INSTYTUT ARCANA

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego **Bortezomib Zentiva®** **(bortezomib)** w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszcza

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel./Fax: +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, grudzień 2017

SPIS TREŚCI

Spis Treści **2**

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy **4**

Indeks skrótów **5**

Streszczenie **6**

1. Analiza ekonomiczna **8**

1.1. Metodyka 8

1.1.1. Cel analizy *8*

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego *8*

Populacja 8

Interwencja 8

Komparator 9

Wyniki zdrowotne 9

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej *9*

1.1.4. Perspektywa *9*

1.1.5. Horyzont czasowy *10*

1.1.6. Dyskontowanie *10*

1.1.7. Technika analityczna *10*

Wybór techniki analitycznej 10

Analiza wrażliwości 11

Walidacja wewnętrzna modelu 11

Walidacja konwergencji 11

Walidacja zewnętrzna 11

1.2. Model decyzyjny 11

Struktura modelu 11

Założenia modelu 12

1.2.1. Parametry modelu *14*

1.2.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów 14

1.2.1.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń 14

1.2.1.3. Koszty i zużycie zasobów 19

1.2.1.3.1. Koszty produktu leczniczego Bortezomib Zentiva 20

1.2.1.3.2. Koszty bortezomibu 21

1.2.1.3.3. Koszty substancji czynnych wchodzących w skład rozważanych schematów chemioterapii 22

1.2.1.3.4. Koszty schematów leczenia 23

1.2.1.3.5. Koszt związany z podaniem leków 26

1.2.1.3.6. Koszty diagnostyki i monitorowania 27

1.2.1.3.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 27

1.2.1.3.8. Koszty po progresji choroby 29

1.2.1.3.9. Koszty opieki paliatywnej 35

1.2.1.4. Użyteczności 35

1.2.2. Zestawienie parametrów wejściowych modelu *38*

1.3. Analiza progowa – zakres oszacowań 39

1.5. Wyniki analizy użyteczności kosztów 42

1.5.1. Analiza podstawowa *42*

1.5.1. Analiza wrażliwości *43*

1.5.1.1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości 45
1.5.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości 51
1.5.2.1. Wyniki PSA: wariant w oparciu o ceny efektywne (rzeczywiste) 52
1.5.2.2. Wyniki PSA: wariant wariant w oparciu o ceny maksymalne 54
1.6. Przegląd analiz ekonomicznych 56
1.7. Ograniczenia analizy 56
1.8. Dyskusja i wnioski 57
2. Załączniki 63
2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych 63
2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych 64
2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu 65
2.2. Strategie wyszukiwania użyteczności 66
2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności 67
2.3. Dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do krzywych Kaplana-Meiera 68
3. Piśmiennictwo 86
4. Spis tabel 88
5. Spis Wykresów i diagramów 90

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[redacted]	• Analiza ekonomiczna
[redacted]	• Analiza ekonomiczna
[redacted]	• Analiza ekonomiczna
[redacted]	• Koordynator prac
[redacted]	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: grudzień 2017 r.

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax: +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	działania niepożądane (ang. adverse events)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (and. Cost-Minimization Analysis)
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. Cost-Utility Analysis)
DHAP	Schemat chemioterapii zawierający deksametazon, cytarabinę i cisplatynę
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
HR	hazard względny (ang. hazard ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. Incremental Cost-Utility Ratio)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LYG	Zyskane lata życia (ang. Life Years Gained)
MCL	Chłoniak z komórek płaszcza (ang. Mantle Cell Lymphoma)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. Progression Free Survival)
R-CHOP	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon
R-COP	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę i prednizon
R-DHAP	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, deksametazon, cytarabinę i cisplatynę
RIVAC	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cytarabinę, etopozyd, ifosfamid, metotreksat
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Year)
RCT	randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk)
BR-CAP VR-CAP	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, bortezomib i prednizon

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, z zastosowaniem bortezomibu (preparatu Bortezomib Zentiva, opakowania zawierające proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawce 1 mg i 3,5 mg) w schemacie BR-CAP.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono następujące porównanie:

- chemioterapia BR-CAP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, bortezomib i prednizon) vs chemioterapia R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Sanofi-Aventis Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Populacja docelowa w analizie obejmuje dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku z ramienia ocenianej interwencji (produkt leczniczy Bortezomib Zentiva [5]).

W analizie ekonomicznej wykorzystano publikację Robak 2015 [24], w której dokonano bezpośredniego porównania schematów BR-CAP oraz R-CHOP, między innymi w postaci krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby. Zgodnie z uzyskanymi wynikami zmiana winkrystyny, leku będącego częścią standardowego postępowania medycznego w MCL (schemat R-CHOP), na bortezomib, nowoczesny preparat z grupy inhibitorów proteasomu (schemat BR-CAP) w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu do R-CHOP.

Ocenę opłacalności stosowania bortezomibu w schemacie BR-CAP w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). Analiza CUA opiera się na skonstruowanym w programie *MS Excel* modelu decyzyjnym, zestawiającym koszty oraz efekty zdrowotne interwencji i komparatora. Jednostkami efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem schematu BR-CAP. Przyjęty dożywotni horyzont czasowy zapewnił uwzględnienie w modelu wszystkich zdarzeń klinicznych i kosztów występujących u każdego z pacjentów do momentu zgonu.

W modelu uwzględniono następujące koszty medyczne: koszty substancji czynnych (również podawanych w II linii leczenia), podania leków, okresowej oceny skuteczności chemioterapii, leczenia zdarzeń niepożądanych, a także koszty opieki paliatywnej. Wykorzystano polskie dane kosztowe. W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia).

Stabilność otrzymanych wyników oceniono w ramach analizy wrażliwości (analiza deterministyczna i probabilistyczna).

Wyniki analizy

<u>Efekty zdrowotne</u>

W dożywotnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z chłoniakiem z komórek płaszcza w przypadku zastosowania schematów BR-CAP oraz R-CHOP uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 3,74 i 3,70 QALY (różnica BR-CAP *versus* R-CHOP wynosi 0,05 QALY).

Wyniki z uwzględnieniem cen efektywnych substancji czynnych

Wyniki analizy użyteczności kosztów z uwzględnieniem cen efektywnych substancji czynnych, przeprowadzonej dla populacji chorych z chłoniakiem z komórek płaszcza pokazują, że bortezomib podawany w ramach schematu BR-CAP, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze schematem R-CHOP. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu schematu R-CHOP leczeniem z udziałem bortezomibu wynosi **92 596 PLN** z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki z uwzględnieniem cen maksymalnych substancji czynnych

Wyniki analizy użyteczności kosztów z uwzględnieniem cen maksymalnych substancji czynnych, przeprowadzonej dla populacji chorych z chłoniakiem z komórek płaszcza pokazują, że bortezomib podawany w ramach schematu BR-CAP, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze schematem R-CHOP. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu schematu R-CHOP leczeniem z udziałem bortezomibu wynosi **551 301 PLN** z perspektywy płatnika publicznego.

Wnioski końcowe

Wartość współczynnika ICUR w wariancie z uwzględnieniem cen efektywnych leków w oparciu o komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia nie przekracza progu opłacalności stosowania technologii medycznej w Polsce, co oznacza, że terapia BR-CAP z udziałem bortezomibu jest technologią efektywną kosztowo.

Obecnie w Polsce bortezomib jest refundowany ze środków publicznych w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma, złośliwych chorób immunoproliferacyjnych (nieokreślonych), szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych, białaczki plazmatycznokomórkowej, pozaszpikowej postaci szpiczaka oraz amyloidozy (nieokreślonej bądź innej).

Chłoniak z komórek płaszcza jest trzecim pod względem częstości występowania chłoniakiem na świecie. Jest nieuleczalny i zazwyczaj prowadzi do śmierci pacjenta w przeciągu kilku lat od postawienia diagnozy. Wprowadzenie wnioskowanych zmian w zakresie wskazania refundacyjnego bortezomibu umożliwi grupie pacjentów z MCL dostęp do terapii, która zgodnie z wynikami badania klinicznego Robak 2015 [24] opóźnia progresję tego bardzo agresywnego i nieuleczalnego chłoniaka. Pacjenci leczeni nowym schematem będą mieli dłuższy czas wolny od postępu choroby. Zgodnie z opinią autora badania – prof. Tadeusza Robaka prawdopodobnie przełoży się to także na wydłużenie ich życia [12].

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1.Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, z zastosowaniem bortezomibu (preparatu Bortezomib Zentiva opakowania zawierające proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawce 1 mg i 3,5 mg) w schemacie BR-CAP.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono następujące porównanie:

- chemioterapia BR-CAP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, bortezomib i prednizon) vs chemioterapia R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [10]. Kryteria doboru danych w oparciu o schemat PICOS (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, typ badań klinicznych) przyjęto zgodnie ze wspomnianym opracowaniem, oceniającym efektywność kliniczną interwencji w leczeniu chłoniaka z komórek płaszcza.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza (ang. mantle cell lymphoma, MCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku z ramienia ocenianej interwencji (produkt leczniczy Bortezomib Zentiva [5]).

Interwencja

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe).

Bortezomib w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (schemat BR-CAP) wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Produkt leczniczy Bortezomib Zentiva podawany jest w dawce 1,3 mg/m^2 powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. po czym następuje 10-dniowy okres przerwy w dniach 12-21. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Zaleca się podanie sześciu cykli bortezomibu, chociaż pacjentom z potwierdzoną odpowiedzią w cyklu 6. można podać dodatkowo 2 cykle bortezomibu. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Następujące produkty lecznicze podaje się dożylnie w dniu 1. każdego trzytygodniowego cyklu leczenia bortezomibem: rytuksymab w dawce 375 mg/m^2, cyklofosfamid w dawce 750 mg/m^2 i doksorubicyna w dawce

50 mg/m^2. Prednizon podaje się doustnie w dawce 100 mg/m^2 w dniach 1., 2., 3., 4. i 5. każdego cyklu leczenia bortezomibem.

Komparator

Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [25] oraz wytyczne HTA [1].

Obecnie standardem w leczeniu chłoniaka z komórek płaszcza jest schemat zwany R-CHOP złożony z rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny (zwanej również adriamycyną), winkrystyny oraz prednizonu [13]. Wytyczne polskiej praktyki klinicznej (zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku) wskazują, że schemat chemioterapii skojarzonej R-CHOP najczęściej stanowi pierwszą linią leczenia pacjentów z MCL nie kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych. Ponadto substancje czynne wchodzące w skład wymienionego schematu są finansowania ze środków publicznych w Polsce w leczeniu pacjentów z populacji docelowej.

[redacted] schemat RB (rytuksymab+bendamustyna) stosowany również w populacji docelowej w warunkach polskich, może być podawany wyłącznie pacjentom z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin [22]. Schemat BR-CAP jest protokołem zawierającym w swoim składzie antracyklinę (doksorubicynę), dlatego RB nie stanowi technologii opcjonalnej dla ocenianej interwencji.

W związku z powyższym komparatorem dla bortezomibu stosowanego w skojarzeniu BR-CAP będzie terapia złożona R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon).

Szczegółowy opis wyboru komparatora został przedstawiony w analizę problemu decyzyjnego [8].

Wyniki zdrowotne

Miarę efektów zdrowotnych w analizie stanowią lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year*, QALY), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia uwzględnionych w modelu decyzyjnym zdarzeń klinicznych oraz o miary użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych.

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Analiza ekonomiczna została opracowana *de novo* w oparciu o wyniki przygotowanej wcześniej analizy klinicznej [10].

1.1.4. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [25] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ),
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia).

Współpłacenie pacjenta (świadczeniobiorcy) za leki ujęte w analizie, dotyczy wyłącznie prednizonui deksametazonu, jednak biorąc pod uwagę relatywnie bardzo niski koszt obu substancji w stosunku

do całkowitego kosztu rozpatrywanych protokołów, zrezygnowano z wariantu, w którym koszty zostałyby przedstawione z perspektywy wspólnej płatników (NFZ+pacjent).

1.1.5. Horyzont czasowy

W modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych, zgodny z oczekiwanym dalszym czasem przeżycia chorych od momentu rozpoczęcia terapii. Jest to horyzont pozwalający uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujące pomiędzy porównywanymi technologiami. Jako górną granicę wieku przyjęto 100 lat.

1.1.6. Dyskontowanie

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [25] przyjęto stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant z brakiem dyskontowania [1].

1.1.7. Technika analityczna

Wybór techniki analitycznej

W przeprowadzonej analizie klinicznej [10] w procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano badanie kliniczne RCT typu *head to head* (Robak 2015 [24]) bezpośrednio porównujące leczenie nowo zdiagnozowanego chłoniaka z komórek płaszcza schematem chemioterapii R-CHOP względem chemioterapii z zastosowaniem bortezomibu zamiast winkrystyny (BR-CAP).

Do badania włączono 487 dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszcza, niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych szpiku. Podzielono ich losowo na dwie grupy, którym podano od sześciu do ośmiu 21-dniowych cykli chemioterapii. Punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby. Mediana czasu obserwacji wynosiła 40 miesięcy, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosiła 14,4 miesiąca w grupie R-CHOP i 24,7 miesiąca w grupie BR-CAP (HR 0,63; P<0,001), ze względną poprawą 59%. Na podstawie oceny badających (niezależna radiologiczna ocena) mediana przeżycia wolnego od choroby wynosiła odpowiednio 16,1 miesiąca dla grupy R-CHOP i 30,7 miesięcy dla grupy BR-CAP (HR 0,51; P<0,001) ze względną poprawą 96%. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie był większy w grupie BR-CAP (53%) niż w grupie R-CHOP (42%). Mediana czasu odpowiedzi całkowitej wynosiła 18,0 miesięcy w grupie R-CHOP i 42,1 miesięcy w grupie BR-CAP. Mediana czasu wolnego od leczenia wynosiła odpowiednio 20,5 miesiąca vs. 40,6 miesiąca, a czteroletni wskaźnik przeżycia całkowitego 54% vs. 64%.

Z uwagi na wykazane w analizie efektywności klinicznej występowanie istotnych statystycznie różnic wyników klinicznych w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy rozważanym schematem chemioterapii BR-CAP a komparatorem - schematem R-CHOP oraz w celu uwzględnienia wpływu wydłużenia czasu przeżycia do progresji na jakość życia pacjentów, opłacalność stosowania produktu leczniczego Bortezomib Zentiva została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów CUA, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), obliczany wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{Koszt_{teczhnologia\ oceniana} - Koszt_{technologia\ opcjonalna}}{QALY_{teczhnologia\ oceniana} - QALY_{technologia\ opcjonalna}}$$

Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami oraz metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

Walidacja wewnętrzna modelu

Przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu służy uniknięciu błędów w strukturze modelu oraz błędów w obliczeniach przeprowadzanych przez model.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w modelu, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

Walidacja konwergencji

Przeprowadzenie walidacji konwergencji ma na celu zestawienie wyników modelowania z wynikami innych analiz ekonomicznych oraz dyskusję ewentualnych podobieństw lub różnic w metodykach modelowania.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem bortezomibu w analizowanym wskazaniu (szczegóły patrz rozdział 1.5.2).

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji.

1.2.Model decyzyjny

Struktura modelu

W celu oceny opłacalności leczenia chłoniaka z komórek płaszcza bortezomibem w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (schemat BR-CAP) w porównaniu ze schematem R-CHOP skonstruowano model decyzyjny (*partitioned survival analysis*) z wykorzystaniem arkusza MS Excel, w którym uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci.

Technika modelowania została wykorzystana w celu ekstrapolacji danych o skuteczności klinicznej, co z kolei pozwoliło na uzyskanie wyników dotyczących ostatecznych punktów końcowych (śmiertelność i zyskane lata życia). W modelu zastosowanym w analizie wykorzystane zostały wyniki międzynarodowych badań klinicznych oraz dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym. Wykorzystanie międzynarodowych danych klinicznych było możliwe, ponieważ w przeciwieństwie do danych ekonomicznych, wyniki badań klinicznych w przypadku większości chorób nie są uważane za specyficzne dla danego kraju.

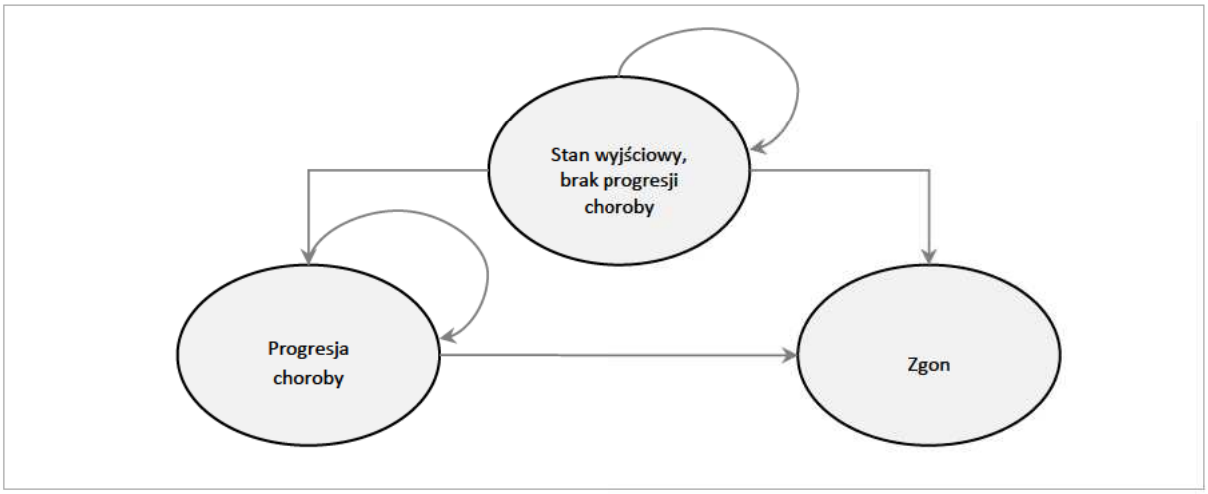
W modelu wyróżniono trzy stany zdrowotne: „stan wyjściowy, brak progresji choroby" (ang. *Progression-Free Survival*), „progresja choroby" (ang. *Progressive Disease*) oraz stan absorbujący – „zgon" (ang. *Death*). Schemat

modelu oraz możliwe przejścia pomiędzy stanami (takie same w obu porównywanych ramionach) przedstawiono poniżej.

- „Stan wyjściowy, brak progresji choroby": W tym stanie znajdowali się pacjenci z noworozpoznanym MCL. Pacjenci pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:
  - „stan wyjściowy",
  - „progresja choroby",
  - „zgon".
- „Progresja choroby": Pacjenci trafiają do tego stanu po wystąpieniu progresji choroby. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:
  - „progresja choroby",
  - „zgon".
- „Zgon" – stan terminalny (absorbujący).

Na poniższym rysunku znajduje się diagram drzewa decyzyjnego dla modelu decyzyjnego, opisującego przebieg choroby.

Rysunek 1. Struktura modelu decyzyjnego



Założenia modelu

Jednym z głównych zadań przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim, na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy:

- W analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy zgodny z oczekiwanym przeżyciem chorych. Długość pojedynczego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 3 tygodni (21 dni). Jest to okres zgodny ze schematem dawkowania bortezomibu w schemacie BR-CAP. Pacjent przyjmuje 6 cykli chemioterapii (mediana liczby otrzymanych cykli z badania Robak 2015 [24]).
- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu zastosowano korektę połowy cyklu.

- Zmienne „wejściowe" do modelu określające BSA oraz wiek pacjenta zostały zaczerpnięte z charakterystyki wyjściowej populacji chorych biorących udział w badaniu klinicznym LYM-3002 (Robak 2015 [24], Keep 2016 [19]), włączonego do analizy efektywności klinicznej.
- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty schematów chemioterapii, koszty podania leków, koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii, koszty leczenia poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, koszty po progresji choroby oraz koszty opieki paliatywnej (opieka terminalna).
- Zużycie leków dla poszczególnych schematów przyjęto zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w badaniu klinicznym [24]. W celu uwzględnienia redukcji dawkowania spowodowanej wystąpieniem działań niepożądanych wykorzystano dane o średniej względnej intensywności dawki (ang. *Relative dose intensity,* RDI) z badania Robak 2015 [24].
- Pacjenci w dowolnym stanie modelu (poza stanem „zgon", który jest stanem pochłaniającym) narażeni są na ryzyko progresji, które wzrasta wraz z postępem choroby.
- Pacjentów ze stanu „stan wyjściowy, brak progresji choroby" rozumiano, jako pacjentów, u których nie nastąpiła progresja choroby lub zgon.
- Prawdopodobieństwa przejść ze stanu „stan wyjściowy, brak progresji choroby" do stanu „progresja choroby" oraz ze „stan wyjściowy, brak progresji choroby" do stanu „zgon" oszacowano na podstawie krzywych *Kaplana-Meiera* z badania LYM-3002, określających przeżycie bez progresji choroby oraz przeżycie całkowite pacjentów z MCL leczonych schematami R-CHOP oraz BR-CAP. Na potrzeby modelowania krzywym Kaplana-Meiera zostały przyporządkowane parametryczne (tj. określone matematycznymi wzorami) funkcje przeżycia. Wartości PFS i OS zostały sczytane z wykresów prezentujących krzywe za pomocą programu WebPlotDigitizer [11], następnie, z wykorzystaniem pakietu statystycznego R (rozdział 2.3), do sczytanych wartości dopasowano następujące krzywe parametryczne: wykładniczą, Weibulla, log-logistyczną, log-normalną, Gompertza oraz uogólnioną Gamma. Wzory matematyczne odpowiadające poszczególnym krzywym przedstawiono w rozdziale 1.2.1.2. Jako najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną przyjęto krzywą, dla której wartości kryteriów AIC i BIC osiągnęły wartości najmniejsze, przy założeniu spełnienia kryteriów oceny wizualnej dopasowania. Wartości parametrów dla wyznaczonych krzywych parametrycznych PFS przedstawiono w rozdziale 1.2.1.2. Następnie przyjęto, że wybrane krzywe parametryczne obrazujące przeżycie bez progresji/przeżycie całkowite posłużą wyznaczeniu prawdopodobieństw przeżycia w analizowanych grupach pacjentów w horyzoncie dożywotnim.
- Biorąc pod uwagę brak różnic istotnych statystycznie w przeżyciu całkowitym pomiędzy BR-CAP a R-CHOP w badaniu Robak 2015 [24] (HR = 0,80 (0,59-1,10)) przyjęto jedną, wspólną krzywą OS dla obu analizowanych interwencji, wyznaczoną na podstawie ich „uśrednionej" krzywej przeżycia.
- Przyjęto, że jakość życia pacjentów w stanie bez progresji choroby jest wyższa niż w stanie z progresją; każdemu ze stanów przyporządkowano osobne wartości użyteczności.
- Występowanie zdarzeń niepożądanych jest związane z przejściowym obniżeniem jakości życia.
- Założono, że monitorowanie pacjentów leczonych schematami chemioterapii do czasu progresji choroby lub do zgonu rozliczane będzie w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii" raz na 1,5 miesiąca (3 razy w ciągu 6 cykli: 2,4 i 6 cykl leczenia).
- Ze zgonem pacjenta z powodu choroby wiążą się koszty opieki paliatywnej (uwzględniono koszty opieki w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym w ciągu ostatnich trzech tygodni życia).
- W przypadku wystąpienia progresji choroby uwzględniono koszty drugiej linii leczenia, korzystając z danych przedstawionych w analizie ekonomicznej opublikowanej w Biuletynie Informacji Publicznej

AOTMiT, w której oceniano opłacalność leczenia ibrutynibem MCL w warunkach polskich [16], a także wyników badania Robak 2015 [24].

- W modelu przyjęto stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z obowiązującymi polskimi wytycznymi przeprowadzania analiz farmakoekonomicznych [1, 25].

1.2.1. Parametry modelu

1.2.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W analizie przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjentów z MCL równą 1,79 m^2, a także średnią masę ciała równą 70,03 kg (zgodnie z analizą ekonomiczną Keep 2016 [18]).

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania Robak 2015 [24] wynosiła 66 lat, w związku z czym w modelu przyjęto 66 lat jako wiek początkowy.

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr	Analiza podstawowa
Wiek początkowy	66 lat
Średnia powierzchnia ciała [m^2]	1,79
Średnia masa ciała [kg]	70,0

1.2.1.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń

W celu wyznaczenia prawdopodobieństw przejść do stanu „zgon" lub „progresja choroby" dla ustalonych cykli modelu (3 tygodnie), sczytano z wykresów znajdujących się w publikacji Robak 2015 [24] (krzywe *Kaplana-Meiera*) dane o przeżyciu całkowitym oraz przeżyciu bez progresji z wykorzystaniem oprogramowania WebPlotDigitizer [11] dla kolejnych punktów czasowych obserwacji. Następnie do każdej krzywej *Kaplana-Meiera* dopasowano krzywe parametryczne: wykładniczą, Weibulla, Gompertza, log-normalną, log-logistyczną oraz uogólnioną Gamma.

Dopasowanie zostało przeprowadzone z wykorzystaniem pakietu statystycznego R (wykorzystany kod służący do wygenerowania krzywych parametrycznych najlepiej dopasowanych do wartości sczytanych z krzywych Kaplana-Meiera zawiera Załącznik 2.3). Najlepiej dopasowana do krzywej *Kaplana-Meiera* krzywa parametryczna posłuży wyznaczeniu prawdopodobieństw przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w rozważanym horyzoncie czasowym dla analizowanych porównań (w ramach analizy wrażliwości rozważono drugie w kolejności najlepiej dopasowane krzywe).

Przeżycie wolne od progresji choroby

W randomizowanym badaniu klinicznym Robak 2015 [24] mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 14,4 miesiąca w grupie R-CHOP i 24,7 miesiąca w grupie BR-CAP. Różnica pomiędzy ocenianymi interwencjami była istotnie statystyczna (HR 0,63; P<0,001).

W tabeli poniżej zestawiono parametry dopasowanych krzywych parametrycznych przeżycia wolnego od progresji dla schematu BR-CAP (pogrubiono parametry wybranej krzywej). Przedstawiono parametry zaokrąglone do czterech miejsc po przecinku, natomiast w modelu wykorzystano wartość dokładną obliczoną z wykorzystaniem pakietu R.

