

Instytut Arcana

Ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel./Fax: +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Analiza wpływu na system ochrony
zdrowia dla produktu leczniczego
Bortezomib Zentiva® (bortezomib)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z chłoniakiem z komórek płaszczka

Kraków, grudzień 2017



SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	8
1.1. CEL ANALIZY	8
1.1.1. <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>	8
1.2. METODYKA I ZAŁOŻENIA	8
1.2.1. <i>Populacja</i>	9
1.2.1.1. <i>Liczebność populacji według zarejestrowanych wskazań</i>	9
1.2.1.1. <i>Liczebność populacji, której dotyczy wnioski (populacja docelowa)</i>	10
1.2.1.2. <i>Liczebność populacji obecnie stosującej produkt leczniczy Bortezomib Zentiva</i>	13
1.2.2. <i>Perspektywa</i>	13
1.2.3. <i>Horyzont czasowy</i>	14
1.2.4. <i>Porównywane scenariusze</i>	14
1.2.5. <i>Sposób przeprowadzenia obliczeń</i>	14
1.2.6. <i>Forma przedstawienia wyników</i>	14
1.2.7. <i>Dyskontowanie</i>	15
1.3. UDZIAŁY W RYNKU	15
1.3.1. <i>Scenariusz istniejący</i>	15
1.3.2. <i>Przejęcie rynku. Scenariusz nowy</i>	15
1.3.3. <i>Udziały poszczególnych produktów leczniczych zawierających bortezomib</i>	17
1.4. KOSZTY	18
1.4.1. <i>Koszty produktu leczniczego Bortezomib Zentiva</i>	18
1.4.2. <i>Koszty bortezomibu</i>	19
1.4.3. <i>Koszty pozostałych substancji czynnych</i>	20
1.4.4. <i>Koszty schematów leczenia</i>	21
1.4.5. <i>Koszt związany z podaniem leków</i>	25
1.4.6. <i>Koszty diagnostyki i monitorowania</i>	26
1.4.7. <i>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych</i>	26
1.4.8. <i>Koszty terapii o charakterze paliatywnym</i>	27
1.5. WYNIKI ANALIZY WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	28
1.5.1. <i>Zestawienie kosztów</i>	28
1.5.2. <i>Zużycie zasobów</i>	28
1.5.3. <i>Analiza podstawowa: wariant podstawowy uwzględniający ceny efektywne</i>	29
1.5.3.1. <i>Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL</i>	29
1.5.3.2. <i>Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL</i>	30
1.5.1. <i>Analiza podstawowa: wariant dodatkowy uwzględniający ceny maksymalne</i>	31
1.5.1.1. <i>Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL</i>	31
1.5.1.1. <i>Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL</i>	32
1.5.2. <i>Analiza wrażliwości</i>	33
1.5.3. <i>Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych</i>	37
1.6. ASPEKTY SPOŁECZNE I ETYCZNE	37
1.7. OGRANICZENIA I DYSKUSJA	38

1.8.	WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	38
2.	ZAŁĄCZNIKI	40
2.1.	KALKULACJA KOSZTU JEDNOSTKOWEGO SUBSTANCJI CZYNNYCH W OPARCIU O DANE Z KOMUNIKATÓW DGL ZA OKRES 10.2016-09.2017	40
2.2.	KALKULACJA KOSZTU JEDNOSTKOWEGO TERAPII W OPARCIU O DANE Z OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 21 GRUDNIA 2017 R.	46
2.3.	KONSULTACJE Z EKSPERTEM KLINICZNYM	50
3.	PIŚMIENICTWO.....	51
4.	SPIS TABEL	53
5.	SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW	55

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	Definiowana dzienna dawka (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>Mantle Cell Lymphoma</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RB	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab i bendamustynę
R-CHOP	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon
RDI	Średnia względna intensywność dawki (ang. <i>Relative dose intensity</i>)
RSS	Instrument Dzielenia Ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
BR-CAP VR-CAR	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, bortezomib i prednizon
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji bortezomibu (Bortezomib Zentiva: opakowania zawierające proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawce 1 mg i 3,5 mg) w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

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

Metodyka i założenia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia 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.

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

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2018-2019).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy sytuacyjnych dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (pacjenci z MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych nie mogą zostać objęci leczeniem z wykorzystaniem schematu BR-CAP), tzn. przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie obecna praktyka kliniczna.
- scenariusza „nowego”, w którym bortezomib zostanie objęty refundacją w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka i będzie stosowany w ramach schematu BR-CAP (w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną oraz prednizonem), przy czym rozpatrywano dwa warianty:
 - ✓ we wskazaniu MCL refundowane są wszystkie produkty lecznicze zawierające substancję czynną bortezomib,
 - ✓ we wskazaniu MCL refundowane są wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva.

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na system ochrony zdrowia zostały uwzględnione rzeczywiste koszty substancji stosowanych w chemioterapii, oszacowane w oparciu o komunikaty DGL NFZ. W wariantcie dodatkowym zaprezentowano wyniki analizy uzyskane w oparciu o ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [21], które mają charakter cen maksymalnych.

W analizie uwzględniono koszty bortezomibu oraz innych substancji czynnych podawanych w uwzględnionych schematach chemioterapii, a także koszty podania leków, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *MS Excel*[®] dołączonym do bieżącej analizy. Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Wariant podstawowy (koszty rzeczywiste substancji czynnych)

W przypadku wprowadzenia refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka, całkowite wydatki płatnika publicznego wzrosłyby o **0,71** mln PLN w 2018 r., oraz o **0,73** mln PLN w 2019 r w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. Koszty refundacji bortezomibu w analizowanym wskazaniu, wyniosłyby 0,31 mln PLN w 2018 roku oraz 0,32 mln PLN w 2019 roku.

W przypadku wprowadzenia refundacji wyłącznie produktów Bortezomib Zentiva w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka, całkowite wydatki płatnika publicznego wzrosłyby o **0,64** mln PLN w 2018 r., oraz o **0,66** mln PLN w 2019 r w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. Koszty refundacji bortezomibu w analizowanym wskazaniu, wyniosłyby 0,24 mln PLN w 2018 roku oraz 0,25 mln PLN w 2019 roku.

Wariant dodatkowy (koszty maksymalne substancji czynnych w oparciu o Obwieszczenie MZ)

W przypadku wprowadzenia refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka, całkowite wydatki płatnika publicznego wzrosłyby o **2,36** mln PLN w 2018 r., oraz o **2,43** mln PLN w 2019 r w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. Koszty refundacji bortezomibu w analizowanym wskazaniu, wyniosłyby 2,00 mln PLN w 2018 roku oraz 2,07 mln PLN w 2019 roku.

W przypadku wprowadzenia refundacji wyłącznie produktów Bortezomib Zentiva w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka, całkowite wydatki płatnika publicznego wzrosłyby o **2,23** mln PLN w 2018 r., oraz o **2,30** mln PLN w 2019 r w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. Koszty refundacji bortezomibu w analizowanym wskazaniu, wyniosłyby 1,87 mln PLN w 2018 roku oraz 1,93 mln PLN w 2019 roku.

Wnioski końcowe

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie refundacji bortezomibu w leczeniu MCL będzie wiązało się z niewielkim wzrostem wydatków płatnika publicznego na substancje czynne stosowane w chemioterapii.

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii, zwiększy liczbę możliwych opcji terapeutycznych w leczeniu nowo zdiagnozowanego chłoniaka z komórek płaszczka, co wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji bortezomibu (Bortezomib Zentiva, opakowania zawierające proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawce 1 mg i 3,5 mg) w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Raport został przeprowadzony na zlecenie firmy *Sanofi-Aventis Polska Sp. z o.o.*

1.1.1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach chemioterapii
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	1054.0, Bortezomib
Cena zbytu netto	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg – 530,00 PLN
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg – 1 855,00 PLN

Założenia dotyczące grupy limitowej

Obecnie produkt leczniczy Bortezomib Zentiva jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu leków stosowanych w chemioterapii (zakres wskazań objętych refundacją – załącznik C.76) [21].

Zgodnie z dotychczasowym schematem konstrukcji grup limitowych preparat Bortezomib Zentiva w przypadku refundacji we wnioskowanym wskazaniu pozostanie w aktualnej grupie limitowej 1054.0, Bortezomib.

1.2. Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [24] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [2] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTMiT).

W analizie wpływu na budżet oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Bortezomib Zentiva w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, w horyzoncie dwóch lat, przyjmując za pierwszy rok horyzontu rok, w którym prognozowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Bortezomib Zentiva w omawianym wskazaniu.

Oszacowano koszty generowane przez dwa scenariusze:

- scenariusz „istniejący”, zakładający brak refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (pacjenci z MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych nie mogą zostać objęci leczeniem z wykorzystaniem schematu BR-CAP), tzn. przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie obecna praktyka kliniczna.
- scenariusz „nowy”, w którym bortezomib zostanie objęty refundacją w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka i będzie stosowany w ramach schematu BR-CAP (w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną oraz prednizonem), przy czym rozpatrywano dwa warianty:
 - ✓ we wskazaniu MCL refundowane są wszystkie produkty lecznicze zawierające substancję czynną bortezomib,
 - ✓ we wskazaniu MCL refundowane są wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva.

Źródłem danych w opracowaniu były opublikowane polskie badania epidemiologiczne, narodowe dane statystyczne (dane KRN), rejestry (dane DGL), a także opinia eksperta klinicznego. Zaletą wykorzystanych źródeł jest fakt, że odzwierciedlają one polskie warunki i praktykę leczenia. Dane kosztowe pozyskano z komunikatów DGL Narodowego Funduszu Zdrowia, a zatem odzwierciedlają one rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem uwzględnionych terapii. Maksymalne ceny produktów stosowanych w chemioterapii, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, przyjęto w dodatkowym wariantcie analizy. Wszelkie niepewności testowano w ramach analizy wrażliwości.

Liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z udziałem produktu Bortezomib Zentiva oszacowano w oparciu o dane epidemiologiczne zaczerpnięte z literatury oraz o opinię eksperta klinicznego.

W analizie uwzględniono koszty schematów chemioterapii stosowanych u pacjentów z MCL (nie kwalifikujących się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych) w warunkach polskich: R-CHOP (schemat zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon), BR-CAP (schemat zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, bortezomib i prednizon) oraz RB (schemat zawierający rytuksymab i bendamustynę), koszty podania leków, koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft® Office Excel® 2013*, który jako aplikacja elektroniczna został dołączony do niniejszego dokumentu.

1.2.1. Populacja

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib), populację docelową stanowią dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Populacja docelowa wskazana we wniosku zawiera się we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Bortezomib Zentiva zawartym w charakterystyce produktu leczniczego [5]. Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

1.2.1.1. Liczebność populacji według zarejestrowanych wskazań

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Bortezomib Zentiva, lek ten wskazany jest do stosowania:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program

leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego;

- w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych;
- w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych;
- w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

W analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Imnovid [4] przedstawiono dane NFZ dotyczące liczby dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 (szpiczak mnogi), którzy otrzymali bortezomib.

