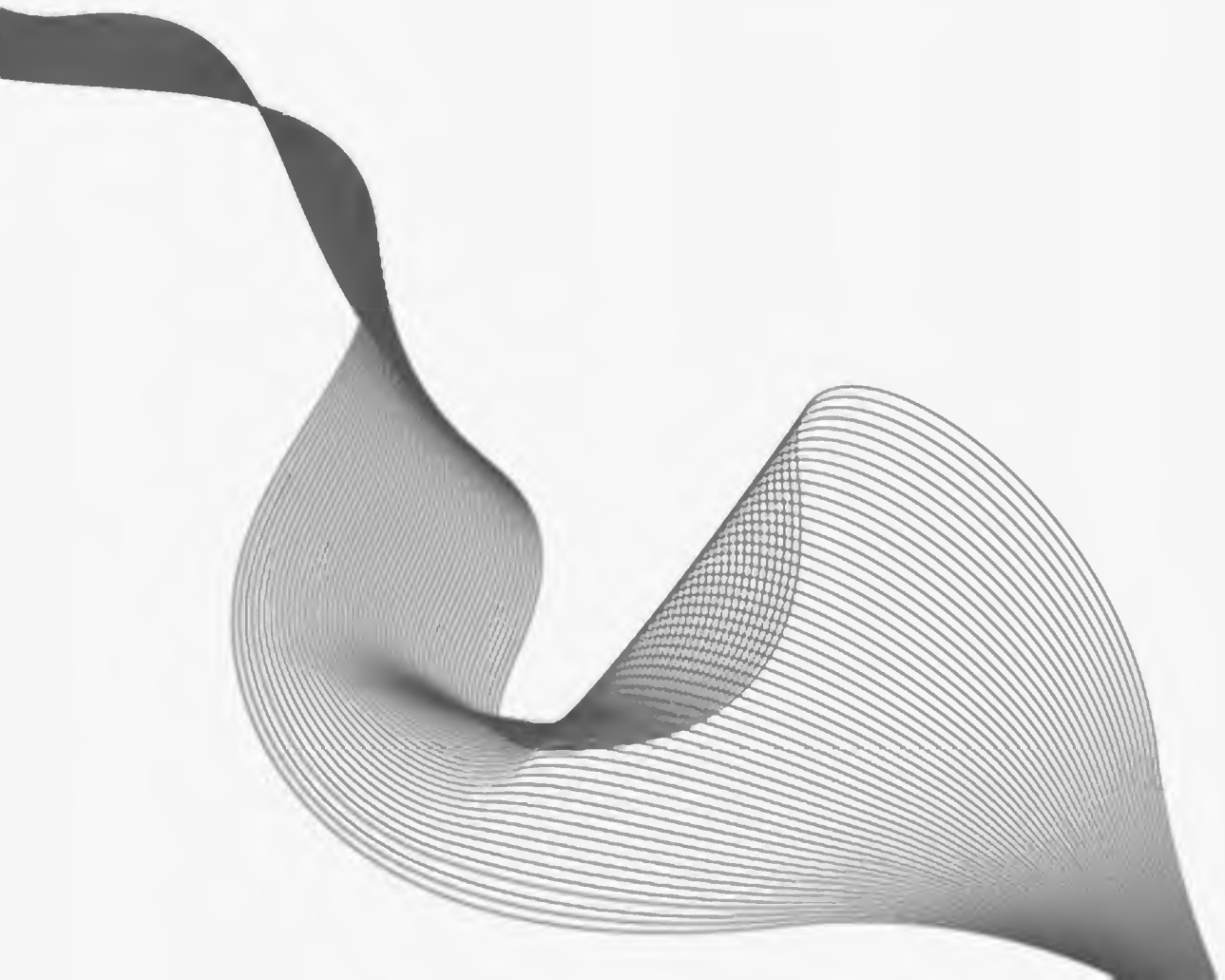
PRACOWNIA HTA

# ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

## Rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B

Wersja 1.00
Kraków, kwiecień 2014

Autorzy:
[redacted]



**Pracownia HTA** Magdalena Mrożek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

tel.: +48 12 444 10 92

fax: +48 12 444 10 93

e-mail: biuro@pracowniaHTA.pl

www.pracowniaHTA.pl

**Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:**

[redacted] analiza danych i wyników, opracowanie arkusza kalkulacyjnego, formułowanie treści dokumentu, edycja dokumentu

[redacted] korekta obliczeń, kontrola założeń i ostatecznej wersji dokumentu

[redacted] kontrola założeń i ostatecznej wersji, formułowanie treści dokumentu

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o. Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

**Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:**

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B

02-672 Warszawa

Kopiowanie, powielanie lub jakiekolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

# Spis treści

Streszczenie ..... 7

1. Cel i zakres analizy ..... 9

2. Wstęp ..... 10

   2.1. Problem zdrowotny ..... 10

   2.2. Interwencja ..... 11

3. Oszacowanie rocznej liczebności populacji ..... 15

   3.1. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których rytuksymab s.c. może być zastosowany ..... 15

   3.2. Populacja, w której rytuksymab s.c. jest obecnie stosowany ..... 20

   3.3. Populacja docelowa wskazana we wniosku ..... 21

   3.4. Populacja, w której rytuksymab s.c. będzie stosowany przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją ..... 21

4. Metodyka analizy wpływu na budżet płatnika ..... 22

   4.1. Sytuacja kliniczna ..... 22

   4.2. Horyzont czasowy analizy ..... 23

   4.3. Perspektywa analizy ..... 23

   4.4. Dyskontowanie ..... 23

   4.5. Scenariusze i warianty analizy ..... 23

   4.6. Sposób przeprowadzenia analizy ..... 25

   4.7. Forma analizy ..... 26

5. Dane wejściowe i założenia analizy wpływu na budżet płatnika ..... 27

   5.1. Parametry uwzględnione w analizie ..... 27

   5.2. Obecne i wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu MabThera® s.c., w tym proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) ..... 35

   5.3. Założenia dotyczące kwalifikacji leku MabThera® s.c. do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu ..... 36

   5.4. Sposób finansowania technologii opcjonalnej ..... 37

5.5. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na refundację rytuksymabu s.c. (MabThera® s.c.) ..... 42
5.6. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w ocenianym stanie klinicznym ..... 42
5.7. Dane kosztowe uwzględnione w analizie ..... 47
5.8. Zestawienie danych wejściowych dla poszczególnych scenariuszy analizy ..... 50
6. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z uwzględnieniem RSS ..... 51
6.1. Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy ..... 51
6.2. Wyniki dla poszczególnych scenariuszy uwzględnionych w jednokierunkowej analizie wrażliwości ..... 58
7. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika bez uwzględnienia RSS ..... 67
7.1. Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy ..... 67
7.2. Wyniki dla poszczególnych scenariuszy uwzględnionych w jednokierunkowej analizie wrażliwości ..... 74
8. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych ..... 83
9. Aspekty etyczne i społeczne ..... 86
10. Wnioski końcowe ..... 88
11. Bibliografia ..... 90
12. Spis tabel ..... 92
13. Spis rysunków ..... 96
14. Eksperci biorący udział w badaniu ankietowym ..... 97

# Wykaz skrótów i akronimów

| | |
|---|---|
| AE | Analiza ekonomiczna *(Economic Analysis)* |
| AK | Analiza Kliniczna *(Clinical Analysis)* |
| ALT | Aminotransferaza alaninowa *(Alanine Transaminase)* |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych *(Agency for Health Technology Assessment in Poland)* |
| AP | Fosfataza zasadowa *(Alkaline Phosphatase)* |
| APD | Analiza Problemu Decyzyjnego *(Decision Problem Analysis)* |
| AST | Aminotransferaza asparaginianowa *(Aspartate Transaminase)* |
| bd | Brak danych *(No data available)* |
| BSA | Powierzchnia ciała *(Body Surface Area)* |
| CHOP | Cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon *(Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Vincristine, Prednisone)* |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego *(Summary of Product Characteristics)* |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| DLBCL | Chłoniak rozlany z dużych komórek B *(Diffuse Large B-Cell Lymphoma)* |
| DLBCL NOS | Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony *(Diffuse Large B-Cell Lymphoma, not otherwise specified)* |
| EKG | Elektrokardiografia *(Electrocardiography)* |
| EORTC | *European Organization for Research and Treatment of Cancer* |
| ESMO | *European Society for Medical Oncology* |
| EUS | Endosonografia *(Endoscopic ultrasound)* |
| FL | Chłoniak grudkowy *(Follicular Lymphoma)* |
| GGTP | Gammaglutamylotranspeptydaza *(Gammaglutamyl transpeptidase)* |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny *(Central Statistical Office)* |
| HL | Chłoniak ziarniczy *(Hodgkin Lymphoma)* |
| HTA | Ocena technologii medycznych *(Health Technology Assessment)* |
| i.v. | dożylnie *(intravenous)* |
| ICD-10 | Międynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych *(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)* |