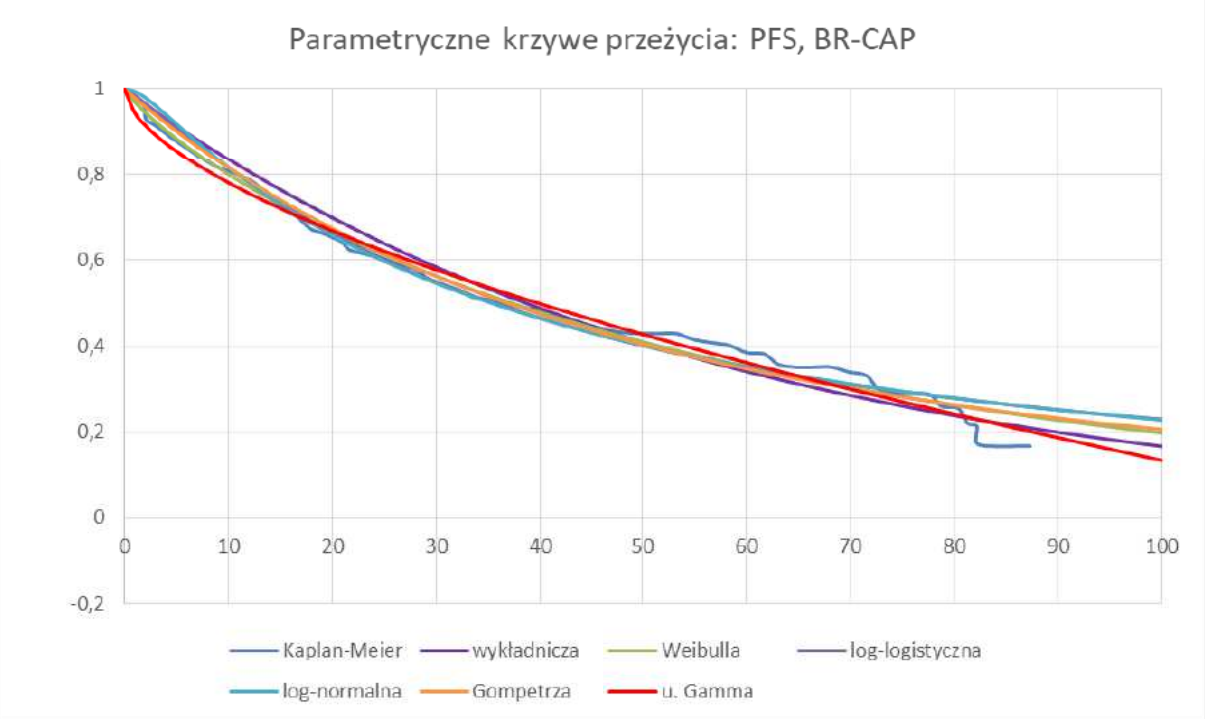
Tabela 2. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla schematu BR-CAP

Krzywa parametryczna	Wartość parametru α	Wartość parametru β	Wartość parametru γ	AIC	BIC
wykładnicza	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-230.3057	-226.0840
Weibulla	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-258.4907	-252.1581
log-logistyczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-234.8706	-228.5379
log-normalna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-231.7598	-225.4272
Gompertza	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-246.4232	-240.0906
Uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-266.2342	-257.7907

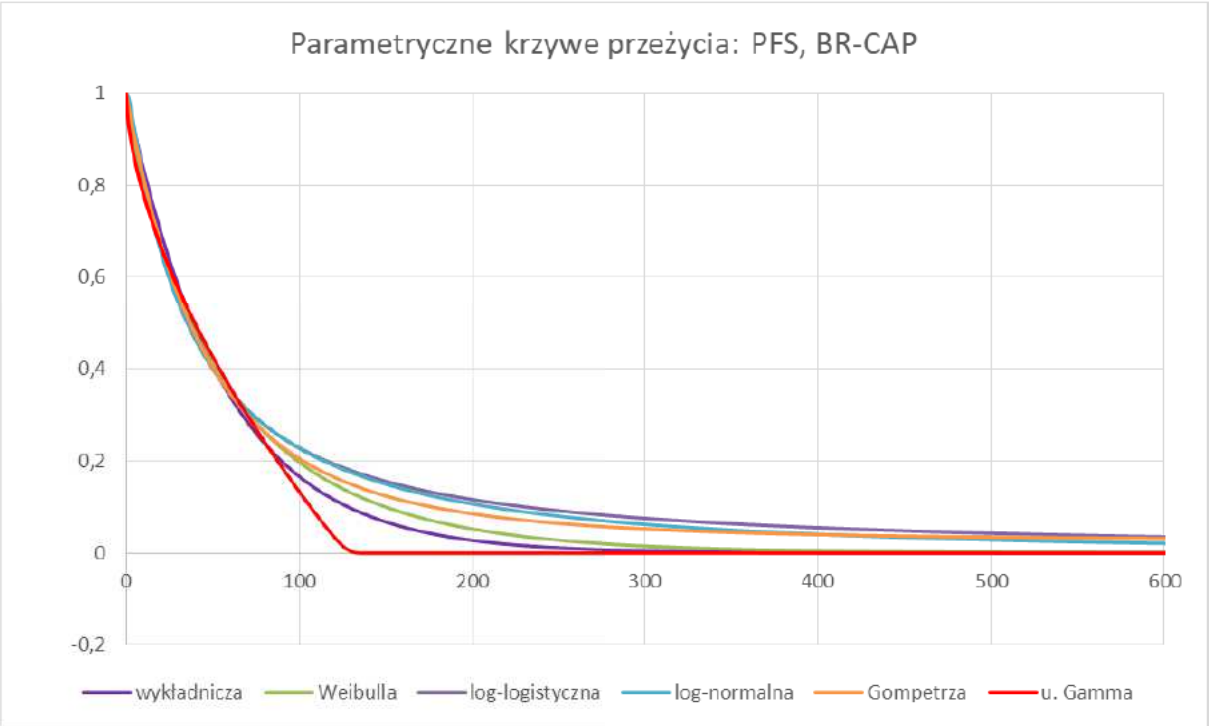
W oparciu o wizualną ocenę uzyskanych krzywych wykluczono rozkład uogólniony Gamma – w dłuższym okresie czasu nachylenie krzywej nie było spójne z nachyleniem pozostałych krzywych (czas od 90 cyklu modelu – patrz drugi kolejny rysunek), a od 138 cyklu osiąga ona wartości zerowe. W związku z powyższym do analizy podstawowej przyjęto kolejną najlepiej dopasowana krzywą – Weibulla.

Graficzna prezentacja parametrycznych krzywych przeżycia została zaprezentowana na poniższych wykresach:

Rysunek 2. Parametryczne krzywe przeżycia wolnego od progresji BR-CAP: dopasowanie do danych Kaplana-Meiera



Rysunek 3. Parametryczne krzywe przeżycia wolnego od progresji BR-CAP: horyzont czasowy analizy



W kolejnej tabeli zestawiono parametry dopasowanych krzywych parametrycznych przeżycia wolnego od progresji dla schematu R-CHOP (pogrubiono parametry wybranej krzywej). Przedstawiono parametry zaokrąglone do czterech miejsc po przecinku, natomiast w modelu wykorzystano wartość dokładną obliczoną z wykorzystaniem pakietu R.

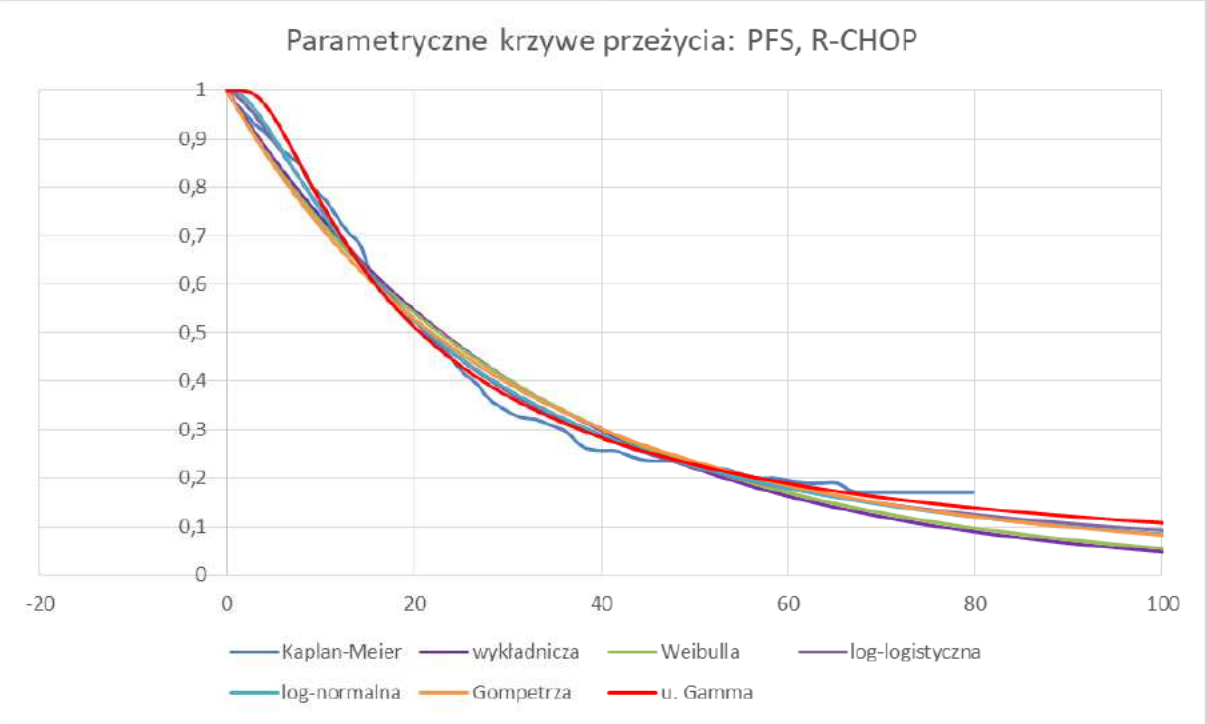
Tabela 3. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla schematu R-CHOP

Krzywa parametryczna	Wartość parametru α	Wartość parametru β	Wartość parametru γ	AIC	BIC
wykładnicza	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-207.7573	-203.5686
Weibulla	[redacted]	[redacted]		-207.3073	-201.0243
log-logistyczna	[redacted]	[redacted]		-274.8159	-268.5329
log-normalna	[redacted]	[redacted]		-260.8710	-254.5879
Gompertza	[redacted]	[redacted]		-218.9419	-212.6589
Uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-281.3978	-273.0204

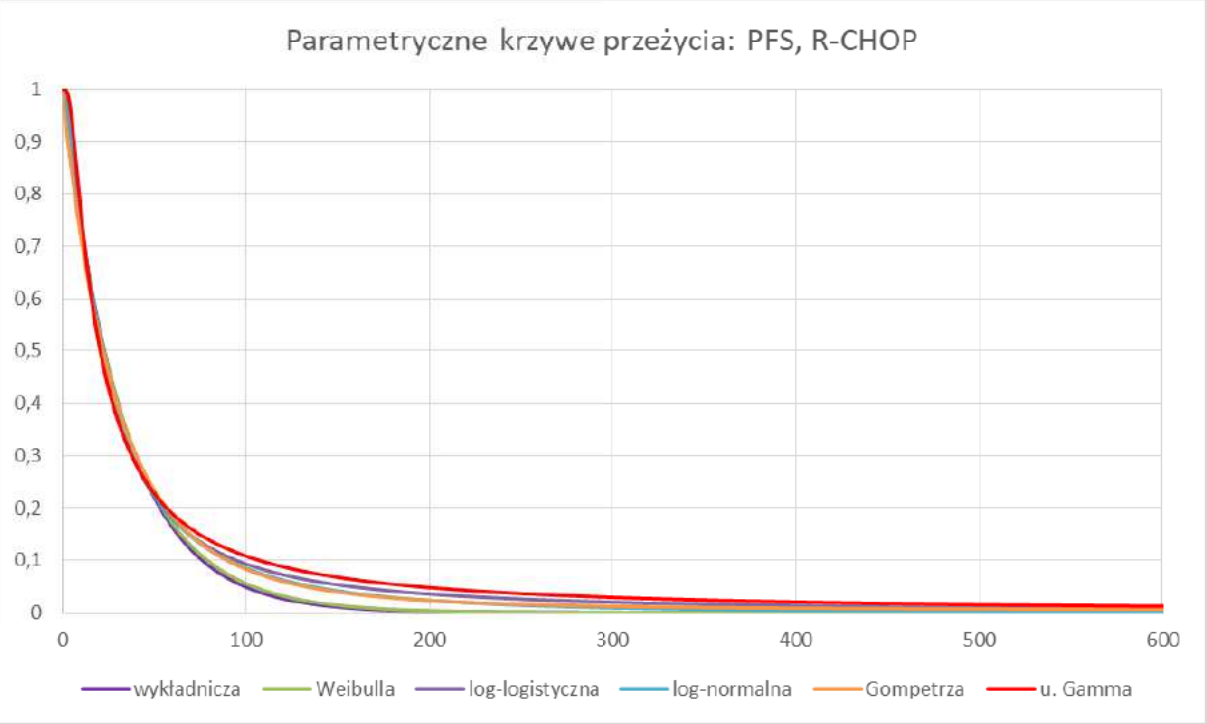
Ocena wizualna wykazała spójność uzyskanych krzywych, zatem w analizie podstawowej przyjęto krzywą uogólnioną Gamma, dla której uzyskano najlepsze wartości współczynników AIC oraz BIC.

Graficzna prezentacja parametrycznych krzywych przeżycia została zaprezentowana na poniższych wykresach:

Rysunek 4. Parametryczne krzywe przeżycia wolnego od progresji R-CHOP: dopasowanie do danych Kaplana-Meiera



Rysunek 5. Parametryczne krzywe przeżycia wolnego od progresji R-CHOP: horyzont czasowy analizy



Przeżycie całkowite

W badaniu Robak 2015 [24] nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy BR-CAP a R-CHOP (HR = 0,80 (0,59-1,10)), dlatego w modelu zdecydowano się na przyjęcie jednej, wspólnej krzywej OS dla obu analizowanych interwencji. Wartości OS z obu krzywych Kaplana-Meriera z badania Robak

2015 [24] zostały sczytane i utworzono z nich jedną, „uśrednioną" serię danych. Następnie, z wykorzystaniem pakietu statystycznego R, do sczytanych wartości dopasowano krzywe parametryczne.

Poniższa tabela zestawia parametry dopasowanych krzywych parametrycznych dla przeżycia całkowitego (pogrubiono parametry wybranej krzywej). Przedstawiono parametry zaokrąglone do czterech miejsc po przecinku, natomiast w modelu wykorzystano wartość dokładną obliczoną z wykorzystaniem pakietu R.

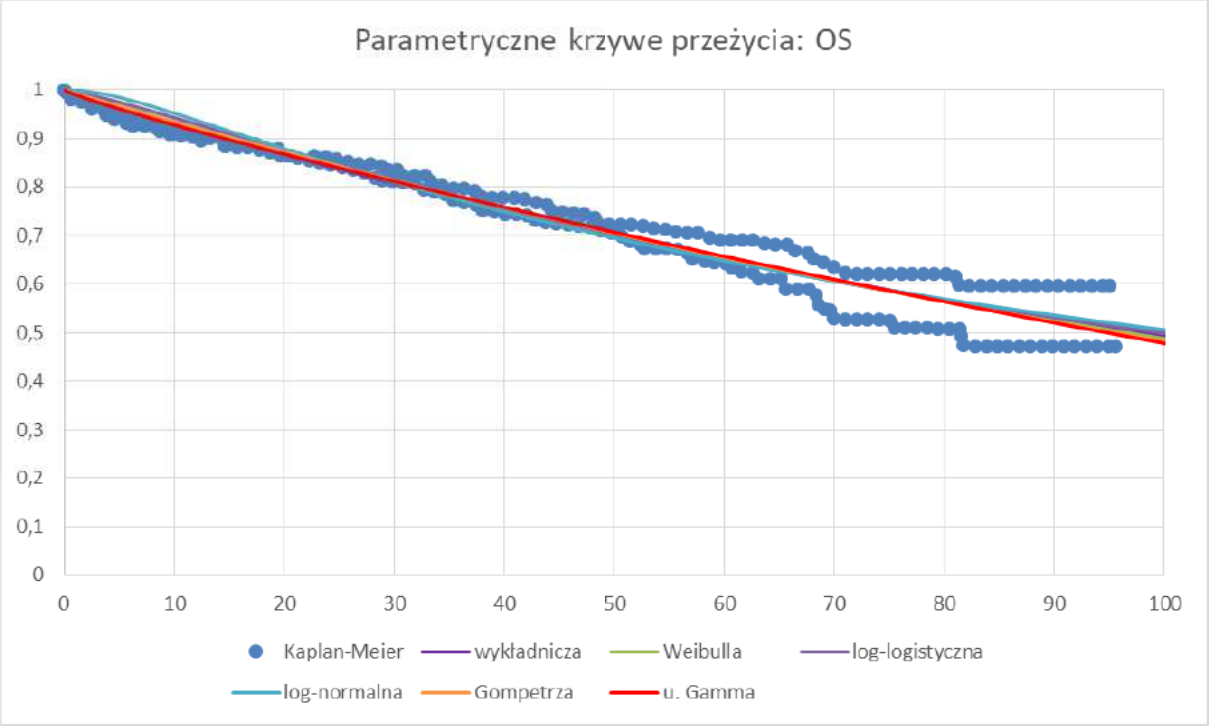
Tabela 4. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla przeżycia całkowitego

Krzywa parametryczna	Wartość parametru α	Wartość parametru β	Wartość parametru γ	AIC	BIC
wykładnicza	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-774.1195	-767.4540
Weibulla	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-773.2198	-763.2216
log-logistyczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-763.3079	-753.3097
log-normalna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-746.2104	-736.2122
Gompertza	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-774.4765	-764.4784
Uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-775.1112	-761.7803

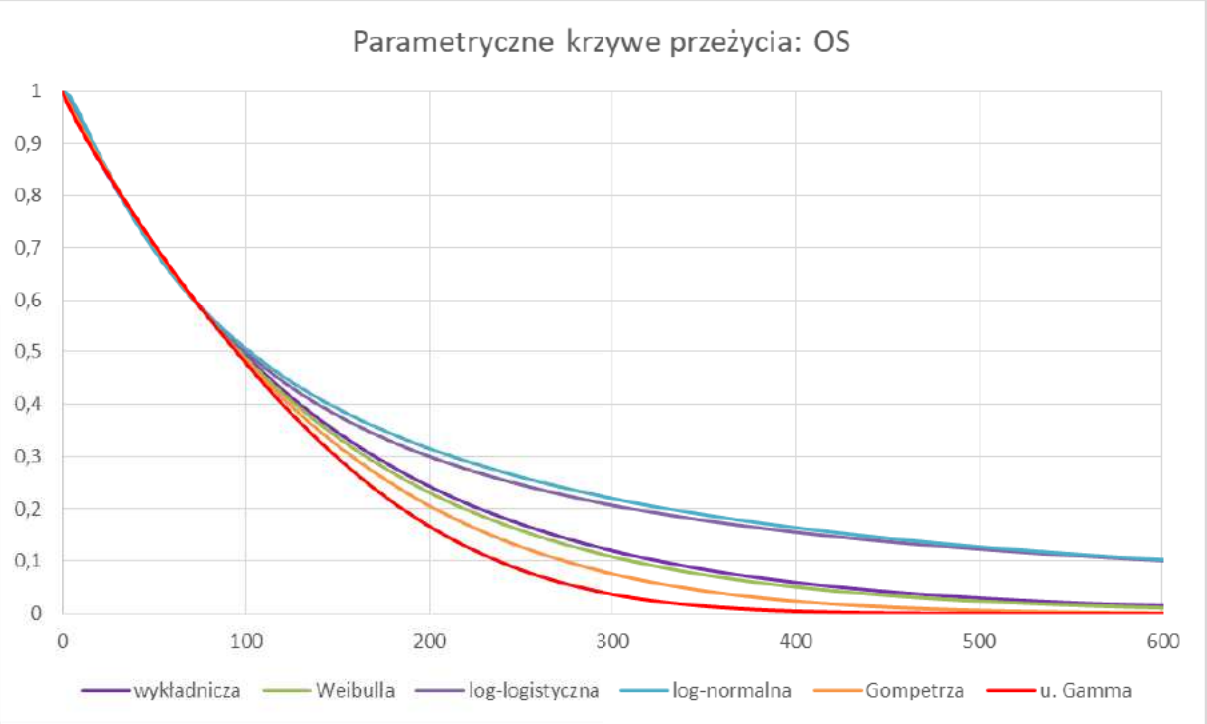
Otrzymane wartości współczynników AIC i BIC pozwalają wyróżnić cztery najlepiej dopasowane krzywe: wykładniczą, Weibulla, Gompertza oraz uogólnioną Gamma. W wyniku wizualnej oceny krzywych przyjęto rozkład uogólniony Gamma, który w długim okresie czasu zwraca najniższe wartości przeżycia całkowitego, co może zostać uznane za podejście konserwatywne, biorąc pod uwagę brak różnic w OS interwencji i komparatora z jednocześnie lepszym PFS dla schematu BR-CAP.

Graficzna prezentacja parametrycznych krzywych przeżycia została zaprezentowana na poniższych wykresach:

Rysunek 6. Parametryczne krzywe przeżycia całkowitego: dopasowanie do danych Kaplana-Meiera



Rysunek 7. Parametryczne krzywe przeżycia całkowitego: horyzont czasowy analizy



1.2.1.3. Koszty i zużycie zasobów

W modelu uwzględniono następujące koszty:

- koszty substancji czynnych wchodzących w skład schematów R-CHOP i BR-CAP,
- koszty substancji czynnych wchodzących w skład schematów stosowanych w II linii leczenia,
- koszty podania chemioterapii,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
- koszty monitorowania po progresji choroby,
- koszty opieki paliatywnej.

Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych.

Ceny preparatów zawierających występujące w rozpatrywanych schematach leczenia substancje czynne zaczerpnięto z komunikatu DGL [20]. W wariancie dodatkowym zastosowano ceny skalkulowane na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [22].

W analizie uwzględniono średnie ceny za 1 mg substancji ważone liczbą sprzedanych mg poszczególnych opakowań. Zastosowano przy tym dane sprzedażowe za okres 10.2016-09.2017 roku oszacowane na podstawie informacji o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków oraz wyrobów medycznych, zamieszczonych w załącznikach do Komunikatów DGL opublikowanych na stronie internetowej Narodowego

Funduszu Zdrowia [20]. Powyższe podejście pozwala odzwierciedlić rzeczywiste zużycie leków w Polsce. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy.

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych przy użyciu następujących źródeł danych oraz założeń:

- Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.
- Schemat dawkowania preparatu Bortezomib Zentiva przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz dawkowaniem przedstawionym w badaniu klinicznym LYM-3002. Zalecana dawka bortezomibu to 1,3 mg/m^2 powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 każdego trzytygodniowego cyklu leczenia schematem BR-CAP.
- Schemat dawkowania chemioterapii wielolekowych BR-CAP i R-CHOP jest zgodny z praktyką kliniczną i dawkowaniem przedstawionym w badaniu Robak 2015 [24]. Szczegóły dotyczące dawkowania leków stosowanych w ramach poszczególnych schematów przedstawiono w analizie wpływu na budżet [23].
- Zgodnie z dostępnymi danymi, przyjęto że pacjent otrzymuje sześć trzytygodniowych cykli chemioterapii [5, 24],
- Schemat dawkowania chemioterapii stosowanych w II linii leczenia przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną opublikowaną w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT, w której oceniano opłacalność leczenia ibrutynibem MCL w warunkach polskich [16].

W poniższych podrozdziałach znajdują się oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych, które wykorzystano w dalszej części analizy (dane kosztowe odzwierciedlają stan na listopad 2017 r. - data zakończenia analizy kosztów).

1.2.1.3.1. Koszty produktu leczniczego Bortezomib Zentiva

Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Bortezomib Zentiva w przypadku uzyskania refundacji w MCL została przeprowadzona w oparciu o dane z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [22].

Tabela 5. Kalkulacja kosztu jednostkowego produktu leczniczego Bortezomib Zentiva

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	Cena hurtowa/mg [PLN]
Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	530,00	572,40	601,02	601,02	bezpłatny	601,02
Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1855,00	2003,40	2103,57	2103,57	bezpłatny	601,02

Rzeczywista aktualna efektywna cena produktu Bortezomib Zentiva, wyznaczona na podstawie komunikatów DGL NFZ, jest niższa od wskazanej w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia:

Tabela 6. Kalkulacja efektywnego kosztu jednostkowego produktu leczniczego Bortezomib Zentiva

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba zrefundowanych opakowań	Kwota refundacji [PLN]	Koszt rzeczywisty za opakowanie [PLN]	Koszt rzeczywisty za mg [PLN]	Koszt rzeczywisty za mg ważony wielkością sprzedaży[PLN]y
Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	46,53	6784	145,80	145,80	75,09
Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	149,23	35927	240,76	68,79	

1.2.1.3.2. Koszty bortezomibu

W analizie średni koszt jednostkowy bortezomibu oszacowano w oparciu o:

- Aktualne koszty jednostkowe poszczególnych produktów leczniczych zawierających bortezomib,
- Aktualne udziały w rynku poszczególnych produktów leczniczych zawierających bortezomib.

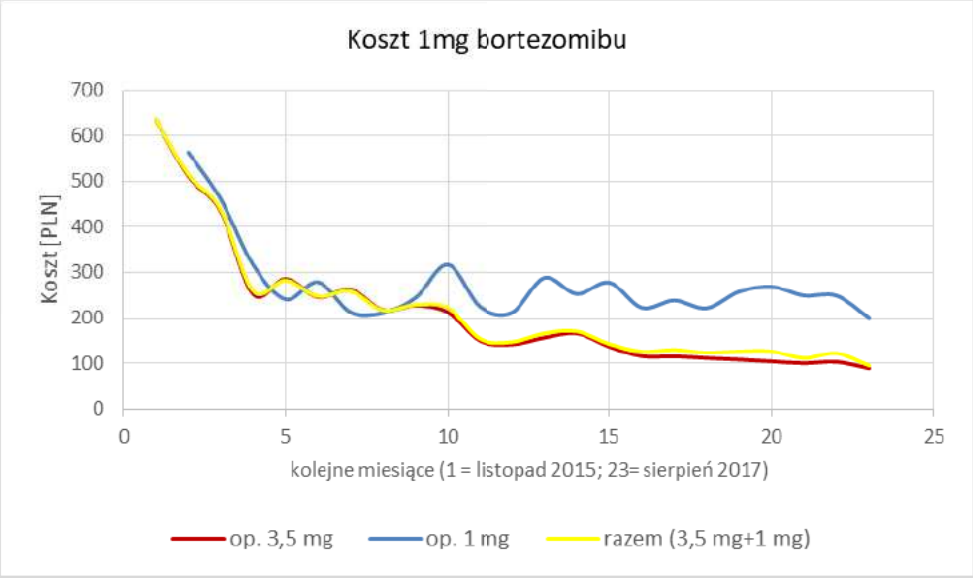
Obliczono średni koszt 1 mg substancji ważony udziałami w rynku poszczególnych produktów leczniczych.

