpiczakiem mnogim leczeni są do śmierci, założono, że mediana OS dla pacjentów w 3. i późniejszych liniach leczenia stanowi rozsądną reprezentację dla mediany długości kolejnych terapii. Biorąc pod uwagę medianę czasu trwania leczenia modelowano stały współczynnik przerwania leczenia dla kolejnych terapii.

Schemat leczenia	Udział pacjentów
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Do modelu włączono 3 najczęściej występujące schematy/grupy schematów [REDACTED]
 [REDACTED] na podstawie badania ankietowego:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Całkowity udział wybranych schematów wynosi [REDACTED] spośród wszystkich.

Do modelu włączono po 3 najczęściej występujące schematy/grupy schematów w [REDACTED]
 [REDACTED] na podstawie badania ankietowego:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

* Założono, że koszt leków wynosi 0 PLN.

Całkowity udział wybranych schematów wynosi ██████

Koszty leków w dalszym leczeniu dopełniono do 100%, co stanowi podejście konserwatywne analizy w przeciwieństwie do uzupełnienia brakujących odsetków brakiem leczenia (koszty 0 PLN).

2.6.6 Koszty opieki końca życia

Koszt opieki końca życia oszacowano za Analizę weryfikacyjną dla pomalidomidu (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna) na poziomie 2 915,54 - patrz tabela poniżej.

Tab. 19. Koszt opieki końca życia na podstawie Analizy weryfikacyjnej dla pomalidomidu.

Kategoria	Koszt	Źródło danych
Opieka końca życia	2 915,54	Pomalidomid Analiza weryfikacyjna

2.6.7 Koszty leczenia działań niepożądanych

W celu uwzględnienia różnic w czasie ekspozycji, do obliczenia całkowitego kosztu zdarzeń niepożądanych wykorzystywano skumulowane prawdopodobieństwa specyficzne dla leczenia dla populacji ITT podczas całego czasu trwania badania. Całkowity koszt zdarzenia niepożądanego na pacjenta zastosowano jako opłatę ryczałtową na początku leczenia. Koszty leczenia działań niepożądanych obliczono na podstawie danych polskich zaczerpniętych z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych (patrz Analiza ekonomiczna) oraz z opublikowanych Analiz weryfikacyjnych (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna, Panobinostat Analiza weryfikacyjna) dotyczących raportowania liczby zużytych zasobów związanych z każdym zdarzeniem. W Tabeli poniżej przedstawiono przeciętne koszty dla każdego ze zdarzeń 3 lub 4 stopnia. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia zastosowano do odsetka każdego zdarzenia dla interwencji i komparatorów (patrz Analiza ekonomiczna), aby uzyskać łączny koszt zdarzeń niepożądanych związanych z danym leczeniem. Poniższa lista przedstawia koszty jedynie dla 1% prognozy częstości w badaniu CASTOR.

Tab. 20 Koszty zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia *

Zdarzenie niepożądane	Koszt NFZ, PLN	Koszt NFZ + pacjent, PLN	Źródło
Gorączka neutropeniczna	██████	██████	Pomalidomid Analiza weryfikacyjna, Panobinostat Analiza weryfikacyjna, wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych
Neutropenia	██████	██████	
Niedokrwistość	██████	██████	
Trombocytopenia	██████	██████	
Leukopenia	██████	██████	
Limfopenia	██████	██████	
Zapalenie płuc	██████	██████	
Biegunka	██████	██████	
Zmęczenie	██████	██████	
Neuropatia obwodowa	██████	██████	

Zdarzenie niepożądane	Koszt NFZ, PLN	Koszt NFZ + pacjent, PLN	Źródło
Nadciśnienie	■	■	
Hypokalemia	■	■	
Duszność	■	■	
Ból pleców	■	■	
Infekcje	■	■	
Choroba zakrzepowo- zatorowa	■	■	

*Koszty podano dla zdarzeń niepożądanych o $\geq 1\%$ progno częstotliwości w badaniu CASTOR.