Tabela 2. Liczba pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych z udziałem bortezomibu

Rok	Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C.90.0 (szpiczak mnogi)	Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C.90.0 (szpiczak mnogi), którzy otrzymali bortezomib
2013	7 778	808
2014	8 560	1 001
2015	9 155	1 620
2016	9 548	2 242

Całkowitą liczbę pacjentów zgodną ze wskazaniami rejestracyjnymi bortezomibu oszacowano biorąc pod uwagę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym szpiczak mnogi oraz chorych z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (wielkość drugiej grupy została obliczona w kolejnym rozdziale).

Szczegółowe oszacowania prognozy wielkości populacji zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi bortezomibu zostały przeprowadzone w dołączonym do niniejszej analizy kalkulatorze. W zależności od typu prognozy - dla wskazań obejmujących szpiczaka mnogiego (liniowa lub logarytmiczna) - roczna liczebność populacji zawierającej wszystkich pacjentów, u których produkt leczniczy Bortezomib Zentiva® może zostać zastosowany wynosi: **10 012-10 446** osób w 2017 roku, **10 253-11 044** osób w 2018 roku oraz **10 457-11 641** osób w 2019 roku.

1.2.1.1. Liczebność populacji, której dotyczy wnioski (populacja docelowa)

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. *non-Hodgkin lymphoma*) to choroby nowotworowe polegające na nieprawidłowym rozroście komórek układu limfoidalnego. Chłoniak z komórek płaszczą jest rzadkim podtypem chłoniaka nieziarniczego B-komórkowego. W momencie rozpoznania chłoniaka z komórek płaszczą, choroba jest zwykle w III-IV stadium zaawansowania, dlatego przyjmuje się, że rokowanie zależy w dużej mierze od stanu sprawności pacjenta oraz ewentualnych chorób współistniejących. Przebieg kliniczny MCL jest bardzo zróżnicowany i wymaga indywidualnego podejścia.

Odkąd prowadzony jest rejestr zachorowań, zachorowalność na chłoniaki nie-Hodgkina stale rośnie. Poniżej przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów [18] na temat liczby nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze w Polsce w latach 2010-2014.

Tabela 3. Całkowita liczba pacjentów rocznie diagnozowanych na chłoniaki nieziarnicze w Polsce

Rok	Liczba nowych rozpoznań chłoniaków nie-Hodgkina
2010	2 819
2011	2 754
2012	3 078
2013	2 978
2014	3 328

W celu oszacowania liczby nowych zachorowań na chłoniaka nieziarniczego w kolejnych latach (2017-2020) wykorzystano dane z powyższej tabeli, dla których dopasowano linię trendu (regresja liniowa – najlepsze dopasowanie, współczynnik $R^2=0,745$). Szczegóły kalkulacji znajdują się w dołączonym do niniejszej analizy kalkulatorze.

Tabela 4. Prognozowana liczba nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze w Polsce

Rok	Liczba nowych rozpoznań chłoniaków nie-Hodgkina
2017	3 612
2018	3 737
2019	3 861
2020	3 985

Dane na temat epidemiologii chłoniaka z komórek płaszczą w Polsce są nieliczne. W poniższej tabeli zestawiono dostępne dane dotyczące częstości występowania MCL wśród chłoniaków nieziarnicznych.

Tabela 5. Prognozowana liczba nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze w Polsce

Źródło	Częstość występowania MCL wśród chłoniaków nieziarnicznych
Walewski 2011 [30]	5-8%
Warzocha 2011 [31]	6%
Szumera-Ciećkiewicz 2014 [27]	6,07%
Szymczyk 2010 [28]	5-7% wg światowych rejestrów nowotworów; 5-6% wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) Centrum Onkologii; 8% wg Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków
Zalecenia PTOK 2013 [29]	5-10%
Zakres: minimum-maksimum	5%-10%

Jako wartości minimalne i maksymalne przyjęto dane występujące w literaturze, zaprezentowane we wcześniejszej tabeli. Przyjmując powyższe wartości skalkulowano liczbę nowych zachorowań na MCL.

Tabela 6. Liczba nowych rozpoznań chłoniaków z komórek płaszczka (MCL) w Polsce

Rok	Liczba nowych rozpoznań chłoniaków z komórek płaszczka		
		minimum	maksimum
2017	█	181	361
2018	█	187	374
2019	█	193	386
2020	█	199	399

Większość zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina występuje u osób między szóstą a ósmą dekadą życia (około 70% u obu płci) [19]. Chłoniaki nie-Hodgkina najczęściej występują w ósmej dekadzie życia, ale częstość ich występowania zaczyna wzrastać po 50 roku życia [19]. MCL obserwuje się najczęściej wśród osób w średnim i starszym wieku; mediana w chwili rozpoznania to 68 lat [3]. W związku z powyższym przyjęto, że wartości przedstawione w Tabeli 6 odpowiadają liczbie nowych zachorowań na MCL u dorosłych.

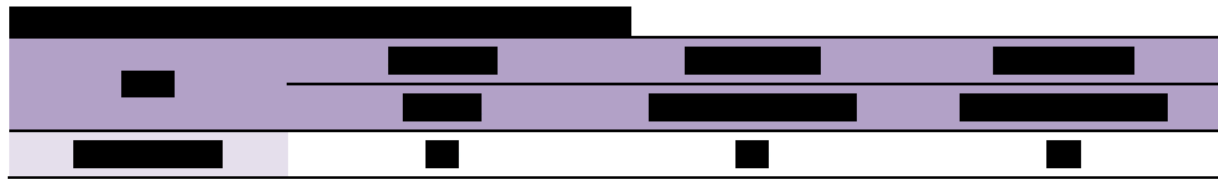
Przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych wiąże się z możliwością wystąpienia poważnych działań niepożądanych, dlatego nie dla wszystkich jest wskazane i nie jest stosowane rutynowo. O wskazaniach do HSCT oraz wyborze dawcy decydują rozpoznanie, podtyp choroby (w tym czynniki ryzyka progresji), wiek i stan biologiczny chorego. Za górną granicę wieku w przypadku autoHSCT uznaje się zazwyczaj 65 lat, a dla alloHSCT z przygotowaniem mieloablacyjnym – 55 lat. Najczęstszym wskazaniem do alloHSCT są białaczki oraz zespoły mielodysplastyczne, a do autoHSCT – chłoniaki (zwłaszcza szpiczak plazmocytowy) [11].

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

W tabeli poniżej zaprezentowano oszacowanie populacji docelowej. W wariantach skrajnych wykorzystano wartości minimalne i maksymalne dla obu parametrów wyznaczających wielkość populacji (odsetek pacjentów z MCL wśród nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze oraz odsetek dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych).

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

Biorąc pod uwagę czas jaki upływa od złożenia wniosku o refundację produktu leczniczego do uzyskania finansowania z środków płatnika publicznego, w analizie przyjęto, że dla pierwszego roku refundacji liczebność populacji docelowej zostanie obliczona, jako średnia dla lat 2018 i 2019, a dla drugiego roku refundacji jako średnia dla lat 2019 i 2020.



Liczebność grupy pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana po uzyskaniu refundacji przez bortezomib w leczeniu MCL (w ramach schematu BR-CAP) zawiera się w wartościach podanych w powyższej tabeli i została oszacowana w rozdziale 1.3

1.2.1.2. Liczebność populacji obecnie stosującej produkt leczniczy Bortezomib Zentiva

Oszacowanie liczebności populacji obecnie stosującej wnioskowany produkt leczniczy Bortezomib Zentiva przeprowadzono w oparciu o dane sprzedażowe NFZ z okresu 10.2016-09.2017 (komunikaty DGL NFZ [20]).

Tabela 9. Liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Bortezomib Zentiva

Nazwa	Kod EAN	Liczba opakowań
Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909991250829	46,53 (46,53 mg)
Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991250812	149,23 (552,29 mg)

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, że liczba pacjento-terapii stosujących obecnie ww. preparaty jest niewielka. Przykładowo, przyjmując schemat leczenia VMP (bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem), stosowany w leczeniu pierwszej linii szpiczaka mnogiego, w grupie pacjentów nie kwalifikujących się do transplantacji, całkowita skumulowana dawka bortezomibu (na 9 cykli terapii), przyjęta zgodnie z protokołem leczenia (8 podań w cyklach 1-4 oraz 4 podania w cyklach 5-9 w dawce 1,3 mg/m² [8]), zakładając średnią powierzchnię ciała równą 1,79 m², wynosi 121 mg. Dla całkowitej liczby zrefundowanych mg produktów Bortezomib Zentiva (568,8 mg) otrzymujemy zatem niecałe pięć pacjento-terapii.

Tabela 10. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wartość
Liczebność pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	5 [pacjento-terapię] (dla schematu bortezomib+melfalan+prednizon stosowanego w I linii szpiczaka mnogiego)

1.2.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń publicznych ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Współpłacenie pacjenta (świadczeniobiorcy) za leki ujęte w analizie, dotyczy wyłącznie prednizonu występującego w schematach BR-CAP oraz R-CHOP, jednak biorąc pod uwagę relatywnie niski koszt prednizonu w stosunku do całkowitego kosztu rozpatrywanych protokołów, a także niewielkie różnice w koszcie 1 mg prednizonu z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (0,0592 PLN oraz 0,0764 PLN; średnia cena obliczona zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [51], zważona udziałami w rynku poszczególnych produktów zawierających substancję czynną, wyznaczonymi na podstawie Komunikatu DGL NFZ za okres 10.2016-09.2017 [51]) zrezygnowano z wariantu, w którym koszty zostałyby przedstawione z perspektywy wspólnej płatników (NFZ+pacjent).

1.2.3. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [2].

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji bortezomibu, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z MCL w I linii leczenia przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego: lata 2018-2019.

1.2.4. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz NFZ i pacjentów dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz „istniejący”, zakładający brak refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (pacjenci z MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych nie mogą zostać objęci leczeniem z wykorzystaniem schematu BR-CAP), tzn. przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie obecna praktyka kliniczna (leczenie schematami R-CHOP oraz RB, a także grupa pacjentów otrzymująca leczenie o charakterze paliatywnym).
- scenariusz „nowy”, w którym bortezomib zostanie objęty refundacją w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka i będzie stosowany w ramach schematu BR-CAP (w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną oraz prednizonem), przy czym rozpatrywano dwa warianty:
 - ✓ we wskazaniu MCL refundowane są wszystkie produkty lecznicze zawierające substancję czynną bortezomib,
 - ✓ we wskazaniu MCL refundowane są wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva.

W scenariuszu nowym schemat BR-CAP przejmie udział w rynku obecnie stosowanego leczenia R-CHOP.

1.2.5. Sposób przeprowadzenia obliczeń

W kalkulacjach wykorzystano model ekonomiczny opracowany na potrzeby analizy ekonomicznej dla produktu Bortezomib Zentiva stosowanego w leczeniu MCL, co pozwoliło uwzględnić śmiertelność pacjentów, zgodnie z krzywymi przeżycia całkowitego z badania Robak 2015 [51].

1.2.6. Forma przedstawienia wyników

Dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono najbardziej prawdopodobną różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego, tj. koszt inkrementalny. W kosztach scenariuszy oraz w koszcie inkrementalnym wyszczególniono składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości (przyjęte założenia zaprezentowano w rozdziale 1.5.2).