Ceny preparatów zawierających substancję czynną bortezomib zaczerpnięto:

- W wariancie podstawowym z komunikatów DGL NFZ [20] (rzeczywiste koszty substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów),
- W wariancie dodatkowym z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [22] (które wyznacza maksymalny poziom cen produktów refundowanych w chemioterapii nowotworów).

Zgodnie z danymi pochodzącymi z komunikatów DGL NFZ [20] od początku uzyskania refundacji przez obecnie dostępne produkty lecznicze, koszt jednostkowy bortezomibu w kolejnych miesiącach wykazuje wyraźną tendencję do obniżania się:

Rysunek 8. Zmiana rzeczywistego kosztu 1 mg bortezomibu w czasie



W tabeli poniżej przedstawiono średni koszt 1 mg substancji ważony sprzedażą poszczególnych produktów zawierających bortezomib, na podstawie komunikatów DGL NFZ, w różnych okresach czasu.

Tabela 7. Średni koszt 1 mg bortezomibu ważony sprzedażą poszczególnych produktów

Okres	11.2015-09.2017	10.2016-09.2017	04.2017-09.2017	09.2017
	21 miesięcy	12 miesięcy	6 miesięcy	1 miesiąc
Koszt 1 mg bortezomibu [PLN]	159,18	132,56	118,49	95,14

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej dane (wykres), należy zauważyć, że koszt jednostkowy za 1 mg w okresie ostatnich sześciu miesięcy, dla których prezentowane są dane osiągnął stabilny poziom, dlatego w wariancie podstawowym analizy średni ważony koszt bortezomibu wyznaczono na podstawie danych pochodzących z tego okresu (w analizie wrażliwości testowano wariant z kalkulacjami opartymi na danych z okresu 12 miesięcy – należy zwrócić uwagę że dla czterech pierwszych miesięcy z tego okresu koszt jednostkowy był znacząco wyższy: przedział 142,45 PLN-165,61 PLN).

W tabeli poniżej zaprezentowano średni ważony koszt 1 mg bortezomibu oszacowany na podstawie udziałów w rynku produktów zawierających omawianą substancję czynną oraz kosztu jednostkowego za 1 mg w okresie ostatnich sześciu miesięcy dla poszczególnych preparatów.

Tabela 8. Koszt jednostkowy bortezomibu [PLN]

Źródło danych kosztowych	Koszt jednostkowy bortezomibu ważony wielkością sprzedaży poszczególnych preparatów
Komunikat DGL NFZ	118,49
Obwieszczenie MZ	677,60

1.2.1.3.3. Koszty substancji czynnych wchodzących w skład rozważanych schematów chemioterapii

W polskiej klasyfikacji ICD-10 brak jest kodu specyficznego dla MCL. Uznaje się, że chłoniaka z komórek płaszcza zalicza się do rozpoznań opisanych kodami C83.1 oraz C85.7. W niniejszym opracowaniu przyjęto, że dany chemioterapeutyk jest refundowany w MCL, jeżeli w załączniku zawierającym zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10 znajduje się kod C83.1 lub C85.7.

W analizie uwzględniono średnie ceny za 1 mg substancji ważone liczbą zrefundowanych mg poszczególnych opakowań. Zastosowano przy tym dane sprzedażowe za okres 12 miesięcy (10.2016- 09.2017), oszacowane na podstawie informacji o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków oraz wyrobów medycznych od stycznia do czerwca 2017 roku, zamieszczonych w załączniku do Komunikatów DGL opublikowanych na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia [27]. Powyższe podejście pozwala odzwierciedlić rzeczywiste zużycie leków w Polsce. Szczegóły kalkulacji można odnaleźć w załączonym arkuszu kalkulacyjnym, a także w załącznikach 2.4 i 2.5 w bieżącym dokumencie.

Ceny preparatów zawierających występujące w rozpatrywanych schematach leczenia substancje czynne zaczerpnięto:

- W wariancie podstawowym z komunikatów DGL NFZ [20] (rzeczywiste koszty substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów),
- W wariancie dodatkowym z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [22] (które wyznacza maksymalny poziom cen produktów refundowanych w chemioterapii nowotworów).

Tabela 9. Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematów stosowanych w leczeniu MCL

Substancja czynna	Średni koszt 1 mg substancji ważony liczbą sprzedanych mg poszczególnych opakowań [PLN]	
	Obwieszczenie MZ (koszty maksymalne)	Komunikat DGL (koszty rzeczywiste)
rytuksymab	12,836	9,561
cyklofosfamid	0,058	0,056
doksorubicyna	0,811	0,620
prednizon	0,059	0,047
winkrystyna	26,604	25,155
bendamustyna	5,044	3,407
cytarabina	0,088	0,087
cisplatyna	0,766	0,479
ifosfamid	0,117	0,113
etopozyd	0,164	0,154
mesna	0,035	0,034
metotreksat	0,079	0,077
folinian wapnia	0,076	0,073
G-CSF	0,346	0,093
deksametazon	0,616	0,703

1.2.1.3.4. Koszty schematów leczenia

W analizie, w celu oszacowania realnego zużycia zasobów, w wariancie podstawowym wykorzystano dane o średniej względnej intensywności dawki (ang. *Relative dose intensity,* RDI) poszczególnych substancji czynnych występujących w badaniu klinicznym włączonym do analizy klinicznej [24], w stosunku do określonych w protokole. Korekta wielkości dawek pozwala uwzględnić między innymi redukcje dawkowania spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych.

Wartości RDI zaczerpnięte z badania Robak 2015 [24] zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Średnia względna intensywność dawki

Substancja czynna	Schemat leczenia		Wartości uśrednione (w analizie)
	R-CHOP	BR-CAP	
rytuksymab	100%	100%	100%
cyklofosfamid	98%	93%	96%
doksorubicyna	99%	97%	98%
prednizon	96%	95%	96%
winkrystyna	80%	-	80%
bortezomib	-	82%	82%

W bieżącej analizie koszty jednostkowe poszczególnych substancji czynnych zostały przemnożone przez współczynnik RDI. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto, że pacjenci otrzymają 100% dawki leków zdefiniowanej w protokołach poszczególnych schematów leczenia.

Uwzględniając zużycie leków określone na podstawie badania włączonego do analizy klinicznej [24] oraz średnią powierzchnię ciała wyznaczono średni koszt chemioterapii wielolekowej R-CHOP, BR-CAP przypadający na leczenie pacjenta z chłoniakiem z komórek płaszcza. Zgodnie z dostępnymi danymi, przyjęto trzytygodniowy okres jako jeden cykl leczenia [5] oraz zalecane podanie sześciu cykli chemioterapii [5]. Dysponując danymi o całkowitej liczbie otrzymanych cykli terapii oraz koszcie na cykl oszacowano koszt całkowity poszczególnych terapii.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Bortezomib Zentiva [5] następujące produkty lecznicze podaje się dożylnie w dniu 1. każdego trzytygodniowego cyklu leczenia schematem BR-CAP: rytuksymab w dawce 375 mg/m^2, cyklofosfamid w dawce 750 mg/m^2 i doksorubicyna w dawce 50 mg/m^2. Prednizon podaje się doustnie w dawce 100 mg/m^2 w dniach 1., 2., 3., 4. i 5. każdego cyklu leczenia bortezomibem we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m^2 powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. po czym następuje 10-dniowy okres przerwy w dniach 12-21.

Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia [5]. Zaleca się podanie sześciu cykli bortezomibu, chociaż pacjentom z potwierdzoną odpowiedzią w cyklu 6. można podać dodatkowo 2 cykle BR-CAP.

Tabela 11. Dawkowanie leków stosowanych w ramach schematu BR-CAP

Substancja czynna	Dawka	Podanie	Schemat dawkowania	Źródło danych
rytuksymab	375 mg/m^2	dożylne	dzień 1	Robak 2015 [24], ChPL [5]
cyklofosfamid	750 mg/m^2	dożylne	dzień 1	
doksorubicyna	50 mg/m^2	dożylne	dzień 1	
bortezomib	1,3 mg/m^2	dożylne	dzień 1, 4, 8, 11	
prednizon	100 mg/m^2	doustne	dni 1-5	

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [22] bortezomib (w tym produkt leczniczy Bortezomib Zentiva) jest finansowany w ramach chemioterapii w następujących wskazaniach ICD-10: C88.0, C88.9, C90, C90.0, C90.1, C90.2, E85.8, E85.9. W scenariuszu nowym założono, że rozważana substancja (bądź wyłącznie rozważany produkt leczniczy) uzyska refundację w leczeniu pacjentów z populacji docelowej (rozpoznania wg ICD-10: C85.7 lub C83.1).

W oparciu o dawkowanie przedstawione w Tabela 11 oraz dysponując średnią ceną jednostkową za mg substancji czynnych (Tabela 8, Tabela 9), wyznaczono całkowity koszt chemioterapii BR-CAP przypadający na jednego pacjenta.

Tabela 12. Kalkulacja kosztów schematu BR-CAP

Parametr	Substancja czynna				
	rytuksymab	cyklofosfamid	doksorubicyna	bortezomib	prednizon
Powierzchnia ciała [m^2]	1,79				
Długość cyklu schematu [dni]	21				
Zalecane dawkowanie [mg/m^2]	375	750	50	1,3	100

Parametr		Substancja czynna				
		rytuksymab	cyklofosfamid	doksorubicyna	bortezomib	prednizon
Liczba podań/cykl		1	1	1	4	5
Zużycie leku/cykl [mg]		671,25	1342,50	89,50	9,31	895,00
Koszt jednostkowy [PLN/mg] z uwzględnieniem RDI	Ceny efektywne	9,56	0,05	0,61	97,16	0,04
	Ceny maksymalne	12,84	0,06	0,79	555,63	0,06
Koszt schematu/ cykl [PLN]	Ceny efektywne	7 489,25				
	Ceny maksymalne	13 983,89				
Liczba cykli		6				
Całkowity koszt schematu/ okres leczenia [PLN]	Ceny efektywne	44 935,50				
	Ceny maksymalne	83 903,32				

Schemat chemioterapii wielolekowej R-CHOP obejmuje zastosowanie rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu. Chemioterapię R-CHOP z zastosowaniem bortezomibu zamiast winkrystyny określa się chemioterapią BR-CAP.

Leczenie według schematu R-CHOP podawane jest zazwyczaj w ciągu jednego dnia [15]. Chemioterapia R-CHOP podawana jest przez wkłucie centralne (drobną plastikową rurką wprowadzaną pod skórą do żyły w okolicy obojczyka) lub wkłucie obwodowe (drobną plastikową rurką wprowadzoną do żyły w pobliżu zgięcia łokciowego) [15]. Wkłucie centralne lub obwodowe pozostają na miejscu do kolejnego cyklu chemioterapii. Prednizon podawany jest w tabletkach. Pierwszą dawkę leku podaje się zazwyczaj przed podaniem rytuksymabu, a kolejne tabletki należy przyjmować w domu zgodnie z zaleceniami lekarza [15].

Dawkowanie leków stosowanych w ramach schematu R-CHOP u pacjentów z MCL oparto na podstawie dostępnej literatury oraz charakterystyk odpowiednich produktów leczniczych (szczegóły w poniższej tabeli).

Tabela 13. Dawkowanie leków stosowanych w ramach schematu R-CHOP

Substancja czynna	Dawka	Podanie	Schemat dawkowania	Źródło danych
rytuksymab	375 mg/m²	dożylne	dzień 1	Robak 2015 [24], ChPL [6]
cyklofosfamid	750 mg/m²	dożylne	dzień 1	Robak 2015 [24], Warzocha 2011 [30]
doksorubicyna	50 mg/m²	dożylne	dzień 1	Robak 2015 [24], Warzocha 2011 [30]
winkrystyna	1,4 mg/m² (maksymalna całkowita dawka wynosi 2 mg)	dożylne	dzień 1	Robak 2015 [24], ChPL [7]
prednizon	100 mg/m²	doustne	dni 1-5	Robak 2015 [24], Warzocha 2011 [30]

Substancje czynne: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna i winkrystyna są refundowane w ramach chemioterapii nowotworów (katalog C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) 22] m.in. we wskazaniu MCL, rozpoznania wg ICD-10: C85.7 i C83.1 (bez rytuksymabu). Prednizon jest lekiem refundowanym w leczeniu nowotworów, dostępnym w aptece na receptę.

W oparciu o dawkowanie przedstawione w Tabela 13 oraz dysponując średnią ceną jednostkową za mg substancji czynnych (Tabela 9), wyznaczono całkowity koszt chemioterapii R-CHOP przypadający na jednego pacjenta.

Tabela 14. Kalkulacja kosztów schematu R-CHOP

Parametr		Substancja czynna				
		rytuksymab	cyklofosfamid	doksorubicyna	winkrystyna	prednizon
Powierzchnia ciała [m²]		1,79				
Długość cyklu schematu [dni]		21				
Zalecane dawkowanie [mg/m²]		375	750	50	1,4 (max. całkowita dawka 2 mg)	100
Liczba podań/cykl		1	1	1	1	5
Zużycie leku/cykl [mg]		671,25	1342,50	89,50	2,00	895,00
Koszt jednostkowy [PLN/mg] z uwzględnieniem RDI	Ceny efektywne	9,56	0,05	0,61	20,12	0,04
	Ceny maksymalne	12,84	0,06	0,79	21,28	0,06
Koszt schematu/ cykl [PLN]	Ceny efektywne	6 625,10				
	Ceny maksymalne	8 854,62				
Liczba cykli		6				
Całkowity koszt schematu/ okres leczenia [PLN]	Ceny efektywne	39 750,58				
	Ceny maksymalne	53 127,74				

1.2.1.3.5. Koszt związany z podaniem leków

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia* [34]. Zgodnie z opisem schematów R-CHOP i BR-CAP oraz w związku z faktem, że leki uwzględnione w schematach (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, bortezomib) są wymienione w katalogu 1n część A (*Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii*) przyjęto, że chemioterapia podawana jest w ramach świadczenia *„hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A”*.

Tabela 15. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt [PLN]
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56

W poniższej tabeli przedstawiono szacunkowy koszt podania uwzględnionych schematów chemioterapii. Długość hospitalizacji w ciągu jednego cyklu ustalono na podstawie schematu dawkowania poszczególnych chemioterapii (zgodnie z danymi i w oparciu o źródła zamieszczone w poprzednich podrozdziałach).

Tabela 16. Koszty podania chemioterapii przypadające na pacjenta

Schemat leczenia	Szczegóły świadczenia		Koszt podania/cykl [PLN]
	Liczba osobodni/ cykl	Dzień podania w cyklu	
R-CHOP	1	dzień 1: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna (podanie leków realizowane łącznie)	378,56
BR-CAP	4	dzień 1: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, bortezomib (podanie leków realizowane łącznie)	1 514,24
		dzień 4: bortezomib	
		dzień 8: bortezomib	
		dzień 11: bortezomib	

1.2.1.3.6. Koszty diagnostyki i monitorowania

W analizie założono, że koszty diagnostyki i monitorowania leczenia rozliczane będą w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii" [35]. Miesięczny koszt świadczeń rozliczanych w ramach badań diagnostycznych w chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia* [34].

Tabela 17. Koszt badań diagnostycznych w ramach chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 PLN

Realizowana w trybie ambulatoryjnym lub w trybie jednodniowym okresowa ocena skuteczności chemioterapii, na którą składają się kompleksowe świadczenia obejmujące poradę specjalistyczną oraz wykonywane w trakcie tej porady badania laboratoryjne lub obrazowe, zgodnie z obowiązującymi, opartymi o aktualną wiedzę medyczną, zasadami postępowania medycznego przy leczeniu nowotworów chemioterapią, realizowana jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące [37] (średnio co 1,5 miesiąca – cykl nr 2, 4 i 6).

1.2.1.3.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Leczenie choroby nowotworowej za pomocą różnych schematów chemioterapii wiąże się z występowaniem działań niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) zastosowanych leków. W niniejszym podrozdziale oszacowane zostały koszty leczenia ciężkich oraz zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych w leczeniu MCL.

Zgodnie z wynikami badania Robak 2015 [24] zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 wystąpiły u 93% pacjentów leczonych schematem BR-CAP oraz u 85% pacjentów otrzymujących terapię R-CHOP. Obliczony parametr OR jest istotny statystycznie [10]. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥3 wystąpiły u 91% pacjentów leczonych schematem BR-CAP oraz u 80% pacjentów otrzymujących terapię R-CHOP (OR=2,58 (1,49; 4,46), p<0,001).

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Wartość p
Neutropenia	BR-CAP	240	203 (85)	**2,71 (1,74; 4,21)**	**<0,001**
	R-CHOP	242	162 (67)		
Trombocytopenia	BR-CAP	240	136 (57)	**21,30 (11,72; 38,69)**	**<0,001**
	R-CHOP	242	14 (6)		
Anemia	BR-CAP	240	37 (15)	1,15 (0,69; 1,92)	0,579
	R-CHOP	242	33 (14)		
Leukopenia	BR-CAP	240	105 (44)	**1,87 (1,29; 2,73)**	**0,001**
	R-CHOP	242	71 (29)		
Limfopenia	BR-CAP	240	67 (28)	**4,08 (2,40; 6,92)**	**<0,001**
	R-CHOP	242	21 (9)		
Gorączka neutropeniczna	BR-CAP	240	36 (15)	1,12 (0,67; 1,86)	0,669
	R-CHOP	242	33 (14)		
Biegunka	BR-CAP	240	12 (5)	2,49 (0,87; 7,19)	0,091
	R-CHOP	242	5 (2)		
Zaparcie	BR-CAP	240	1 (<1)	0,50 (0,05; 5,57)	0,575
	R-CHOP	242	2 (1)		
Mdłości	BR-CAP	240	1 (<1)	3,02 (0,12; 74,20)	0,498
	R-CHOP	242	0		
Jakiekolwiek zakażenie lub zarażenie	BR-CAP	240	51 (21)	**1,71 (1,06; 2,76)**	**0,029**
	R-CHOP	242	33 (14)		
Zapalenie płuc	BR-CAP	240	17 (7)	1,60 (0,73; 3,49)	0,237
	R-CHOP	242	11 (5)		
Neuropatia obwodowa nie sklasyfikowana gdzie indziej	BR-CAP	240	18 (8)	1,88 (0,85; 4,16)	0,119
	R-CHOP	242	10 (4)		
Obwodowa neuropatia czuciowa	BR-CAP	240	12 (5)	2,07 (0,76; 5,61)	0,152
	R-CHOP	242	6 (2)		
Gorączka	BR-CAP	240	8 (3)	1,63 (0,53; 5,07)	0,395
	R-CHOP	242	5 (2)		
Zmęczenie	BR-CAP	240	15 (6)	2,62 (1,00; 6,88)	0,05
	R-CHOP	242	6 (2)		
Kaszel	BR-CAP	240	3 (1)	7,11 (0,37; 137,75)	0,194
	R-CHOP	242	0		
Zmniejszenie apetytu	BR-CAP	240	2 (1)	1,01 (0,14; 7,22)	0,993
	R-CHOP	242	2 (1)		
Astenia	BR-CAP	240	7 (3)	3,61 (0,74; 17,53)	0,112
	R-CHOP	242	2 (1)		
Obrzęk obwodowy	BR-CAP	240	1 (<1)	1,01 (0,06; 16,22)	0,995
	R-CHOP	242	1 (<1)		

W bieżącej analizie uwzględniono działania niepożądane, dla których wykazano istnienie statystycznie istotnych różnic w częstości występowania pomiędzy schematami BR-CAP i R-CHOP, ograniczając się wyłącznie do zdarzeń poważnych z klinicznego i kosztowego punktu widzenia, tj. stopnia 3. i 4.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej opublikowanej w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT, w której oceniano opłacalność leczenia ibrutynibem MCL w warunkach polskich [16] (2016 rok).

Tabela 19. Koszty jednostkowe leczenia działań niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Średni koszt leczenia [PLN]
Infekcja	1 772,60
Leukopenia	1 646,82
Neutropenia	1 646,82
Trombocytopenia	485,79

Całkowity koszt zdarzeń niepożądanych oszacowano jako iloczyn odsetka pacjentów z danym zdarzeniem i jego kosztu. Założono, że koszt określony jako "jakiekolwiek zakażenie lub zarażenie" jest równy kosztowi leczenia infekcji, natomiast koszt limfopenii - kosztowi leczenia leukopenii i neutropenii.

Tabela 20. Koszty całkowite leczenia działań niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	BR-CAP	R-CHOP
Neutropenia	1 392,94	1 102,42
Trombocytopenia	275,28	28,10
Leukopenia	720,48	483,16
Limfopenia	459,74	142,91
Jakiekolwiek zakażenie lub zarażenie	376,68	241,72
Razem	**3 225,11**	**1 998,30**

W modelu przyjęto, że koszty leczenia działań niepożądanych zostają jednorazowo doliczone w pierwszym cyklu, dla obu ramion.

1.2.1.3.8. Koszty po progresji choroby

Charakterystyczną cechą kliniczną MCL jest początkowa podatność na chemioterapię i nawrotowy przebieg oraz oporność na kolejne linie leczenia. W przypadkach kolejnego nawrotu (drugiego i następnych) należy rozważyć celowość kontynuowania chemioterapii ze względu na znikome prawdopodobieństwo uzyskania dłuższej poprawy przy nieuchronnym nasileniu toksyczności takiego leczenia [14].

Koszt schematów stosowanych w drugiej linii leczenia

Schematy leczenia stosowane po progresji choroby (II linia) przyjęto na podstawie opublikowanej w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Imbruvica® [16]. Również z tego źródła zaczerpnięto dawkowanie leków w schematach chemioterapii.

Tabela 21. Dawkowanie w schematach chemioterapii ([16])

Schemat chemioterapii	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli
Bendamustyna	90 mg/m² 1. i 2. dzień cyklu, podanie dożylne, cykl 28 dni	6 cykli
R-COP	Rytuksymab: 375 mg/m² 1. dzień cyklu, podanie dożylne Cyklofosfamid: 750 mg/m² 1. dzień cyklu, podanie dożylne Winkrystyna: 1,4-2 mg/m² (przyjęto wartość środkową 1,7 mg/m²) 1. dzień cyklu, podanie dożylne Prednizon: 40 mg/m² 1-5. dzień cyklu, podanie doustne Cykl 21 dni	8 cykli
R-DHAP	Rytuksymab: 375 mg/m² 1. dzień cyklu, podanie dożylne Deksametazon: 40 mg 1-4. dzień cyklu, podanie doustne Cytarabina: 2000 mg/m², co 12 godzin (dwie dawki) 2. dzień cyklu, podanie dożylne Cisplatyna: 100 mg/m² 1. dzień cyklu, podanie dożylne Cykl 21 dni	4 cykle
R-IVAC	Rytuksymab: 375 mg/m² 1. dzień cyklu, podanie dożylne Cytarabina: 1000-2000 mg/m² (przyjęto wartość środkową 1500 mg/m²), co 12 godzin (4 dawki) 1. i 2. dzień cyklu, podanie dożylne Etopozyd: 60 mg/m² 1-5. dzień cyklu, podanie dożylne Ifosfamid: 1000-1500 mg/m² (przyjęto wartość środkową 1250 mg/m²) 1-5. dzień cyklu, podanie dożylne Mesna: 300 mg/m² i 600 mg/m² 1-5. dzień cyklu, podanie dożylne Metotreksat: 12 mg 5. dzień cyklu, podanie dokanałowe Folinian wapnia: 15 mg, 24 godziny po metotreksacie, podanie doustne G- CS F 5 µg/kg (do osiągnięcia liczby granulocytów >1 x 109/l, założono 7 podań), podanie podskórne Cykl 21 dni	5 cykli
DHAP	Deksametazon: 40 mg 1-4. dzień cyklu, podanie doustne Cytarabina: 2000 mg/m², co 12 godzin (dwie dawki) 2. dzień cyklu, podanie dożylne Cisplatyna: 100 mg/m² 1. dzień cyklu, podanie dożylne Cykl 21 dni	4 cykle

W oparciu o informacje przedstawione w tabeli poniżej, a także koszty jednostkowe poszczególnych substancji czynnych wyznaczono całkowity koszt schematów stosowanych w drugiej linii.

Tabela 22. Kalkulacja kosztu substancji czynnych stosowanych w II linii terapii

Schemat	Substancja czynna	Liczba podań / cykl	Dawka / podanie	Koszt całkowity / cykl [PLN]	Liczba cykli	Koszt całkowity [PLN]
Komunikat DGL (koszty rzeczywiste)						
R-CHOP	rytuksymab	1	375	6 418,02	8	**53 342,34**
	cyklofosfamid	1	750	75,85		
	doksorubicyna	1	50	55,46		
	winkrystyna	1	1,7	76,55		
	prednizon	5	100	41,91		
bendamustyna	bendamustyna	2	90	1 097,82	6	**6 586,92**
R-COP	rytuksymab	1	375	6 418,02	8	**52 697,49**
	cyklofosfamid	1	750	75,85		
	winkrystyna	1	1,7	76,55		
	prednizon	5	40	16,77		

Schemat	Substancja czynna	Liczba podań / cykl	Dawka / podanie	Koszt całkowity / cykl [PLN]	Liczba cykli	Koszt całkowity [PLN]
R-DHAP	rytuksymab	1	375	6 418,02	4	**28 955,43**
	deksametazon	4	40	112,52		
	cytarabina	2	2000	622,51		
	cisplatyna	1	100	85,80		
DHAP	deksametazon	4	40	112,52	4	**3 283,33**
	cytarabina	2	2000	622,51		
	cisplatyna	1	100	85,80		
R-IVAC	rytuksymab	1	375	6 418,02	5	**45 984,96**
	cytarabina	4	1500	933,77		
	etopozyd	5	60	82,75		
	ifosfamid	5	1250	1 259,97		
	mesna	5	900	271,50		
	metotreksat	1	12	0,93		
	folinian wapnia	1	15	1,09		
	G-CSF	7	5	228,97		
Obwieszczenie Ministra Zdrowia (koszty maksymalne)						
R-CHOP	rytuksymab	1	375	8 616,37	8	**71 202,58**
	cyklofosfamid	1	750	77,47		
	doksorubicyna	1	50	72,54		
	winkrystyna	1	1,7	80,96		
	prednizon	5	100	52,98		
bendamustyna	bendamustyna	2	90	1 625,32	6	**9 751,89**
R-COP	rytuksymab	1	375	8 616,37	8	**70 367,92**
	cyklofosfamid	1	750	77,47		
	winkrystyna	1	1,7	80,96		
	prednizon	5	40	21,19		
R-DHAP	rytuksymab	1	375	8 616,37	4	**37 940,96**
	deksametazon	4	40	98,52		
	cytarabina	2	2000	633,30		
	cisplatyna	1	100	137,06		
DHAP	deksametazon	4	40	98,52	4	**3 475,49**
	cytarabina	2	2000	633,30		

Schemat	Substancja czynna	Liczba podań / cykl	Dawka / podanie	Koszt całkowity / cykl [PLN]	Liczba cykli	Koszt całkowity [PLN]
	cisplatyna	1	100	137,06		
R-IVAC	rytuksymab	1	375	8 616,37	5	**60 495,16**
	cytarabina	4	1500	949,95		
	etopozyd	5	60	88,25		
	ifosfamid	5	1250	1 311,74		
	mesna	5	900	283,48		
	metotreksat	1	12	0,95		
	folinian wapnia	1	15	1,13		
	G-CSF	7	5	847,15		

W analizie uwzględniono również koszty związane z podaniem leków i monitorowaniem leczenia po progresji choroby.