| | |
|---|---|
| INHL | Indolentny chłoniak nieziarniczy *(Indolent Non-Hodgkin Lymphoma)* |
| IOOM | Instytut Organizacji Ochrony Zdrowia |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| MAX | Wartość maksymalna / scenariusz maksymalny |
| MIN | Wartość minimalna / scenariusz minimalny |
| MRI | Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego *(Magnetic Resonance Imaging)* |
| MZ | Minister Zdrowia *(Ministry of Health)* |
| ND | Nie dotyczy *(Not applicable)* |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia *(National Health Fund)* |
| NHL | Chłoniak nieziarniczy *(Non-Hodgkin Lymphoma)* |
| PICO | Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne *(Population, Intervention, Comparator, Outcome)* |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| RCT | Randomizowane badanie kliniczne *(Randomized Controlled Trial)* |
| RSS | Instrument dzielenia ryzyka *(Risk Sharing Scheme)* |
| RTG | Radiografia *(Radiography)* |
| RTX lub R- | Rytuksymab *(Rituximab)* |
| s.c. | podskórnie *(subcutaneous)* |
| TK | Tomografia komputerowa *(Computed Tomography)* |
| UE | Unia Europejska *(The European Union)* |
| USG | Badanie ultrasonograficzne *(Ultrasonography)* |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia *(World Health Organization)* |

# Streszczenie


### Cel analizy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera® w podaniu podskórnym (MabThera s.c.) w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (chłoniak grudkowy oraz chłoniak rozlany z dużych komórek B), zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego MabThera s.c.

### Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym obejmującym okres od początku stycznia 2015 roku do końca grudnia 2016 roku. Populację stanowili pacjenci z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym oraz chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, kwalifikujący się do terapii rytuksymabem. Liczebność populacji oszacowana została w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczące liczby nowych przypadków nieziarniczego chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 1999-2011, dane NFZ dotyczące realizacji programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych" w latach 2009-2010 oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych w Polsce i wyniki badania PRIMA. Oszacowania eksperckie posłużyły także do określenia aktualnej struktury populacji w scenariuszu istniejącym oraz scenariuszu nowym. Cenę produktu MabThera® s.c. uzyskano od podmiotu odpowiedzialnego, natomiast cenę produktu MabThera® i.v. oparto na aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 roku.

W analizie przyjęto dwa możliwe scenariusze: aktualny (istniejący) oraz nowy (analizowany). Scenariusz aktualny zakłada brak finansowania ze środków publicznych rytuksymabu s.c. w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, w scenariuszu nowym przyjęto natomiast, że rytuksymab s.c. w tym wskazaniu jest finansowany z budżetu płatnika publicznego. Dla każdego ze scenariuszy analizowano wyniki, uwzględniając różną wielkość populacji leczonej rytuksymabem, a także założenia dotyczące wielkości powierzchni ciała chorych z chłoniakiem nieziarniczym, odsetka pacjentów, którzy mogą być leczeni rytuksymabem s.c. w warunkach ambulatoryjnych oraz udziału w rynku rytuksymabu s.c. po wprowadzeniu leku do Wykazu leków refundowanych (9 możliwych scenariuszy w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości).

Zgodnie z wymogami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTM przedstawiono wyniki analizy w 3 wariantach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym. Ze względu na to, iż, tak jak wykazano w Analizie ekonomicznej, rytuksymab s.c. jest opcją opłacalną kosztowo względem rytuksymabu i.v. bez względu na przyjęte wartości parametrów wejściowych, wydatki płatnika publicznego w żadnym ze scenariuszy nowych nie będą wyższe od wydatków płatnika publicznego w scenariuszach aktualnych, zatem wariant minimalny zakłada najniższą różnicę w wydatkach płatnika publicznego pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym (najmniejsze szacowane oszczędności), natomiast wariant maksymalny zakłada najwyższą różnicę w wydatkach płatnika publicznego pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym (najwyższe szacowane oszczędności).

W ramach analizy zidentyfikowano następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszt leków (w tym koszt rytuksymabu) stosowanych w poszczególnych etapach leczenia, koszt podania

leków, koszt monitorowania stanu zdrowia chorego oraz koszt leczenia działań niepożądanych. W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne zaliczone do kategorii kosztów różniących (koszt rytuksymabu s.c., koszt rytuksymabu i.v. oraz koszty podania leków). Koszty wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w Analizie ekonomicznej.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wariantach - przy uwzględnieniu proponowanego przez podmiot odpowiedzialny instrumentu dzielenia ryzyka, jak również bez jego uwzględnienia.

**Wyniki analizy**

***Prognozowana wielkość populacji leczonej rytuksymabem s.c.***

Prognozowana wielkość populacji chorych, którzy w danym roku będą leczeni rytuksymabem s.c. w terapii chłoniaka nieziarniczego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji MabThera® s.c. w tym wskazaniu wynosić będzie w wariancie najbardziej prawdopodobnym 1 839 pacjentów w 2015 r. oraz 1 917 pacjentów w 2016 roku. Dla wariantu minimalnego populacja ta będzie wynosić odpowiednio 1 496 oraz 1 535 pacjentów, natomiast dla wariantu maksymalnego odpowiednio 2 151 oraz 2 260 pacjentów.

***Wyniki analizy wpływu na budżet***

W wariancie analizy uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka realizacja scenariusza „nowego" w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje zmniejszenie wydatków (biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o [redacted] w 2015 roku oraz o [redacted] w 2016 roku. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ceny leku Mabthera® s.c. w analizowanym wskazaniu wyniosą natomiast w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) około [redacted] w 2015 roku i około [redacted] w 2016 roku.

***Wnioski końcowe***

Pozytywna decyzja dotycząca rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych rytuksymabu s.c. w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki rozlane z dużych komórek B prowadzi do znacznych oszczędności nakładów finansowych na leczenie tych pacjentów w stosunku do nierozpoczęcia finansowania tego leku w ocenianym wskazaniu.

Należy podkreślić fakt, że produkt MabThera® s.c. w analizowanym wskazaniu może być stosowany przez wąską grupę chorych (najprawdopodobniej około 2,5 tys. chorych rocznie). Rozpoczęcie finansowania ze środków publicznych produktu MabThera® s.c. w ocenianym wskazaniu wiązałoby się ze znacznymi udogodnieniami dla pacjentów, jak również dla personelu medycznego. Zastąpienie terapii rytuksymabem w podaniu dożylnym przez rytuksymab w podaniu podskórnym prowadzi do uzyskania znacznych oszczędności materialnych i czasowych w jednostkach opieki zdrowotnej oraz aptekach szpitalnych, co powinno wpłynąć na poprawę organizacji pracy oraz polepszenie ogólnej opieki nad pacjentem. Pacjenci mogą uniknąć hospitalizacji na oddziałach onkologicznych i otrzymywać terapię w trybie ambulatoryjnym. Skrócenie czasu terapii powinno wpłynąć również na wzrost efektywności/wydajności świadczeniodawców (wzrost liczby udzielanych świadczeń/leczonych pacjentów w określonym czasie), co może wpłynąć na zmniejszenie kolejek do uzyskania świadczeń zdrowotnych.

# 1. Cel i zakres analizy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera® w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (chłoniak grudkowy oraz chłoniak rozlany z dużych komórek B), zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego MabThera s.c. (utworzenie nowego programu lekowego „Rytuksymab s.c. w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze" ).

W ramach analizy porównano prognozowane wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w ocenianym wskazaniu z uwzględnieniem terapii rytuksymabem s.c. (MabThera® s.c.) w analizowanych scenariuszach różniących się poziomem wielkości populacji leczonej rytuksymabem, a także założeniami dotyczącymi wielkości powierzchni ciała chorych z chłoniakiem nieziarniczym, odsetka pacjentów, którzy mogą być leczeni rytuksymabem s.c. w warunkach ambulatoryjnych oraz udziału w rynku rytuksymabu s.c. (scenariusz nowy) z wydatkami w przypadku braku finansowania ze środków publicznych produktu MabThera® s.c. w tym wskazaniu w Polsce – scenariusz aktualny.