W dokumencie zaprezentowano wyniki obliczeń w postaci zaokrąglonych wartości, natomiast w arkuszu kalkulacyjnym nie stosowano zaokrągleń.

1.2.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [2].

1.3. Udziały w rynku

1.3.1. Scenariusz istniejący

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

W tabeli poniżej zestawiono sytuacje rynkową w scenariuszu istniejącym. Zgodnie z obecnym stanem finansowania z środków publicznych, bortezomib nie jest refundowany w leczeniu MCL, dlatego udziały w rynku schematu BR-CAP wynoszą 0%.

Tabela 11. Udziały w rynku – scenariusz istniejący

Schemat leczenia	Udziały w rynku [%]
BR-CAP	0,0%
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

1.3.2. Przejęcie rynku. Scenariusz nowy

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [21] bendamustyna jest refundowana u pacjentów z MCL, tylko pod warunkiem stosowania w II linii leczenia (w przypadku nieskuteczności wcześniejszego leczenia) lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin. Zarówno schemat R-CHOP, jak i BR-CAP są protokołami zawierającymi w swoim składzie antracyklinę (doksorubicynę), a więc populacja, w której stosuje się schemat RB w I linii (zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym) jest rozłączna z populacją, w której można zastosować schemat BR-CAP. Jediną refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), dla interwencji BR-CAP, jest zatem schemat R-CHOP.

W analizie przyjęto maksymalny możliwy poziom przejęcia rynku przez schemat z udziałem bortezomibu, tj. 100% obecnych udziałów R-CHOP. W randomizowanym badaniu klinicznym Robak 2015 [23] wykazano lepszą skuteczność schematu BR-CAP w porównaniu z leczeniem R-CHOP (istotnie statystycznie wydłużenie czasu do progresji choroby), zatem zasadne jest przyjęcie, że terapia bardziej skuteczna zastąpi dotychczasowo stosowaną. Zgodnie z opinią prof. Tadeusza Robaka z Kliniki Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi [13] rozpowszechnienie leku będzie procesem bardzo szybkim, ponieważ jest on już znany i stosowany w codziennej

praktyce lekarskiej w leczeniu innego typu nowotworu. Ponadto *The New England Journal of Medicine* to jedno z najsłynniejszych i najbardziej prestiżowych czasopism medycznych na świecie. Publikacja badania (Robak 2015 [23]) na jego łamach niemal zawsze oznacza, że wpłynie ono na codzienną praktykę lekarzy [12].

Biorąc pod uwagę powyższe uwarunkowania, schemat BR-CAP przejmie 100% obecnych udziałów R-CHOP zarówno w pierwszym jak i drugim roku analizy. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistej praktyce klinicznej przejęcie rynku nie osiągnie poziomu 100%, gdyż pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania bortezomibu nie otrzymają leczenia BR-CAP, jednakże w bieżącej analizie konserwatywnie przyjęto całkowite przejęcie rynku (co zawsza wartość kosztu inkrementalnego, na niekorzyść interwencji ocenianej).

Udziały w rynku po wprowadzeniu refundacji bortezomibu w MCL zaprezentowano poniżej.

Tabela 12. Udziały w rynku – scenariusz nowy

Schemat leczenia	Udziały w rynku [%]
[REDACTED]	[REDACTED]
R-CHOP	0,0%
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponieważ wielkość obecnych udziałów w rynku schematu, który stosowany jest w grupie chorych z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin została oszacowana w oparciu o opinię eksperta klinicznego, należało także przetestować alternatywne scenariusze. W tym celu wykorzystano informacje pochodzące z literatury naukowej oraz dokumentu opublikowanego na stronach AOTMiT wskazujące na odsetek pacjentów, u których występują przeciwwskazania do stosowania antracyklin (a zatem doksorubicyny będącej częścią schematów BR-CAP oraz R-CHOP). Zmiana wielkości tego parametru wpłynie na wielkość populacji leczonej schematem BR-CAP po uzyskaniu refundacji przez bortezomib w MCL. W analizie wrażliwości testowano alternatywne wielkości odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin, przy czym w celu identyfikacji zakresu zmienności wykorzystano najniższą oraz najwyższą jego odnalezioną wartość:

- wartość minimalną (20%) przyjęto na podstawie raportu AOTMiT [1], w którym ekspert kliniczny wskazał, że przeciwwskazania do podania schematów zawierających antracykliny istnieją u 20%-30% pacjentów z chłoniakami,
- wartość maksymalną (48%) określono w oparciu o publikację Szmit 2014 [26], zgodnie z którą u 32%-48% pacjentów z nowotworami występuje nadciśnienie tętnicze. Zgodnie z wynikami badania Szmit, w populacji pacjentów z chłoniakami nie-Hodgkina nadciśnienie tętnicze istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia wczesnej dysfunkcji skurczowej lewej komory w przypadku stosowania schematu R-CHOP, co wiąże się z większą liczbą opóźnień w przyjmowaniu chemioterapii i większą liczbą wcześniejszej rezygnacji z chemioterapii.

Alternatywne wielkości odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin wyznaczają odmienne poziomy udziałów w rynku. Założono, że wraz ze zmianą omawianego parametru, udziały terapii o charakterze paliatywnym pozostają na stałym poziomie, a zmianie ulegają udziały schematów RB oraz R-CHOP/BR-CAP.

1.3.3. Udziały poszczególnych produktów leczniczych zawierających bortezomib

Obecne udziały poszczególnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną bortezomib w całości sprzedaży bortezomibu oszacowano w oparciu o wielkość sprzedanych opakowań poszczególnych preparatów w okresie 04.2017-09.2017 (sześć miesięcy; na podstawie komunikatów DGL NFZ wyznaczono liczbę zrefundowanych mg substancji), biorąc pod uwagę, że jest to okres pozwalający w sposób najbardziej wiarygodny wyznaczyć obecną cenę 1mg bortezomibu. Ponieważ w scenariuszu istniejącym schemat BR-CAP nie jest refundowany, powyższe wielkości bezpośrednio nie są wykorzystywane w kalkulacjach, jednak stanowią podstawę do wyznaczenia udziałów w scenariuszu nowym.

W wariantcie zakładającym, że we wskazaniu MCL refundowane są wszystkie produkty lecznicze zawierające substancję czynną bortezomib, wielkość przejęcia rynku przez preparaty Bortezomib Zentiva oszacowano w następujący sposób:

- Założono maksymalny przyszły poziom sprzedaży leku Bortezomib Zentiva op. 3,5 mg równy obecnym udziałom produktu z najwyższą sprzedażą (Bortezomib Adamed, 3,5 mg; 41,9%), który następnie przyjęto jako docelowy w analizie (założenie maksymalne). Przyjęcie poziomu maksymalnego w analizie podstawowej było uzasadnione relatywnie niską ceną jednostkową Bortezomib Zentiva op. 3,5 mg w porównaniu do pozostałych produktów,
- Zgodnie z obecnymi udziałami w rynku 89,2% zrefundowanych mg stanowią jednostki pochodzące z produktów zawierających 3,5 mg w op., a pozostałe 10,8% z produktów zawierających 1,0 mg w op.,
- Udziały w rynku produktu Bortezomib Zentiva op. 1,0 mg wyznaczono jako iloczyn udziałów produktu Bortezomib Zentiva op. 3,5 mg oraz współczynnika 0,11/0,89 (relacja opakowań 3,5mg/1 mg identyczna jak w całości sprzedaży),
- Przyjęto, że przejęcie rynku każdego pozostałych preparatów zawierających bortezomib przez produkty Bortezomib Zentiva przebiegnie proporcjonalnie do ich obecnych udziałów.

W wariantcie zakładającym, że we wskazaniu MCL refundowane są wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva suma udziałów obu produktów wynosi 100%, a ich wzajemna relacja jest identyczna jak w całości obecnej sprzedaży refundowanych mg bortezomibu.

Tabela 13. Udziały w rynku: bortezomib (jednostka = zrefundowane mg)

Produkt leczniczy	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy
	Udziały w rynku (bez refundacji w MCL): ostatnich 6 miesięcy	Wszystkie produkty zawierające bortezomib refundowane w MCL	Wyłącznie Bortezomib Zentiva refundowany w MCL
Bortezomib Accord, 3,5 mg	24,5%	13,2%	0,0%
Bortezomib Actavis, 3,5 mg	2,8%	1,5%	0,0%
Bortezomib Adamed, 1 mg	8,2%	4,4%	0,0%
Bortezomib Adamed, 3,5 mg	41,9%	22,5%	0,0%
Bortezomib Glenmark, 1 mg	2,1%	1,2%	0,0%
Bortezomib Glenmark, 3,5 mg	13,9%	7,5%	0,0%
Bortezomib Zentiva, 1 mg	0,1%	5,0%	10,8%
Bortezomib Zentiva, 3,5 mg	1,2%	41,9%	89,2%
Vortemyel, 1 mg	0,3%	0,2%	0,0%
Vortemyel, 3,5 mg	4,9%	2,7%	0,0%

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty w których:

- Jako podstawę kalkulacji (scenariusz istniejący) przyjęto udziały w okresie ostatnich 12 miesięcy z komunikatów DGL NFZ (10.2016-09.2017),
- wzajemna relacja liczby zrefundowanych mg Bortezomibu Zentiva z opakowań 1 mg oraz 3,5 mg wyznaczona została w oparciu o obecne udziały w sprzedaży (wyłącznie) tych produktów (8,2% vs 91,8%),
- założono przyszły poziom sprzedaży leku Bortezomib Zentiva op. 3,5 mg równy średniej arytmetycznej obliczonej na podstawie obecnych udziałów w rynku pozostałych produktów zawierających bortezomib z opakowań 3,5 mg (17,6%).

1.4. Koszty

W analizie uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty substancji czynnych wchodzących w skład schematów R-CHOP, BR-CAP, RB,
- koszty podania chemioterapii,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia o charakterze paliatywnym.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Ministerstwa Zdrowia (*Obwieszczenie Ministra Zdrowia* [21]) oraz Narodowego Funduszu Zdrowia zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

1.4.1. 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 [21].

Tabela 14. 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 15. 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]
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	

1.4.2. Koszty bortezomibu

W analizie średni koszt jednostkowy bortezomibu oszacowano w oparciu o:

- Aktualne koszty jednostkowe poszczególnych produktów leczniczych zawierających bortezomib,
- Udziały w rynku poszczególnych produktów leczniczych zawierających bortezomib przyjęte w scenariuszu nowym analizy.