Podobnie jak dla schematów BR-CAP i R-CHOP, dla protokołów stosowanych w drugiej linii koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia* [34].

Tabela 23. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii: II linia leczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa - dni			
		1	2	3	4 i kolejny
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/ zakwaterowanie	648,96	648,96	648,96	594,88
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56	x	x	x

W poniższej tabeli przedstawiono kalkulację kosztu podania schematów chemioterapii stosowanych po progresji choroby. Liczbę i rodzaj świadczeń w ciągu jednego cyklu ustalono na podstawie danych z Tabela 21.

Tabela 24. Koszty podania chemioterapeutyków stosowanych w II linii leczenia

Schemat chemioterapii	Liczba świadczeń/cykl		Koszt / cykl [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
	Hospitalizacja hematologiczna	Hospitalizacja jednego dnia		
R-CHOP	0	1 dzień	378,56	3 018,48
Bendamustyna	2 dni (rozliczane jako 1 dzień)	0	648,96	3 893,76
R-COP	0	1 dzień	378,56	3 028,48
R-DHAP	2 dni (rozliczane jako 1 dzień)	0	648,96	2 595,84
R-IVAC	5 dni (rozliczane jako 4 dni)	0	648,96	12 708,80
DHAP	2 dni (rozliczane jako 1 dzień)	0	2 541,76	2 595,84

W analizie założono, podobnie jak dla schematów BR-CAP i R-CHOP, że koszty diagnostyki i monitorowania leczenia drugiej linii rozliczane będą w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii" [35] (koszt jednostkowy świadczenia 270,40 PLN). Realizowana w trybie ambulatoryjnym lub w trybie jednodniowym

okresowa ocena skuteczności chemioterapii, na którą składają się kompleksowe świadczenia obejmujące poradę specjalistyczną oraz wykonywane w trakcie tej porady badania laboratoryjne lub obrazowe, zgodnie z obowiązującymi, opartymi o aktualną wiedzę medyczną, zasadami postępowania medycznego przy leczeniu nowotworów chemioterapią, realizowana jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące [37] (średnio co 1,5 miesiąca – cykle nr 2, 4, 6, 8).

Podsumowanie całkowitych kosztów związanych z leczeniem substancjami aktywnymi w drugiej linii zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Całkowite koszty schematów chemioterapii – II linia leczenia

Schemat chemioterapii	Koszt całkowity substancji czynnych	Koszt podania leków	Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii	Koszt całkowity
Komunikat DGL (koszty rzeczywiste)				
R-CHOP	53 342,34	3 018,48	1 081,60	**57 452,42**
Bendamustyna	6 586,92	3 893,76	1 081,60	**11 562,28**
R-COP	52 697,49	3 028,48	1 081,60	**56 807,57**
R-DHAP	28 955,43	2 595,84	540,80	**32 092,07**
R-IVAC	45 984,96	12 708,80	676,00	**59 369,76**
DHAP	3 283,33	2 595,84	540,80	**6 419,97**
Obwieszczenie Ministra Zdrowia (koszty maksymalne)				
R-CHOP	71 202,58	3 018,48	1 081,60	**75 312,66**
Bendamustyna	9 751,89	3 893,76	1 081,60	**14 727,25**
R-COP	70 367,92	3 028,48	1 081,60	**74 478,00**
R-DHAP	37 940,96	2 595,84	540,80	**41 077,60**
R-IVAC	60 495,16	12 708,80	676,00	**73 879,96**
DHAP	3 475,49	2 595,84	540,80	**6 612,13**

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu leczniczego Imbruvica® [31], wyniki badania dotyczącego realnej praktyki klinicznej w Polsce (EPIC MCL) wskazują, że żaden ze schematów stosowanych powyżej I linii nie osiągnął 10% procentowego lub wyższego udziału w rynku. Ponieważ w powyższym dokumencie (a także w dokumentach źródłowych [16]) wartości liczbowe dla poszczególnych schematów zostały zaczernione, w bieżącej analizie przyjęto, iż koszt całkowity leczenia drugiej linii zostanie oszacowany jako średnia arytmetyczna z kosztów sześciu rozpatrywanych schematów (tzn. wszystkie protokoły mają równe udziały).

Średni koszt leczenia drugiej linii wynosi 37 284,01 PLN przy przyjęciu cen efektywnych oraz 47 681,27 PLN przy przyjęciu cen maksymalnych.

W analizie przyjęto, że koszty leczenia drugiej linii nie różnią się pomiędzy ramionami modelu, tj. schemat stosowany w pierwszej linii (BR-CAP lub R-CHOP) nie ma istotnego wpływu na dobór kolejnych. Uzasadnieniem powyższego podejścia jest mnogość schematów stosowanych po progresji choroby w warunkach polskich [16, 31], w tym możliwość leczenia pacjentów w ramach badań klinicznych, a także wyniki badania Robak 2015 [24], zgodnie z którymi różnice pomiędzy ramionami dla kolejnych linii były niewielkie (ryzyko względne dla parametru odsetek pacjentów leczonych interwencją określoną jako *Rituximab + single agent ± steroids or rituximab +*

steroids istotnie wyższe na ramieniu komparatora; dla szerszej kategorii *Combination regimens* RR nieistotne statystycznie, podobnie jak dla innych rodzajów terapii otrzymywanych w kolejnych liniach leczenia).

Zgodnie z wynikami badania Robak 2015 [24] istotnie mniejszy odsetek pacjentów na ramieniu interwencji otrzymał leczenie drugą i kolejnymi liniami w porównaniu do komparatora. Parametr ryzyko względne BR-CAP vs R-CHOP wynosi 0,62 (95% przedział ufności: 0,51; 0,77). Odsetek ten przyjęto w modelu (w ramach analizy wrażliwości testowano wartości wyznaczone przez dolny i górny koniec przedziału ufności).

Całkowite koszty leczenia schematami stosowanymi po progresji choroby skorygowane odsetkami pacjentów leczonych dla każdego z ramion analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 26. Koszty całkowite leczenia schematami stosowanymi w drugiej linii

Wariant	BR-CAP	R-CHOP
Koszt na podstawie Komunikatów DGL NFZ	12 581,44	20 170,04
Koszt na podstawie Obwieszczenia MZ	16 089,97	25 794,78

W modelu uwzględniono również koszty leczenia działań niepożądanych dla drugiej linii leczenia, na podstawie analizy ekonomicznej dla leku Imbruvica® [16], w której istotne z punktu widzenia klinicznego zdarzenia zidentyfikowano w oparciu o badanie Hess 2009. Poniżej zaprezentowano kalkulację kosztu leczenia omawianej kategorii (suma iloczynów odsetków poszczególnych zdarzeń niepożądanych i ich kosztów jednostkowych leczenia).

Tabela 27. Koszty całkowite leczenia działań niepożądanych – druga linia leczenia

Zdarzenie niepożądane	Odsetek pacjentów	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Anemia	17%	2162,04	367,55
Zmęczenie	8%	46,15	3,69
Infekcja	4%	1772,60	70,90
Leukopenia	28%	1646,82	201,74
Neutropenia	26%	1646,82	362,16
Duszność	9%	687,79	61,90
Trombocytopenia	36%	485,79	174,88
Razem	-	-	**1 242,83**

W kalkulacjach modelu oszacowany koszt całkowity leczenia działań niepożądanych drugiej linii terapii skorygowano o odsetki pacjentów otrzymujących leczenie aktywne po progresji choroby.

Koszty wizyt monitorujących po progresji choroby

W analizie założono, że po zakończeniu leczenia I linii pacjenci z MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych wymagają monitorowania choroby.

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjentów po progresji choroby będzie odbywało się w ramach porady specjalistycznej w poradni onkologicznej bądź hematologicznej. Wartość punktową wizyty u specjalisty od chorób nowotworowych z doświadczeniem w leczeniu chłoniaków zaczerpnięto z „Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych" stanowiącego Załącznik nr 4 do Zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [32].

Tabela 28. Koszty jednostkowe świadczeń po zakończeniu chemioterapii

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa*	Źródła danych
W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00	[32]

*przyjęto, że wartość punktowa równa jest kosztowi świadczenia w PLN.

W analizie przyjęto, zgodnie z analizą ekonomiczna Keep 2016 [19], że pacjent odbywa średnio 1 wizytę w poradni specjalistycznej co 3 miesiące (co 4 cykle).

1.2.1.3.9. Koszty opieki paliatywnej

W analizie założono, że chorzy w ciągu ostatnich trzech tygodni życia (ostatni cykl) wymagają specjalistycznej opieki paliatywnej. Do oszacowania kosztów wybrano oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne. Koszty oszacowano zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ [38].

Tabela 29. Koszty opieki w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym

Nazwa zakresu świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Średnia cena punktu rozliczeniowego* [PLN]	Taryfa	Średni koszt świadczenia [PLN]	Koszt/cykl 21 dni [PLN]
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	osobodzień	56,19	6,10	342,76	**7 197,94**

*średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ w opiece paliatywnej i hospicyjnej – świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym na podstawie „Informatora o umowach na rok 2017".

1.2.1.4. Użyteczności

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia, odpowiednich dla przyjętego modelu decyzyjnego, w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed* i *Cochrane* (wyszukiwanie zakończono 28.09.2017 r.).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie *PubMed* skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty, postery oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. Próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D, rekomendowaną przez NICE. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

- nieadekwatna populacja,
- użyteczności nieadekwatne do charakterystyki uwzględnianej populacji,
- brak bezpośrednich wartości użyteczności,
- użyteczności nieadekwatne do rozważanych w analizie stanów zdrowia.

Ostatecznie do analizy włączona została jedna publikacja. Strategię wyszukiwania użyteczności w poszczególnych bazach oraz diagram opisujący wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.2.

W analizie ekonomicznej oceniającej opłacalność leczenia bortezomibem w schemacie BR-CAP u pacjentów z populacji docelowej (Keep 2016 [19]) odnaleziono wartości użyteczności dla danych stanów zdrowia w przebiegu MCL oraz opis metody ich otrzymania. Użyteczności otrzymano w czasie trwania badania LYM-3002, stanowiącego główne badanie kliniczne, którego wyniki wykorzystano w niniejszej analizie (Robak 2015 [24]).

Zostały uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D (ocena jakości życia pacjentów w każdym cyklu leczenia i na wizycie końcowej po 30 dniach od ostatniej dawki leku). Nie jest dostępna oddzielna publikacja z tymi danymi.

Wartości wybrane do modelu

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowotnych modelu ekonomicznego.

Tabela 30. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia w MCL wykorzystanych w analizie

Stan zdrowotny	Użyteczność: analiza podstawowa	Źródło
Stan wyjściowy, brak progresji choroby	0,764	Keep 2016 [19] (na podstawie badania LYM-3002)
Progresja choroby	0,693	

Zastosowane w modelu użyteczności pochodzą z jednego badania i zostały uzyskane metodą pośrednią, przy pomocy preferowanego przez Wytyczne HTA kwestionariusza EQ-5D. Ponadto pochodzą z badania klinicznego ocenianej interwencji (LYM-3002). W związku z powyższym są najlepiej dopasowane do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu oraz charakterystyki analizowanej populacji.

Ograniczeniem danych przedstawionych w analizie ekonomicznej Keep 2016 [19] jest brak podania miary rozrzutu. Z tego powodu dla użyteczności w stanie bez progresji choroby w analizie wrażliwości testowano wartość wyjściową powiększoną i pomniejszoną o 5% (założenie własne).

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego, z wyjątkiem źródła wykorzystanego w analizie podstawowej, brak jest publikacji raportujących użyteczności dla MCL. W celu wyznaczenia alternatywnej wartości użyteczności po progresji choroby, a także spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych, w analizie zdecydowano się zatem przyjąć wartości pochodzące z badań przeprowadzonych w populacjach zbliżonych do MCL.

Dla użyteczności w stanie po progresji choroby przyjęto natomiast alternatywną wartość obliczoną jako średnia arytmetyczna z wartości podanych w publikacji Keep 2016 [19]: *progression-free survival from second-line treatment* (0.764) oraz *progressed from second-line treatment* (0.45); przy czym druga wartość została zaczerpnięta z innego źródła niż badanie pierwotne (LYM-3002), tj. publikacji Doorduijn 2005 [9], raportującej jakość życia w populacji chorych z nowo rozpoznanym agresywnym chłoniakiem nieziarniczym. Jednoczesne uwzględnienie obu wartości odzwierciedla fakt, iż do stanu „progresja choroby" należą zarówno pacjenci, którzy osiągnęli remisję po leczeniu drugiej (i ewentualnie następnych) linii (relatywnie dobra jakość życia), jak i chorzy z kolejnymi nawrotami choroby, oporni na leczenie oraz leczeni paliatywnie (niska jakość życia).

W poniższej tabeli zaprezentowano dane dotyczące zmniejszenia użyteczności wynikającego z działań niepożądanych zaczerpnięte z Analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Imbruvica® [16]. W opracowaniu tym wykorzystano dwa badania kliniczne – Beusterien 2010 [3] i Tolley 2013 [28], zidentyfikowane w wyniku przeprowadzenia przeglądu użyteczności. Ponieważ omawiana analiza ekonomiczna jest aktualna (została przeprowadzona w 2016 roku), a jej metodyka w obszarze użyteczności została pozytywnie oceniona przez AOTMiT [2] odnalezione wartości przyjęto także w niniejszej analizie. Oba badania (Beusterien 2010 [3] i Tolley 2013 [28]) raportowały użyteczności w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

Tabela 31. Zmniejszenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Średnia	SE
Anemia	0,084	0,008
Zmęczenie/astenia	0,212	0,021
Infekcja / Jakiekolwiek zakażenie lub zarażenie*	0,212	0,021
Leukopenia	0,177	0,018
Neutropenia	0,177	0,018
Limfopenia**	0,177	0,018
Duszność	0,212	0,021
Trombocytopenia	0,118	0,012

* przyjęto, że spadek użyteczności dla kategorii „jakiekolwiek zakażenie lub zarażenie" raportowanej w badaniu Robak 2015 [24] jest równe disutility dla powikłania „infekcja"

** założono, że spadek użyteczności związany z wystąpieniem limfopenii jest równy spadkowi jakości życia spowodowanemu przez leukopenię i neutropenię

W celu oszacowania całkowitego spadku użyteczności dla schematów BR-CAP, R-CHOP oraz uśrednionego leczenia drugiej linii zsumowano iloczyny odsetków pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi oraz disutility. Odsetki pacjentów dla interwencji i komparatora zaczerpnięto z badania Robak 2015 [24], a dla schematów po progresji choroby z analizy ekonomicznej dla leku Imbruvica [16] (analogicznie jak w rozdziałach opisujących koszty leczenia zdarzeń niepożądanych).

Tabela 32. Kalkulacja całkowitego zmniejszenia użyteczności wynikającego z działań niepożądanych

Działanie niepożądane	BR-CAP		R-CHOP		Po progresji choroby	
	Odsetek pacjentów	Spadek użyteczności	Odsetek pacjentów	Spadek użyteczności	Odsetek pacjentów	Spadek użyteczności
Anemia	-	-	-	-	17%	0,01
Zmęczenie/astenia	-	-	-	--	8%	0,02
Infekcja / Jakiekolwiek zakażenie lub zarażenie	21%	0,05	14%	0,03	4%	0,01
Leukopenia	44%	0,08	29%	0,05	28%	0,05
Neutropenia	85%	0,15	67%	0,12	26%	0,05
Limfopenia	28%	0,05	9%	0,02	-	-
Duszność	-	-	-		9%	0,02
Trombocytopenia	57%	0,07	6%	0,01	36%	0,04
Razem	--	**0,39**	-	**0,22**	-	**0,20**

W modelu przyjęto, że spadek użyteczności spowodowany wystąpieniem działań niepożądanych uwzględniony zostaje w całości w pierwszym cyklu modelu (BR-CAP, R-CHOP) bądź w cyklu, którym rozliczony zostaje koszt leczenia schematami po progresji choroby.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant bez uwzględnienia dodatkowego spadku użyteczności spowodowanego zdarzeniami niepożądanymi.

1.2.2. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W tabeli poniżej zestawiono kluczowe parametry modelu wraz z wykorzystanymi źródłami danych.

Tabela 33. Zestawienie parametrów modelu

Zmienna modelu		Wartość/przyjęte założenie	Źródło
Podstawowe zmienne modelu			
Stopa dyskontowa: koszty		5,0%	Wytyczne HTA [1]
Stopa dyskontowa: efekty zdrowotne		3,5%	Wytyczne HTA [1]
Horyzont czasowy		Dożywotni (30 lat)	Wytyczne HTA [1]
Długość cyklu		21 dni	Zgodnie z częstotliwością cykli chemioterapii
Perspektywa		Płatnika publicznego (NFZ)	Wytyczne HTA [1]
Parametry kliniczne: ryzyka zdarzeń			
Najlepiej dopasowany rozkład dla przeżycia całkowitego:		Gamma	Parametryczne krzywe przeżycia dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera z badania Robak 2015 [24]
Parametr α dla OS		[redacted]	
Parametr β dla OS		[redacted]	
Parametr γ dla OS		[redacted]	
Najlepiej dopasowany rozkład dla przeżycia wolnego od progresji BR-CAP		Weibulla	
Parametr α dla PFS		[redacted]	
Parametr β dla PFS		[redacted]	
Najlepiej dopasowany rozkład dla przeżycia wolnego od progresji R-CHOP		Gamma	
Parametr α dla PFS		[redacted]	
Parametr β dla PFS		[redacted]	
Parametr γ dla PFS		[redacted]	
Użyteczności			
Użyteczność w „stanie wyjściowym" (brak progresji)		0,764	Analiza ekonomiczna Keep 2016 [19]
Użyteczność w stanie „progresja"		0,693	
Zmniejszenie użyteczności związane z działaniami niepożądanymi	BR-CAP	0,39	Analiza ekonomiczna Imbruvica [16], Robak 2015 [24]
	R-CHOP	0,22	
	progresja	0,20	Analiza ekonomiczna Imbruvica [16]
Koszty			
Bortezomib – cena efektywna/1 mg		118,49 PLN	Komunikaty DGL [20]
Bortezomib – cena maksymalna hurtowa/1 mg		677,60 PLN	Obwieszczenie MZ [22]

Zmienna modelu	Wartość/przyjęte założenie	Źródło
Substancje czynne w chemioterapii	Patrz rozdział 1.2.1.3.3	Komunikaty DGL [20] Obwieszczenie MZ [22]
Koszt związany z podaniem leków/cykl BR-CAP	1 514,24 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ [34]
Koszt związany z podaniem leków/cykl R-CHOP	378,56 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ [34]
Koszty diagnostyki i monitorowania/cykl	270,00 PLN/6 tyg.	Zarządzenie Prezesa NFZ [34, 37]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych BR-CAP	3 225,11 PLN	Analiza ekonomiczna Imbruvica [16], Robak 2015 [24]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych R-CHOP	1 998,30 PLN	
Koszty leczenia po progresji choroby	Patrz rozdział 1.2.1.3.8	
Koszt opieki paliatywnej	7 197,94 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ [38]

1.3.Analiza progowa – zakres oszacowań

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [29] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczonej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski" w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 43 334 PLN [21].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 PLN/QALY (3 x 44 838PLN).

W ramach analizy wyznaczono w progową cenę zbytu netto produktu Bortezomib Zentiva dla której wartość ICUR jest równa 134 514 PLN/QALY.

1.4.Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych porównywanych technologii medycznych w populacji docelowej, bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego, współczynnika ICUR.

Wyniki zostały przedstawione dla dożywotniego horyzontu czasowego. Wartości, w przeliczeniu na jednego pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w modelu analizy użyteczności kosztów. Koszty dyskontowano przy rocznej stopie równej 5%, natomiast efekty – 3,5%.

Tabela 34. Zestawienie kosztów i konsekwencji: wartości zdyskontowane

Parametr		Interwencja	Komparator
Koszty: ceny efektywne			
Koszty przed progresją choroby		53 984	43 518
Koszty po progresji choroby		10 260	16 381
Koszty pozostałe (opieka paliatywna)		4 809	4 809
Koszt całkowity		69 053	64 709
Koszty: ceny rzeczywiste			
Koszty przed progresją choroby		90 098	56 490
Koszty po progresji choroby		12 953	20 700
Koszty pozostałe (opieka paliatywna)		4 809	4 809
Koszt całkowity		107 861	82 000
Konsekwencje zdrowotne			
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	QALY: brak progresji	2,23	1,66
	QALY: progresja choroby	1,52	2,04
	QALY całkowite	3,74	3,70
Zyskane lata życia [LYG]	LYG: brak progresji	2,95	2,19
	LYG: progresja choroby	2,19	2,95
	LYG całkowite	5,14	5,14

Tabela 35. Zestawienie kosztów i konsekwencji: wartości niezdyskontowane

Parametr		Interwencja	Komparator
Koszty: ceny efektywne			
Koszty przed progresją choroby		53 984	43 518
Koszty po progresji choroby		13 427	21 396
Koszty pozostałe (opieka paliatywna)		7 198	7 198
Koszt całkowity		74 609	72 112
Koszty: ceny rzeczywiste			
Koszty przed progresją choroby		90 098	56 490
Koszty po progresji choroby		16 936	27 020
Koszty pozostałe (opieka paliatywna)		7 198	7 198
Koszt całkowity		114 231	90 709
Konsekwencje zdrowotne			
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	QALY: brak progresji	2,68	2,01
	QALY: progresja choroby	2,06	2,68
	QALY całkowite	4,74	4,68
Zyskane lata życia [LYG]	LYG: brak progresji	3,53	2,64
	LYG: progresja choroby	2,98	3,87
	LYG całkowite	6,51	6,51

1.5.Wyniki analizy użyteczności kosztów

1.5.1. Analiza podstawowa

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Tabela 36. Wyniki analizy użyteczności kosztów – wariant podstawowy, ceny efektywne

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ	
	BR-CAP	R-CHOP
Koszt leczenia [PLN]	69 053	64 709
Koszt inkrementalny [PLN]	4 344	
Efekt [QALY]	3,74	3,70
Efekt inkrementalny [QALY]	0,05	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR	18 439	17 498
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	**92 596**	
Progowa hurtowa cena 1 mg bortezomibu [PLN]	164,82	
Progowa cena zbytu netto leku Bortezomib Zentiva,[PLN]	145,35 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 508,71 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)	

Tabela 37. Wyniki analizy użyteczności kosztów – wariant dodatkowy, ceny maksymalne

Strategia leczenia	Perspektywa wspólna	
	BR-CAP	R-CHOP
Koszt leczenia [PLN]	107 861	82 000
Koszt inkrementalny [PLN]	25 861	
Efekt [QALY]	3,74	3,70
Efekt inkrementalny [QALY]	0,05	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR	28 801	22 174
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	551 301	
Progowa hurtowa cena 1 mg bortezomibu [PLN]	216,94	
Progowa cena zbytu netto leku Bortezomib Zentiva,[PLN]	191,31 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 669,58 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)	

W dożywotnim horyzoncie czasowym terapia bortezomibem w schemacie chemioterapii BR-CAP wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu z leczeniem R-CHOP wynosi 0,05 QALY).

Wyniki analizy użyteczności kosztów pokazują, że schemat BR-CAP jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze schematem R-CHOP. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), przy zastąpieniu schematu R-CHOP schematem BR-CAP wynosi **92 596 PLN** z perspektywy NFZ przy przyjęciu cen efektywnych oraz 551 301 PLN przy przyjęciu cen maksymalnych.

Tabela 38. Wyniki analizy użyteczności kosztów: różnice w poszczególnych kategoriach kosztów

Parametr	Różnica kosztów: ceny efektywne [PLN]	Różnica kosztów: ceny rzeczywiste [PLN]
Koszty przed progresją choroby	10 465	33 607
Koszty po progresji choroby	-6 122	-7 746
Koszty pozostałe (opieka paliatywna)	0	0

1.5.1. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy, których zestawienie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 39). Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Bortezomib Zentiva, przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności (134 514 PLN/ QALY).