Niniejszy dokument składa się z analizy wpływu na budżet płatnika (rozdziały 4-7) oraz analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (rozdział 8), a także zestawienia aspektów etycznych i społecznych związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu MabThera® s.c. ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu (rozdział 9).

Analiza została opracowana w związku z ubieganiem się przez Podmiot odpowiedzialny, firmę Roche Polska Sp. z o.o., o finansowanie produktu leczniczego MabThera® s.c. ze środków publicznych w wyżej wymienionym wskazaniu.

# 2. Wstęp

## 2.1. Problem zdrowotny

Szczegółowe informacje odnośnie do kontekstu klinicznego oraz populacji przedstawiono w Analizie Klinicznej (AK) [10] i Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) [11], będących elementami raportu HTA dla produktu leczniczego MabThera® w podaniu podskórnym.

Chłoniaki to grupa nowotworów wywodząca się z układu limfatycznego. W podstawowym podziale chłoniaków wyróżniamy dwie główne grupy: chłoniaki niehodgkinowskie (NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*) oraz chłoniaki hodgkinowskie (HL, *Hodgkin Lymphoma*). Chłoniaki nieziarnicze (niehodgkinowskie) klasyfikowane są jako nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych (według klasyfikacji ICD-10 kody C82-85). Charakteryzują się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Z powodu morfologicznej i funkcjonalnej heterogenności komórek limfoidalnych, a także ich obecności w wielu narządach, NHL są zróżnicowane pod względem histopatologicznym i klinicznym. [10]

Istnieje kilka podziałów nowotworów układu krwiotwórczego i limfoidalnego. Zgodnie z klasyfikacją chłoniaków opracowaną przez WHO w 2008 r. i zgodnie z Zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych z 2013 roku Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), w grupie tej możemy wyodrębnić nowotwory z dojrzałych komórek B (chłoniaki B-komórkowe; *mature B-cell neoplasms*), do których należy zarówno chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*), jak również chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). [10]

Chłoniak grudkowy (FL) jest klasyfikowany według ICD-10 jako C82 – chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy) i jest jednym z częstszych podtypów chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu / indolentnych (INHL, *Indolent Non-Hodgkin Lymphoma*). Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B jest jedną z najbardziej heterogenicznych grup nowotworów pod względem klinicznym, morfologicznym i genetycznym. Znajduje to odzwierciedlenie w problemach z klasyfikowaniem tego podtypu chłoniaka nieziarniczego. Chłoniaki nieziarnicze rozlane mają przyporządkowany kod ICD-10:C83, jest jednak możliwe, że pewna liczba chorych z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym z dużych komórek B jest klasyfikowana do kodu ICD-10:C85 – Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego. Zgodnie z klasyfikacją WHO z 2008 r., wyodrębnia się dwie główne odmiany chłoniaka

nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (obie zawierają szereg podgrup morfologicznych, molekularnych, immunohistochemicznych i in.): chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony (DLBCL NOS – *diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*) oraz chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B, podtypy (*diffuse large B-cell lymphoma, subtypes*). [10]

**Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania: C82, C83 i C85 [10]**

| Kod ICD-10 | Opis |
|---|---|
| **C82** | **Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy)** |
| C82.0 | Z małych wpuklonych (szczelinowatych = *cleaved*) komórek, guzkowy |
| C82.1 | Mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = *cleaved*) i wielkich komórek, guzkowy |
| C82.3 | Wielkomórkowy, guzkowy |
| C82.7 | Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego |
| C82.9 | Chłoniak nieziarniczy, nie określony |
| **C83** | **Chłoniaki nieziarnicze rozlane** |
| C83.0 | Z małych komórek (rozlany) |
| C83.1 | Z małych wpuklonych (szczelinowatych = *cleaved*) komórek (rozlany) |
| C83.2 | Mieszany z dużych i małych komórek (rozlany) |
| C83.4 | Immunoblastyczny (rozlany) |
| C83.5 | Limfoblastyczny (rozlany) |
| C83.6 | Niezróżnicowany (rozlany) |
| C83.7 | Guz (chłoniak) Burkitta |
| C83.8 | Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych |
| C93.9 | Rozlany chłoniak nieziarniczy, nie określony |
| **C85** | **Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego** |
| C85.0 | Mięsak limfatyczny |
| C85.1 | Chłoniak z komórek B, nie określony |
| C85.7 | Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego |
| C85.9 | Chłoniak nieziarniczy, nie określony |

## 2.2. Interwencja

Poniżej (Tabela 2) przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące ocenianej interwencji (MabThera® s.c.) opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [2].

**Tabela 2. Zestawienie dotyczące charakterystyki produktu leczniczego MabThera® s.c.**

| Cecha | MabThera® (rytuksymab) s.c. |
|---|---|
| Nazwa produktu leczniczego | MabThera 1400 mg roztwór do wstrzykiwań podskórnych |
| Skład jakościowy i ilościowy | Każdy ml zawiera 120 mg rytuksymabu.<br>Każda fiolka zawiera 1400 mg/11,7 ml rytuksymabu.<br>Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne.<br>Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów. |
| Postać farmaceutyczna | Roztwór do wstrzykiwań.<br>Przejrzysty lub opalizujący, bezbarwny lub żółtawy płyn. |
| Wskazania do stosowania | Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych stosuje się u dorosłych w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (NHL).<br><br>Produkt MabThera jest wskazany:<br>• w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią;<br>• w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne;<br>• w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon). |
| Dawkowanie i sposób podawania | Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.<br>Przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).<br>W przypadku chorych na chłoniaki nieziarnicze, którzy nie otrzymują produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.<br>**Dawkowanie**<br>Zalecana stała dawka produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych stosowana u pacjentów dorosłych wynosi 1400 mg niezależnie od powierzchni ciała pacjenta.<br>Przed rozpoczęciem podawania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych wszyscy pacjenci muszą najpierw dożylnie otrzymać pełną dawkę produktu MabThera w postaci roztworu do wlewów dożylnych.<br>Pacjenci, którzy nie mogli otrzymać jednej pełnej dawki produktu MabThera we wlewie dożylnym, przed zmianą postaci leku powinni w kolejnych cyklach leczenia otrzymywać produkt MabThera w postaci wlewu dożylnego aż do czasu podania pełnej dawki dożylnej.<br>Zmiana postaci leku na podawaną podskórnie jest możliwa dopiero w drugim lub kolejnym cyklu leczenia.<br>Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zaleconej pacjentowi postaci (dożylnej lub podskórnej).<br>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie w formie iniekcji podskórnej.<br>***Nieziarnicze chłoniaki grudkowe***<br>Terapia skojarzona<br>Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: |

| Cecha | MabThera® (rytuksymab) s.c. |
|---|---|
| | w pierwszym cyklu produkt MabThera w postaci roztworu do wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, a następnie MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cykl przez nie więcej niż 8 kolejnych cykli.<br>Produkt MabThera powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem chemioterapii, w stosownych przypadkach.<br>Leczenie podtrzymujące<br>• Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe<br>Zalecana dawka produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 1400 mg raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.<br>• Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie<br>Zalecana dawka produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi: 1400 mg raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.<br>***Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B***<br>Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka: w pierwszym cyklu produkt MabThera w postaci wlewu dożylnego: 375 mg/m² powierzchni ciała, a następnie produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg na cykl przez osiem kolejnych 8 cykli.<br>Produkt MabThera jest podawany w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP.<br>Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B.<br>**Modyfikacje dawki podczas leczenia**<br>Nie zaleca się redukcji dawki produktu MabThera. W przypadku gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy stosować standardowe redukcje dawki dla chemioterapeutycznych produktów leczniczych.<br>**Sposób podawania**<br>***Iniekcje podskórne:***<br>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany wyłącznie w iniekcji podskórnej w czasie około 5 minut. Igłę do iniekcji podskórnych należy umieścić na strzykawce bezpośrednio przed podaniem leku, co pozwoli zapobiec jej zatkaniu.<br>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany podskórnie w brzuch. Nigdy nie należy podawać go w miejscach, w których występuje zaczerwienienie, tkliwość lub stwardnienie skóry oraz sińce, znamiona lub blizny.<br>Brak danych dotyczących podawania zastrzyku w inne miejsca ciała, dlatego należy podawać je wyłącznie w brzuch.<br>Podczas leczenia produktem MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych inne produkty lecznicze podawane podskórnie najlepiej podawać w różne miejsca.<br>Jeśli podawanie iniekcji zostanie przerwane, można je wznowić w tym samym lub innym miejscu, w stosownych przypadkach.<br>***Podawanie wlewu dożylnego:***<br>Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania wlewu znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) MabThera 100 mg i 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do wlewów. |
| Specjalne grupy pacjentów | *Dzieci i młodzież*<br>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu MabThera u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. |