2.7 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- oszacowanie docelowej populacji chorych przeprowadzono na podstawie danych NFZ z Analizy weryfikacyjnej dla pomalidomid (z uwzględnieniem danych NFZ z opinii AOTMiT dotyczącej stosowania daratumumabu w monoterapii w leczeniu szpiczaka mnogiego, AOTMiT 2017) oraz danych dotyczących zachorowalności i umieralności (ICD-10: C90) w kolejnych latach rejestrowany w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN);
- odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie danych epidemiologicznych z dedykowanego [REDAKTOWANE]
- założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy - stała liczba chorych rozpoczynająca leczenie w kolejnych tygodniach [REDAKTOWANE] docelowej liczby chorych);
- przyjęto, że obecnie w leczeniu docelowej populacji chorych stosuje się wyłącznie schemat Vd (scenariusz istniejący) – komparatora w niniejszej analizie, którego wybór podyktowany został wiarygodnością dostępnych dowodów na temat skuteczności klinicznej jedynie dla schematu Vd (szczegółowy opis wyboru komparatora - patrz Analiza problemu decyzyjnego);
- przyjęto, że po wprowadzeniu finansowania daratumumabu pacjenci będą leczeni daratumumabem (schemat DVd) w ramach programu lekowego (scenariusz nowy);
- w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia i wyniki analizy ekonomicznej;
- model ekonomiczny przygotowano w programie Microsoft Excel, korzystając ze strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*), z zastosowaniem 3 stanów zdrowia;
- wykorzystano niezdyktowane wyniki analizy ekonomicznej;
- zagregowane koszty leczenia [REDAKTOWANE] dla ramienia DVd i Vd i przeliczono na 1 cykl przy wykorzystaniu oszacowanej w modelu długości życia odpowiednio dla DVd i Vd;
- przyjęto, że w ciągu roku są 52 cykle po 7 dni, dla których wyniki oszacowano w modelu ekonomicznym;
- w analizie uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, monitorowania leczenia, BSC, dalszego leczenia, diagnostyki w programie lekowym, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki końca życia.
- dokładny opis założeń i parametrów przyjętych w modelu ekonomicznym znajduje się w dokumencie Analiza ekonomiczna;

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w rozdz. 2.2 (liczebność populacji w poszczególnych scenariuszach) oraz 2.6 (koszty).

Tab. 21. Podsumowanie parametrów klinicznych.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Odniesienie
Parametry zastosowane w analizie ██████████ ██████████			
model PFS	DVd - rozkład Weibulla Vd - rozkład Weibulla	dobrze dopasowanie i wiarygodność kliniczna	Analiza ekonomiczna
model OS	DVd: rozkład wykładniczy Vd: rozkład gamma	dobrze dopasowanie i wiarygodność kliniczna	Analiza ekonomiczna
Parametry zastosowane w analizie ██████████			
model PFS	DVd i Vd - rozkład Weibulla	dobrze dopasowanie i wiarygodność kliniczna	Analiza ekonomiczna
model OS	DVd: rozkład Weibulla Vd: rozkład wykładniczy	dobrze dopasowanie i wiarygodność kliniczna	Analiza ekonomiczna
Parametry zastosowane w obu analizach			
horyzont czasowy	2 lata	AOTMIT 2016, Rozporządzenie MZ 2012	rozdz. 2.4
masa ciała pacjenta	██████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	rozdz. 2.6.2
powierzchnia ciała pacjenta	1,71 m ²	dane NFZ z AWA DLA panobinostatu	rozdz. 2.6.2
zdarzenia niepożądane	związane z leczeniem 3-4 stopnia i występujące z częstością ≥1% w co najmniej 1 grupie	badania CASTOR	rozdz. 2.6.7
prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych	W zależności od kategorii - patrz Analiza ekonomiczna	badanie CASTOR	Analiza ekonomiczna
Dawkowanie	w zależności od leku	CASTOR CSR, Richardson 2003, opinia ekspertów	2.6.2
względne intensywności dawek leków	w zależności od leku	badanie CASTOR	2.6.2.1