Tabela 39. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości

Nr	Parametr	Wartość przyjęta w analizie:		Komentarz
		podstawowej	wrażliwości	
Ryzyka zdarzeń				
1	Krzywa parametryczna PFS: BR-CAP: Gompertza	Krzywa Weibulla	Gompertza	drugie najlepsze dopasowanie
2	Krzywa parametryczna PFS: BR-CAP: log-logistyczna		log-logistyczna	trzecie najlepsze dopasowanie
3	Krzywa parametryczna PFS: BR-CAP: log-normalna		log-normalna	czwarte najlepsze dopasowanie
4	Krzywa parametryczna PFS: R-CHOP: log-logistyczna	Krzywa uogólniona Gamma	log-logistyczna	drugie najlepsze dopasowanie
5	Krzywa parametryczna PFS: R-CHOP: log-normalna		log-normalna	trzecie najlepsze dopasowanie
6	Krzywa parametryczna PFS: R-CHOP: Gompertza		Gompertza	czwarte najlepsze dopasowanie
7	Krzywe parametryczne OS odrębne dla interwencji i komparatora	Nie dotyczy	uogólniona Gamma	najlepsze dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera dla OS BR-CAP i R-CHOP Robak 2015 [24]
8	Krzywa parametryczna OS: Gompertza	Krzywa uogólniona Gamma	Gompertza	drugie najlepsze dopasowanie
9	Krzywa parametryczna OS: wykładnicza		wykładnicza	trzecie najlepsze dopasowanie
10	Krzywa parametryczna OS: Weibulla		Weibulla	czwarte najlepsze dopasowanie
Użyteczności				
11	Użyteczność w stanie bez progresji: minimalna wartość	0,764	0,7258	testowano wartość wyjściową powiększoną i pomniejszoną o 5% (założenie własne)
12	Użyteczność w stanie bez progresji: maksymalna wartość		0,8022	
13	Użyteczność w stanie z progresją: alternatywna wartość	0,693	0,607	przyjęto wartość obliczoną jako średnia arytmetyczna z wartości podanych w publikacji Keep 2016 [19]: *progression-free survival from second-line treatment* (0.764) oraz *progressed from second-line treatment* (0.45)
14	Brak spadku użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Patrz rozdział 1.2.1.4	brak	Wartości oszacowane w publikacji Keep 2016 [19] na podstawie badania LYM-3002 zawierają w sobie efekt związany z wystąpieniem działań niepożądanych

Nr	Parametr	Wartość przyjęta w analizie:		Komentarz
		podstawowej	wrażliwości	
			Koszty	
15	Koszt bortezomibu na podstawie danych z 12 miesięcy	118,49 PLN cena efektywna 677,60 PLN cena maksymalna	132,56 PLN cena efektywna 680,80 PLN cena maksymalna	średni ważony koszt bortezomibu na podstawie danych (Komunikaty DGL NFZ) pochodzących z okresu ostatnich 12 miesięcy
16	Koszt bortezomibu równy kosztowi produktu Bortezomib Zentiva		77,07 PLN cena efektywna 601,02 PLN cena maksymalna	średni ważony koszt bortezomibu na podstawie kosztu produktów Bortezomib Zentiva
17	Maksymalna liczba cykli chemioterapii	6	8	Maksymalna liczba cykli schematów BR-CAP oraz R-CHOP zgodnie z protokołem badania Robak 2015 [24]
18	Współczynnik RDI = 100%	Patrz rozdział 1.2.1.3.3	100%	Założono zużycie substancji czynnych w schematach BR-CAP i R-CHOP zgodne z protokołem, bez redukcji dawek leków
19	Parametr ryzyko względne otrzymania leczenia powyżej I linii BR-CAP vs R-CHOP: minimum	0,62	0,51	testowano wartości wyznaczone przez dolny i górny koniec przedziału ufności dla parametru: ryzyko względne otrzymania leczenia powyżej I linii BR-CAP vs R-CHOP
20	Parametr ryzyko względne otrzymania leczenia powyżej I linii BR-CAP vs R-CHOP: maksimum		0,77	
21	Koszty leczenia II linii: minimum	37 284,01 PLN ceny efektywne 47 681,27 PLN ceny maksymalne	32 866,86 PLN ceny efektywne 42 441,53 PLN ceny maksymalne	Przy wyznaczaniu średniego kosztu leczenia odrzucono koszt najdroższego schematu
22	Koszty leczenia II linii: maksimum		43 456,82 PLN ceny efektywne 55 895,09 PLN ceny maksymalne	Przy wyznaczaniu średniego kosztu leczenia odrzucono koszt najtańszego schematu
23	Koszty leczenia II linii bez uwzględnienia schematu R-CHOP		33 250,33 PLN ceny efektywne 42 154,99 PLN ceny maksymalne	Przy wyznaczaniu średniego kosztu leczenia odrzucono koszt schematu R-CHOP
24	Koszty leczenia III linii	brak	BR-CAP: 10 237,82 PLN R-CHOP: 4 909,83 PLN	Uwzględnienie kosztów leczenia III linii, na podstawie danych z badania Robak 2015 [24] (terapię otrzymało 27,5% pacjentów z ramienia komparatora oraz 13,2% z ramienia interwencji). Przyjęto, że dla obu ramion koszt leczenia jest równy średniemu kosztowi terapii II linii
			Ogólne	
25	Horyzont czasowy: 10 lat	Do ukończenia 100 lat przez pacjenta (dożywotni)	Do ukończenia 76 lat przez pacjenta (10 lat)	Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1] testowano alternatywną długość horyzontu czasowego
26	Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	5% koszty 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne	Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1]

1.5.1.1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu uwzględniającego ceny efektywne (rzeczywiste) oszacowane na podstawie komunikatów DGL NFZ.

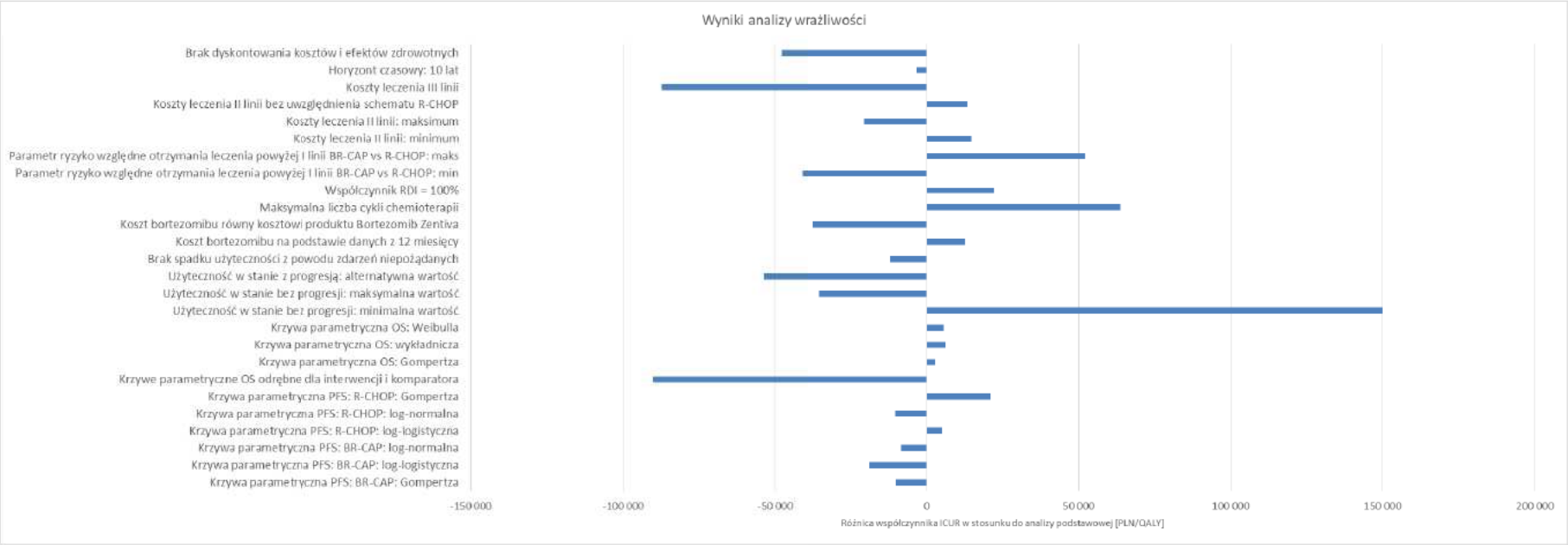
Tabela 40. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem cen efektywnych

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Bortezomib Zentiva® za opakowanie
		BR-CAP	R-CHOP	BR-CAP	R-CHOP				
0.	Analiza podstawowa	69 053	64 709	3,745	3,698	4 344	0,047	92 596	146,07 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 511,24 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
1.	Krzywa parametryczna PFS: BR-CAP: Gompertza	69 795	64 709	3,760	3,698	5 085	0,062	82 589	170,65 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 597,29 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
2.	Krzywa parametryczna PFS: BR-CAP: log-logistyczna	70 139	64 709	3,772	3,698	5 429	0,074	73 761	196,12 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 686,4 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
3.	Krzywa parametryczna PFS: BR-CAP: log-normalna	70 693	64 709	3,769	3,698	5 984	0,071	84 159	177,22 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 620,25 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
4.	Krzywa parametryczna PFS: R-CHOP: log-logistyczna	69 053	63 622	3,745	3,689	5 431	0,056	97 654	147,78 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 517,23 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
5.	Krzywa parametryczna PFS: R-CHOP: log-normalna	69 053	63 945	3,745	3,683	5 108	0,062	82 434	172,25 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 602,86 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
6.	Krzywa parametryczna PFS: R-CHOP: Gompertza	69 053	61 963	3,745	3,683	7 090	0,062	113 582	132,29 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 463,03 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
7	Krzywe parametryczne OS odrębne dla interwencji i komparatora	68 673	65 015	4,665	3,196	3 658	1,470	2 489	4136,41 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 14477,42 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
8	Krzywa parametryczna OS: Gompertza	68 972	64 746	3,950	3,905	4 226	0,044	95 391	141,23 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 494,31 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
9	Krzywa parametryczna OS: wykładnicza	68 871	64 625	4,198	4,155	4 246	0,043	98 790	137,12 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 479,92 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Bortezomib Zentiva® za opakowanie
		BR-CAP	R-CHOP	BR-CAP	R-CHOP				
10	Krzywa parametryczna OS: Weibulla	68 899	64 685	4,128	4,085	4 214	0,043	98 067	137,76 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 482,15 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
11	Użyteczność w stanie bez progresji: minimalna wartość	69 053	64 709	3,632	3,614	4 344	0,018	242 554	65,01 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 227,55 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
12	Użyteczność w stanie bez progresji: maksymalna wartość	69 053	64 709	3,858	3,782	4 344	0,076	57 220	227,12 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 794,94 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
13	Użyteczność w stanie z progresją: alternatywna wartość	69 053	64 709	3,557	3,444	4 344	0,112	38 713	328,55 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 1149,92 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
14	Brak spadku użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	69 053	64 709	3,770	3,716	4 344	0,054	80 581	165,62 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 579,66 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
15	Koszt bortezomibu na podstawie danych z 12 miesięcy	69 650	64 709	3,745	3,698	4 941	0,047	105 325	146,07 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 511,24 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
16	Koszt bortezomibu równy kosztowi produktu Bortezomib Zentiva	67 295	64 709	3,745	3,698	2 585	0,047	55 116	146,07 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 511,24 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
17	Maksymalna liczba cykli chemioterapii	84 564	77 236	3,745	3,698	7 328	0,047	156 218	88,85 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 310,97 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
18	Współczynnik RDI = 100%	70 192	64 805	3,745	3,698	5 387	0,047	114 846	120,8 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 422,82 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
19	Parametr ryzyko względne otrzymania leczenia powyżej I linii BR-CAP vs R-CHOP: minimum	67 157	64 709	3,746	3,698	2 447	0,048	51 505	187,37 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 655,8 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
20	Parametr ryzyko względne otrzymania leczenia powyżej I linii BR-CAP vs R-CHOP: maksimum	71 394	64 709	3,744	3,698	6 685	0,046	144 808	95,08 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 332,78 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
21	Koszty leczenia II linii: minimum	67 909	62 875	3,745	3,698	5 034	0,047	107 310	131,8 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 461,31 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
22	Koszty leczenia II linii: maksimum	70 652	67 273	3,745	3,698	3 379	0,047	72 032	166,23 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 581,8 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Bortezomib Zentiva® za opakowanie
		BR-CAP	R-CHOP	BR-CAP	R-CHOP				
23	Koszty leczenia II linii bez uwzględnienia schematu R-CHOP	68 008	63 034	3,745	3,698	4 974	0,047	106 033	132,25 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 462,88 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
24	Koszty leczenia III linii	72 823	72 570	3,745	3,698	253	0,047	5 392	231,53 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 810,35 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
25	Horyzont czasowy: 10 lat	68 390	64 049	3,407	3,358	4 341	0,049	89 197	151,04 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 528,64 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
26	Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	74 609	72 112	4,740	4,684	2 497	0,056	44 613	209,96 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 734,84 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)

Wykres 1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – z uwzględnieniem cen efektywnych



Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu uwzględniającego ceny maksymalne oszacowane na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

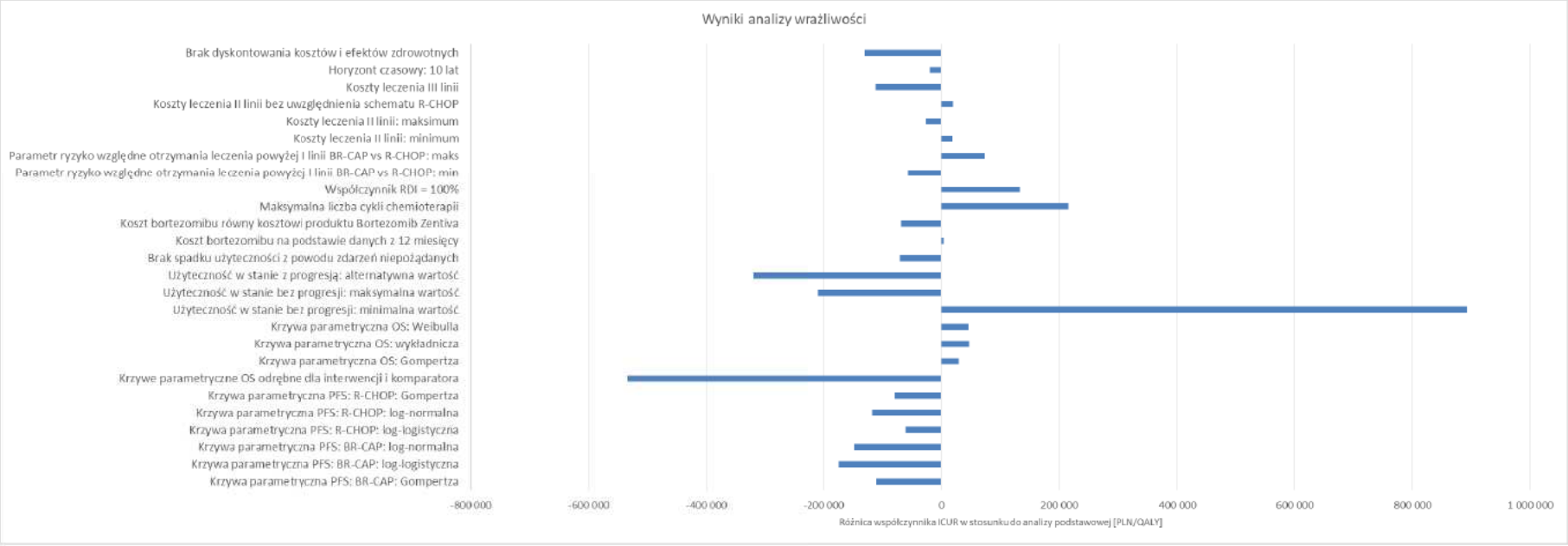
Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem cen maksymalnych

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Bortezomib Zentiva® za opakowanie
		BR-CAP	R-CHOP	BR-CAP	R-CHOP				
0.	Analiza podstawowa	107 861	82 000	3,745	3,698	25 861	0,047	551 301	191,31 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 669,58 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
1.	Krzywa parametryczna PFS: BR-CAP: Gompertza	109 134	82 000	3,760	3,698	27 134	0,062	440 693	211,52 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 740,3 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
2.	Krzywa parametryczna PFS: BR-CAP: log-logistyczna	109 730	82 000	3,772	3,698	27 730	0,074	376 743	234,95 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 822,33 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
3.	Krzywa parametryczna PFS: BR-CAP: log-normalna	110 669	82 000	3,769	3,698	28 669	0,071	403 231	213,01 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 745,52 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
4.	Krzywa parametryczna PFS: R-CHOP: log-logistyczna	107 861	80 569	3,745	3,689	27 292	0,056	490 704	185,92 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 650,72 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
5.	Krzywa parametryczna PFS: R-CHOP: log-normalna	107 861	80 990	3,745	3,683	26 871	0,062	433 641	212,4 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 743,41 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
6.	Krzywa parametryczna PFS: R-CHOP: Gompertza	107 861	78 397	3,745	3,683	29 464	0,062	472 002	159,81 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 559,32 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
7	Krzywe parametryczne OS odrębne dla interwencji i komparatora	107 481	82 331	4,665	3,196	25 149	1,470	17 111	4182,91 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 14640,18 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
8	Krzywa parametryczna OS: Gompertza	107 779	82 073	3,950	3,905	25 707	0,044	580 235	187,23 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 655,31 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
9	Krzywa parametryczna OS: wykładnicza	107 679	81 947	4,198	4,155	25 732	0,043	598 685	183 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 640,51 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
10	Krzywa parametryczna OS: Weibulla	107 707	82 016	4,128	4,085	25 691	0,043	597 846	183,84 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 643,45 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
11	Użyteczność w stanie bez progresji: minimalna wartość	107 861	82 000	3,632	3,614	25 861	0,018	1 444 130	110,25 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 385,89 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Bortezomib Zentiva® za opakowanie
		BR-CAP	R-CHOP	BR-CAP	R-CHOP				
12	Użyteczność w stanie bez progresji: maksymalna wartość	107 861	82 000	3,858	3,782	25 861	0,076	340 678	272,36 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 953,27 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
13	Użyteczność w stanie z progresją: alternatywna wartość	107 861	82 000	3,557	3,444	25 861	0,112	230 490	373,79 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 1308,26 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
14	Brak spadku użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	107 861	82 000	3,770	3,716	25 861	0,054	479 768	210,86 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 738 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
15	Koszt bortezomibu na podstawie danych z 12 miesięcy	107 996	82 000	3,745	3,698	25 997	0,047	554 197	191,31 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 669,58 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
16	Koszt bortezomibu równy kosztowi produktu Bortezomib Zentiva	104 610	82 000	3,745	3,698	22 611	0,047	482 013	191,31 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 669,58 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
17	Maksymalna liczba cykli chemioterapii	134 397	98 440	3,745	3,698	35 957	0,047	766 522	125,61 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 439,64 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
18	Współczynnik RDI = 100%	114 214	82 104	3,745	3,698	32 110	0,047	684 517	157,96 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 552,86 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
19	Parametr ryzyko względne otrzymania leczenia powyżej I linii BR-CAP vs R-CHOP: minimum	105 452	82 000	3,746	3,698	23 453	0,048	493 604	243,03 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 850,62 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
20	Parametr ryzyko względne otrzymania leczenia powyżej I linii BR-CAP vs R-CHOP: maksimum	110 834	82 000	3,744	3,698	28 834	0,046	624 614	127,45 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 446,08 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
21	Koszty leczenia II linii: minimum	106 503	79 823	3,745	3,698	26 680	0,047	568 756	174,3 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 610,04 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
22	Koszty leczenia II linii: maksimum	109 989	85 411	3,745	3,698	24 577	0,047	523 938	217,98 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 762,92 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
23	Koszty leczenia II linii bez uwzględnienia schematu R-CHOP	106 429	79 704	3,745	3,698	26 724	0,047	569 710	173,37 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 606,78 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
24	Koszty leczenia III linii	112 681	92 052	3,745	3,698	20 629	0,047	439 779	300 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 1050,01 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Bortezomib Zentiva® za opakowanie
		BR-CAP	R-CHOP	BR-CAP	R-CHOP				
25	Horyzont czasowy: 10 lat	107 198	81 339	3,407	3,358	25 858	0,049	531 312	196,28 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 686,97 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)
26	Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	114 231	90 709	4,740	4,684	23 523	0,056	420 301	265,21 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 928,22 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)

Wykres 2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – z uwzględnieniem cen maksymalnych



1.5.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

W PSA zastosowano następujące rozkłady dla poszczególnych zmiennych modelu (wybór zgodny z wytycznymi ISPOR [4]):

Tabela 42. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństw uwzględnionych w PSA

Kategoria	Zmienne modelu	Rozkład prawdopodobieństwa
Koszty i zużycie zasobów	*Relative Dose Intensity*	rozkład beta
	Całkowity koszt chemioterapii II linii	rozkład gamma
	Ryzyko względne BR-CAP vs R-CHOP dla odsetka pacjentów leczonych w II linii	rozkład log-normalny
Ryzyka zdarzeń	Parametry krzywych parametrycznych PFS i OS	rozkład normalny
	Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych VR-CAP vs R-CHOP	rozkład log-normalny
Użyteczności	Użyteczności stanów modelu	rozkład beta
	Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi	rozkład beta

W przypadku kosztów substancji czynnych stosowanych w chemioterapii przyjęto wartości stałe (tj. nie zastosowano żadnego rozkładu), ponieważ koszty ich nabycia nie zmieniają się, a ich wartości są zdefiniowane przez Komunikaty GDL NFZ (dla cen efektywnych) oraz Obwieszczenie MZ (dla cen maksymalnych).

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 5 000 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem cen efektywnych oraz cen maksymalnych w formie:

- Tabeli zbiorczej zawierającej średnie wartości kosztów i efektów zdrowotnych dla ramion interwencji i komparatora wraz z miarami rozrzutu (średnia, mediana, minimum, maksimum, odchylenie standardowe),
- Wykresu (*incremental) scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji,
- Wykresu przedstawiającego procentowy rozkład wartości współczynników ICUR uzyskany po przeprowadzeniu 5 000 iteracji,

- Krzywej akceptowalności (WTP - *willingness to pay*) porównywanych schematów leczenia, która dostarcza informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry willingness to pay, tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

1.5.2.1. Wyniki PSA: wariant w oparciu o ceny efektywne (rzeczywiste)

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem cen efektywnych.

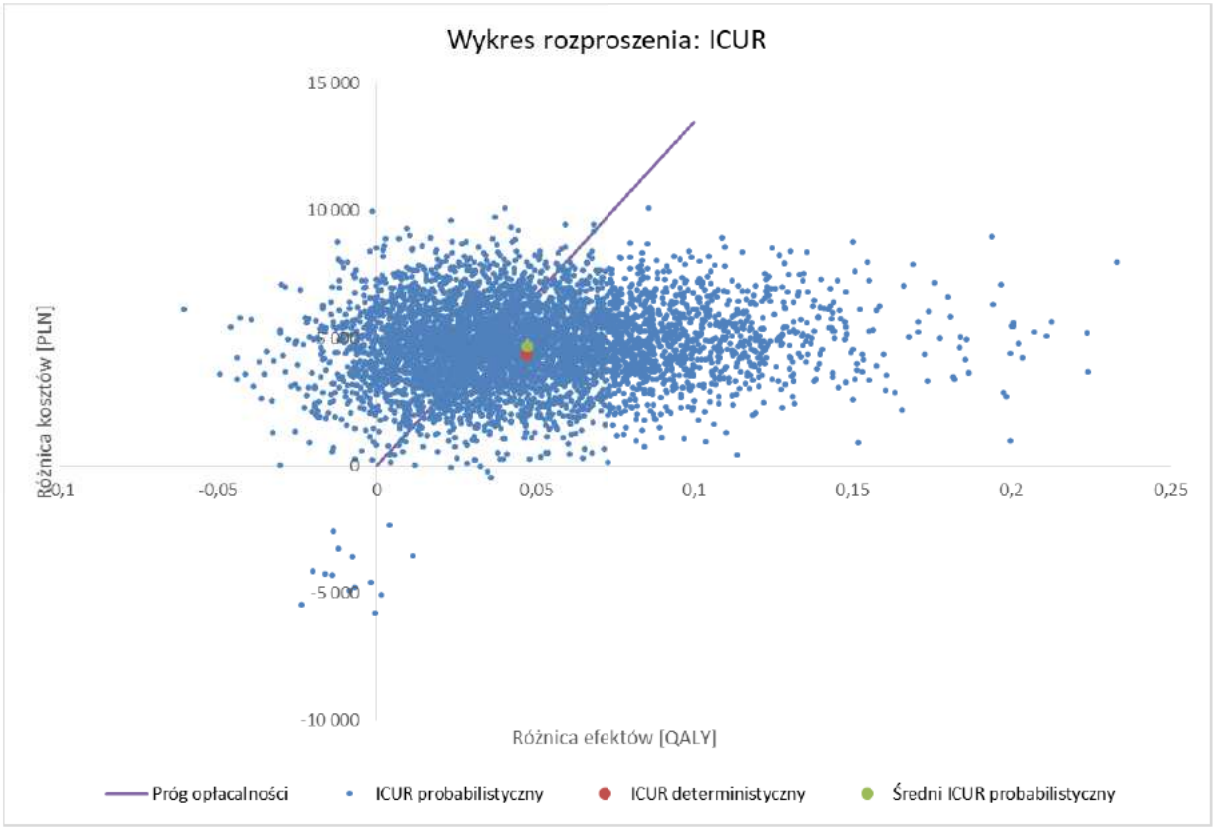
Tabela 43. Wyniki PSA – wariant w oparciu o ceny efektywne

Parametr	Koszt BR-CAP [PLN]	Koszt R-CHOP [PLN]	Efekt BR-CAP [QALY]	Efekt R-CHOP [QALY]	Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]
Średnia	68 472	63 777	3,899	3,851	4 696	0,047
Mediana	68 658	63 974	3,857	3,807	4 710	0,042
Minimum	18 076	21 658	1,796	1,780	-5 792	-0,061
Maksimum	77 562	72 257	7,115	7,055	10 121	0,233
Odchylenie standardowe	3 314	3 264	0,730	0,732	1 634	0,037

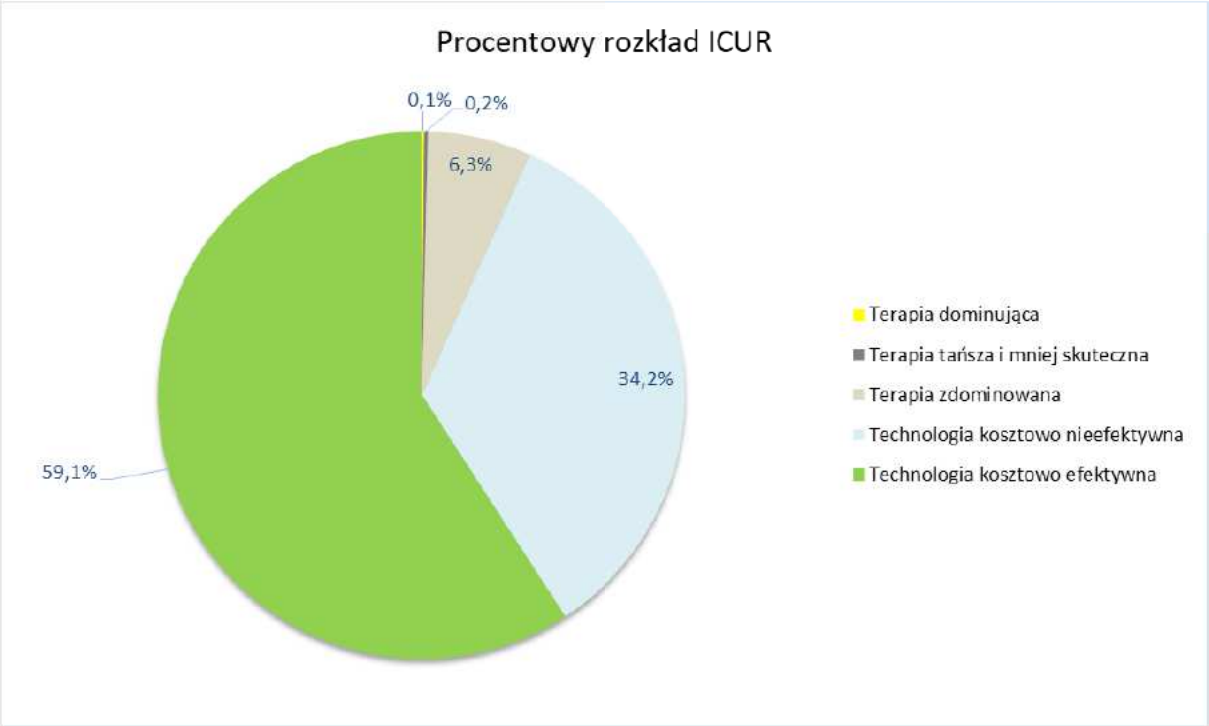
Uśredniona wartość współczynnika ICUR oszacowana na podstawie wyników analizy probabilistycznej wynosi 99 144 PLN/QALY.