| Cecha | MabThera® (rytuksymab) s.c. |
|---|---|
| | *Pacjenci w podeszłym wieku*<br>Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku >65 lat). |
| Przeciwwskazania | • Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, hialuronidazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;<br>• Czynne, ciężkie zakażenia;<br>• Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności. |
| Właściwości farmakodynamiczne | **Grupa farmakoterapeutyczna:**<br>leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne<br>**kod ATC:** L01XC02 |
| Mechanizm działania | Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji.<br>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B.<br>Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złuszczany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.<br>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy. |
| Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Roche Registration Limited |
| Data wydania i numer pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (UE) zgodnie z ChPL | Tekst ChPL MabThera® został częściowo zmieniony – dodanie ChPL dla rytuksymabu – MabThera® 1400 mg w podaniu podskórnym (dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej) w dniu 21 III 2014 roku.<br>Numer pozwolenia: EU/1/98/067/003 |
| Dostępność i stan finansowania w Polsce | Obecnie produkt MabThera® w podaniu podskórnym nie jest refundowany w Polsce ze środków publicznych. |

# 3. Oszacowanie rocznej liczebności populacji

## 3.1. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których rytuksymab s.c. może być zastosowany

Zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego MabThera® rytuksymab s.c. może być stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu nieziarniczego chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B. [2] W rozdziale 3.1.1 przedstawiono liczbę zachorowań na chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 1999-2011, natomiast w rozdziale 3.1.2 prognozę liczby nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka grudkowego oraz nieziarniczego chłoniaka rozlanego w Polsce na lata 2012-2016.

Rozpowszechnienie (chorobowość) analizowanego stanu klinicznego wynosi 6 524 osób. [10] Liczba ta stanowi roczną liczebność populacji obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.

### 3.1.1. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów

Na podstawie danych Centrum Onkologii (KRN, Krajowy Rejestr Nowotworów) w 2011 roku w Polsce na nieziarniczego chłoniaka grudkowego zachorowało 310 osób, w tym 196 kobiet i 114 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zachorowań wynosił odpowiednio 0,6 i 0,4 / 100 000). W tym samym roku z powodu nieziarniczego chłoniaka grudkowego zmarły w Polsce 132 osoby, w tym 73 kobiety i 59 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zgonów wynosił odpowiednio 0,2 i 0,2 / 100 000). [13]

**Tabela 3. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nieziarniczego chłoniaka grudkowego (kod C82 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [13]**

| Rok | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Liczba zachorowań | | | | | | | | | | | | | |
| kobiety | 76 | 82 | 86 | 109 | 121 | 90 | 123 | 132 | 123 | 128 | 170 | 181 | 196 |
| mężczyźni | 70 | 113 | 105 | 135 | 117 | 90 | 96 | 125 | 114 | 119 | 126 | 162 | 114 |
| RAZEM | 146 | 195 | 191 | 244 | 238 | 180 | 219 | 257 | 237 | 247 | 296 | 343 | 310 |
| Współczynnik standaryzowany dla zachorowań ( / 100 000) | | | | | | | | | | | | | |

| Rok | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| kobiety | 0,2 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,4 | 0,3 | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,5 | 0,5 | 0,6 |
| mężczyźni | 0,3 | 0,5 | 0,5 | 0,6 | 0,5 | 0,4 | 0,4 | 0,5 | 0,4 | 0,5 | 0,5 | 0,6 | 0,4 |
| Współczynnik surowy dla zachorowań ( / 100 000) | | | | | | | | | | | | | |
| kobiety | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,6 | 0,6 | 0,5 | 0,6 | 0,7 | 0,6 | 0,6 | 0,9 | 0,9 | 1,0 |
| mężczyźni | 0,4 | 0,6 | 0,6 | 0,7 | 0,6 | 0,5 | 0,5 | 0,7 | 0,6 | 0,6 | 0,7 | 0,9 | 0,6 |
| Liczba zgonów | | | | | | | | | | | | | |
| kobiety | 55 | 56 | 55 | 41 | 42 | 53 | 72 | 56 | 63 | 77 | 67 | 70 | 73 |
| mężczyźni | 88 | 64 | 87 | 72 | 65 | 57 | 74 | 66 | 74 | 93 | 76 | 71 | 59 |
| RAZEM | **143** | **120** | **142** | **113** | **107** | **110** | **146** | **122** | **137** | **170** | **143** | **141** | **132** |
| Współczynnik standaryzowany dla zgonów ( / 100 000) | | | | | | | | | | | | | |
| kobiety | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,2 | 0,1 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| mężczyźni | 0,4 | 0,3 | 0,4 | 0,3 | 0,3 | 0,2 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,4 | 0,3 | 0,3 | 0,2 |
| Współczynnik surowy dla zgonów ( / 100 000) | | | | | | | | | | | | | |
| kobiety | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,2 | 0,2 | 0,3 | 0,4 | 0,3 | 0,3 | 0,4 | 0,3 | 0,4 | 0,4 |
| mężczyźni | 0,5 | 0,3 | 0,5 | 0,4 | 0,4 | 0,3 | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,5 | 0,4 | 0,4 | 0,3 |

W odniesieniu do nieziarniczego chłoniaka rozlanego na podstawie danych Centrum Onkologii (KRN, Krajowy Rejestr Nowotworów) w 2011 roku w Polsce rozpoznano ten nowotwór u 1 483 osób, w tym 712 kobiet i 771 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zachorowań wynosił odpowiednio 2,0 i 2,9 / 100 000). W tym samym roku z powodu nieziarniczego chłoniaka rozlanego zmarły w Polsce 542 osoby, w tym 273 kobiety i 269 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zgonów wynosił odpowiednio 0,7 i 1,0 / 100 000). (Tabela 4) [13]

**Tabela 4. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nieziarniczego chłoniaka rozlanego (kod C83 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [13]**

| Rok | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Liczba zachorowań | | | | | | | | | | | | | |
| kobiety | 211 | 219 | 252 | 260 | 336 | 463 | 494 | 559 | 637 | 668 | 704 | 752 | 712 |
| mężczyźni | 250 | 283 | 292 | 355 | 424 | 518 | 603 | 648 | 730 | 727 | 728 | 825 | 771 |
| RAZEM | **461** | **502** | **544** | **615** | **760** | **981** | **1097** | **1207** | **1367** | **1395** | **1432** | **1577** | **1483** |
| Współczynnik standaryzowany dla zachorowań ( / 100 000) | | | | | | | | | | | | | |
| kobiety | 0,7 | 0,7 | 0,8 | 0,9 | 1,1 | 1,5 | 1,6 | 1,7 | 1,9 | 2,1 | 2,1 | 2,1 | 2,0 |
| mężczyźni | 1,1 | 1,3 | 1,3 | 1,6 | 1,8 | 2,2 | 2,5 | 2,6 | 2,9 | 2,9 | 2,9 | 3,1 | 2,9 |
| Współczynnik surowy dla zachorowań ( / 100 000) | | | | | | | | | | | | | |

| Rok | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| kobiety | 1,1 | 1,1 | 1,3 | 1,3 | 1,7 | 2,4 | 2,5 | 2,8 | 3,2 | 3,4 | 3,6 | 3,8 | 3,6 |
| mężczyźni | 1,3 | 1,5 | 1,6 | 1,9 | 2,3 | 2,8 | 3,3 | 3,5 | 4,0 | 4,0 | 4,0 | 4,4 | 4,1 |
| Liczba zgonów | | | | | | | | | | | | | |
| kobiety | 152 | 130 | 181 | 143 | 146 | 132 | 146 | 136 | 155 | 223 | 218 | 247 | 273 |
| mężczyźni | 180 | 199 | 194 | 193 | 191 | 183 | 173 | 179 | 233 | 211 | 241 | 258 | 269 |
| **RAZEM** | **332** | **329** | **375** | **336** | **337** | **315** | **319** | **315** | **388** | **434** | **459** | **505** | **542** |
| Współczynnik standaryzowany dla zgonów ( / 100 000) | | | | | | | | | | | | | |
| kobiety | 0,5 | 0,4 | 0,6 | 0,4 | 0,5 | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,7 |
| mężczyźni | 0,8 | 0,9 | 0,8 | 0,8 | 0,8 | 0,8 | 0,7 | 0,7 | 0,9 | 0,8 | 0,9 | 0,9 | 1,0 |
| Współczynnik surowy dla zgonów ( / 100 000) | | | | | | | | | | | | | |
| kobiety | 0,8 | 0,7 | 0,9 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,8 | 1,1 | 1,1 | 1,2 | 1,4 |
| mężczyźni | 1,0 | 1,1 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 0,9 | 1,0 | 1,3 | 1,1 | 1,3 | 1,4 | 1,4 |