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Odniesienie
odsetek pacjentów przyjmujących bortezomib dożylnie	■	opinia ekspertów	2.6.2.2
stopy dyskontowe	0% efekty, 0% koszty	wytyczne AOTMiT 2016	2.6

Tab. 22. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ , PLN	NFZ+ pacjent , PLN
Koszt zakupu leków, PLN		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
BOR 400 mg	389,13	389,13
DEX 20x20 mg	252,83	371,09
dalsze leczenie w ■ (koszt średni z uwzględnieniem kosztów podania)	■	■
dalsze leczenie w ■ (koszt średni z uwzględnieniem kosztów podania)	■	■
Koszt podania leków, PLN/podanie		
daratumumabu infuzja dożylna	486,72	486,72
bortezomib, podanie razem z daratumumabem	486,72	486,72
bortezomib, infuzja dożylna	378,56	378,56
bortezomib, podanie podskórne	135,20	135,20
deksametazon, podanie doustne	0,00	0,00
Koszt standardowego monitorowania, PLN/7 dni		
monitorowanie standardowe w ciągu 7 dni. - druga linia leczenia	■	■
monitorowanie standardowe w ciągu 7 dni - trzecia i czwarta linia leczenia	■	■
monitorowanie standardowe po progresji, która wystąpiła po drugiej linii leczenia w ciągu 7 dni	■	■
monitorowanie standardowe po progresji, która wystąpiła po trzeciej lub czwartej linii leczenia w ciągu 7 dni	■	■
Koszt diagnostyki w programie lekowym, PLN/7 dni		
Daratumumab	56,16	56,16
Opieka końca życia, PLN		
niezależnie od wcześniejszego leczenia	2915,54	2915,54
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie		
Gorączka neutropeniczna	■	■
Neutropenia	■	■
Niedokrwistość	■	■

Parametry	NFZ, PLN	NFZ+ pacjent, PLN
Trombocytopenia	■	■
Leukopenia	■	■
Limfopenia	■	■
Zapalenie płuc	■	■
Biegunka	■	■
Zmęczenie	■	■
Neuropatia obwodowa	■	■
Nadciśnienie	■	■
Hypokalemia	■	■
Duszność	■	■
Ból pleców	■	■
Infekcje	■	■
Choroba zakrzepowo-zatorowa	■	■

2.8 Analiza wrażliwości

Ze względu na finansowanie leku w ramach programu lekowego i niewielki wpływ kosztów ponoszonych przez chorych na koszty całkowite, wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta przedstawiono w analizie wrażliwości (wariant SA) – patrz tabela poniżej.

Tab. 23. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Scenariusz z analizy	Zmienna testowana	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych
SA	Perspektywa	płatnika (NFZ)	AOTMiT 2016	NFZ i pacjenta	AOTMiT 2016

2.9 Walidacja modelu

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

3 Wyniki

3.1

3.1.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ 2012).

Liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na [REDAKTOWANO]. Na podstawie wyników modelu średni roczny koszt terapii chorych leczonych schematem Vd z perspektywy NFZ wynosi [REDAKTOWANO] (w tym 421 tys. na bortezomib).

W związku z powyższym, aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, obejmujące koszty nabycia i podania schematu Vd oraz terapii kolejnych linii, monitorowania leczenia, BSC, leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia oszacowano na [REDAKTOWANO].

Daratumumab aktualnie nie jest finansowany przez NFZ w analizowanym wskazaniu, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 PLN.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono poniżej.

Tab. 24. Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ – [REDAKTOWANO]

Parametr	Wartość
Liczebność pacjentów w populacji docelowej	[REDAKTOWANO]
Koszty schematu DVd	-
Koszty schematu Vd	[REDAKTOWANO]

3.1.2 Wariant podstawowy

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej w wariacie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na [REDAKTOWANO].