Graficzne przedstawienie wyników PSA znajduje się na poniższych wykresach.

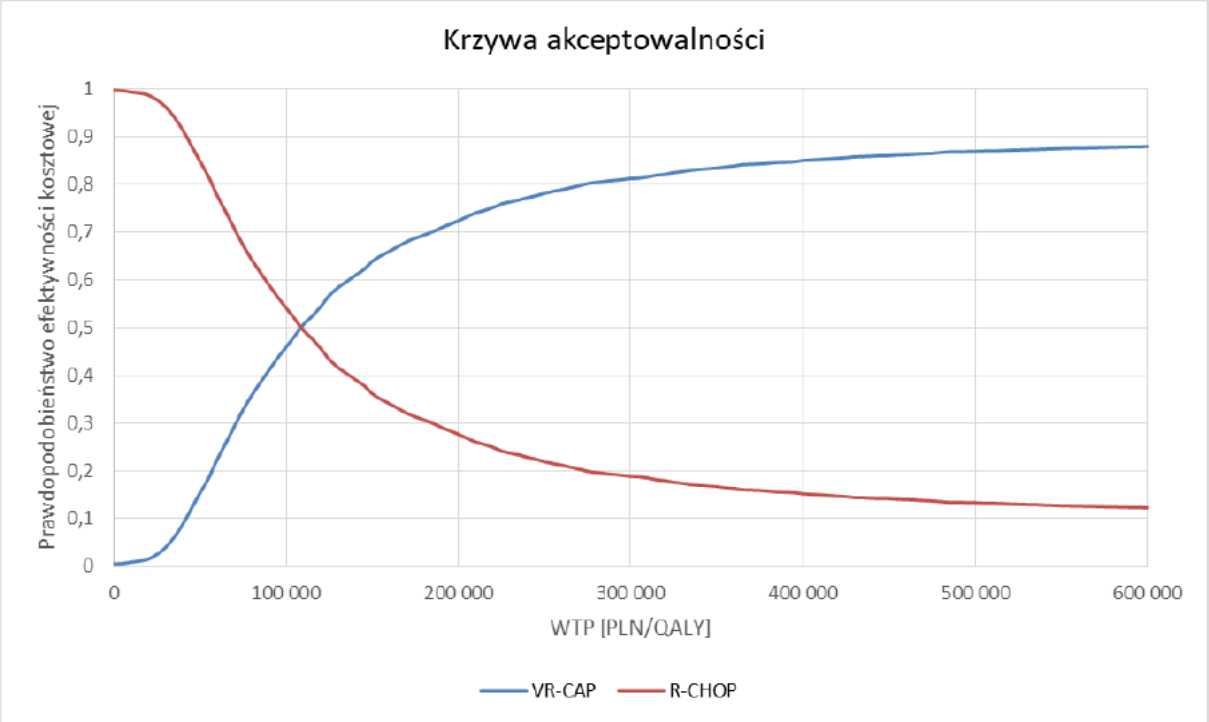
Wykres 3. *Incremental scatter plot* – wariant w oparciu o ceny efektywne



Wykres 4. Procentowy rozkład współczynników ICUR – wariant w oparciu o ceny efektywne



Wykres 5. Krzywa akceptowalności– wariant w oparciu o ceny efektywne



1.5.2.2. Wyniki PSA: wariant wariant w oparciu o ceny maksymalne

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem cen maksymalnych.

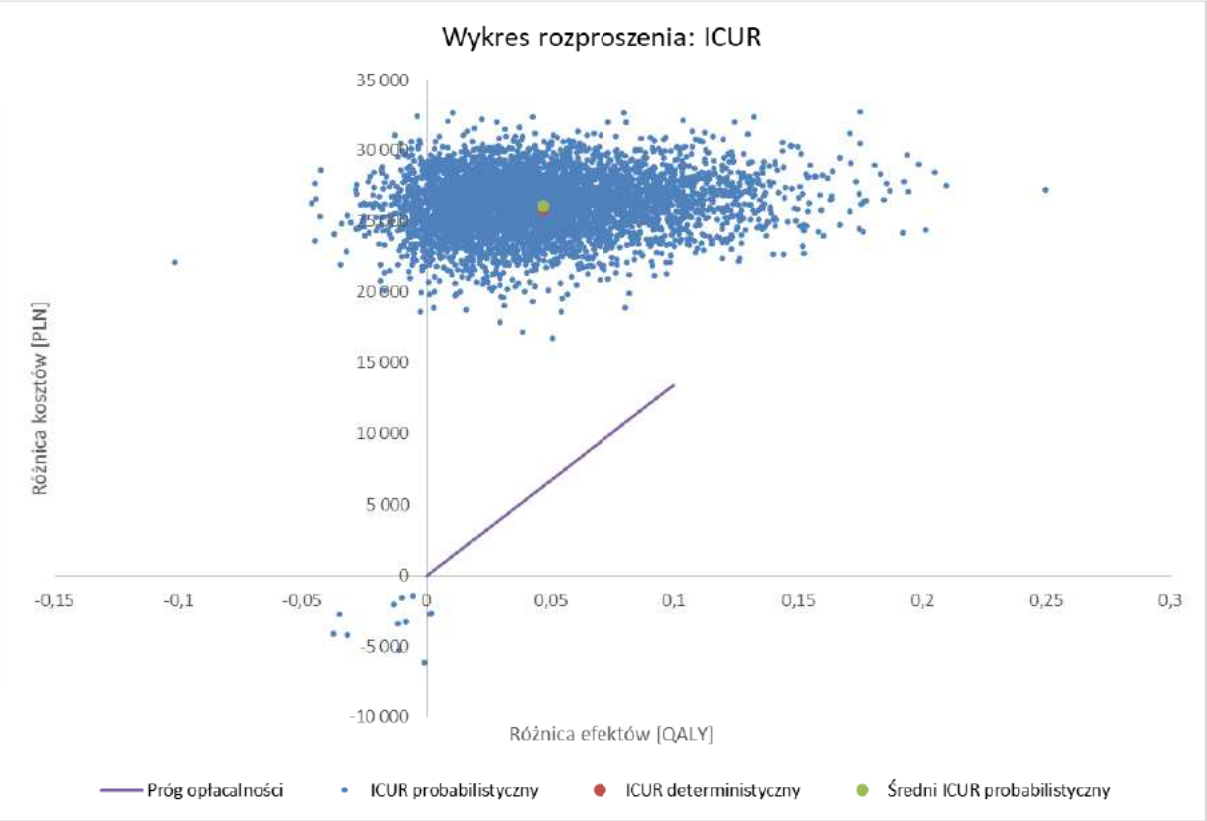
Tabela 44. Wyniki PSA – wariant w oparciu o ceny maksymalne

Parametr	Koszt BR-CAP [PLN]	Koszt R-CHOP [PLN]	Efekt BR-CAP [QALY]	Efekt R-CHOP [QALY]	Koszt inkrementalny	Efekt inkrementalny
Średnia	106 886	80 800	3,887	3,840	26 086	0,047
Mediana	107 300	81 077	3,842	3,794	26 182	0,042
Minimum	23 318	25 936	1,637	1,599	-6 137	-0,101
Maksimum	117 543	91 699	7,046	7,039	32 683	0,249
Odchylenie	5 132	4 169	0,716	0,717	2 504	0,037

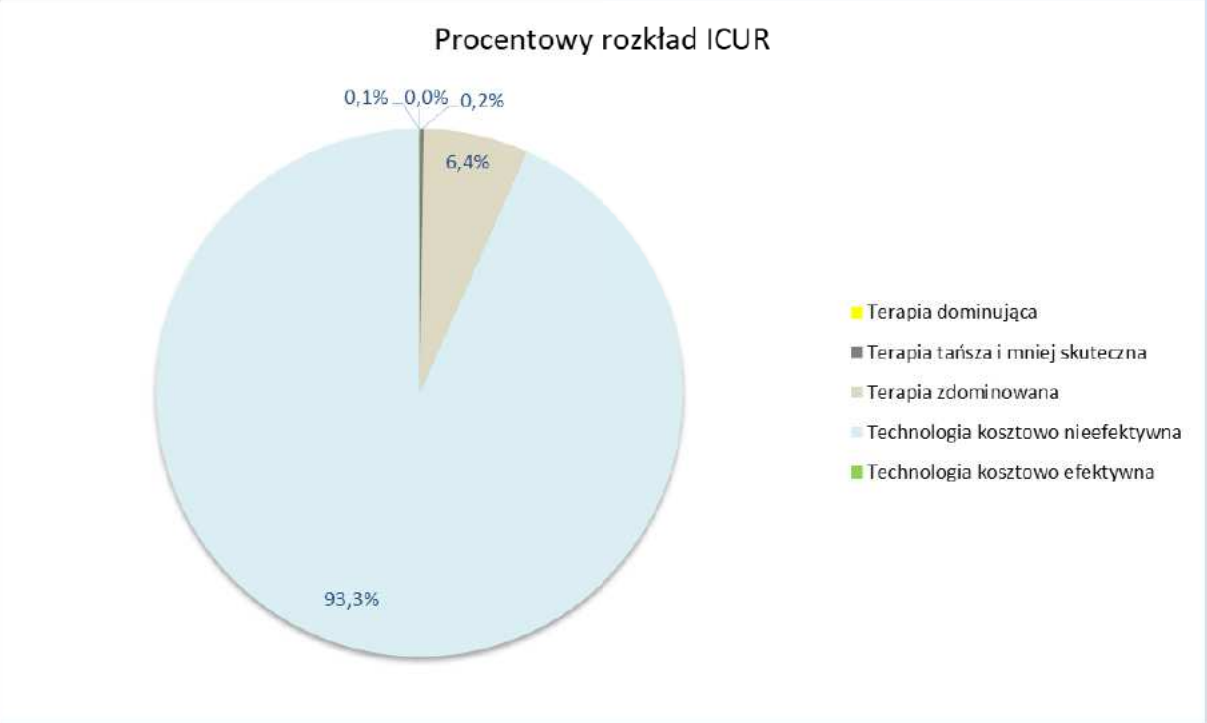
Uśredniona wartość współczynnika ICUR oszacowana na podstawie wyników analizy probabilistycznej wynosi 555 654 PLN/QALY.

Graficzne przedstawienie wyników PSA znajduje się na poniższych wykresach.

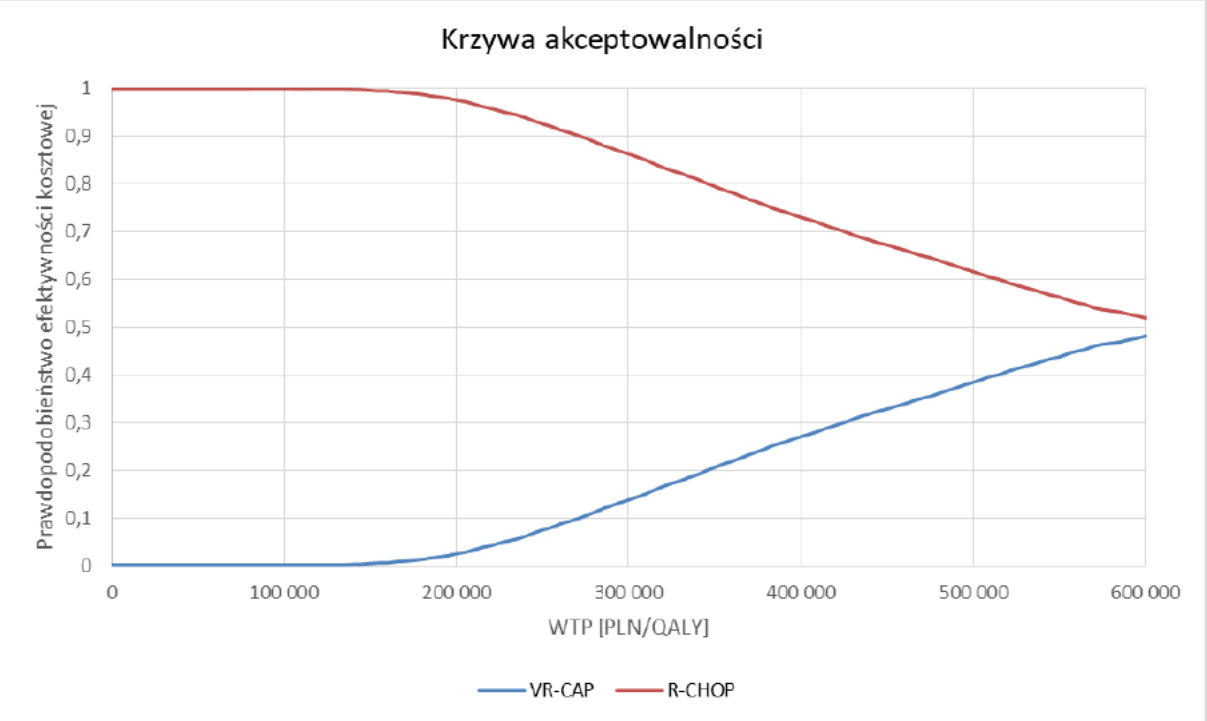
Wykres 6. *Incremental scatter plot* – wariant w oparciu o ceny maksymalne



Wykres 7. Procentowy rozkład współczynników ICUR – wariant w oparciu o ceny maksymalne



Wykres 8. Krzywa akceptowalności– wariant w oparciu o ceny maksymalne



1.6.Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania bortezomibu w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszcza (leczenie pierwszego rzutu). Przeszukano następujące bazy medyczne:

- *Medline* przez *PubMed*,
- *The Cochrane Library* (*Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*).

Wyszukiwanie zakończono dnia 15.09.2017 r.

Odnalezione pozycje w wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria:

- zgodność populacji wskazanej we wniosku (dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych),
- zgodność ocenianej interwencji (bortezomib w leczeniu MCL),
- obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową bortezomibu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1.

Ostatecznie, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną analizę ekonomiczną w postaci pełnego tekstu (publikacja Keep 2016 [19]) oraz abstrakt i poster z głównymi założeniami i wynikami analizy ekonomicznej (Keep 2015 [18]) przedstawione na konferencji ISPOR. Opis odnalezionych analiz ekonomicznych zamieszczono w rozdziale 2.1.2.

Obydwie odnalezione pozycje [19, 18] zostały opracowane przez tych samych autorów, w tym samym celu (ocena opłacalności zastosowania bortezomibu w schemacie BR-CAP w porównaniu do stosowania schematu R-CHOP u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL nie kwalifikujących się do HSCT) i opierają się na tym samym modelu. Wyniki modelowania są zbliżone, a niewielkie różnice wynikają ze źródła danych kosztowych (Keep 2016 [19] – dane dla UK; Keep 2015 [18] – dane dla Szkocji), charakterystyki wejściowej pacjentów oraz liczby uwzględnionych linii leczenia.

1.7.Ograniczenia analizy

Ograniczenia analizy ekonomicznej związane są z jakością danych wejściowych wykorzystanych w modelu.

Koszty leczenia schematami chemioterapii po progresji choroby (druga linia leczenia) oszacowano w oparciu o opublikowaną w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT analizę ekonomiczną dla produktu leczniczego Imbruvica® [16], rozpatrującą oceniany problem zdrowotny (leczenie MCL) w warunkach polskich. W dostępnych dokumentach przedstawiono najczęściej stosowane schematy w drugiej linii leczenia MCL, jednakże dane

pokazujące odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi protokołami zostały zaczernione, dlatego w bieżącej analizie przyjęto, iż koszt całkowity leczenia drugiej linii zostanie oszacowany jako średnia arytmetyczna z kosztów sześciu rozpatrywanych schematów (tzn. wszystkie protokoły mają równe udziały). Biorąc pod uwagę, że zgodnie z wynikami badania dotyczącego realnej praktyki klinicznej w Polsce (EPIC MCL), żaden ze schematów stosowanych powyżej I linii nie osiągnął 10% procentowego lub wyższego udziału w rynku [31], założenie powyższe nie obniża wiarygodności analizy.

Autorzy analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu leczniczego Imbruvica® [31] wskazali na pewne uproszczenie przyjęte w raporcie HTA dla ocenianej technologii medycznej [16]. Mianowicie wnioskodawca uwzględnił tylko te terapie, które w rozważanej populacji miały największe udziały i pominął terapie określane jako „inne", a następnie przekalkulował wybrane terapie tak, aby razem stanowiły 100% (przy zachowaniu proporcji). Stanowi to uproszczenie, które jest niezbędne wobec znacznej mnogości stosowanych sposobów leczenia pacjentów z MCL po progresji choroby (co potwierdzają dostępne źródła), jednak, biorąc pod uwagę aspekty kosztowe, nie do końca stanowi odzwierciedlenie najczęściej wykorzystywanych schematów w rzeczywistej praktyce klinicznej [31].

W bieżącej analizie, mając świadomość powyższych ograniczeń przyjęto, że koszty leczenia drugiej linii nie różnią się pomiędzy ramionami modelu, tj. schemat stosowany w pierwszej linii (BR-CAP lub R-CHOP) nie ma istotnego wpływu na dobór kolejnych, co jest dodatkowo spójne z wynikami badania Robak 2015 [24] (różnice pomiędzy odsetkami pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia w drugiej i kolejnych liniach były nieistotne statystycznie, z wyjątkiem jednego protokołu). Dodatkowo, aby nie doprowadzić do przeszacowania kosztów leczenia drugiej linii, w analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów związanych z dalszymi rzutami leczenia (rozpatrywano je w wariancie analizy wrażliwości). Testowano również alternatywną wartość kosztu leczenia drugiej linii, wykluczając odpowiednio najtańszy oraz najdroższy z sześciu rozpatrywanych schematów, a także scenariusz, w którym przy wyznaczaniu kosztów drugiej linii nie został uwzględniony schemat R-CHOP (stosowany w takim przypadku ponownie po R-CHOP w pierwszej linii lub BR-CAP; w analizie podstawowej dopuszczono taką możliwość biorąc pod uwagę wyniki badania Robak 2015 [24]: 3,8% pacjentów było leczonych sekwencją R-CHOP->R-CHOP, a 6,1% R-CHOP->BR-CAP).

Wartości użyteczności w modelu (stany bez progresji choroby oraz po progresji choroby) pochodzą z badania klinicznego ocenianej interwencji (LYM-3002). W związku z powyższym są najlepiej dopasowane do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu oraz charakterystyki analizowanej populacji. Użyteczności powyższe zostały zaprezentowane w analizie ekonomicznej Keep 2016 [19] (nie jest dostępna oddzielna publikacja z tymi danymi), niestety autorzy publikacji nie przedstawili informacji opisujących zakres zmienności parametrów opisujących jakość życia chorych. W związku z powyższym, w analizie wrażliwości w stanie bez progresji choroby testowano wartość wyjściową użyteczności powiększoną i pomniejszoną o 5% (założenie własne).

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego, z wyjątkiem źródła wykorzystanego w analizie podstawowej, brak jest publikacji raportujących użyteczności dla MCL. W celu wyznaczenia alternatywnej wartości użyteczności po progresji choroby, a także spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych, w analizie zdecydowano się zatem przyjąć wartości pochodzące z badań przeprowadzonych w populacjach zbliżonych do MCL. Jest to niewątpliwie ograniczenie analizy, jednak ze względu na brak danych podejście takie jest uzasadnione. Analogiczna sytuacja występuje w innych analizach ekonomicznych w MCL (Keep 2016 [19], analiza dla produktu leczniczego Imbruvica® [16]).

1.8. Dyskusja i wnioski

W analizie ekonomicznej , w celu oceny opłacalności leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, z zastosowaniem bortezomibu (preparat Bortezomib Zentiva) przeprowadzono porównanie

dwóch schematów chemioterapii stosowanych w warunkach polskich. Rozpatrywaną interwencję stanowi chemioterapia BR-CAP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, bortezomib i prednizon), zaś komparatorem jest chemioterapia R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon).

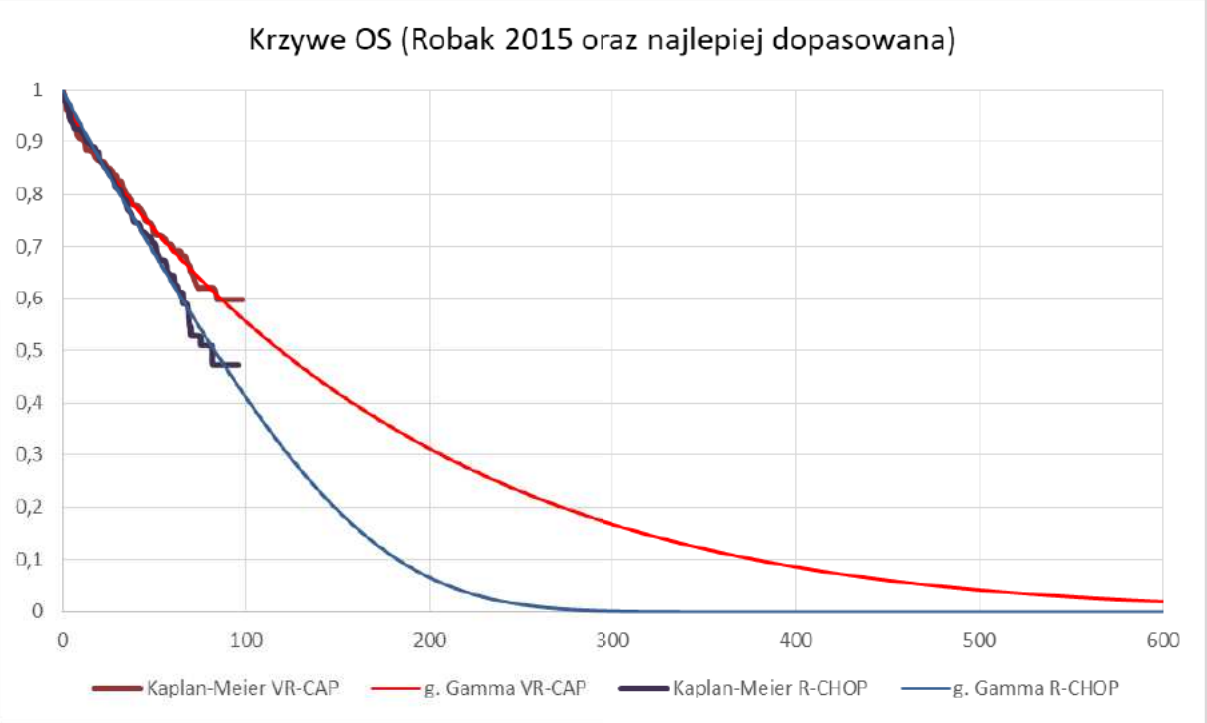
Ocenę opłacalności stosowania bortezomibu w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA) opierającej się na skonstruowanym w programie *MS Excel* modelu decyzyjnym, zestawiającym koszty oraz efekty zdrowotne interwencji i komparatora. Jednostkami efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem schematu BR-CAP. Przyjęty dożywotni horyzont czasowy zapewnił uwzględnienie w modelu wszystkich zdarzeń klinicznych i kosztów występujących u każdego z pacjentów do momentu zgonu.

W analizie ekonomicznej wykorzystano publikację Robak 2015 [24], w której dokonano bezpośredniego porównania schematów BR-CAP oraz R-CHOP, między innymi w postaci krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby. Zgodnie z uzyskanymi wynikami zmiana winkrystyny, leku będącego częścią standardowego postępowania medycznego w MCL (schemat R-CHOP), na bortezomib, nowoczesny preparat z grupy inhibitorów proteasomu (schemat BR-CAP) w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu do R-CHOP.

W badaniu Robak 2015 [24] nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy BR-CAP a R-CHOP (HR = 0,80 (0,59-1,10)), dlatego w modelu zdecydowano się na przyjęcie jednej, wspólnej krzywej OS dla obu analizowanych interwencji. Jest to podejście o charakterze konserwatywnym, (przeżycie całkowite na ramieniu interwencji i komparatora jest jednakowe). Scenariusz z osobnymi krzywymi przeżycia testowano jako alternatywny.

W sytuacji uwzględniania osobnych krzywych przeżycia całkowitego dla BR-CAP i R-CHOP uzyskuje się znaczący wzrost inkrementalnego efektu zdrowotnego, zarówno w stanie bez progresji choroby, jak i po progresji. Dopasowując parametryczne krzywe przeżycia do krzywych Kaplana-Meiera z badania Robak 2015 [24] otrzymuje się dwie serie danych o relatywnie dużych różnicach pomiędzy cyklami 80-400 modelu.

Rysunek 9. Krzywe przeżycia całkowitego z badania Robak 2015 [24] i najlepiej dopasowanie do nich krzywe parametryczne



W ramach wyszukiwania dowodów naukowych, przeprowadzonego w ramach bieżącego raportu HTA, nie odnaleziono publikacji raportujących krzywe przeżycia całkowitego z badania Robak 2015 [24] dla dłuższego okresu czasu (w badaniu podstawowym nie osiągnięto mediany *follow-up* dla BR-CAP), co mogłoby rozstrzygnąć czy lepsze przeżycie całkowite na ramieniu interwencji ogranicza się jedynie do bardziej korzystnych wartości numerycznych, czy tez jest istotne statystycznie. Warto podkreślić, że według opinii twórcy badania RCT, prof. Tadeusza Robaka, opóźnienie agresywnego i nieuleczalnego chłoniaka prawdopodobnie przełoży się także na wydłużenie życia pacjentów [12], zatem efekt ten będzie istotny klinicznie.