W odniesieniu do kodu C85 (Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego), do którego może być kwalifikowana pewna część pacjentów cierpiących na nieziarnicze chłoniaki rozlane, według danych KRN w roku 2011 w Polsce rozpoznanie to postawiono u 670 osób, w tym 344 kobiet i 326 mężczyzn. W tym samym roku z tego powodu (rozpoznanie C85) zmarły w Polsce 742 osoby, w tym 374 kobiety i 368 mężczyzn. (Tabela 5) [13]

**Tabela 5. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nieziarniczego chłoniaka - postać inna i nieokreślona (kod C85 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [13]**

| Rok | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Liczba zachorowań | | | | | | | | | | | | | |
| kobiety | 481 | 479 | 540 | 506 | 483 | 469 | 415 | 423 | 353 | 361 | 321 | 301 | 344 |
| mężczyźni | 594 | 535 | 579 | 571 | 562 | 514 | 442 | 394 | 377 | 327 | 353 | 290 | 326 |
| **RAZEM** | **1075** | **1014** | **1119** | **1077** | **1045** | **983** | **857** | **817** | **730** | **688** | **674** | **591** | **670** |
| Liczba zgonów | | | | | | | | | | | | | |
| kobiety | 309 | 312 | 361 | 448 | 421 | 444 | 427 | 428 | 399 | 372 | 375 | 311 | 374 |
| mężczyźni | 412 | 431 | 471 | 465 | 507 | 501 | 508 | 490 | 509 | 432 | 417 | 360 | 368 |
| **RAZEM** | **721** | **743** | **832** | **913** | **928** | **945** | **935** | **918** | **908** | **804** | **792** | **671** | **742** |

### 3.1.2. Prognoza liczby nowych zachorowań na niezlarniczego chłoniaka grudkowego oraz nieziarniczego chłoniaka rozlanego w Polsce na lata 2012-2016 na podstawie KRN

Poniżej na wykresach oraz w tabelach przedstawiono liczbę nowych zachorowań na niezlarniczego chłoniaka grudkowego oraz nieziarniczego chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 1999-2011 na podstawie danych Centrum Onkologii (KRN) wraz z prognozą na lata 2012-2016.

Zachorowalność na niezlarniczego chłoniaka grudkowego w kolejnych latach oszacowano na podstawie przebiegu:

- funkcji liniowej (gdzie x oznacza numer kolejnego roku, a $R^2$ współczynnik dopasowania): y=12,242x + 153; $R^2$ = 0,7515,
- funkcji wykładniczej (gdzie x oznacza numer kolejnego roku, a $R^2$ współczynnik dopasowania): $y=161,67e^{0,0621x}$; $R^2$=0,743,
- funkcji regresji wielomianowej (gdzie x oznacza numer kolejnego roku, a $R^2$ współczynnik dopasowania): $y=0,4855x^2 + 5,4446x + 169,99$; $R^2$ = 0,7645.

Stopień dopasowania wszystkich trzech krzywych jest zbliżony. Na podstawie przeprowadzonych oszacowań ocenia się, iż najprawdopodobniej w Polsce w 2014 roku na nieziarniczego chłoniaka grudkowego zachoruje 372 osób, natomiast w kolejnych latach (rok 2015 oraz 2016) odpowiednio 392 oraz 413 osób (przebieg funkcji wykładniczej).

**Rysunek 1. Liczba nowych zachorowań na niezlarniczego chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na kolejne lata**

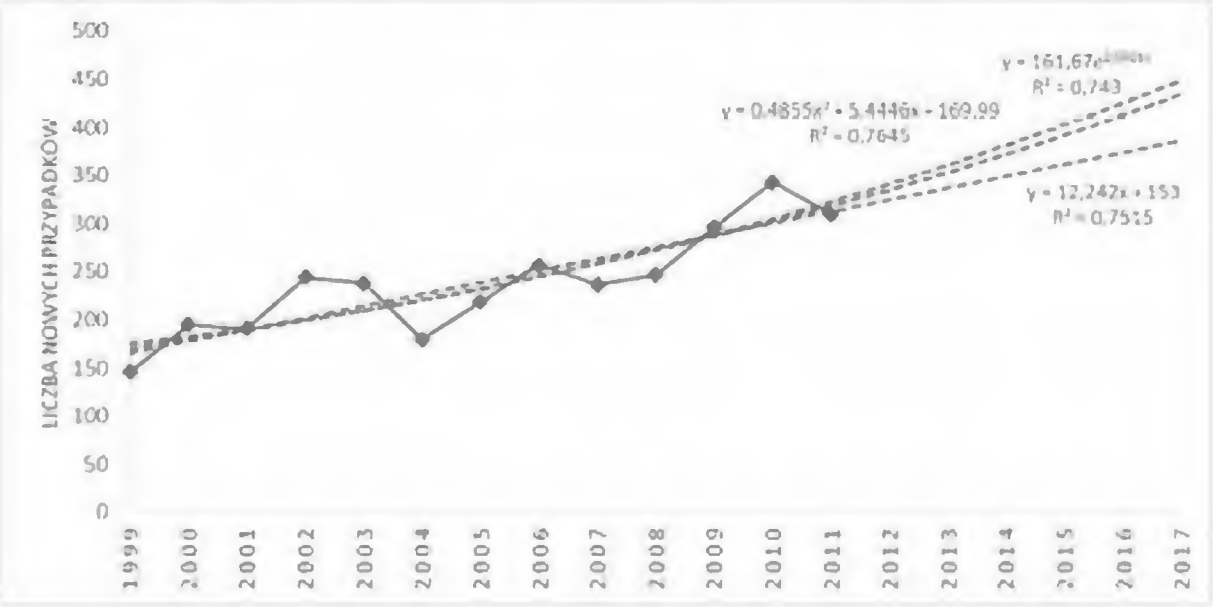


**Tabela 6. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na lata 2012-2016**

| Rok | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Dane KRN | | | | | | | | | | | | | Prognoza | | | | |
| Trend liniowy | 146 | 195 | 191 | 244 | 236 | 180 | 219 | 257 | 237 | 247 | 296 | 343 | 310 | 324 | 337 | 349 | 361 | 373 |
| Trend wykładniczy | 146 | 195 | 191 | 244 | 238 | 180 | 219 | 257 | 237 | 247 | 296 | 343 | 310 | 335 | 353 | 372 | 392 | 413 |
| Trend wielomianowy | 146 | 195 | 191 | 244 | 238 | 180 | 219 | 257 | 237 | 247 | 296 | 343 | 310 | 341 | 361 | 381 | 403 | 425 |

Zachorowalność na nieziarniczego chłoniaka rozlanego w kolejnych latach oszacowano natomiast na podstawie przebiegu:

- funkcji liniowej (gdzie x oznacza numer kolejnego roku, a $R^2$ współczynnik dopasowania): $y=103,51x + 307,81$; $R^2 = 0,9583$,
- funkcji wykładniczej (gdzie x oznacza numer kolejnego roku, a $R^2$ współczynnik dopasowania): $y=431,07e^{0,1123x}$; $R^2=0,9328$,
- funkcji regresji wielomianowej (gdzie x oznacza numer kolejnego roku, a $R^2$ współczynnik dopasowania): $y=0,-2,7637x^2 + 142,2x + 211,08$; $R^2 = 0,9658$.