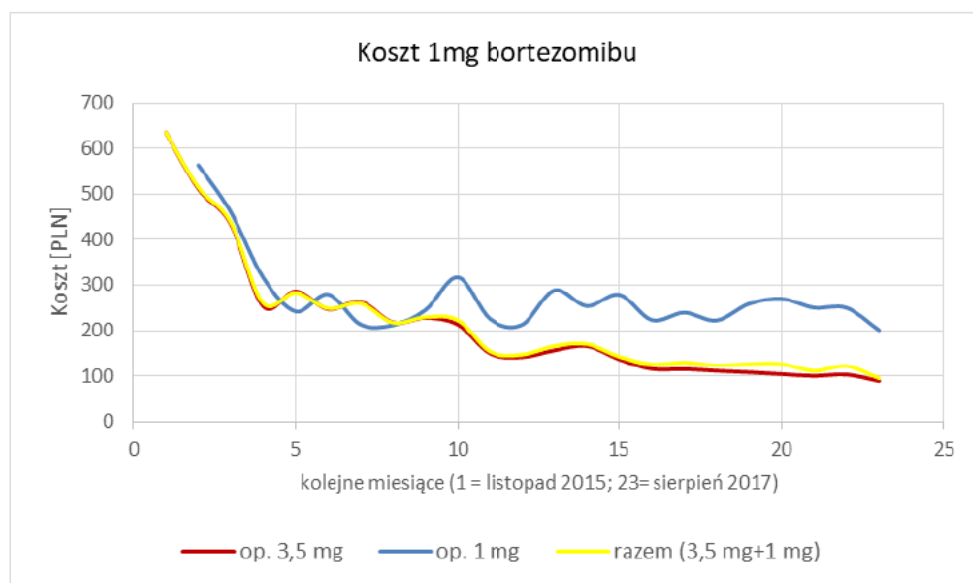
Obliczono średni koszt 1 mg substancji ważony udziałami w rynku poszczególnych produktów leczniczych.

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 [21] (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 1. 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 16. Średni koszt 1 mg bortezomibu ważony sprzedażą poszczególnych produktów

Okres	11.2015-09.2017	10.2016-09.2017	04.2017-09.2017	09.2017
	23 miesiące	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 przyjętych w analizie udziałów w rynku produktów zawierających omawianą substancję czynną oraz kosztu jednostkowego za 1 mg w okresie ostatnich sześciu miesięcy dla poszczególnych preparatów.

Tabela 17. Koszt jednostkowy bortezomibu [PLN]

Źródło danych kosztowych	Wszystkie produkty zawierające bortezomib refundowane w MCL	Wyłącznie Bortezomib Zentiva refundowany w MCL
Komunikat DGL NFZ	99,35	77,07
Obwieszczenie MZ	642,18	601,02

1.4.3. Koszty pozostałych substancji czynnych

W polskiej klasyfikacji ICD-10 brak jest kodu specyficznego dla MCL. Uznaje się, że chłoniaka z komórek płaszczka 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 w rozpatrywanym okresie, 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 oraz w załączniku na końcu dokumentu.

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

- W wariancie podstawowym z komunikatów DGL NFZ [20] (rzeczywiste koszty substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów),
- W wariancie dodatkowym z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [21] (które wyznacza maksymalny poziom cen produktów refundowanych w chemioterapii nowotworów).

Tabela 18. 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	12,84	9,56
cyklofosfamid	0,06	0,06
doksorubicyna	0,81	0,62
prednizon	0,06	0,05
winkrystyna	26,60	25,16
bendamustyna	5,04	3,41

1.4.4. Koszty schematów leczenia

Przy wyznaczaniu kosztów całkowitych schematów uwzględnionych w analizie przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjentów z MCL równą 1,79 m², a także średnią masę ciała równą 70,03 kg (zgodnie z analizą ekonomiczną Keep 2016 [17]).

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 [23], 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 [23] zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Średnia względna intensywność dawki

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

W bieżącej analizie koszty jednostkowe poszczególnych substancji czynnych zostały przemnożone przez współczynnik RDI (przyjęto wartość średnią, ważoną liczbą pacjentów z ramion R-CHOP i BR-CAP w badaniu Robak 2015 [23]). 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 [23] oraz średnią powierzchnię ciała wyznaczono średni koszt chemioterapii wielolekowej R-CHOP, BR-CAP oraz RB przypadający na leczenie pacjenta z chłoniakiem z komórek płaszczka. Zgodnie z dostępnymi danymi, przyjęto trzytygodniowy okres jako jeden cykl leczenia [5] oraz zalecane podanie sześciu cykli chemioterapii [5] (schematy BR-CAP i R-CHOP; dla schematu RB z długością cyklu równa 4 tygodnie koszty zostały dostosowane do okresu trzytygodniowego). 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/m², cyklofosfamid w dawce 750 mg/m² i doksorubicyna w dawce 50 mg/m². Prednizon podaje się doustnie w dawce 100 mg/m² w dniach 1., 2., 3., 4. i 5. każdego cyklu leczenia bortezomibem we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² 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 20. 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 [23], 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 [21] 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 (rozpoznanie wg ICD-10: C85.7 lub C83.1).

W oparciu o dawkowanie przedstawione w Tabeli 20 oraz dysponując średnią ceną jednostkową za mg substancji czynnych (Tabela 17, Tabela 18), wyznaczono całkowity koszt chemioterapii BR-CAP przypadający na jednego pacjenta.

Tabela 21. 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	
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	81,47	0,04
	Ceny maksymalne	12,84	0,06	0,79	526,59	0,06
Koszt schematu/ cykl [PLN]	Ceny efektywne	7 343,12				
	Ceny maksymalne	13 713,55				
Liczba cykli	6					

Parametr		Substancja czynna				
		rytuksymab	cyklofosfamid	dokсорubicyna	bortezomib	prednizon
Całkowity koszt schematu/ okres leczenia [PLN]	Ceny efektywne	44 058,74				
	Ceny maksymalne	82 281,30				

Schemat chemioterapii wielolekowej R-CHOP obejmuje zastosowanie rytuksymabu, cyklofosfamid, dokсорubicyny, 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 [14]. 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) [14]. 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 [14].

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 22. Dawkowanie leków stosowanych w ramach schematu R-CHOP

Substancja czynna	Dawka	Podanie	Schemat dawkowania	Źródło danych
rytuksymab	375 mg/m ²	dożylnie	dzień 1	Robak 2015 [23], ChPL [6]
cyklofosfamid	750 mg/m ²	dożylnie	dzień 1	Robak 2015 [23], Warzocha 2011 [32]
dokсорubicyna	50 mg/m ²	dożylnie	dzień 1	Robak 2015 [23], Warzocha 2011 [32]
winkrystyna	1,4 mg/m ² (maksymalna całkowita dawka wynosi 2 mg)	dożylnie	dzień 1	Robak 2015 [23], ChPL [7]
prednizon	100 mg/m ²	doustne	dni 1-5	Robak 2015 [23], Warzocha 2011 [32]

Substancje czynne: rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорubicyna 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) [21] 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 Tabeli 22 oraz dysponując średnią ceną jednostkową za mg substancji czynnych (Tabela 18), wyznaczono całkowity chemioterapii R-CHOP przypadający na jednego pacjenta.

Tabela 23. Kalkulacja kosztów schematu R-CHOP

Parametr	Substancja czynna				
	rytuksymab	cyklofosfamid	dokсорubicyna	winkrystyna	prednizon
Powierzchnia ciała [m ²]	1,79				
Długość cyklu schematu [dni]	21				
Zalecane dawkowanie [mg/m ²]	375	750	50	1,4 (max. całkowita dawka 2 mg)	100

Parametr	Substancja czynna					
	rytuksymab	cyklofosfamid	dokсорubicyna	winkrystyna	prednizon	
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				

Schemat chemioterapii RB obejmuje zastosowanie rytuksymabu i bendamustyny. Dawkowanie leków stosowanych w ramach schematu RB u pacjentów z MCL oparto na podstawie badania klinicznego Rummel 2013 [25].

Tabela 24. Dawkowanie leków stosowanych w ramach schematu RB

Substancja czynna	Dawka	Podanie	Schemat dawkowania	Źródło danych
rytuksymab	375 mg/m ²	dożylnie	dzień 1	Rummel 2013 [25]
bendamustyna	90 mg/m ²	dożylnie	dzień 1 i 2	Rummel 2013 [25]

W oparciu o dawkowanie przedstawione w Tabeli 22 oraz dysponując średnią ceną jednostkową za mg substancji czynnych (Tabela 18), wyznaczono całkowity koszt chemioterapii RB przypadający na jednego pacjenta.

Tabela 25. Kalkulacja kosztów schematu RB

Parametr	Substancja czynna		
	rytuksymab	bendamustyna	
Powierzchnia ciała [m ²]	1,79		
Długość cyklu schematu [dni]	28		
Zalecane dawkowanie [mg/m ²]	375	90	
Liczba podań/cykl	1	2	
Zużycie leku/cykl [mg]	671,25	322,20	
Koszt jednostkowy [PLN/mg] z uwzględnieniem RDI*	Ceny efektywne	9,57	3,88
	Ceny maksymalne	12,84	4,99
Koszt schematu/ cykl [PLN]	Ceny efektywne	7 515,84	
	Ceny maksymalne	10 241,68	
Liczba cykli	6		

Parametr	Substancja czynna	
	rytuksymab	bendamustyna
Całkowity koszt schematu/ okres leczenia [PLN]	Ceny efektywne	45 095,07
	Ceny maksymalne	61 450,09

* dla bendamustyny przyjęto wartość RDI równą 1

1.4.5. 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* [35]. 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”. Natomiast podanie bendamustyny przez dwa kolejne dni wiąże się z dwudniową hospitalizacją (rozliczaną jako jeden dzień pobytu na oddziale szpitalnym).

Tabela 26. 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
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/ zakwaterowanie	648,96

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 27. Koszty podania chemioterapii przypadające na pacjenta

Schemat leczenia	Szczegóły świadczenia		Koszt podania/cykl [PLN]	Średnia liczba cykli/pacjent	Całkowity koszt podania/pacjent [PLN]
	Liczba osobodni/ cykl	Dzień podania w cyklu			
R-CHOP	1	dzień 1: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna (podanie leków realizowane łącznie)	378,56	6	2 271,36
BR-CAP	4	dzień 1: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, bortezomib (podanie leków realizowane łącznie) ----- dzień 4: bortezomib ----- dzień 8: bortezomib ----- dzień 11: bortezomib	1 514,24	6	9 085,44

RB	2	dzień 1: rytuksymab, bendamustyna	648,96	6	3 893,76
		dzień 2: bendamustyna			

1.4.6. Koszty diagnostyki i monitorowania

W analizie założono, że koszty diagnostyki i monitorowania leczenia rozliczane będą w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”.

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* [35].

Tabela 28. Koszt badań diagnostycznych w ramach chemioterapii

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

Okresowa ocena skuteczności chemioterapii, na którą składają się kompleksowe świadczenia obejmujące poradę specjalistyczną oraz wykonywanie 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 (średnio co 1,5 miesiąca). Przyjęto, że okresowa ocena skuteczności dla schematów chemioterapii wykonywana będzie średnio co 1,5 miesiąca (3 razy w ciągu 6 cykli) dla schematów BR-CAP i R-CHOP (ponieważ długość cyklu schematu RB wynosi 4 tygodnie, świadczenie w tym przypadku zostanie rozliczone czterokrotnie). Poniżej przedstawiono łączny koszt diagnostyki i monitorowania przypadający na jednego pacjenta.

Tabela 29. Łączny koszt diagnostyki i monitorowania chemioterapii przypadający na jednego pacjenta

Schemat leczenia	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Liczba świadczeń na pacjenta	Łączny koszt/pacjent [PLN]
R-CHOP	270,40	3	811,20
BR-CAP	270,40	3	811,20
RB	270,40	4	1 081,60

1.4.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej, wykazano istnienie statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy schematami BR-CAP i R-CHOP. Dlatego w bieżącej analizie uwzględniono tego typu działania niepożądane, ograniczając się wyłącznie do zdarzeń poważnych z klinicznego i kosztowego punktu widzenia (stopień 3 i 4). Częstość występowania poszczególnych zdarzeń oszacowano na podstawie badania Robak 2015 [51].