W modelu spadek jakości życia związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględniono przyjmując *disultility*, o wartość którego o które zmniejszana jest użyteczność w cyklu wyjściowym. Można argumentować, że podstawowe wartości użyteczności przyjęte dla stanów modelu zostały oszacowane na podstawie badania LYM-3002, a zatem zawierają w sobie już uśredniony efekt związany z wystąpieniem działań niepożądanych i dodatkowe przyjęcie spadku użyteczności nie jest uzasadnione. Jednak biorąc pod uwagę uzyskanie różnic istotnych statystycznie w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu Robak 2015 [24], w scenariuszu podstawowym analizy wprowadzono *disutility*.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w Polsce dostępnych jest 10 refundowanych produktów leczniczych zawierających bortezomib. Dostępność preparatów generycznych powoduje, że efektywny koszt jednostkowy bortezomibu jest znacząco niższy niż określony w Obwieszczeniu (a jego kalkulacja jest możliwa w oparciu o komunikaty DGL NFZ, w których raportowana jest liczba sprzedanych opakowań oraz całkowita kwota refundacji dla danego produktu). W wariancie podstawowym analizy ekonomicznej koszt substancji czynnych oszacowano w oparciu o Komunikaty DGL NFZ (ceny rzeczywiste), a poziom cen z Obwieszczenia Ministra Zdrowia uwzględniono w wariancie dodatkowym (ceny maksymalne).

Analizując kształtowanie się kosztu jednostkowego bortezomibu w czasie, można zaobserwować stałą tendencję spadkową. W analizie, aby nie zawyżać faktycznego obecnego średniego kosztu tej substancji czynnej, jako podstawę kalkulacji przyjęto okres sześciu miesięcy raportowany w Komunikatach DGL NFZ. Okres dwunastu miesięcy (na podstawie którego oszacowano średnie koszty jednostkowe pozostałych substancji) uwzględniono

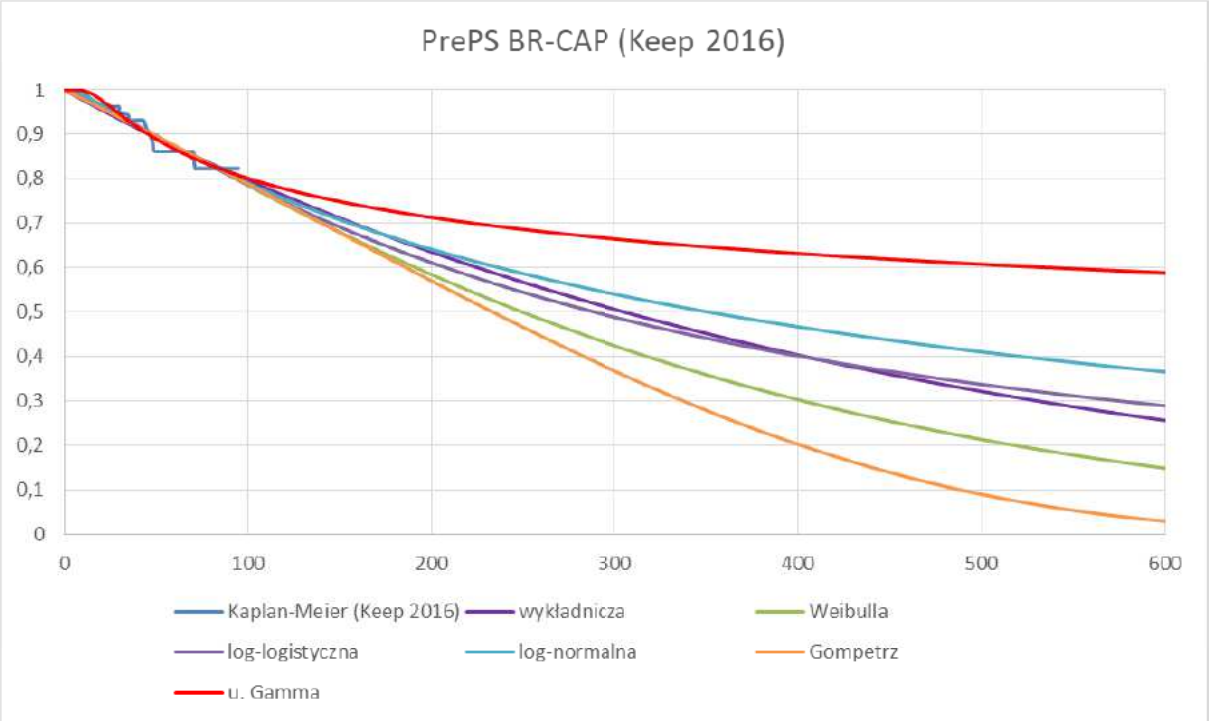
w ramach analizy wrażliwości. Dodatkowo, mając na uwadze wnioskowaną interwencję, analizowano także wariant z kosztem bortezomibu wyznaczonym wyłącznie na podstawie cen produktów Bortezomib Zentiva.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania bortezomibu w leczeniu MCL odnaleziono jedną analizę w postaci pełnego tekstu (Keep 2016 [19]) oraz abstrakt i poster konferencyjny (Keep 2015 [18]). Obydwie odnalezione pozycje [19, 18] zostały opracowane przez tych samych autorów, w tym samym celu, opierając się na tym samym modelu. Uzyskane wyniki modelowania są zbliżone, a niewielkie różnice wynikają ze źródła danych kosztowych (Keep 2016 [19] – dane dla UK; Keep 2015 [18] – dane dla Szkocji), charakterystyki wejściowej pacjentów oraz liczby uwzględnionych linii leczenia.

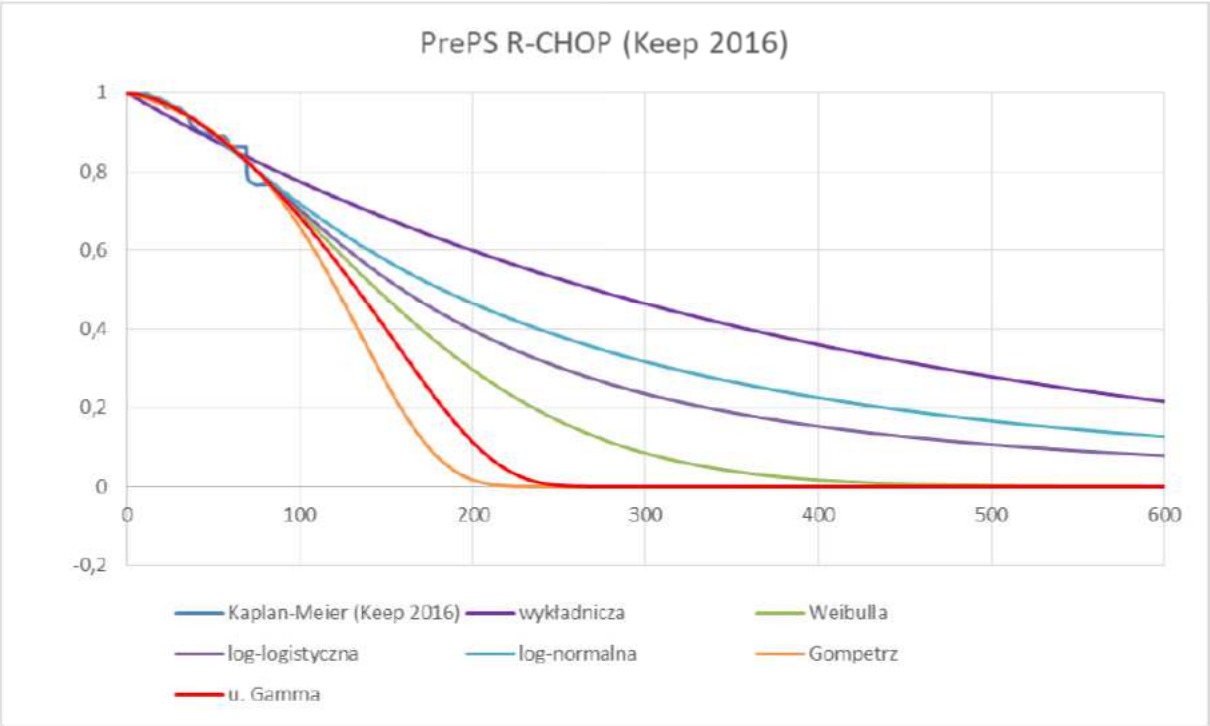
Porównując powyższe opracowania z bieżącą analizą należy podkreślić znaczące różnice w strukturze wykorzystanych modeli ekonomicznych. Twórcy niniejszej analizy opierali się bezpośrednio na wynikach publikacji Robak 2015 [24], podczas gdy w modelach wykorzystanych w publikacjach Keep, wykorzystując dane pochodzące z CSR (*Clinical Study Reports*) badania Robak 2015 [24] przeprowadzono stratyfikację OS ze względu na obecność lub brak obecności progresji (tj. przyjęto PFS jako bezpośredni, istotny surogat OS). Podejście takie pozwoliło wyznaczyć trzy krzywe przeżycia całkowitego: *pre-progression survival* (PrePS) dla interwencji, PrePS dla komparatora oraz *post-progression survival* (PPS).

W ramach prac nad bieżącą analizą przeprowadzono dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do danych zaprezentowanych w publikacji Keep 2016 [19] (rozważając oparcie modelu bezpośrednio na odnalezionej analizie ekonomicznej), jednakże dla najlepiej dopasowanych krzywych uzyskano znaczny rozrzutwyników, (uogólniona Gamma dla ramienia interwencji, Weibulla dla ramienia komparatora):

Rysunek 10. Krzywe parametryczne uzyskane dla PrePS z publikacji Keep 2016 [19]: ramię interwencji



Rysunek 11. Krzywe parametryczne uzyskane dla PrePS z publikacji Keep 2016 [19]: ramię komparatora



Sytuacja ta spowodowana jest dostępnością relatywnie niewielkiej liczby danych (całkowite przeżycie pomniejszone o przeżycie po progresji choroby) w warunkach krótkiego horyzontu czasowego, co wiąże się ze znaczną niepewnością uzyskanych wyników w dłuższym horyzoncie (możliwe zawyżenie efektu zdrowotnego na ramieniu interwencji). Dodatkowo jak wcześniej wspomniano, w badaniu Robak 2015 [24] nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy BR-CAP a R-CHOP, zatem przyjęcie dwóch osobnych krzywych w oparciu o cząstkowe dane OS wiązałoby się ze znacznym zmniejszeniem wiarygodności modelu. Dlatego bieżąca analiza została przeprowadzona w oparciu o nowy model decyzyjny.

Znaczące różnice w strukturze modeli ekonomicznych tłumaczą osiągnięcie odmiennych całkowitych efektów zdrowotnych: w bieżącej analizie efekt inkrementalny jest równy 0,05 QALY, w analizie Keep 2016 [19] wynosi on 0,81 QALY. W przypadku przyjęcia w modelu polskim w analizie wrażliwości osobnych krzywych przeżycia całkowitego dla interwencji i komparatora z badania Robak 2015 [24] (patrz Rysunek 9) otrzymana została wartość inkrementalnego QALY istotnie wyższa, niż w modelu Keep 2016 (1,47).

Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami określonymi w art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [29] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczonej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski" w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2017 r. w

sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015 [21] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości **44 838 PLN**. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 3 x 44 838 PLN, tj. **134 514 PLN/QALY**.

Przyjmując powyższy próg opłacalności (134 514 PLN) należy zauważyć, że wartość współczynnika ICUR z uwzględnieniem cen rzeczywistych (efektywnych) substancji czynnych, oszacowanych w oparciu o komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia, wynikająca z zastosowania bortezomibu w ramach schematu BR-CAP w porównaniu do terapii schematem R-CHOP u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszcza znajduje się poniżej progu opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce.

Wnioski końcowe

Leczenie chłoniaka z komórek płaszcza schematem z udziałem bortezomibu (BR-CAP) związane jest z uzyskaniem lepszych efektów zdrowotnych (przeżycie wolne od progresji choroby), co korzystnie wpływa na jakość życia pacjentów, poprzez zwiększenie liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Chłoniak z komórek płaszcza jest trzecim pod względem częstości występowania chłoniakiem na świecie. Jest chorobą nieuleczalną i zazwyczaj prowadzi do śmierci pacjenta w przeciągu kilku lat od postawienia diagnozy. Wprowadzenie wnioskowanych zmian w zakresie wskazania refundacyjnego bortezomibu umożliwi grupie pacjentów z MCL dostęp do terapii, która zgodnie z wynikami badania klinicznego Robak 2015 [24] opóźnia progresję tego bardzo agresywnego i nieuleczalnego chłoniaka.

Wartość współczynnika ICUR w wariancie z uwzględnieniem cen efektywnych leków w oparciu o komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia nie przekracza progu opłacalności stosowania technologii medycznej w Polsce, co oznacza, że terapia BR-CAP z udziałem bortezomibu jest technologią efektywną kosztowo.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania bortezomibu w leczeniu pierwszej linii MCL.

Tabela 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (data wyszukiwania: 15.09.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Mantle Cell Lymphoma"	4 160
2.	"Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh]	2 496
3.	(("Mantle Cell Lymphoma") OR "Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh]) OR (("Mantle Cell Lymphoma" OR "Mantle Cell Lymphomas" OR „Mantle-Cell Lymphoma" OR „Mantle-Cell Lymphomas"OR "Mantle Zone Lymphoma" OR "Mantle Zone Lymphomas" OR "Mantle-Zone Lymphoma" OR "Mantle-Zone Lymphomas" OR "Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated" OR "Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly Differentiated"OR "Centrocytic Small-Cell Lymphoma" OR "Centrocytic Small-Cell Lymphomas" OR "Lymphoma, Centrocytic Small Cell" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Intermediate Differentiated" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Intermediate"))	5 158
4.	Bortezomib	7 112
5.	"Bortezomib"[Mesh]	4 544
6.	((Bortezomib) OR "Bortezomib"[Mesh]) OR (Bortezomib OR "LDP-341" OR „LDP 341" OR LDP341 OR "PS 341" OR "PS-341" OR PS341 OR "mg 341" OR mg341 OR "mln341" OR mln341 OR Velcade OR Zentiva)	7 270
7.	#3 AND #6	349
8.	((((economic* OR Economics OR economic OR cost OR costs OR costing OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR financ* OR CEA OR CUA OR CBA OR willingness-to-pay OR model OR decision tree OR probabilistic OR deterministic OR Markov OR simulation OR microsimulation))))	3 033 201
9.	#7 AND #8	**53**

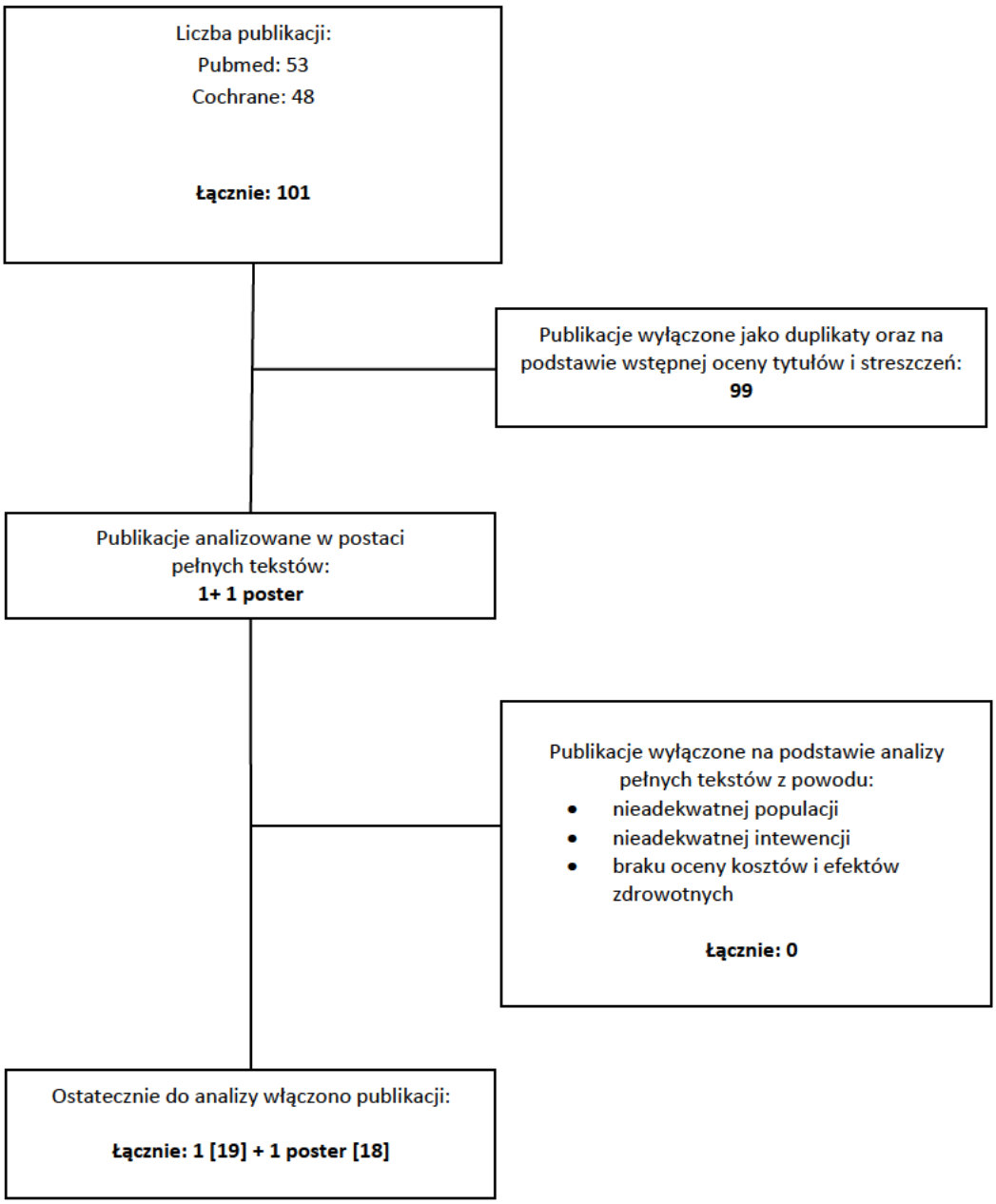
Tabela 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 15.09.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Mantle Cell Lymphoma	365
2.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	61
3.	Bortezomib	1 098
4.	MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees	159
5.	#1 AND #3	**48**

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 47. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Publikacja	Keep 2016 [19]
Interwencje	1. VR-CAR 2. R-CHOP
Populacja	Pacjenci z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (I rzut leczenia)
Technika analityczna	Analiza użyteczności kosztów (CUA), model Markowa
Horyzont	Dożywotni horyzont czasowy (20 lat)
Dyskontowanie	3,5% dla kosztów I efektów zdrowotnych
Kraj **Perspektywa**	UK Płatnika publicznego - UK National Health Service
Wyniki i wnioski	**QALYs:** BR-CAP: 4,10 R-CHOP: 3,29 różnica: 0,81 **Koszty całkowite:** BR-CAP: £45 842 R-CHOP: £29 630 różnica: £16 212 ICUR: £/QALY 20 043 (analiza probabilistyczna 19 889) Schemat BR-CAP strategią efektywną kosztowo.
Publikacja	Keep 2015 [18] (abstrakt+poster)
Interwencje	3. VR-CAR 4. R-CHOP
Populacja	Pacjenci z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (I rzut leczenia)
Technika analityczna	Analiza użyteczności kosztów (CUA), model Markowa
Horyzont	Dożywotni horyzont czasowy (20 lat)
Dyskontowanie	3,5% dla kosztów I efektów zdrowotnych
Kraj **Perspektywa**	Szkocja Płatnika publicznego - Scottish National Health Service
Wyniki i wnioski	**QALYs:** BR-CAP: 4,05 R-CHOP: 3,31 różnica: 0,75 **Koszty całkowite:** BR-CAP: £43 453 R-CHOP: £26 291 różnica: £17 162 ICUR: £/QALY 23 020 Schemat BR-CAP strategią efektywną kosztowo.

2.2.Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 28.09.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Mantle Cell Lymphoma"	4 833
2.	"Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh]	2 505
3.	(("Mantle Cell Lymphoma") OR "Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh]) OR (("Mantle Cell Lymphoma" OR "Mantle Cell Lymphomas" OR „Mantle-Cell Lymphoma" OR „Mantle-Cell Lymphomas"OR "Mantle Zone Lymphoma" OR "Mantle Zone Lymphomas" OR "Mantle-Zone Lymphoma" OR "Mantle-Zone Lymphomas" OR "Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated" OR "Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly Differentiated"OR "Centrocytic Small-Cell Lymphoma" OR "Centrocytic Small-Cell Lymphomas" OR "Lymphoma, Centrocytic Small Cell" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Intermediate Differentiated" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Intermediate"))	5 162
4.	utility[TIAB] OR utilities[TIAB] OR "quality of life"[TIAB] OR "life quality"[TIAB] OR "life qualities"[TIAB] OR Qol[TIAB] OR hrql[TIAB] OR Euroqol[TIAB] OR QALY[TIAB] OR "cost-utility"[TIAB] OR "quality adjusted"[TIAB] OR "standard gamble"[TIAB] OR SG[TIAB] OR "time trade-off"[TIAB] OR TTO[TIAB] OR HUI[TIAB] OR QWB[TIAB] OR EQ5D[TIAB] OR " EQ-5D "[TIAB] OR "feeling thermometer"[TIAB] OR "SF-36"[TIAB] OR "SF-12"[TIAB] OR "36-item short-form"[TIAB] OR "disability adjusted"[TIAB] OR disutility[TIAB] OR disutilities[TIAB] OR DALY[TIAB]	393 669
5.	**#3 AND #4**	**134**

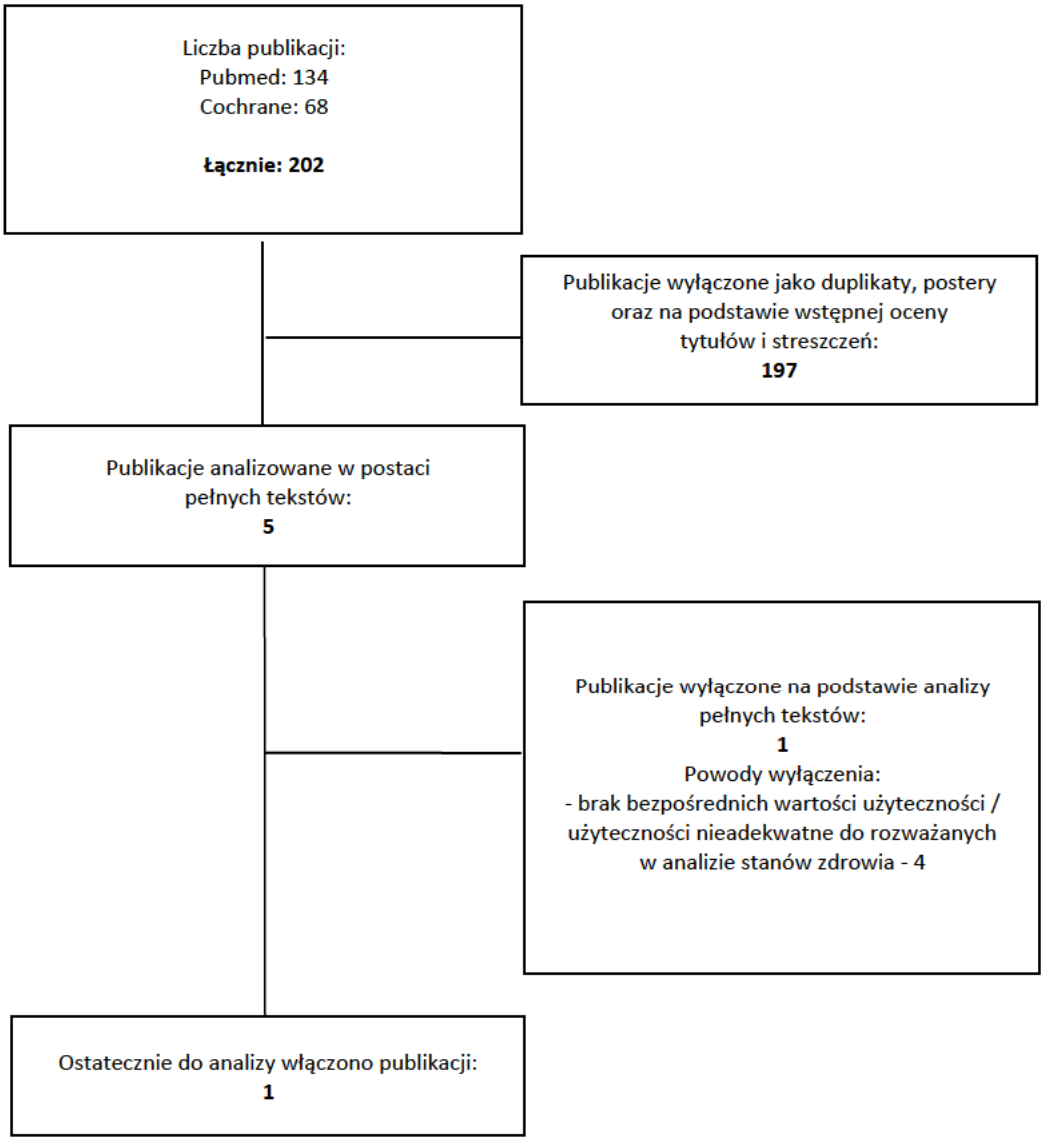
Tabela 49. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 28.09.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	61
2.	Mantle Cell Lymphoma	380
3.	MCL	417
4.	#1 OR #2 OR #3	594
5.	Utility	14 717
6.	quality of life	69 494
7.	EQ-5D	3 015
8.	#5 OR #6 OR #7	78 268
9.	**#4 AND #8**	**68**