Stopień dopasowania wszystkich trzech krzywych jest zbliżony, choć w przypadku funkcji wykładniczej – najniższy. Prognozę liczby nowych przypadków chłoniaka rozlanego przeprowadzoną na podstawie przebiegu funkcji wykładniczej ocenia się jako bardzo mało prawdopodobną (prognoza ta wskazuje na ponad dwukrotny wzrost liczby nowych zachorowań w roku 2016 w porównaniu z rokiem 2011, podczas gdy w latach 2007-2011 liczba nowych przypadków chłoniaka rozlanego utrzymuje się na poziomie około 1400-1500 przypadków rocznie), dlatego wyników tej prognozy nie uwzględniono w analizie. Na podstawie przeprowadzonych oszacowań ocenia się, iż najprawdopodobniej w Polsce w 2014 roku na nieziarniczego chłoniaka rozlanego zachoruje 1 872 osób, natomiast w kolejnych latach (rok 2015 oraz 2016) odpowiednio 1 949 oraz 2 023 osób (średnia liczba przypadków na podstawie przebiegu funkcji liniowej oraz funkcji wielomianowej).

Rysunek 2. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na kolejne lata

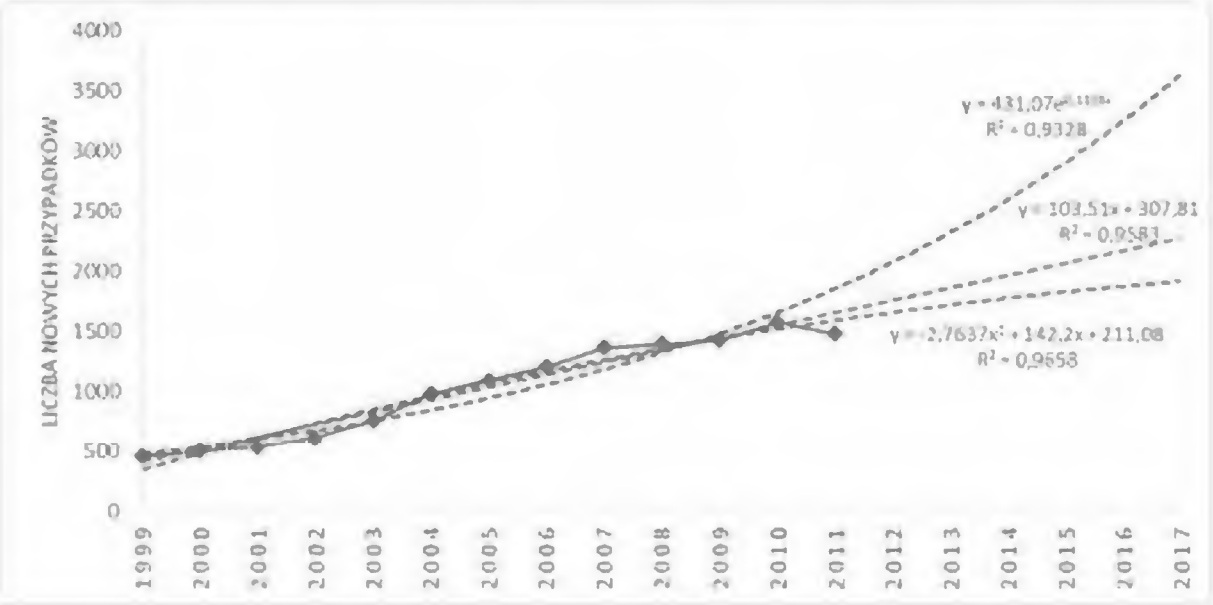



Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na lata 2012-2016

| Rok | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Dane KRN | | | | | | | | | | | | | Prognoza | | | | |
| Trend wielomianowy | 461 | 502 | 544 | 615 | 760 | 981 | 1097 | 1207 | 1367 | 1395 | 1432 | 1577 | 1483 | 1660 | 1722 | 1779 | 1830 | 1875 |
| Trend liniowy | 461 | 502 | 544 | 615 | 760 | 981 | 1097 | 1207 | 1367 | 1395 | 1432 | 1577 | 1483 | 1757 | 1860 | 1964 | 2067 | 2171 |
| Trend wykładniczy | 461 | 502 | 544 | 615 | 760 | 981 | 1097 | 1207 | 1367 | 1395 | 1432 | 1577 | 1483 | 2077 | 2323 | 2599 | 2908 | 3254 |
| Średnia – trend wielomianowy i liniowy | 461 | 502 | 544 | 615 | 760 | 981 | 1097 | 1207 | 1367 | 1395 | 1432 | 1577 | 1483 | 1 709 | 1 791 | 1 872 | 1 949 | 2 023 |

## 3.2. Populacja, w której rytuksymab s.c. jest obecnie stosowany

Produkt leczniczy MabThera s.c. został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 21 marca 2014 roku. Obecnie lek ten nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Na podstawie bazy badań klinicznych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego ocenia się, iż obecnie

w Polsce nie są prowadzone żadne badania kliniczne, w których stosowany byłby rytuksymab w podaniu podskórnym. [8] Na tej podstawie szacuje się, iż populacja, w której rytuksymab s.c. jest obecnie stosowany wynosi 0.

## 3.3. Populacja docelowa wskazana we wniosku

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera® s.c. w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego, populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL dla tego produktu. W związku z tym populacja docelowa obejmuje:

- chorych z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym,
- chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B.

Populacja docelowa wskazana we wniosku jest dlatego równa populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których rytuksymab s.c. może być zastosowany. Oszacowanie tej populacji przedstawiono w rozdziale 3.1.

## 3.4. Populacja, w której rytuksymab s.c. będzie stosowany przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją

Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której rytuksymab s.c. będzie stosowany przy założeniu, że Minister Zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 Ustawy, przedstawiono w rozdziale 6 oraz rozdziale 7.

# 4. Metodyka analizy wpływu na budżet płatnika

## 4.1. Sytuacja kliniczna

Analiza wpływu na budżet płatnika (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] i spełnia minimalne wymagania dotyczące analiz wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) [17] oraz Rozporządzeniem 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 *(Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388)*. [15].

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [11] jasno sprecyzowano badaną interwencję – produkt leczniczy MabThera® w podaniu podskórnym, stosowaną w określonej sytuacji klinicznej. Poniżej przedstawiono zagadnienie kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki):

Populacja: dorośli pacjenci chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub chłoniaki rozlane z dużych komórek B

Interwencja: rytuksymab s.c. – leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera® s.c., zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL dla produktu MabThera s.c. Lek podawany w dawce 1 400 mg.

Komparator: rytuksymab i.v. – leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera® i.v., zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL dla produktu MabThera i.v. Lek podawany w dawce 375 mg/m$^2$ powierzchni ciała.

Wyniki: inkrementalne wydatki ponoszone przez płatnika w przypadku decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu MabThera® s.c. w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B.

## 4.2. Horyzont czasowy analizy

W analizie wpływu na budżet płatnika przyjęto 2-letni horyzont czasowy (przyjęto horyzont czasowy obejmujący okres od początku stycznia 2015 roku do końca grudnia 2016 roku). Długość przyjętego horyzontu czasowego odpowiada długości obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii medycznej w analizowanym wskazaniu przy założeniu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych leku w tym wskazaniu od stycznia 2015 roku. Ponadto, z uwagi na fakt, iż technologia wnioskowana zawiera tą samą substancję czynną, którą zawiera technologia opcjonalna oraz to, że stosowanie technologii wnioskowanej jest wygodniejsze i preferowane zarówno przez pacjentów, jak również lekarzy (rozdział 5.1.2), już w pierwszym roku po podjęciu decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych zostanie osiągnięta równowaga na rynku (horyzont czasowy analizy wpływu na budżet obejmujący przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku w tym przypadku nie ma zastosowania).

## 4.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z wnioskiem podmiotu odpowiedzialnego Roche Polska Sp. z o.o. o objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera® s.c. finansowanie ocenianej interwencji ze środków publicznych nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za produkt leczniczy MabThera® s.c. (utworzenie nowego programu lekowego, w ramach którego produkt MabThera® s.c. jest wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie).

Jak wskazano w Analizie ekonomicznej, w ocenianym wskazaniu koszty różniące oceniane interwencje (rytuksymab s.c. oraz rytuksymab i.v.) ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego, dlatego wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego są takie jak wyniki tej analizy z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

## 4.4. Dyskontowanie

Analiza wpływu na budżet płatnika przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, dlatego nie zastosowano dyskontowania kosztów. [1]

## 4.5. Scenariusze i warianty analizy

W ramach analizy wpływu na budżet porównano nakłady finansowe ponoszone przez płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu MabThera® s.c. ze środków

publicznych w ocenianym wskazaniu z aktualną sytuacją, gdy produkt MabThera® s.c. nie jest finansowany ze środków publicznych w tym wskazaniu.