Przyjęto, że dla schematu RB uwzględnione zostaną wyłącznie zdarzenia niepożądane wskazane powyżej, a ich częstość zaczerpnięto z badania Rummel 2013 [52].

Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Schemat leczenia		
	BR-CAP	R-CHOP	RB
Neutropenia	85%	67%	29%

Zdarzenie niepożądane	Schemat leczenia		
	BR-CAP	R-CHOP	RB
Trombocytopenia	57%	6%	5%
Leukopenia	44%	29%	37%
Limfopenia	28%	9%	74%
Jakiegokolwiek zakażenie lub zarażenie	21%	14%	37%

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 [15].

Tabela 31. 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 "jakiegokolwiek zakażenie lub zarażenie" jest równy kosztowi leczenia infekcji, natomiast koszt limfopenii - kosztowi leczenia leukopenii i neutropenii.

Tabela 32. Koszty całkowite leczenia działań niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt / schemat leczenia [PLN]		
	BR-CAP	R-CHOP	RB
Neutropenia	1 392,94	1 102,42	477,58
Trombocytopenia	275,28	28,10	24,29
Leukopenia	720,48	483,16	609,32
Limfopenia	459,74	142,91	1 218,65
Jakiegokolwiek zakażenie lub zarażenie	376,68	241,72	655,86
Razem	3 225,11	1 998,30	2 985,70

1.4.8. Koszty terapii o charakterze paliatywnym

W celu oszacowania kosztów terapii o charakterze paliatywnym wybrano oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne. Koszty oszacowano zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ [52].

Tabela 33. 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”.

1.5. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia). Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach oszacowano koszt całkowity leczenia pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w latach 2018-2019. Oszacowań dokonano w modelu wykonanym w programie MS Excel (wykorzystanym w analizie ekonomicznej). Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

1.5.1. Zestawienie kosztów

Poniższa tabela przedstawia zestawienie rocznych kosztów leczenia MCL schematem R-CHOP, BR-CAP, RB przypadających na pacjenta.

Tabela 34. Koszty całkowite przypadające na schemat leczenia

Kategoria kosztów [PLN]	Koszt / schemat leczenia [PLN]		
	BR-CAP	R-CHOP	RB
Wariant podstawowy: koszty na podstawie Komunikatów DGL NFZ			
Substancje czynne	40 832,01	38 546,32	42 691,66
Podanie leków	8420,05	2202,55	3726,50
Monitorowanie	742,74	780,75	1013,26
Działania niepożądane	3176,38	1988,82	2971,53
Razem	53 171,18	43 518,44	50 402,96
Wariant dodatkowy: koszty na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia			
Substancje czynne	76 255,25	51 518,22	58 175,02
Podanie leków	8420,05	2202,55	3726,50
Monitorowanie	742,74	780,75	1013,26
Działania niepożądane	3176,38	1988,82	2971,53
Razem	88 594,42	56 490,34	65 886,31

1.5.2. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby zużytych mg bortezomibu oraz liczby zużytych opakowań produktów Bortezomib Zentiva

Tabela 35. Zużycie zasobów

Jednostka	Lata	
	I rok	II rok
Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL		
Liczba zużytych mg bortezomibu: wszystkie produkty	3 117,0	3 218,9
Liczba zużytych mg bortezomibu: Bortezomib Zentiva 3,5 mg	157,3	162,5
Liczba zużytych mg bortezomibu: Bortezomib Zentiva 1 mg	1 305,9	1 348,6
Liczba zużytych opakowań: Bortezomib Zentiva 3,5 mg	157,3	162,5
Liczba zużytych opakowań: Bortezomib Zentiva 1 mg	373,1	385,3

Jednostka	Lata	
	I rok	II rok
Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL		
Liczba zużytych mg bortezomibu: wszystkie produkty	3 117,0	3 218,9
Liczba zużytych mg bortezomibu: Bortezomib Zentiva 3,5 mg	335,1	346,1
Liczba zużytych mg bortezomibu: Bortezomib Zentiva 1 mg	2 781,8	2 872,8
Liczba zużytych opakowań: Bortezomib Zentiva 3,5 mg	335,1	346,1
Liczba zużytych opakowań: Bortezomib Zentiva 1 mg	794,8	820,8

1.5.3. Analiza podstawowa: wariant podstawowy uwzględniający ceny efektywne

1.5.3.1. Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka. W bieżącym wariantcie uwzględniono koszty skalkulowane w oparciu o komunikaty DGL NFZ.

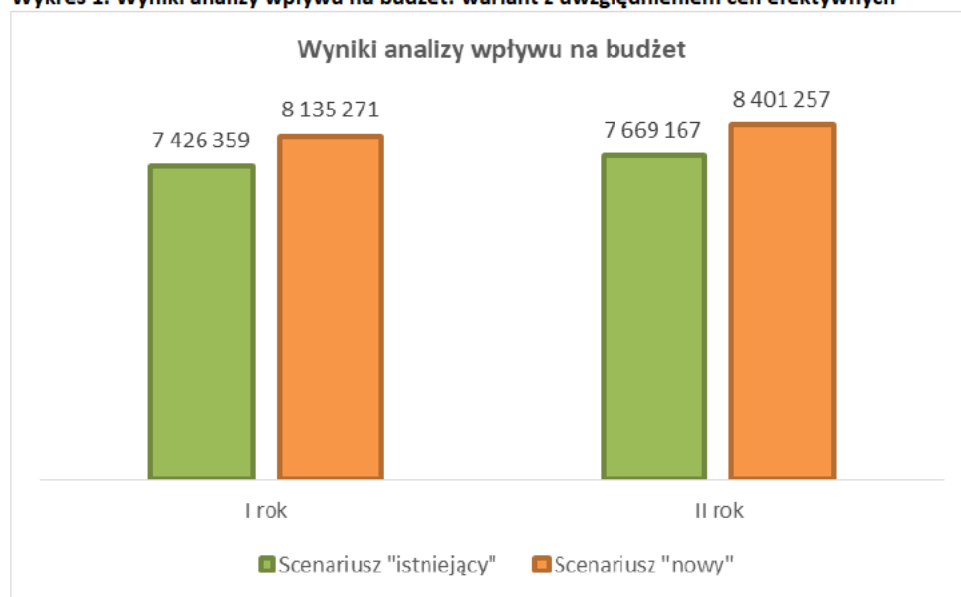
Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant z uwzględnieniem cen efektywnych

Scenariusz / parametr	Koszty całkowite [PLN]		
	2017	2018	2019
Scenariusz istniejący	7 062 148	7 426 359	7 669 167
Scenariusz nowy	-	8 135 271	8 401 257
Koszt inkrementalny	-	708 912	732 090
Koszt refundacji bortezomibu(scenariusz nowy)	-	309 663	319 788
Koszt refundacji produktów Bortezomib Zentiva	-	112 772	116 460

W przypadku refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka w ramach chemioterapii roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o 0,71 mln PLN w 2018 r. oraz o 0,73 mln PLN w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Aktualne roczne (2017 rok) wydatki płatnika publicznego na leczenie MCL wynoszą 7,06 mln PLN, przy czym bortezomib nie jest refundowany.

Graficzną prezentację wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w latach 2018-2019, z uwzględnieniem cen efektywnych, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem cen efektywnych


1.5.3.2. Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka. W bieżącym wariantcie uwzględniono koszty skalkulowane w oparciu o komunikaty DGL NFZ.

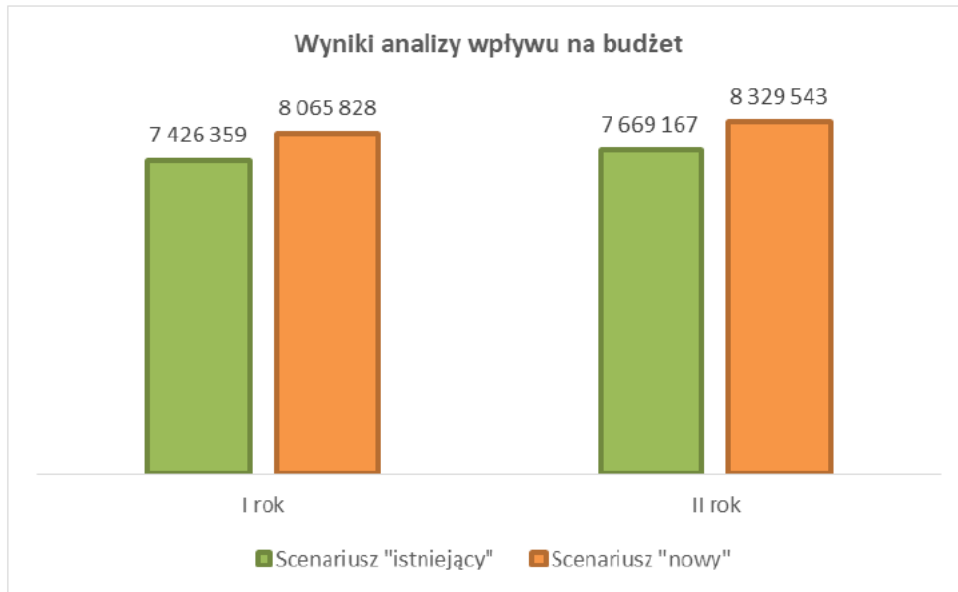
Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant z uwzględnieniem cen efektywnych, refundacją objęte wyłącznie produkty Bortezomib Zentiva

Scenariusz / parametr	Koszty całkowite [PLN]		
	2017	2018	2019
Scenariusz istniejący	7 062 148	7 426 359	7 669 167
Scenariusz nowy	-	8 065 828	8 329 543
Koszt inkrementalny	-	639 468	660 376
Koszt refundacji bortezomibu(scenariusz nowy)	-	240 220	248 074
Koszt refundacji produktów Bortezomib Zentiva	-	240 220	248 074

W przypadku refundacji produktów Bortezomib Zentiva w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka w ramach chemioterapii roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o 0,64 mln PLN w 2018 r. oraz o 0,66 mln PLN w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Aktualne roczne (2017 rok) wydatki płatnika publicznego na leczenie MCL wynoszą 7,06 mln PLN, przy czym Bortezomib Zentiva nie jest refundowany.