Poniższe wyniki dotyczą pacjentów, u których daratumumab będzie stosowany przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.1.3 Wariant minimalny

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej w wariantcie minimalnym oszacowano na [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.1.4 Wariant maksymalny

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej w wariacie maksymalnym oszacowano na [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



3.1.5 Analiza wrażliwości

Wyniki scenariusza analizy wrażliwości (patrz opis w rozdz. 2.9) zebrano poniżej.

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

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

3.2

3.2.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ 2012).

Liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.2.2 Wariant podstawowy

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na [REDACTED]. Poniższe wyniki dotyczą pacjentów, u których daratumumab będzie stosowany przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.2.3 Wariant minimalny

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej w wariantcie minimalnym oszacowano na [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.2.4 Wariant maksymalny

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej w wariancie maksymalnym oszacowano na [Redacted]

[Redacted].

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.2.5 Analiza wrażliwości

Wyniki scenariusza analizy wrażliwości (patrz opis w rozdz. 2.9) zebrano poniżej.

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

3.3 Wyniki [REDACTED]

3.3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ 2012).

Liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.3.2 Wariant podstawowy

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na [REDACTED]. Poniższe wyniki dotyczą pacjentów, u których daratumumab będzie stosowany przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3.3 Wariant minimalny

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej w wariacie minimalnym oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.3.4 Wariant maksymalny

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej w wariantcie maksymalnym oszacowano na [Redacted]

[Redacted].

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.3.5 Analiza wrażliwości

Wyniki scenariusza analizy wrażliwości (patrz opis w rozdz. 2.9) zebrano poniżej.

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

[REDACTED]

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

4 Analiza racjonalizacyjna

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696), analiza racjonalizacyjna powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE].

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała [REDAKTOWANE] w związku z czym przedstawiono analizę racjonalizacyjną (patrz osobny dokument: [REDAKTOWANE] Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2017).

5 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania daratumumabu skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytozy spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Ze względu na finansowanie leku w ramach programu lekowego i niewielki wpływ kosztów ponoszonych przez chorych na koszty całkowite, wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta przedstawiono w analizie wrażliwości.

Mając na uwadze Wytyczne oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016), rozporządzenie Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań oraz 2-letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe (rejestrację nowych molekuł, możliwą refundację nowych molekuł oraz utraty patentów), ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obarczona dużą niepewnością, stąd w analizie przyjęto horyzont 2-letni.

W analizie uwzględniono [REDAKTOWANE] chorych spełniające kryteria włączenia do programu lekowego:

- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]

oraz **wyniki** [REDAKTOWANE]

Oszacowanie docelowej populacji chorych przeprowadzono na podstawie danych NFZ z Analizy weryfikacyjnej dla pomalidomidu (z uwzględnieniem danych NFZ z opinii AOTMiT dotyczącej stosowania daratumumabu w monoterapii w leczeniu szpiczaka mnogiego, AOTMiT 2017) oraz danych dotyczących zachorowalności i umieralności (ICD-10: C90) w kolejnych latach rejestrowany w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN). Odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie danych epidemiologicznych z

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

dostępnych innych wiarygodnych źródeł danych, przeprowadzone szerokie badanie opinii stanowi aktualnie najlepsze możliwe źródło danych o strukturze rynku i rzeczywistych potrzebach chorych.

W analizie przyjęto upraszczające założenie, że aktualny rynek leków stosowanych w analizowanych liniach leczenia szpiczaka plazmocytoowego jest w 100% pokrywany przez dwa schemata leczenia Vd. Mając na uwadze zdefiniowany czas leczenia schematem Vd (zgodnie z wytycznymi i charakterystyką produktu leczniczego) oraz obecność leków generycznych dla bortezomibu, które minimalizują koszt terapii, założenie braku możliwego przejmowania przez daratumumabem innych (droższych) schematów niż Vd jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia wydatków płatnika publicznego.

Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównania się z bendamustyną nie było możliwe uzyskanie wyników z modelu ekonomicznego dla tego dodatkowego komparatora w populacji chorych po [REDAKTOWANO] leczenia i wykorzystanie ich w Analizie wpływu na budżet. Należy jednak oczekiwać, że wskazywany przez Prezesa URPL niekorzystny profil bezpieczeństwa bendamustyny będzie czynnikiem zmniejszającym znacznie tej substancji czynnej w praktyce klinicznej (URPL 2017). Brak takiego porównania nie stanowi istotnego ograniczenia.

W modelu Analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia Analizy ekonomicznej. Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników modelu użyteczności kosztów (patrz dokument: Analiza ekonomiczna). Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i pokrywa wszystkie kluczowe parametry i zdarzenia, które wpływają na koszty leczenia chorego. Lepiej opisując przebieg choroby i dając wyniki bliższe rzeczywistym, takie podejście analityczne ma przewagę nad uproszczoną analizą kosztów jednostkowych i długości terapii.

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

Strukturę rynku leków w dalszych liniach leczenia oraz zużycie zasobów przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie odpowiednio pięciu ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego oraz na danych pochodzących z opublikowanych analiz weryfikacyjnych (Panabinostat Analiza weryfikacyjna oraz Pomalidomid Analiza weryfikacyjna). Przypisanie kosztów tą metodą daje obraz rzeczywistego zużycia zasobów medycznych i uwiarygodnia przyjęte wartości.

Niniejsza Analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania daratumumabu w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[Redacted text block]

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

Ścisłe określone warunki kwalifikacji pacjentów do programu lekowego ograniczą powszechną dostępność do leku, przy czym umożliwią leczenie chorych, najbardziej potrzebujących którzy odniosą wymierne korzyści z zastosowanego leczenia. Zwiększony dostęp do terapii dla tych chorych oraz możliwość wyboru terapii spowodują wzrost poziomu satysfakcji pacjentów. Tym samym pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o nowym mechanizmie działania leku, o udowodnionej skuteczności i rekomendowanej klinicznie m.in. zwiększającej długość życia, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

6 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wnioskowane jest finansowanie daratumumabu wśród dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytozy spełniających określone kryteria włączenia do programu lekowego.

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

Jak każde leczenie, również terapia daratumumabem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Daratumumab nie jest obecnie refundowany w Polsce. Wnioskowane jest finansowanie daratumumabu w leczeniu szpiczaka plazmocytozy w ramach oddzielnego programu lekowego, który ma obejmować najbardziej potrzebujących chorych tj.:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED] grupy pacjentów nie mają dostępu do nowoczesnego leczenia ze względu na brak refundacji nowych leków w analizowanych wskazaniach.

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej 2017 daratumumab wymieniany jako skuteczna terapia postaci nawrotowych lub opornych na leczenie szpiczaka plazmocytozy, która będzie stanowić alternatywę dla aktualnie refundowanych i mniej skutecznych w populacji docelowej schematów leczenia (PGSz 2017). A poprzez wprowadzenie finansowania daratumumabu w analizowanym wskazaniu oprócz wykazanej w badaniach istotnej poprawy wyników klinicznych spodziewany jest jednoznaczny wzrost poziomu satysfakcji pacjentów.

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych daratumumabu w leczeniu chorych ze szpiczakiem plazmocytozy spełniających kryteria włączenia do programu lekowego nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie utworzenie odrębnej grupy limitowej. Podobnie, jak w przypadku innych programów, związane to będzie z nałożeniem na podmioty świadczące ten rodzaj terapii wymogu raportowania danych i będzie dawać możliwość szczegółowego monitorowania chorych oraz zużycia zasobów.