W analizie wzięto pod uwagę dwa scenariusze: scenariusz aktualny oraz scenariusz nowy. Scenariusz aktualny jest odzwierciedleniem obecnej sytuacji, w której chorzy na chłoniaki grudkowe lub chłoniaki rozlane z dużych komórek B są leczeni rytuksymabem i.v. w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych". W scenariuszu nowym rozważono natomiast sytuację, w której rytuksymab s.c. będzie również finansowany ze środków publicznych w terapii pacjentów z chłoniakiem grudkowym lub chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (utworzenie nowego programu lekowego dla rytuksymabu s.c.).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono 9 scenariuszy różniących się wielkością populacji leczonej rytuksymabem, a także założeniami dotyczącymi wielkości powierzchni ciała chorych z chłoniakiem nieziarniczym, odsetkiem pacjentów, którzy mogą być leczeni rytuksymabem s.c. w warunkach ambulatoryjnych oraz udziałem w rynku rytuksymabu s.c. (jednokierunkowa analiza wrażliwości).

**Tabela 8. Scenariusze analizy wpływu na budżet płatnika**

| Scenariusz | Wielkość populacji leczonej rytuksymabem (rozdział 5.1.1) | Powierzchnia ciała chorych (rozdział 5.1.3) | % pacjentów, którzy mogą być leczeni RTX s.c. w warunkach ambulatoryjnych (rozdział 5.1.4) | Udział w rynku RTX s.c. (rozdział 5.1.2) |
|---|---|---|---|---|
| Scenariusz 1 | średnia | średnia | średni | średni |
| Scenariusz 2 | minimalna | średnia | średni | średni |
| Scenariusz 3 | maksymalna | średnia | średnia | średni |
| Scenariusz 4 | średnia | minimalna | średnia | średnia |
| Scenariusz 5 | średnia | maksymalna | średnia | średnia |
| Scenariusz 6 | średnia | średnia | minimalna | średnia |
| Scenariusz 7 | średnia | średnia | maksymalna | średnia |
| Scenariusz 8 | średnia | średnia | średnia | minimalna |
| Scenariusz 9 | średnia | średnia | średnia | maksymalna |

Dodatkowo zgodnie z wymogami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [15] oraz Wytycznymi AOTM [1] przedstawiono 3 warianty:

- wariant najbardziej prawdopodobny (przy założeniu wartości wszystkich parametrów na poziomie średnim),
- wariant minimalny – zakładający najniższą różnicę w wydatkach płatnika publicznego pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym,

- wariant maksymalny – zakładający najwyższą różnicę w wydatkach płatnika publicznego pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym.

Ze względu na to, iż, tak jak wykazano w Analizie ekonomicznej, rytuksymab s.c. jest opcją opłacalną kosztowo względem rytuksymabu i.v. bez względu na przyjęte wartości parametrów wejściowych, wydatki płatnika publicznego w żadnym ze scenariuszy nowych nie będą wyższe od wydatków płatnika publicznego w scenariuszach aktualnych.

## 4.6. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową – chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki rozlane z dużych komórek B, którzy mogą być leczeni rytuksymabem w poszczególnych wskazaniach do stosowania (populacja minimalna, średnia, maksymalna);
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych 2 latach, począwszy od stycznia 2015 roku;
3. Oszacowano udział w rynku obu interwencji (rytuksymab s.c. oraz rytuksymab i.v.) - rozpowszechnienie poszczególnych technologii medycznych przed oraz po podjęciu decyzji o refundacji ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera® s.c. w ocenianym wskazaniu;
4. Na podstawie ceny produktów MabThera® w podaniu podskórnym oraz w podaniu dożylnym wyznaczono średni koszt terapii rytuksymabem s.c. w poszczególnych wskazaniach do stosowania (z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka);
5. Wyznaczono również średni koszt leczenia rytuksymabem i.v. w poszczególnych wskazaniach do stosowania;
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego w dwóch kolejnych latach związane z finansowaniem leczenia chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka rozlanego z dużych komórek B dla scenariusza aktualnego oraz scenariusza nowego w zdefiniowanej populacji;
7. Obliczono wydatki inkrementalne – różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym a wydatkami w scenariuszu aktualnym (ujemne wartości wydatków inkrementalnych wskazują na oszczędności finansowe płatnika);
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów analizy oraz parametrów cechujących się największą niepewnością oszacowania.

## 4.7. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – dokumentu w formacie MS Word 2010 oraz arkusza kalkulacyjnego Excel, umożliwiającego obliczenia prognozowanych wydatków płatnika na leczenie populacji docelowej. Obliczenia przeprowadzono w arkuszu programu Microsoft Excel 2010.

# 5. Dane wejściowe i założenia analizy wpływu na budżet płatnika

## 5.1. Parametry uwzględnione w analizie

Do parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie należą:

- wielkość populacji,
- rozpowszechnienie poszczególnych technologii medycznych (udział w rynku),
- powierzchnia ciała pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym,
- odsetek pacjentów, którzy będą stosować rytuksymab w trybie ambulatoryjnym,
- średnia roczna liczba podań leków w poszczególnych subpopulacjach,
- koszty związane z leczeniem rytuksymabem s.c. chorych na chłoniaka grudkowego i chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (koszt leku oraz koszt podania leku),
- koszty związane z leczeniem rytuksymabem i.v. chorych na chłoniaka grudkowego i chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (koszt leku oraz koszt podania leku).

Uwzględnione w analizie koszty to bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika w związku z leczeniem nieziarniczego chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie koszty różniące porównywane technologie medyczne, które zostały zidentyfikowane w Analizie ekonomicznej.

### 5.1.1. Wielkość populacji i warianty populacyjne analizy

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera® s.c. w leczeniu chorych na chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL dla tego produktu. W związku z tym obejmuje:

- chorych z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym (zarówno wcześniej nieleczonych, jak również w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, kwalifikujących się do terapii indukcyjnej lub leczenia podtrzymującego),
- chorych na chłoniaki niezlarnicze rozlane z dużych komórek B.

Liczbę pacjentów, którzy mogą być leczeni rytuksymabem s.c. w poszczególnych wskazaniach, oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących realizacji programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych" w latach 2009-2010 (poniżej), danych KRN dotyczących nowych przypadków

chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka rozlanego w latach 1999-2011 (rozdział 3.1.1) wraz z prognozą na lata 2012-2016 (rozdział 3.1.2) oraz wyników badania ankietowego (poniżej) i wyników badania PRIMA [16].

Zgodnie z informacjami przekazanymi AOTM przez Narodowy Fundusz Zdrowia (pismo DGL NFZ z dnia 25.10.2011 r. nr NFZ/CF/DGL/2011/073/0284/W/26479/DDK), rocznie w ramach programu „Leczenie chłoniaków złośliwych" leczonych jest około 1 800 pacjentów (2009 r. – 1 824 pacjentów; 2010 r. – 1 848 pacjentów; 2011 r. do sierpnia – 1 342 pacjentów). [10]

Zgodnie z dalszą korespondencją AOTM z NFZ (pismo nr NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK z 10.02.2012 r.) leczenie rytuksymabem większości pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze, ma miejsce w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych", natomiast lek finansowany jest także w pojedynczych przypadkach w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz w ramach chemioterapii niestandardowej. Zgodnie z danymi Departamentu Gospodarki Lekowej Narodowego Funduszu Zdrowia (DGL NFZ), do leczenia chłoniaków złośliwych, zgodnie z kodem C82 i C83, w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych", począwszy od 2009 r. rocznie kwalifikowanych było ok. 1370-1800 pacjentów (dla kodu C83 odpowiednio 1370., 1467. i 1101. pacjentów w latach 2009-2011; dla kodu C82 odpowiednio 373., 369. i 322. pacjentów w latach 2009-2011; łącznie C82 i C83 odpowiednio 1 743., 1 836. i 1 423. pacjentów w latach 2009-2011). [10]

W tabeli poniżej (Tabela 9) zestawiono liczbę pacjentów leczonych rytuksymabem i.v. w ramach programu „Leczenie chłoniaków złośliwych" w latach 2009-2010 na podstawie danych NFZ opisanych powyżej oraz liczbę nowych przypadków chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 2009-2011 na podstawie danych KRN (rozdział 3.1.1). Dane NFZ dotyczące realizacji Programu w 2011 roku są niepełne (obejmują okres do sierpnia 2011 r.), dlatego nie zostały uwzględnione w zestawieniu (w analizie nie uwzględniono również danych NFZ dotyczących realizacji programu „Leczenie chłoniaków złośliwych" w kolejnych latach – Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia, ponieważ nie były spójne z opisanymi powyżej danymi NFZ udostępnionymi AOTM i dodatkowo nie uwzględniały podziału osób na poszczególne wskazania – C82 oraz C83). Na podstawie zebranych informacji ustalono stosunek danych NFZ do danych KRN, co umożliwiło, wykorzystując prognozę liczby przypadków chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 2012-2016 (rozdział 3.1.2), oszacowanie liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych" w latach 2011-2016 przy założeniu braku zmian w obecnym programie lekowym dla rytuksymabu i.v. (Tabela 10).