Graficzną prezentację wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w latach 2018-2019, z uwzględnieniem cen efektywnych, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem cen efektywnych, refundacją objęte wyłącznie produkty Bortezomib Zentiva


1.5.1. Analiza podstawowa: wariant dodatkowy uwzględniający ceny maksymalne

1.5.1.1. Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka. W bieżącym wariancie uwzględniono koszty skalkulowane w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant z uwzględnieniem cen maksymalnych

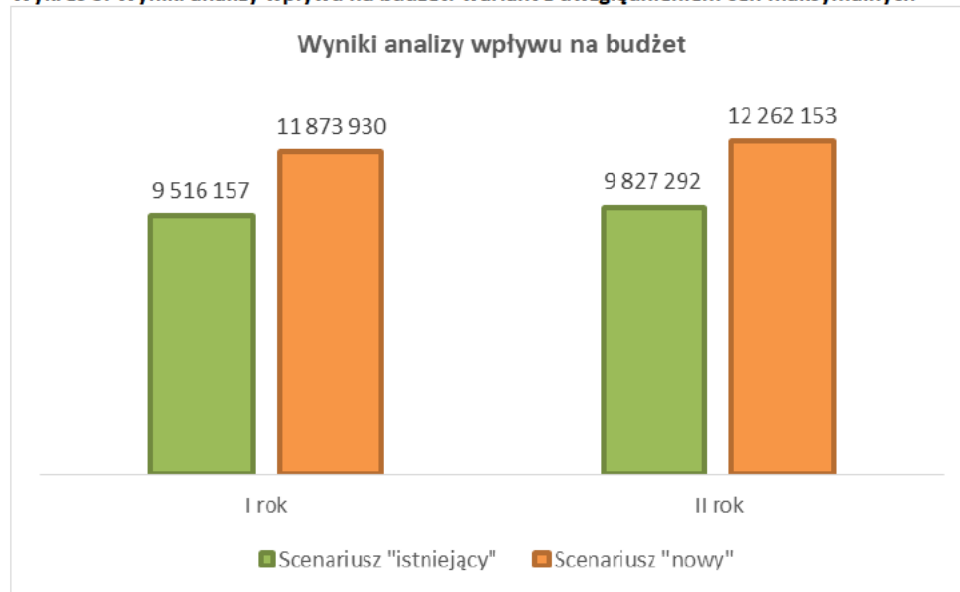
Scenariusz / parametr	Koszty całkowite [PLN]		
	2017	2018	2019
Scenariusz istniejący	9 049 455	9 516 157	9 827 292
Scenariusz nowy	-	11 873 930	12 262 153
Koszt inkrementalny	-	2 357 773	2 434 861
Koszt refundacji bortezomibu(scenariusz nowy)	-	2 001 658	2 067 103
Koszt refundacji produktów Bortezomib Zentiva	-	879 458	908 212

W przypadku refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka w ramach chemioterapii roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o 2,36 mln PLN w 2018 r. oraz o 2,43 mln PLN w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Aktualne roczne (2017 rok) wydatki płatnika publicznego na leczenie MCL wynoszą 9,05 mln PLN, przy czym bortezomib nie jest refundowany.

Graficzną prezentację wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w latach 2018-2019, z uwzględnieniem cen maksymalnych, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem cen maksymalnych



1.5.1.1. Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka. W bieżącym wariantcie uwzględniono koszty skalkulowane w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant z uwzględnieniem cen maksymalnych, refundacją objęte wyłącznie produkty Bortezomib Zentiva

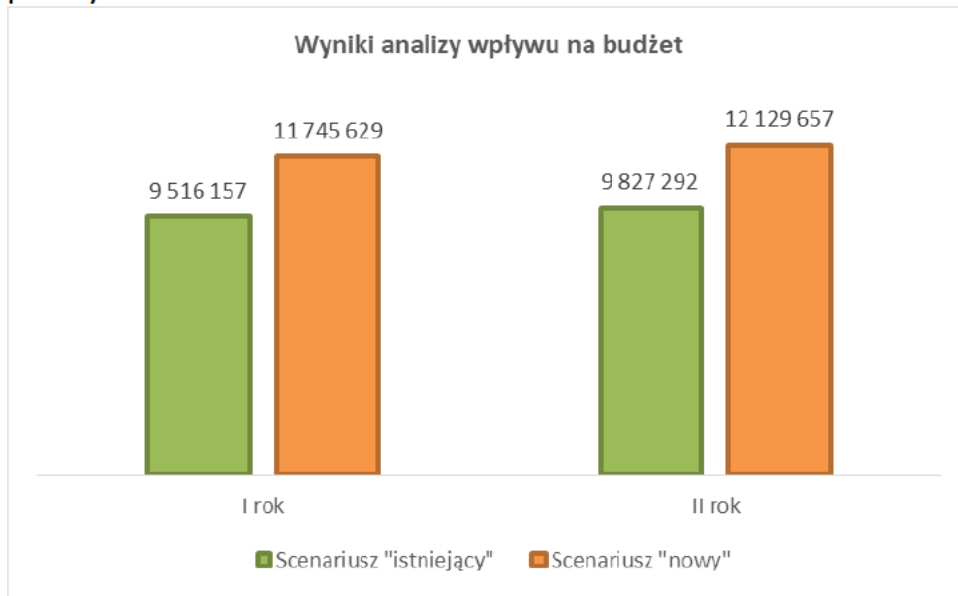
Scenariusz / parametr	Koszty całkowite [PLN]		
	2017	2018	2019
Scenariusz istniejący	9 049 455	9 516 157	9 827 292
Scenariusz nowy	-	11 745 629	12 129 657
Koszt inkrementalny	-	2 229 472	2 302 366
Koszt refundacji bortezomibu(scenariusz nowy)	-	1 873 358	1 934 608
Koszt refundacji produktów Bortezomib Zentiva	-	1 873 358	1 934 608

W przypadku refundacji produktów Bortezomib Zentiva w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka w ramach chemioterapii roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o 2,23 mln PLN w 2018 r. oraz o 2,30 mln PLN w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Aktualne roczne (2017 rok) wydatki płatnika publicznego na leczenie MCL wynoszą 9,05 mln PLN, przy czym Bortezomib Zentiva nie jest refundowany.

Graficzną prezentację wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w latach 2018-2019, z uwzględnieniem cen maksymalnych, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem cen maksymalnych, refundacją objęte wyłącznie produkty Bortezomib Zentiva



1.5.2. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych zmiennych w modelu na wyniki analizy. Testowano następujące warianty:

Tabela 40. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości

Nr	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
1	Częstość występowania MCL wśród chłoniaków niezarnicznych: MIN	■	5%
2	Częstość występowania MCL wśród chłoniaków niezarnicznych: MAX	■	10%
3	Odsetek pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia: MIN	■	■
4	Odsetek pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia: MAX	■	■
5	Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin: MIN	■	20%
6	Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin: MAX	■	48%
7	Relative Dose Intensity = 100%	Patrz Tabela 19	100%
8	Maksymalna liczba cykli VR-CAP (8)	6	8
9	Średni koszt jednostkowy bortezomibu: okres ostatnich 12 miesięcy	99,35 PLN (ceny efektywne) 642,18 PLN (ceny maksymalne)	108,72 PLN (ceny efektywne) 647,28 PLN (ceny maksymalne)
10	Proporcja opakowań 3,5 mg / 1 mg Bortezomibu Zentiva: obecna sprzedaż	89% 3,5 mg 11% 1 mg	91,8% 3,5 mg 8,2% 1 mg
11	Przejęcie rynku przez produkt Bortezomib Zentiva 3,5 mg: średnia z udziałów pozostałych produktów	41,9%	17,6%

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem cen efektywnych

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL						
Analiza podstawowa	7 426 359	7 669 167	8 135 271	8 401 257	708 912	732 090
Częstość występowania MCL wśród chłoniaków niezarnicyznych: MIN	4 641 474	4 793 229	5 084 544	5 250 786	443 070	457 556
Częstość występowania MCL wśród chłoniaków niezarnicyznych: MAX	9 282 949	9 586 459	10 169 089	10 501 571	886 140	915 112
Odsetek pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczeplenia: MIN	7 170 278	7 404 713	7 854 744	8 111 558	684 467	706 845
Odsetek pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczeplenia: MAX	7 682 441	7 933 621	8 415 798	8 690 955	733 357	757 334
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin: MIN	7 224 116	7 460 311	8 216 592	8 485 237	992 476	1 024 926
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin: MAX	7 648 827	7 898 909	8 045 818	8 308 879	396 991	409 970
Relative Dose Intensity = 100%	7 433 392	7 676 430	8 205 858	8 474 152	772 466	797 722
Maksymalna liczba cykli VR-CAP (8)	8 346 341	8 619 228	9 256 216	9 558 852	909 875	939 623
Średni koszt jednostkowy bortezomibu: okres ostatnich 12 miesięcy	7 426 359	7 669 167	8 164 493	8 431 435	738 134	762 268
Proporcja opakowań 3,5 mg / 1 mg Bortezomibu Zentiva: obecna sprzedaż	7 426 359	7 669 167	8 134 175	8 400 125	707 816	730 958
Przejęcie rynku przez produkt Bortezomib Zentiva 3,5 mg: średnia z udziałów pozostałych produktów	7 426 359	7 669 167	8 170 888	8 438 039	744 529	768 872
Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL						
Analiza podstawowa	7 426 359	7 669 167	8 065 828	8 329 543	639 468	660 376
Częstość występowania MCL wśród chłoniaków niezarnicyznych: MIN	4 641 474	4 793 229	5 041 142	5 205 964	399 668	412 735
Częstość występowania MCL wśród chłoniaków niezarnicyznych: MAX	9 282 949	9 586 459	10 082 284	10 411 929	799 335	825 470

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmowa

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Odsetek pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia: MIN	7 170 278	7 404 713	7 787 696	8 042 317	617 418	637 604
Odsetek pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia: MAX	7 682 441	7 933 621	8 343 960	8 616 769	661 519	683 148
Odsetek pacjentów z przeciwskazaniami do stosowania antracyklin: MIN	7 224 116	7 460 311	8 119 371	8 384 837	895 256	924 526
Odsetek pacjentów z przeciwskazaniami do stosowania antracyklin: MAX	7 648 827	7 898 909	8 006 929	8 268 719	358 102	369 811
Relative Dose Intensity = 100%	7 433 392	7 676 430	8 121 171	8 386 696	687 779	710 266
Maksymalna liczba cykli VR-CAP (8)	8 346 341	8 619 228	9 165 573	9 465 245	819 231	846 016
Średni koszt jednostkowy bortezomibu: okres ostatnich 12 miesięcy	7 426 359	7 669 167	8 061 951	8 325 540	635 592	656 373
Proporcja opakowań 3,5 mg / 1 mg Bortezomibu Zentiva: obecna sprzedaż	7 426 359	7 669 167	8 059 654	8 323 168	633 295	654 001

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości uwzględnieniem cen maksymalnych

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL						
Analiza podstawowa	9 516 157	9 827 292	11 873 930	12 262 153	2 357 773	2 434 861
Częstość występowania MCL wśród chłoniaków niezarcicznych: MIN	5 947 598	6 142 057	7 421 206	7 663 845	1 473 608	1 521 788
Częstość występowania MCL wśród chłoniaków niezarcicznych: MAX	11 895 196	12 284 115	14 842 412	15 327 691	2 947 216	3 043 576
Odsetek pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia: MIN	9 188 014	9 488 419	11 464 484	11 839 320	2 276 470	2 350 900
Odsetek pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia: MAX	9 844 300	10 166 164	12 283 376	12 684 986	2 439 075	2 518 822
Odsetek pacjentów z przeciwskazaniami do stosowania antracyklin: MIN	9 240 135	9 542 245	12 541 017	12 951 051	3 300 882	3 408 806
Odsetek pacjentów z przeciwskazaniami do stosowania antracyklin: MAX	9 819 781	10 140 843	11 140 134	11 504 365	1 320 353	1 363 522