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



2.3. Dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do krzywych Kaplana-Meiera

Poniżej przedstawiono kod wykorzystany w pakiecie statystycznym R, służący do wygenerowania krzywych parametrycznych najlepiej dopasowanych do wartości sczytanych z krzywych Kaplana-Meiera. Kod odpowiada przykładowi dopasowania do krzywych PFS.

```
setwd("wskazanie ścieżki dostępu do pliku zawierającego dane sczytane z krzywych Kaplana-Meiera")
data<-read.csv2("nazwa pliku zawierającego dane sczytane z krzywych Kaplana-Meiera",header=T)

# krzywa parametryczna wykładnicza
PFS_exp<-nls(S.t.~exp(-t*a), data, start=list(a=1.5))
summary(PFS_exp)
vcov(PFS_exp)
chol(vcov(PFS_exp))

# krzywa parametryczna Weibulla
PFS_weibull<-nls(S.t.~exp(-a*(t^b)), data, start=list(a=0.5, b=0.5))
summary(PFS_weibull)
vcov(PFS_weibull)
chol(vcov(PFS_weibull))

# krzywa parametryczna log-logistyczna
PFS_loglog<-nls(S.t.~1/(1+a*(t^b)), data, start=list(a=1,b=1))
summary(PFS_loglog)
vcov(PFS_loglog)
chol(vcov(PFS_loglog))

# krzywa parametryczna log-normalna
PFS_lognorm<-nls(S.t.~ 1-plnorm(t,a,b),data,start=list(a=1,b=1))
summary(PFS _lognorm)
vcov(PFS_lognorm)
chol(vcov(PFS_lognorm))

# krzywa parametryczna Gompertza
PFS_Gompertz<-nls(S.t.~exp((-a/b)*(exp(b*t)-1)), data, start=list(a=0.5,b=0.5))
summary(PFS_Gompertz)
vcov(PFS_Gompertz)
chol(vcov(PFS_Gompertz))

# krzywa parametryczna uogólniona Gamma
nlc <- nls.control(maxiter = 1024)
PFS_Ggamma<-nlsLM(S.t.~ 1-pgengamma(t, mu, sigma, Q), data, start=list(mu=2 , sigma=1 , Q = 0.5), control=nlc)
summary(PFS_Ggamma)
vcov(PFS_Ggamma)
chol(vcov(PFS_Ggamma))


# kryterium AIC
AIC(PFS_exp,PFS_weibull,PFS_loglog,PFS_lognorm, PFS_Gompertz, PFS Ggamma)

# kryterium BIC
BIC(PFS_exp, PFS_weibull,PFS_loglog,PFS_lognorm,PFS_Gompertz, PFS Ggamma)
```

2.4.Kalkulacja kosztu jednostkowego substancji czynnych w oparciu o dane z komunikatów DGL za okres 10.2016-09.2017

Tabela 56. Kalkulacja efektywnej ceny za mg substancji czynnych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	5909990418817	22505,9	43077755,53	1914,07	9,57	4501171	9,56
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	5909990418824	34082,2	162894310,89	4779,46	9,56	17041091	
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	5909990471027	14401,6	481410,96	33,43	0,67	720079	0,62
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	5909990471010	6988,4	50274,93	7,19	0,72	69884	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	5909990429011	7052,0	52905,96	7,50	0,75	70520	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	5909990614837	4478,7	294083,73	65,66	0,66	447873	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	5909990614844	9316,9	1101089,73	118,18	0,59	1863379	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	5909990429028	14514,0	485103,81	33,42	0,67	725702	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	5909990859443	755,3	12358,72	16,36	0,82	15106	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	5909990859535	670,3	85363,86	127,34	0,64	134068	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	5909990859474	2603,8	95121,05	36,53	0,73	130188	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	5909990859405	1112,3	9199,16	8,27	0,83	11123	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	5909990859481	4,0	429,71	108,54	0,72	594	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909990851393	12102,9	361590,68	29,88	0,60	605144	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909991030599	553,1	8645,89	15,63	0,78	11062	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909990851409	2174,8	208594,14	95,91	0,48	434964	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909990851386	4163,2	30744,35	7,38	0,74	41632	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909991141882	1117,6	64860,09	58,03	0,58	111762	
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	5909990669493	32689,5	837602,59	25,62	25,62	32690	
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	5909990669523	1898,8	237766,85	125,22	25,04	9494	**25,16**
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909990117413	562,8	127344,27	226,26	22,63	5628	
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	5909990241019	75479,3	4200311,01	55,65	0,06	75479328	
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	5909990240913	26014,4	358068,79	13,76	0,07	5202875	**0,06**
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	5909990640188	6872,7	60217,61	8,76	0,09	687266	
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990181216	2402,2	104683,97	43,58	0,09	1201094	
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990181223	13491,2	1175947,69	87,16	0,09	13491218	
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990624935	8944,1	1563847,30	174,85	0,09	17888132	**0,09**
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	5909991028084	0,0	0,00			0	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	5909991028107	0,5	21,60	43,20	0,04	500	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	5909991028138	0,0	0,00			0	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	5909991028091	0,0	0,00			0	
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	5909990314614	3825,7	320926,53	83,89	0,08	3825730	
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	5909990154715	1561,0	13467,91	8,63	0,09	156100	
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	5909990314515	455,7	19325,25	42,41	0,08	227854	
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990722600	4067,4	23816,68	5,86	0,59	40674	0,48
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990722648	3015,5	132825,78	44,05	0,44	301554	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990722631	10196,1	203171,06	19,93	0,40	509807	
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990958535	30817,8	1518816,46	49,28	0,49	3081783	
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990958481	15691,1	130065,87	8,29	0,83	156911	
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990958504	34076,6	975299,95	28,62	0,57	1703828	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990838745	12414,4	75735,28	6,10	0,61	124144	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990894772	24098,9	978027,02	40,58	0,41	2409891	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990838769	19139,2	412339,99	21,54	0,43	956959	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990838752	207,4	3083,13	14,87	0,59	5184	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	5909990241118	10093,7	1222456,96	121,11	0,12	10093684	0,11
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	5909990241217	15455,8	3395678,11	219,70	0,11	30911602	
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	5909990776115	28029,3	443190,28	15,81	0,16	2802929	0,15
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	5909990776214	24894,3	789947,44	31,73	0,16	4978865	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	5909990776313	12821,4	809658,26	63,15	0,16	5128576	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	5909990776016	1154,5	9163,79	7,94	0,16	57725	
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991070083	4139,7	56268,52	13,59	0,14	413968	
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991233297	1750,5	50950,14	29,11	0,15	350106	
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991198138	2250,8	71407,56	31,72	0,13	562709	
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991233303	14,0	662,96	47,52	0,12	5580	
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991198121	12328,6	162323,09	13,17	0,13	1232861	
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991198183	640,5	766360,11	1196,48	2,39	320255	3,41
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991198145	632,9	205746,59	325,07	2,60	79116	
	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991223274	50,1	29881,55	596,58	1,19	25044	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991223267	33,6	4677,62	139,31	1,11	4197	
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5902020241508	455,2	452351,24	993,77	1,99	227594	
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5902020241492	327,5	79923,66	244,07	1,95	40933	
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991202415	695,8	1261304,35	1812,79	3,63	347890	
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991202439	491,4	229532,46	467,09	3,74	61427	
	Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991296186	0,0	0,00			0	
	Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991296179	0,0	0,00			0	
	Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991141189	974,8	310227,53	318,25	3,18	97478	
	Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991141141	957,6	81919,06	85,55	3,42	23939	
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991242022	119,4	67841,88	568,28	1,14	59691	
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991242039	66,1	13602,38	205,91	1,65	8258	
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991267285	15,3	4627,92	302,40	0,60	7652	
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991267292	23,8	3604,61	151,20	1,21	2980	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909990802234	1343,0	3088511,92	2299,70	4,60	671503	
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909990802210	937,8	538731,58	574,46	4,60	117226	
Mesnum	Uromitexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	5909990265831	9960,5	2014324,41	202,23	0,03	59762721	**0,03**
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	5909990333936	2414,5	933047,17	386,43	0,08	12072713	**0,08**
Calcii folinas	Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	5909990356713	2,0	42,49	21,79	0,07	585	**0,07**
Filgrastimum	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5055565713846	2170,8	75535,90	34,80	0,12	651241	**0,09**
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5055565713860	100,8	4450,73	44,14	0,03	151240	
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5055565726068	0,0	0,00			0	
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5055565713853	1016,3	41731,47	41,06	0,09	487800	
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5055565713877	83,4	22778,78	273,13	0,11	200160	
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5055565726075	1,0	228,16	228,14	0,07	3360	
	Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5909991102500	0,0	0,00			0	
	Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5909991102531	0,0	0,00			0	
	Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5909991102548	28,0	3698,25	132,08	0,28	13440	
	Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5909991102555	1,2	656,06	546,72	0,23	2880	
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 µg/ml	5909990312214	409,0	219988,43	537,82	0,36	613561	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 µg/ml	5909990830510	2029,8	218807,97	107,80	0,36	608942	
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 µg/ml	5909990830619	1860,0	319499,24	171,77	0,36	892795	
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml	5909990904747	15,3	2926,65	191,08	0,32	9190	
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	5909990904778	816,3	205284,16	251,48	0,17	1224480	
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,5 ml	5909990904808	1310,8	684678,18	522,35	2,18	314582	
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	5909990739387	10054,5	89536,98	8,91	0,03	3016342	
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	5909990739394	0,0	0,00			0	
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml	5909990739448	21116,5	373696,95	17,70	0,04	10135931	
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml	5909990739455	16,4	684,57	41,74	0,02	39360	
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j/0,5 ml	5909990687763	8790,4	140385,96	15,97	0,05	2637110	
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j/0,5 ml	5909990687800	20416,8	472913,32	23,16	0,05	9800081	
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	5909990170616	37152	5874	0,16	0,01	743040	
	Encorton, tabl., 10 mg	5909990405312	196087	1765279	9,00	0,05	39217400	
	Encorton, tabl., 20 mg	5909990405411	113893	2292913	20,13	0,05	45557200	0,05
	Encorton, tabl., 5 mg	5909990641192	135702	3340178	24,61	0,05	67851160	
	Encorton, tabl., 5 mg	5909990641185	129556	385029	2,97	0,03	12955600	
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	5909991297763	4805	1242549	258,59	0,65	1922000	0,70

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	5909991297480	24993	1370044	54,82	0,69	1999440	
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	5909991297633	7267	796599	109,62	0,69	1162720	
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	5909990170517	566339	8171192	14,43	0,72	11326785	
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	5909990170418	25702	141840	5,52	0,55	257020	

Tabela 50. Kalkulacja efektywnej ceny za mg bortezomibu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
			10.2016-09.2017 (12 miesięcy)					
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5055565718339	7592	2884640	379,97	108,56	26571	**132,56**
	Bortezomib Actavis, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991253950	580	136024	234,66	67,05	2029	
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5906414000771	5408	1324542	244,93	244,93	5408	
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5906414000788	9442	4461178	472,51	135,00	33045	
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5902020241461	1953	468276	239,81	239,81	1953	
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5902020241478	3625	1617496	446,16	127,47	12689	
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909991250829	47	6784	145,80	145,80	47	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991250812	149	35927	240,76	68,79	522	
	Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909991234461	429	128583	299,82	299,82	429	
	Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991234478	877	305343	348,10	99,46	3070	
			04.2017-09.2017 (6 miesięcy)					
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5055565718339	3084	1133616	367,62	105,03	10793	**118,49**
	Bortezomib Actavis, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991253950	346	78212	226,31	64,66	1210	
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5906414000771	3606	927381	257,21	257,21	3606	
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5906414000788	5265	2004337	380,72	108,78	18426	
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5902020241461	943	198698	210,60	210,60	943	
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5902020241478	1751	577881	330,09	94,31	6127	
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909991250829	47	6784	145,80	145,80	47	
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991250812	149	35927	240,76	68,79	522	
	Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909991234461	133	34282	257,94	257,94	133	
	Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991234478	621	214020	344,91	98,54	2172	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
			09.2017 (1 miesiąc)					
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5055565718339	544,8084	178109,6	326,92	93,41	1907	95,14
	Bortezomib Actavis, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991253950	15,02686	3206,877	213,41	60,97	53	
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5906414000771	193,41	44269,12	228,89	228,89	193	
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5906414000788	604,5295	194465,8	321,68	91,91	2116	
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5902020241461	100,888	16173,79	160,31	160,31	101	
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5902020241478	322,1968	99271,75	308,11	88,03	1128	
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909991250829	21,91	3194,478	145,80	145,80	22	
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991250812	95,77143	20423,66	213,25	60,93	335	
	Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909991234461	8,6	1462,86	170,10	170,10	9	
	Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991234478	24,87971	5538,475	222,61	63,60	87	

2.5.Kalkulacja kosztu jednostkowego terapii w oparciu o dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r.

Tabela 57. Kalkulacja ceny za mg substancji czynnych zgodnie z Obwieszczeniem MZ [22]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji / mg [PLN]	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	5909990418817	2567,26	200	12,84	12,84
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	5909990418824	6418,15	500	12,84	
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	5909990471027	38,56	50	0,77	0,81
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	5909990471010	11,48	10	1,15	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	5909990429011	9,07	10	0,91	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	5909990614837	86,18	100	0,86	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	5909990614844	172,37	200	0,86	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	5909990429028	43,09	50	0,86	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	5909990859443	31,75	20	1,59	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	5909990859535	145,15	200	0,73	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	5909990859474	40,82	50	0,82	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	5909990859405	16,89	10	1,69	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	5909990859481	108,86	150	0,73	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909990851393	34,02	50	0,68	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909991030599	17,01	20	0,85	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909990851409	127,01	200	0,64	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909990851386	7,6	10	0,76	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909991141882	70,31	100	0,70	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji / mg [PLN]	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	5909990669493	26,65	1	26,65	**26,60**
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	5909990669523	130,41	5	26,08	
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909990117413	272,16	10	27,22	
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	5909990241019	57,71	1000	0,06	**0,06**
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	5909990240913	11,54	200	0,06	
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	5909990640188	8,84	100	0,09	**0,09**
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990181216	44,23	500	0,09	
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990181223	88,45	1000	0,09	
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990624935	176,90	2000	0,09	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	5909991028084	8,84	100	0,09	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	5909991028107	83,92	1000	0,08	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	5909991028138	158,80	2000	0,08	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	5909991028091	41,96	500	0,08	
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	5909990314614	88,45	1000	0,09	
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	5909990154715	8,85	100	0,09	
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	5909990314515	44,23	500	0,09	
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990722600	9,07	10	0,91	**0,77**
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990722648	68,04	100	0,68	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990722631	34,02	50	0,68	
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990958535	79,38	100	0,79	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji / mg [PLN]	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990958481	9,48	10	0,95	
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990958504	44,23	50	0,88	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990838745	6,80	10	0,68	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990894772	68,04	100	0,68	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990838769	36,29	50	0,73	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990838752	18,14	25	0,73	
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	5909990241118	126,44	1000	0,13	0,12
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	5909990241217	228,50	2000	0,11	
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	5909990776115	17,01	100	0,17	0,16
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	5909990776214	34,02	200	0,17	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	5909990776313	68,04	400	0,17	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	5909990776016	8,51	50	0,17	
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991070083	17,01	100	0,17	
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991233297	31,75	200	0,16	
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991198138	29,48	250	0,12	
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991233303	63,50	400	0,16	
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991198121	12,47	100	0,12	
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991198183	2721,60	500	5,44	5,04
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991198145	680,40	125	5,44	
	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991223274	2721,60	500	5,44	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji / mg [PLN]	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991223267	680,40	125	5,44	
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5902020241508	2721,60	500	5,44	
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5902020241492	680,40	125	5,44	
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991202415	1701,00	500	3,40	
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991202439	425,25	125	3,40	
	Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991296186	544,32	100	5,44	
	Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991296179	136,08	25	5,44	
	Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991141189	544,32	100	5,44	
	Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991141141	136,08	25	5,44	
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991242022	2721,60	500	5,44	
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991242039	680,40	125	5,44	
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991267285	2721,60	500	5,44	
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991267292	680,40	125	5,44	
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909990802234	2721,60	500	5,44	
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909990802210	680,40	125	5,44	
Mesnum	Uromitexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	5909990265831	211,16	6000	0,04	0,04
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	5909990333936	396,90	5000	0,08	0,08
Calcii folinas	Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	5909990356713	22,68	300	0,08	0,08
Filgrastimum	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5055565713846	60,10	300	0,20	0,35
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5055565713860	300,51	1500	0,20	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji / mg [PLN]	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5055565726068	691,74	2100	0,33	
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5055565713853	96,16	480	0,20	
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5055565713877	480,82	2400	0,20	
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5055565726075	1088,64	3360	0,32	
	Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5909991102500	73,71	300	0,25	
	Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5909991102531	321,49	1500	0,21	
	Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5909991102548	108,17	480	0,23	
	Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5909991102555	497,37	2400	0,21	
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 µg/ml	5909990312214	525,47	1500	0,35	
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 µg/ml	5909990830510	105,09	300	0,35	
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 µg/ml	5909990830619	168,15	480	0,35	
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml	5909990904747	121,56	600	0,20	
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	5909990904778	304,94	1500	0,20	
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,5 ml	5909990904808	487,62	240	2,03	
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	5909990739387	97,19	300	0,32	
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	5909990739394	300,51	1500	0,20	
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml	5909990739448	160,93	480	0,34	
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml	5909990739455	488,30	2400	0,20	
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j/0,5 ml	5909990687763	101,86	300	0,34	
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j/0,5 ml	5909990687800	168,15	480	0,35	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji / mg [PLN]	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	5909990170616	1,18	20	0,06	**0,06**
	Encorton, tabl., 10 mg	5909990405312	11,84	200	0,06	
	Encorton, tabl., 20 mg	5909990405411	23,68	400	0,06	
	Encorton, tabl., 5 mg	5909990641192	29,6	500	0,06	
	Encorton, tabl., 5 mg	5909990641185	5,92	100	0,06	
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	5909991297763	286,81	400	0,65	**0,62**
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	5909991297480	60,45	80	0,68	
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	5909991297633	120,90	160	0,68	
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	5909990170517	15,11	20	0,60	
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	5909990170418	7,56	10	0,44	

Tabela 51. Kalkulacja ceny za mg bortezomibu zgodnie z Obwieszczeniem MZ [22]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji/mg [PLN]	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5055565718339	2494,80	3,5	680,40	**680,80** [10.2016-09.2017 (12 miesięcy)]
	Bortezomib Actavis, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991253950	2103,57	3,5	601,02	
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5906414000771	680,40	1	680,40	**677,60** [04.2017-09.2017 (6 miesięcy)]
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5906414000788	2381,40	3,5	680,40	
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5902020241461	652,05	1	652,05	**678,51** [09.2017 (1 miesiąc)]
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5902020241478	2281,61	3,5	651,89	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji/mg [PLN]	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909991250829	601,02	1	601,02	
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991250812	2103,57	3,5	601,02	
	Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909991234461	601,02	1	601,02	
	Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991234478	2188,62	3,5	625,32	

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszcza (ICD-10 C85.7, C83.1). Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.37.2016.
3. Beusterien KM, Davies J, Leach M et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. Health Qual Life Outcomes 2010; 8:50.
4. Briggs A, Weinstein M, Fenwick E i wsp. Model Parameter Estimation and Uncertainty: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6, Value in Health 15 (2012) 835 – 842.
5. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Bortezomib Zentiva (bortezomib).
6. Charakterystyka produktu leczniczego MabThera.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Vincristini sulfas.
8. [redacted] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszcza. Instytut Arcana, Kraków 2017.
9. Doorduijn J, Buijt I, van der Holt B i wsp. Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy, Eur J Haematol 2005: 75: 116–123.
10. [redacted] Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszcza. Instytut Arcana, Kraków 2017.
11. http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer/
12. http://biotechnologia.pl/farmacja/bortezomib-kontra-nieuleczalny-chloniak-polski-wklad-w-rozwoj-nowoczesnej-terapii,15190
13. http://biotechnologia.pl/farmacja/zyjemy-w-przelomowym-okresie-terapii-chorob-nowotworowych-wywiad-z-prof-tadeuszem-robakiem,15191
14. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/234/RPT/DS_431_15_2013_Zevalin_BIP.pdf
15. http://www.ihit.waw.pl/r-chop_terapia_skojarzona.html
16. Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszcza. Analiza ekonomiczna. HealthQuest, Warszawa 2016.
17. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2017. http://www.nfz.gov.pl/
18. Keep van M. Cost Effectiveness of Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone for the First-Line Treatment of Mantle Cell Lymphoma not Eligible for Stem Cell Transplantation: a Scottish Perspective. ISPOR 2015.
19. Keep van M. Cost-effectiveness analysis of bortezomib in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (BR-CAP) in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. BMC Cancer (2016) 16:598.
20. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN [komunikaty DGL dla lat 2016 oraz 2017].
21. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015; http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html.
22. Obwieszczenie z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.129).
23. [redacted] Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszcza. Instytut Arcana, Kraków 2017.

24. Robak T, Huang H, Jin J. Bortezomib-Based Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2015;372:944-53.

25. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

26. Rummel M, Niederle, N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, muticentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013; 381:1203–1210.

27. Szymczyk M. Chłoniak z komórek płaszcza — współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. Hematologia 2010, tom 1, nr 4, 330–341.

28. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. Eur J Health Econ 2013; 14:749-759.

29. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

30. Warzocha K. Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarniczych. Postępy Nauk Medycznych, t. XXIV, nr 7, 2011.

31. Wniosek o objęcie refundacją I ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszcza (ICD-10 C85.7, C83.1)". Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.37.2016.

32. Zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Załącznik nr 4 („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych").

33. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, Załącznik nr 5 („Charakterystyka JGP").

34. Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, Załącznik nr 2 („Katalog świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne - chemioterapia").

35. Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, Załącznik nr 4 („Katalog świadczeń wspomagających – leczenie szpitalne - chemioterapia").

36. Zarządzenie Nr 57/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, Załącznik nr 2 („Katalog grup").

37. Zarządzenie Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.

38. Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 9 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów 14
Tabela 2. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla schematu BR-CAP 15
Tabela 3. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla schematu R-CHOP 16
Tabela 4. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla przeżycia całkowitego 18
Tabela 5. Kalkulacja kosztu jednostkowego produktu leczniczego Bortezomib Zentiva 20
Tabela 6. Kalkulacja efektywnego kosztu jednostkowego produktu leczniczego Bortezomib Zentiva 21
Tabela 7. Średni koszt 1 mg bortezomibu ważony sprzedażą poszczególnych produktów 22
Tabela 8. Koszt jednostkowy bortezomibu [PLN] 22
Tabela 9. Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematów stosowanych w leczeniu MCL 23
Tabela 10. Średnia względna intensywność dawki 23
Tabela 11. Dawkowanie leków stosowanych w ramach schematu BR-CAP 24
Tabela 12. Kalkulacja kosztów schematu BR-CAP 24
Tabela 13. Dawkowanie leków stosowanych w ramach schematu R-CHOP 25
Tabela 14. Kalkulacja kosztów schematu R-CHOP 26
Tabela 15. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii 26
Tabela 16. Koszty podania chemioterapii przypadające na pacjenta 27
Tabela 17. Koszt badań diagnostycznych w ramach chemioterapii 27
Tabela 18. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 28
Tabela 19. Koszty jednostkowe leczenia działań niepożądanych 29
Tabela 20. Koszty całkowite leczenia działań niepożądanych 29
Tabela 21. Dawkowanie w schematach chemioterapii ([16]) 30
Tabela 22. Kalkulacja kosztu substancji czynnych stosowanych w II linii terapii 30
Tabela 23. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii: II linia leczenia 32
Tabela 24. Koszty podania chemioterapeutyków stosowanych w II linii leczenia 32
Tabela 25. Całkowite koszty schematów chemioterapii – II linia leczenia 33
Tabela 26. Koszty całkowite leczenia schematami stosowanymi w drugiej linii 34
Tabela 27. Koszty całkowite leczenia działań niepożądanych – druga linia leczenia 34
Tabela 28. Koszty jednostkowe świadczeń po zakończeniu chemioterapii 35
Tabela 29. Koszty opieki w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym 35
Tabela 30. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia w MCL wykorzystanych w analizie 36
Tabela 31. Zmniejszenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych 37
Tabela 32. Kalkulacja całkowitego zmniejszenia użyteczności wynikającego z działań niepożądanych 37
Tabela 33. Zestawienie parametrów modelu 38
Tabela 34. Zestawienie kosztów i konsekwencji: wartości zdyskontowane 40
Tabela 35. Zestawienie kosztów i konsekwencji: wartości niezdyskontowane 41
Tabela 36. Wyniki analizy użyteczności kosztów – wariant podstawowy, ceny efektywne 42
Tabela 37. Wyniki analizy użyteczności kosztów – wariant dodatkowy, ceny maksymalne 42

Tabela 38. Wyniki analizy użyteczności kosztów: różnice w poszczególnych kategoriach kosztów 43
Tabela 39. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości 43
Tabela 40. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem cen efektywnych 45
Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem cen maksymalnych 48
Tabela 42. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństw uwzględnionych w PSA 51
Tabela 43. Wyniki PSA – wariant w oparciu o ceny efektywne 52
Tabela 44. Wyniki PSA – wariant w oparciu o ceny maksymalne 54
Tabela 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (data wyszukiwania: 15.09.2017 r.) 63
Tabela 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 15.09.2017 r.) 63
Tabela 47. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu 65
Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 28.09.2017 r.) 66
Tabela 49. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 28.09.2017 r.) 66
Tabela 50. Kalkulacja efektywnej ceny za mg bortezomibu 76
Tabela 51. Kalkulacja ceny za mg bortezomibu zgodnie z Obwieszczeniem MZ [22] 84

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Rysunek 1. Struktura modelu decyzyjnego 12
Rysunek 2. Parametryczne krzywe przeżycia wolnego od progresji BR-CAP: dopasowanie do danych Kaplana-Meiera 15
Rysunek 3. Parametryczne krzywe przeżycia wolnego od progresji BR-CAP: horyzont czasowy analizy 16
Rysunek 4. Parametryczne krzywe przeżycia wolnego od progresji R-CHOP: dopasowanie do danych Kaplana-Meiera 17
Rysunek 5. Parametryczne krzywe przeżycia wolnego od progresji R-CHOP: horyzont czasowy analizy 17
Rysunek 6. Parametryczne krzywe przeżycia całkowitego: dopasowanie do danych Kaplana-Meiera 18
Rysunek 7. Parametryczne krzywe przeżycia całkowitego: horyzont czasowy analizy 19
Rysunek 8. Zmiana rzeczywistego kosztu 1 mg bortezomibu w czasie 21
Rysunek 9. Krzywe przeżycia całkowitego z badania Robak 2015 [24] i najlepiej dopasowanie do nich krzywe parametryczne 59
Rysunek 10. Krzywe parametryczne uzyskane dla PrePS z publikacji Keep 2016 [19]: ramię interwencji 60
Rysunek 11. Krzywe parametryczne uzyskane dla PrePS z publikacji Keep 2016 [19]: ramię komparatora 61

Wykres 1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – z uwzględnieniem cen efektywnych 47
Wykres 2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – z uwzględnieniem cen maksymalnych 50
Wykres 3. *Incremental scatter plot* – wariant w oparciu o ceny efektywne 52
Wykres 4. Procentowy rozkład współczynników ICUR – wariant w oparciu o ceny efektywne 53
Wykres 5. Krzywa akceptowalności– wariant w oparciu o ceny efektywne 53
Wykres 6. *Incremental scatter plot* – wariant w oparciu o ceny maksymalne 54
Wykres 7. Procentowy rozkład współczynników ICUR – wariant w oparciu o ceny maksymalne 55
Wykres 8. Krzywa akceptowalności– wariant w oparciu o ceny maksymalne 55

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne 64
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności 67