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

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

7 Podsumowanie i wnioski

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania daratumumabu w leczeniu chorych ze szpiczakiem plazmocytozy spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego w perspektywie 2 kolejnych lat. Poniżej przedstawiono wyniki analizy

[REDACTED]

[REDACTED]

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej w wariancie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej w wariancie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Finansowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, w ramach programu lekowego w leczeniu chorych ze szpiczakiem plazmocytozy, jest związane

[REDACTED]

Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównania się z bendamustyną nie było możliwe uzyskanie wyników z modelu ekonomicznego dla tego dodatkowego komparatora w populacji chorych po [REDACTED] leczenia i wykorzystanie ich w Analizie wpływu na budżet. Należy jednak oczekiwać, że wskazywany przez Prezesa URPL niekorzystny profil bezpieczeństwa bendamustyny będzie czynnikiem limitującym stosowanie tej substancji czynnej w praktyce klinicznej. Istotnym ograniczeniem dla uwzględnienia bendamustyny jako komparatora był również brak zarejestrowanych wskazań dla nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy (tj. w drugiej i kolejnych liniach leczenia PCM) w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a także brak randomizowanych badań klinicznych w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy w porównaniu z innym aktywnym leczeniem, brak uwzględnienia przez NICE w procesie oceny

terapii DARA+BOR+DEX oraz wykazanie przez NICE [REDACTED] w leczeniu pacjentów z opornym lub nawracającym szpiczakiem mnogim. Brak porównania z bendamustyną nie stanowi więc istotnego ograniczenia analizy.





[REDACTED] zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej, wyższej skuteczności i lepszej tolerancji w porównaniu do aktualnego standardu leczenia, zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2017 r. wymienianej jako skuteczną w leczeniu postaci nawrotowych lub opornych na leczenie szpiczaka plazmocytoowego (PGSz 2017). Tym samym utworzenie nowego programu lekowego dla daratumumabu będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

8 Aneks

8.1 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Tab. 60. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział/dokument	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Analiza problemu decyzyjnego	
	docelowej, wskazanej we wniosku,	Analiza problemu decyzyjnego	
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	Analiza problemu decyzyjnego	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	Analiza problemu decyzyjnego	
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	3.1.1, 3.2.1, 3.3.1	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	3	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	3	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej	3	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział/dokument	Komentarz
	wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?		
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	3.1.3, 3.1.4, 3.2.3, 3.2.4, 3.3.3, 3.3.4	
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	2.2, 2.6	
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2	
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	2.4	
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	2.2, 2.5, 3	
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	2.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.2.3, 3.2.4, 3.3.3, 3.3.4	
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
			
			
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2.6.1	
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział/dokument	Komentarz
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Spis rysunków

[Redacted]	44
[Redacted]	44
[Redacted]	47
[Redacted]	48
[Redacted]	51
[Redacted]	52
[Redacted]	56
[Redacted]	57
[Redacted]	60
[Redacted]	60
[Redacted]	64
[Redacted]	64
[Redacted]	69
[Redacted]	69
[Redacted]	73
[Redacted]	73
[Redacted]	77
[Redacted]	77

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.	10
Tab. 2. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	14
.....	17
Tab. 4. Liczebność populacji w analizie podstawowej i analizie scenariuszy stosujących schemat DVd i Vd –	19
.....	19
Tab. 6. Daratumumab vs bendamustyna (NICE ID933, dane wewnętrzne Wnioskodawcy).	21
Tab. 7. Liczebność populacji w analizie podstawowej i analizie scenariuszy stosujących schemat DVd i Vd –	22
Tab. 8 Podsumowanie dawkowania leków	25
Tab. 9 Koszty leków	25
Tab. 10 Intensywność dawkowania	26
Tab. 11 Koszty podania leków	26
Tab. 12 Odsetek pacjentów przyjmujących bortezomib dożylnie.....	27
Tab. 13 Koszt monitorowania w ramieniu DVd - przed progresją.	27
Tab. 14 Standardowe monitorowanie przed progresją.....	28
Tab. 15 Standardowe monitorowanie przed progresją.....	29
Tab. 16 Koszty BSC w przeliczeniu na cykl tygodniowy.	31
Tab. 17 Udział aktywnego leczenia.	32
Tab. 18 Udział kolejnych terapii w aktywnym leczeniu.	32
Tab. 19. Koszt opieki końca życia na podstawie Analizy weryfikacyjnej dla pomalidomidu.	34
Tab. 20 Koszty zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia *	34
Tab. 21. Podsumowanie parametrów klinicznych.....	37
Tab. 22. Podsumowanie parametrów kosztowych.....	38
Tab. 23. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.....	39
Tab. 24. Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ –	40
.....	42
.....	42
.....	43