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmacza

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Relative Dose Intensity = 100%	9 523 827	9 835 213	12 316 303	12 718 990	2 792 476	2 883 777
Maksymalna liczba cykli VR-CAP (8)	10 723 568	11 074 180	13 789 085	14 239 924	3 065 516	3 165 745
Średni koszt jednostkowy bortezomibu: okres ostatnich 12 miesięcy	9 516 157	9 827 292	11 889 808	12 278 550	2 373 651	2 451 258
Proporcja opakowań 3,5 mg / 1 mg Bortezomibu Zentiva: obecna sprzedaż	9 516 157	9 827 292	11 877 110	12 265 436	2 360 952	2 438 145
Przejęcie rynku przez produkt Bortezomib Zentiva 3,5 mg: średnia z udziałów pozostałych produktów	9 516 157	9 827 292	11 939 735	12 330 110	2 423 578	2 502 818
Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL						
Analiza podstawowa	9 516 157	9 827 292	11 745 629	12 129 657	2 229 472	2 302 366
Częstość występowania MCL wśród chłoniaków niezamczonych: MIN	5 947 598	6 142 057	7 341 018	7 581 036	1 393 420	1 438 979
Częstość występowania MCL wśród chłoniaków niezamczonych: MAX	11 895 196	12 284 115	14 682 037	15 162 072	2 786 840	2 877 957
Odsetek pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia: MIN	9 188 014	9 488 419	11 340 608	11 711 393	2 152 594	2 222 974
Odsetek pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia: MAX	9 844 300	10 166 164	12 150 651	12 547 921	2 306 351	2 381 758
Odsetek pacjentów z przeciwskazaniami do stosowania antracyklin: MIN	9 240 135	9 542 245	12 361 397	12 765 557	3 121 261	3 223 312
Odsetek pacjentów z przeciwskazaniami do stosowania antracyklin: MAX	9 819 781	10 140 843	11 068 286	11 430 168	1 248 505	1 289 325
Relative Dose Intensity = 100%	9 523 827	9 835 213	12 159 839	12 557 410	2 636 012	2 722 197
Maksymalna liczba cykli VR-CAP (8)	10 723 568	11 074 180	13 621 616	14 066 980	2 898 048	2 992 801
Średni koszt jednostkowy bortezomibu: okres ostatnich 12 miesięcy	9 516 157	9 827 292	11 745 629	12 129 657	2 229 472	2 302 366
Proporcja opakowań 3,5 mg / 1 mg Bortezomibu Zentiva: obecna sprzedaż	9 516 157	9 827 292	11 745 629	12 129 657	2 229 472	2 302 366

1.5.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Bortezomib Zentiva w ramach chemioterapii u pacjentów z MCL nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Wprowadzenie rozważanej technologii nie będzie wymagało przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i nie wpłynie na związane z tym koszty, gdyż omawiany produkt leczniczy jest obecnie refundowany w leczeniu innych nowotworów. W związku z tym procedury oraz czynności personelu będą analogiczne to tych stosowanych. Jakość wyników uzyskiwanych przy zastosowaniu leczenia z wykorzystaniem preparatu Bortezomib Zentiva nie będzie zależeć od doświadczenia wykonawców oraz ośrodka go stosującego.

1.6. Aspekty społeczne i etyczne

Ocenę aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu leczniczego Bortezomib Zentiva podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 43. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	finansowanie zapewni równy dostęp do świadczeń
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	duża korzyść dla wąskiej grupy osób
Technologia jako odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	nie dotyczy
Technologia jako odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	nie
Powodowanie problemów społecznych	nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	brak wpływu
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie lęku	nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	refundacja nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/ przepisach
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na stosowanie technologii	stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta bądź odmiennego od standardowego dla programów lekowych uzyskania jego zgody
Potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania przy stosowaniu technologii	stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi poufności postępowania
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	podobnie jak w przypadku każdego innego preparatu stosowanego w leczeniu choroby nowotworowej

1.7. Ograniczenia i dyskusja

W analizie przyjęto maksymalny możliwy poziom przejęcia rynku przez schemat z udziałem bortezomibu, tj. 100% obecnych udziałów schematu R-CHOP. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistej praktyce klinicznej przejęcie rynku nie osiągnie poziomu 100%, gdyż pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania bortezomibu nie otrzymają leczenia BR-CAP. Przyjęte w bieżącej analizie przyjęto całkowite przejęcie rynku powyżej wartości kosztu inkrementalnego, (na niekorzyść interwencji ocenianej), stanowi zatem założenie o charakterze konserwatywnym.

Przy szacowaniu udziałów w rynku produktu Bortezomib Zentiva przyjęto poziom sprzedaży leku Bortezomib Zentiva op. 3,5 mg równy obecnym udziałom produktu z najwyższą sprzedażą (Bortezomib Adamed, 3,5 mg; 37,2%). Należy podkreślić, że w przypadku niedoszacowania przyszłych udziałów produktu Bortezomib Zentiva 3,5 mg, nie dojdzie do zaniżenia wyników analizy, gdyż preparat ten ma relatywnie niski koszt jednostkowy w porównaniu z produktami o największym udziale w rynku. Przyjęcie znacznego przejęcia rynku w analizie podstawowej było uzasadnione relatywnie niską ceną jednostkową produktu Bortezomib Zentiva op. 3,5 mg w porównaniu do pozostałych preparatów. W modelu, w którym przeprowadzono kalkulacje, istnieje możliwość wyboru licznych kombinacji wariantów określających średnie ceny produktów zawierających bortezomib (wyznaczone w oparciu o udziały w rynku z ostatnich 6, bądź 12 lub 1 miesiąca, oraz zakładających alternatywny rozkład opakowań 3,5 mg oraz 1 mg dla preparatów Bortezomib Zentiva).

W analizie przyjęto, że koszt terapii leczeniem o charakterze paliatywnym jest równy kosztowi leczenia na oddziale medycyny paliatywnej / w hospicjum stacjonarnym. W rzeczywistości koszt ten może zawierać także leczenie schematami zawierającymi substancje refundowane w chemioterapii (na przykład rytuksymab w skojarzeniu z prednizonem). Jednakże wielkość kosztu całkowitego w tej grupie pacjentów nie wpływa na wysokość kosztu inkrementalnego, a więc na podstawowy wynik analizy wpływu na budżet.

1.8. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji bortezomibu (produkt leczniczy Bortezomib Zentiva®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne dla dwuletniego horyzontu czasowego.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy sytuacyjnych dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (pacjenci z MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych nie mogą zostać objęci leczeniem z wykorzystaniem schematu BR-CAP), tzn. przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie obecna praktyka kliniczna.
- scenariusza „nowego”, w którym bortezomib zostanie objęty refundacją w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka i będzie stosowany w ramach schematu BR-CAP (w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną oraz prednizonem), przy czym rozpatrywano dwa warianty:
 - ✓ we wskazaniu MCL refundowane są wszystkie produkty lecznicze zawierające substancję czynną bortezomib,
 - ✓ we wskazaniu MCL refundowane są wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva.

Szacowane zmiany wydatków wynikających z rozszerzenia zakresu refundacji bortezomibu w terapii I linii chłoniaka z komórek płaszczka przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli, ułatwiającej porównanie wyników analizy dla przeprowadzonych wariantów oraz poszczególnych lat horyzontu czasowego.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych wariantach analizy scenariuszy skrajnych, wariant z cenami efektywnymi

Wariant	Scenariusz	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		I rok refundacji	II rok refundacji
Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL	Analiza podstawowa	708 912	732 090
Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL	Analiza podstawowa	639 468	660 376

Wnioski końcowe

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie refundacji bortezomibu w leczeniu MCL będzie wiązało się z niewielkim wzrostem wydatków płatnika publicznego na substancje czynne stosowane w chemioterapii.

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii, zwiększy liczbę możliwych opcji terapeutycznych w leczeniu nowo zdiagnozowanego chłoniaka z komórek płaszczka, co wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. 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 sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	5909990418817	22505,9	43077755,53	1914,07	9,57	4501171	9,56
	MabThera, koncentrat do sporządzenia 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 sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	5909990429011	7052,0	52905,96	7,50	0,75	70520	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	5909990614837	4478,7	294083,73	65,66	0,66	447873	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	5909990614844	9316,9	1101089,73	118,18	0,59	1863379	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia 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		

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmacza

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	5909990851393	12102,9	361590,68	29,88	0,60	605144	
	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	
	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	
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	5909990241019	75479,3	4200311,01	55,65	0,06	75479328	0,06
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	5909990240913	26014,4	358068,79	13,76	0,07	5202875	
Cyclophosphamidum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991198183	640,5	766360,11	1196,48	2,39	320255	
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991198145	632,9	205746,59	325,07	2,60	79116	3,41
	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991223274	50,1	29881,55	596,58	1,19	25044	
	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991223267	33,6	4677,62	139,31	1,11	4197	

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmacza

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 Glenmark, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5902020241508	455,2	452351,24	993,77	1,99	227594	
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5902020241492	327,5	79923,66	244,07	1,95	40933	
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991202415	695,8	1261304,35	1812,79	3,63	347890	
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991202439	491,4	229532,46	467,09	3,74	61427	
	Bendamustine Kabi, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991296186	0,0	0,00			0	
	Bendamustine Kabi, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991296179	0,0	0,00			0	
	Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991141189	974,8	310227,53	318,25	3,18	97478	
	Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991141141	957,6	81919,06	85,55	3,42	23939	
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991242022	119,4	67841,88	568,28	1,14	59691	
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991242039	66,1	13602,38	205,91	1,65	8258	
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991267285	15,3	4627,92	302,40	0,60	7652	
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991267292	23,8	3604,61	151,20	1,21	2980	
	Levact, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909990802234	1343,0	3088511,92	2299,70	4,60	671503	

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmacza

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]
Prednisonum	Levact, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909990802210	937,8	538731,58	574,46	4,60	117226	
	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	

Tabela 45. 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 sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5055565718339	7592	2884640	379,97	108,56	26571	
	Bortezomib Actavis, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991253950	580	136024	234,66	67,05	2029	
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5906414000771	5408	1324542	244,93	244,93	5408	132,56
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5906414000788	9442	4461178	472,51	135,00	33045	
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5902020241461	1953	468276	239,81	239,81	1953	
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5902020241461	1953	468276	239,81	239,81	1953	

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmacza

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	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		
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991250812	149	35927	240,76	68,79	522		
	Vortemyl, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909991234461	429	128583	299,82	299,82	429		
	Vortemyl, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991234478	877	305343	348,10	99,46	3070		
	04.2017-09.2017 (6 miesięcy)								
	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5055565718339	3084	1133616	367,62	105,03	10793		
	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	118,49		
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			

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmacza

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydane go leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]*
	Vortemyl, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909991234461	133	34282	257,94	257,94	133	
	Vortemyl, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991234478	621	214020	344,91	98,54	2172	
09.2017 (1 miesiąc)								
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5055565718339	544,8084	178109,6	326,92	93,41	1907	
	Bortezomib Actavis, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991253950	15,02686	3206,877	213,41	60,97	53	
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5906414000771	193,41	44269,12	228,89	228,89	193	
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5906414000788	604,5295	194465,8	321,68	91,91	2116	
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5902020241461	100,888	16173,79	160,31	160,31	101	95,14
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5902020241478	322,1968	99271,75	308,11	88,03	1128	
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909991250829	21,91	3194,478	145,80	145,80	22	
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991250812	95,77143	20423,66	213,25	60,93	335	
	Vortemyl, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909991234461	8,6	1462,86	170,10	170,10	9	
	Vortemyl, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991234478	24,87971	5538,475	222,61	63,60	87	

* zaprezentowano wyniki dla udziałów obecnych, tj. na podstawie komunikatów DGL za okres ostatnich 12, 6 oraz 1 miesiąca; w kalkulacjach BIA uwzględnione zostały udziały prognozowane w scenariuszu nowym

2.2. 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 [21]

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]
E	MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	5909990418817	2567,26	200	12,84	12,84
	MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	5909990418824	6418,15	500	12,84	
Rituximab	Adriablastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	5909990471027	38,56	50	0,77	0,81
	Adriablastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	5909990471010	11,48	10	1,15	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	5909990429011	9,07	10	0,91	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	5909990614837	86,18	100	0,86	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	5909990614844	172,37	200	0,86	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia 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 sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909990851393	34,02	50	0,68	
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909991030599	17,01	20	0,85		
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909990851409	127,01	200	0,64		
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909990851386	7,6	10	0,76		
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909991141882	70,31	100	0,70		

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmacza

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]
Vincristine sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	5909990669493	26,65	1	26,65	
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	5909990669523	130,41	5	26,08	26,60
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909990117413	272,16	10	27,22	
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	5909990241019	57,71	1000	0,06	0,06
Cyclophosp	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	5909990240913	11,54	200	0,06	
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991198183	2721,60	500	5,44	
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991198145	680,40	125	5,44	
	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991223274	2721,60	500	5,44	
	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991223267	680,40	125	5,44	
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5902020241508	2721,60	500	5,44	
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5902020241492	680,40	125	5,44	
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991202415	1701,00	500	3,40	
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991202439	425,25	125	3,40	5,04
	Bendamustine Kabi, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991296186	544,32	100	5,44	
	Bendamustine Kabi, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991296179	136,08	25	5,44	
	Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991141189	544,32	100	5,44	
	Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991141141	136,08	25	5,44	
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991242022	2721,60	500	5,44	
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991242039	680,40	125	5,44	
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991267285	2721,60	500	5,44	

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmacza

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	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909991267292	680,40	125	5,44	
	Levact, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909990802234	2721,60	500	5,44	
	Levact, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5909990802210	680,40	125	5,44	
	Encorton, tabl., 1 mg	5909990170616	1,18	20	0,06	
	Encorton, tabl., 10 mg	5909990405312	11,84	200	0,06	
	Encorton, tabl., 20 mg	5909990405411	23,68	400	0,06	0,06
	Encorton, tabl., 5 mg	5909990641192	29,6	500	0,06	
	Encorton, tabl., 5 mg	5909990641185	5,92	100	0,06	

Tabela 46. Kalkulacja ceny za mg bortezomibu zgodnie z Obwieszczeniem MZ [21]

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 sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5055565718339	2494,80	3,5	680,40	
	Bortezomib Actavis, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991253950	2103,57	3,5	601,02	
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5906414000771	680,40	1	680,40	680,80 [10.2016-09.2017 (12 miesięcy)]
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5906414000788	2381,40	3,5	680,40	677,60 [04.2017-09.2017 (6 miesięcy)]
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5902020241461	652,05	1	652,05	
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5902020241478	2281,61	3,5	651,89	678,51 [09.2017 (1 miesiąc)]
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909991250829	601,02	1	601,02	
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991250812	2103,57	3,5	601,02	

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmacza

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] *
	Vortemysel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909991234461	601,02	1	601,02	
	Vortemysel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	5909991234478	2188,62	3,5	625,32	

* zaprezentowano wyniki dla udziałów obecnych, tj. na podstawie komunikatów DGL za okres ostatnich 12, 6 oraz 1 miesiąca; w kalkulacjach BIA uwzględnione zostają udziały prognozowane w scenariuszu nowym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]
8%

[Redacted text block]

[Redacted text block]
Może 25-30 % (vide pk poniżej)

[Redacted text block]
20% chorych (dane z badania retrospektywnego PLRG – przygotowywane do publikacji) – ASCT miało 77 z 355 chorych, z naszej bazy danych

[Redacted text block]
Jest to zgodne z trendem na świecie (dane EMCLN)

[Redacted text block]

[Redacted text block]
U młodszych chorych kierowanych do ASCT, optymalnym postępowaniem jest naprzemienne stosowanie R-CHOP z chemioterapią z pośrednimi dawkami cytarabiny (np. R-HAD, R-DHAP...)
U starszych chorych standardem jest RB, R-CHOP – ok 50% chorych
Pozostałe 25 % to postępowanie paliatywne (R-CVP lub R-cokolwiek)

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	100%
[Redacted]	[Redacted]	1/3 (25% chorych)
[Redacted]	[Redacted]	1/2 (25% wszystkich chorych)
[Redacted]	[Redacted]	0%
[Redacted]	[Redacted]	około 1/3 z podgrupy (25% wszystkich pacjentów)

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Raport Nr: AOTMiT-OT-434-6/2015, Warszawa, 3 czerwca 2015 r.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
3. 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 płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1). Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.37.2016.
4. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0). Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.8.2017.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib), materiały dostarczone przez Zleceniodawcę.
6. Charakterystyka produktu leczniczego MabThera.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Vincristini sulfas.
8. Dmoszyńska A, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2017. *Acta Haematol Pol.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2017.05.003>.
9. ██████████ Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka. Instytut Arcana, Kraków 2017.
10. Gałązka K, Szpor J. Incidence of lymphomas in Poland. The National Register Data for 2006. *Pol J Pathol* 2007, 58, 3, 199–206.
11. Giebel S. Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_15_Transplantacja.pdf
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://www.ihit.waw.pl/r-chop_terapia_skojarzona.html
15. Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka. Analiza ekonomiczna. HealthQuest, Warszawa 2016.
16. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2017. <http://www.nfz.gov.pl/>
17. 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.
18. Krajowa Baza Danych Nowotworowych – Nowotwory złośliwe w Polsce; <http://onkologia.org.pl/publikacje/>
19. KRN. Chłoniak nie-Hodgkina (C82-C85). <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/>
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 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).
22. POLTRANSPLANT. Biuletyn informacyjny nr 1 (25), maj 2017. http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2017.pdf
23. Robak T, Huang H, Jin J. Bortezomib-Based Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:944-53.
24. 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.

25. 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, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013; 381:1203–1210.
26. Szmít S, Jurczak W, Zaucha J, i wsp. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma, *Journal of the American Society of Hypertension* 8(11) (2014) 791–799.
27. Szumera-Ciećkiewicz A, Gałązka K. Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(6):3280-3286.
28. Szymczyk M, Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka - współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. *Hematologia* 2010, tom 1, nr 4, 330–341.
29. Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
30. Walewski J. Nowotwory układu chłonnego. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Warszawa 2011.
31. Warzocha K. Diagnostyka i leczenie chłoniaków niezarniczych. *Postępy Nauk Medycznych*, t. XXIV, nr 7, 2011.
32. Warzocha K. Diagnostyka i leczenie chłoniaków niezarniczych. *Postępy Nauk Medycznych*, t. XXIV, nr 7, 2011.
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 40/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 13 czerwca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, Załącznik nr 1 („Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii”).
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 chemioterapii.
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 Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
38. Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu 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. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	8
Tabela 2. Liczba pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych z udziałem bortezomibu	10
Tabela 3. Całkowita liczba pacjentów rocznie diagnozowanych na chłoniaki nieziarnicze w Polsce	11
Tabela 4. Prognozowana liczba nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze w Polsce	11
Tabela 5. Prognozowana liczba nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze w Polsce	11
Tabela 6. Liczba nowych rozpoznań chłoniaków z komórek płaszczka (MCL) w Polsce	12
Tabela 7. Liczba dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych	12
Tabela 8. Wielkość populacji docelowej (wariant podstawowy)	13
Tabela 9. Liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Bortezomib Zentiva	13
Tabela 10. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	13
Tabela 11. Udziały w rynku – scenariusz istniejący	15
Tabela 12. Udziały w rynku – scenariusz nowy	16
Tabela 13. Udziały w rynku: bortezomib (jednostka = zrefundowane mg)	17
Tabela 14. Kalkulacja kosztu jednostkowego produktu leczniczego Bortezomib Zentiva	18
Tabela 15. Kalkulacja efektywnego kosztu jednostkowego produktu leczniczego Bortezomib Zentiva	19
Tabela 16. Średni koszt 1 mg bortezomibu ważony sprzedażą poszczególnych produktów	20
Tabela 17. Koszt jednostkowy bortezomibu [PLN]	20
Tabela 18. Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematów stosowanych w leczeniu MCL	21
Tabela 19. Średnia względna intensywność dawki	21
Tabela 20. Dawkowanie leków stosowanych w ramach schematu BR-CAP	22
Tabela 21. Kalkulacja kosztów schematu BR-CAP	22
Tabela 22. Dawkowanie leków stosowanych w ramach schematu R-CHOP	23
Tabela 23. Kalkulacja kosztów schematu R-CHOP	23
Tabela 24. Dawkowanie leków stosowanych w ramach schematu RB	24
Tabela 25. Kalkulacja kosztów schematu RB	24
Tabela 26. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii	25
Tabela 27. Koszty podania chemioterapii przypadające na pacjenta	25
Tabela 28. Koszt badań diagnostycznych w ramach chemioterapii	26
Tabela 29. Łączny koszt diagnostyki i monitorowania chemioterapii przypadający na jednego pacjenta	26
Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	26
Tabela 31. Koszty jednostkowe leczenia działań niepożądanych	27
Tabela 32. Koszty całkowite leczenia działań niepożądanych	27
Tabela 33. Koszty opieki w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	27
Tabela 34. Koszty całkowite przypadające na schemat leczenia	28
Tabela 35. Zużycie zasobów	28
Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant z uwzględnieniem cen efektywnych	29
Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant z uwzględnieniem cen efektywnych, refundacją objęte wyłącznie produkty Bortezomib Zentiva	30

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant z uwzględnieniem cen maksymalnych	31
Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant z uwzględnieniem cen maksymalnych, refundacją objęte wyłącznie produkty Bortezomib Zentiva	32
Tabela 40. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości	33
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem cen efektywnych	34
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości uwzględnieniem cen maksymalnych	35
Tabela 43. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych	37
Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych wariantach analizy scenariuszy skrajnych, wariant z cenami efektywnymi.....	39
Tabela 45. Kalkulacja efektywnej ceny za mg bortezomibu	43
Tabela 46. Kalkulacja ceny za mg bortezomibu zgodnie z Obwieszczeniem MZ [21]	48

5. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem cen efektywnych	30
Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem cen efektywnych, refundacją objęte wyłącznie produkty Bortezomib Zentiva	31
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem cen maksymalnych.....	32
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem cen maksymalnych, refundacją objęte wyłącznie produkty Bortezomib Zentiva	33