[REDACTED]	45
[REDACTED]	46
[REDACTED]	46
[REDACTED]	49
[REDACTED]	50
[REDACTED]	50
[REDACTED]	52
[REDACTED]	53
[REDACTED]	54
[REDACTED]	55
[REDACTED]	55
[REDACTED]	58
[REDACTED]	58
[REDACTED]	59
[REDACTED]	61
[REDACTED]	62
[REDACTED]	63
[REDACTED]	65
[REDACTED]	66
[REDACTED]	67
[REDACTED]	67

[REDACTED]	68
[REDACTED]	71
[REDACTED]	71
[REDACTED]	72
[REDACTED]	75
[REDACTED]	75
[REDACTED]	76
[REDACTED]	78
[REDACTED]	85
[REDACTED]	86
[REDACTED]	87

Tab. 60. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.). 89

Bibliografia

- Analiza ekonomiczna** [redacted] Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Analiza ekonomiczna, Warszawa 2017
- Analiza kliniczna** [redacted] Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Analiza kliniczna, Warszawa 2017
- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2017
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- AOTMiT 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia nr 1/2017 z dnia 6 października 2017 Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 400 mg/20 ml, we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/116/REK/Rdtl_01_2017_Darzalex.pdf
- BEN ChPL** Rejestr produktów leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego. Levact (bendamustyna). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.asp?id=23232>, dostęp: 05.09.2017 r.
- CASTOR CSR** Janssen Research&Development. Clinical Study Report Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DVd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Dane nieopublikowane.
- DARA ChPL** European Medicines Agency. Darzalex (daratumumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004077/human_med_001979.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- [redacted]
- Informator NFZ** Informator o umowach. Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>
- Komunikaty DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor
- Kumar 2012** Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. Jan 2012;26(1):149-157.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.87).

Panabinostat Analiza weryfikacyjna	Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego)(ICD-10 C90.0). Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 146/2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/AWA/146_AWA_OT_4351_24_2016_Farydak_MM_2016.08.12.pdf
Pomalidomid Analiza ekonomiczna	HealthQuest. Pomalidomid (Imnovid®) 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
Pomalidomid Analiza weryfikacyjna	AOTMiT. Pomalidomid (Imnovid®) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego. Analiza weryfikacyjna OT.4351.8.2017. Warszawa, maj 207. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AWA/038_AWA%20_OT_4351_8_Imnovid_2017.05.17.pdf
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie 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
URPL Komunikat	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowoderek bendamustyny - zwiększona śmiertelność obserwowana w ostatnich badaniach klinicznych bendamustyny. http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dotycz%C4%85cy-produkt%C3%B3w-leczniczych-zawieraj%C4%85cych , dostęp: 05.09.2017 r.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Zarządzenie Nr 54/2017/DGL NFZ	Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ NFZ	Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ NFZ	Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
Zarządzenie Nr 77/2016/DSOZ NFZ	Zarządzenie Nr 77/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2017 r. w sprawie zmiany zarządzenia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
Zarządzenie Nr 90/2017/DGL NFZ	Zarządzenie Nr 90/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).

**Zarządzenie Nr
95/2017/DGL NFZ**

Zarządzenie Nr 95/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.

**Zarządzenie Nr
98/2017/DGL NFZ**

Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).