Tabela 9. Porównanie liczby leczonych w programie lekowym dla RTX i.v. oraz danych KRN w latach 2009-2011

| Liczba pacjentów wg danych: | NFZ | | | KRN | | | NFZ / KRN | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | C82 | C83 | C82+C83 | C82 | C83 | C82+C83 | C82 | C83 |
| 2009 | 373 | 1 370 | 1 743 | 296 | 1 432 | 1 728 | 126,01% | 95,67% |
| 2010 | 369 | 1 467 | 1 836 | 343 | 1 577 | 1 920 | 107,58% | 93,02% |
| 2011 | bd | bd | bd | 310 | 1 483 | 1 793 | x | x |
| Średnia | | | | | | | 116,80% | 94,35% |

Tabela 10. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego dla RTX i.v. w latach 2009-2010 wraz z prognozą na lata 2011-2016

| Rok | | Scenariusz minimalny | | Scenariusz najbardziej prawdopodobny | | Scenariusz maksymalny | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | C82 | C83 | C82 | C83 | C82 | C83 |
| Dane NFZ | 2009 | 373 | 1 370 | 373 | 1 370 | 373 | 1 370 |
| | 2010 | 369 | 1 467 | 369 | 1 467 | 369 | 1 467 |
| Prognoza | 2011 | 362 | 1 399 | 362 | 1 399 | 362 | 1 399 |
| | 2012 | 378 | 1 566 | 391 | 1 612 | 398 | 1 658 |
| | 2013 | 394 | 1 625 | 412 | 1 690 | 422 | 1 755 |
| | 2014 | 408 | 1 678 | 434 | 1 766 | 445 | 1 853 |
| | **2015** | **422** | **1 727** | **458** | **1 838** | **471** | **1 950** |
| | **2016** | **436** | **1 769** | **482** | **1 909** | **496** | **2 048** |

W analizie założono, iż obecnie funkcjonujący program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych" zostanie rozszerzony do 2015 roku i rytuksymab i.v. będzie dodatkowo finansowany ze środków publicznych w leczeniu podtrzymującym I linii pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Zarówno rytuksymab i.v., jak również rytuksymab s.c. jest zarejestrowany w tym wskazaniu. W dniu 22 kwietnia 2014 r. Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację odnośnie finansowania ze środków publicznych rytuksymabu i.v. w tym wskazaniu. Zgodnie z Rekomendacją nr 107/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83), Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rituximabum) (kod EAN: 5909990418817) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na niezlarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)" oraz Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rituximabum) (kod EAN: 5909990418824) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)"), rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych

(ICD-10: C82, C83)" we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii. [14]

Uwzględniając wyniki badania ankietowego oraz wyniki badania PRIMA (Tabela 11), a także prognozowaną liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych" (Tabela 10), oszacowano wielkość rocznej populacji pacjentów w podziale na poszczególne subpopulacje chorych w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym (Tabela 12).

**Tabela 11. Wyniki badania ankietowego oraz badania PRIMA uwzględnione przy oszacowaniu wielkości populacji**

| Pytanie | Badanie ankietowe - Ekspert (inicjały) | | | | | Średnia |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| % pacjentów z odpowiedzią na leczenie indukcyjne I linii (badanie PRIMA) | nd | nd | nd | nd | nd | 84,7% |
| % nowo zdiagnozowanych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe (FL) rozpoczynających leczenie w I linii leczenia indukcyjnego | 70% | 60% | 60% | 70% | 79% | 67,8% |
| % nowo zdiagnozowanych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe (FL) rozpoczynających leczenie w I linii leczenia indukcyjnego w ramach badań klinicznych | 7% | 10% | 5% | 0% | 1% | 4,6% |
| % chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe (FL), u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii, kwalifikujących się do zastosowania terapii podtrzymującej | 100% | 100% | 70% | 100% | 100% | 94,0% |
| % pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne kolejnej linii terapii, kwalifikujących się do zastosowania terapii podtrzymującej RTX | 100% | 70% | 50% | 60% | 30% | 62,0% |

**Tabela 12. Szacowana liczebność populacji**

| Subpopulacje | | Scenariusz minimalny | | Scenariusz najbardziej prawdopodobny | | Scenariusz maksymalny | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. | 2015 r. | 2016 r. | 2015 r. | 2016 r. |
| C82 | Terapia indukcyjna - I linia | 233 | 241 | 254 | 267 | 261 | 275 |
| | Terapia podtrzymująca – I linia | 185 | 192 | 202 | 213 | 208 | 219 |
| | Terapia indukcyjna - kolejne linie | 111 | 114 | 120 | 126 | 123 | 129 |
| | Terapia podtrzymująca – kolejne linie | 73 | 74 | 78 | 82 | 81 | 84 |
| | RAZEM | 602 | 621 | 654 | 688 | 673 | 707 |
| C83 | Terapia skojarzona | 1 727 | 1 769 | 1 838 | 1 909 | 1 950 | 2 048 |
| RAZEM (C82+C83) | | 2 329 | 2 390 | 2 492 | 2 597 | 2 623 | 2 755 |

### 5.1.2. Rozpowszechnienie analizowanych technologii medycznych (udział w rynku)

Ze względu na specyfikę ocenianej w niniejszej analizie interwencji (inna droga podania dostępnej już opcji terapeutycznej) jedyną opcją terapeutyczną, która może zostać zastąpiona przez rytuksymab

w podaniu podskórnym, jest rytuksymab w podaniu dożylnym. Z tego względu jedyną technologią medyczną stosowaną w całej populacji docelowej jest rytuksymab i.v., który obecnie obejmuje 100% rynku. W scenariuszu aktualnym założono, iż wszyscy uwzględnieni w analizie chorzy stosują rytuksymab i.v. (żaden z pacjentów nie jest leczony rytuksymabem s.c.).

**Tabela 13. Udział w rynku analizowanych technologii medycznych w scenariuszu aktualnym**

| Technologia medyczna | 2015 r. | 2016 r. |
|---|---|---|
| Rytuksymab s.c. | 0% | 0% |
| Rytuksymab i.v. | 100% | 100% |

W scenariuszu nowym rytuksymab s.c. w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B jest finansowany z budżetu płatnika publicznego. Nie odnaleziono badań oceniających preferencje lekarzy dotyczące formy podania rytuksymabu, dlatego w analizie wykorzystano wyniki badania PrefHer, oceniającego preferencje dotyczące stosowania trastuzumabu s.c. lub trastuzumabu i.v. u chorych na raka piersi. Ocenia się, iż w przypadku rytuksymabu preferencje lekarzy odnośnie formy podania leku będą podobne do preferencji lekarzy odnośnie formy podania trastuzumabu. Przyjęto założenie, że już w pierwszym roku udział w rynku rytuksymabu s.c. będzie równy odsetkowi lekarzy preferujących podanie podskórne leku (73,80% w scenariuszu średnim). W kolejnych latach udział rytuksymabu s.c. będzie taki, jak w pierwszym roku. Parametr ten został uwzględniony w analizie wrażliwości, gdzie oceniono przyjęcie skrajnych wartości tego parametru (zakres 95% przedziału ufności dla parametru na podstawie badania PrefHer) na wyniki analizy.

**Tabela 14. Udział w rynku analizowanych technologii medycznych w scenariuszu nowym**

| Technologia medyczna | 2015 r. | | | 2016 r. | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MIN | Średnia | MAX | MIN | Średnia | MAX |
| Rytuksymab s.c. | 64,20% | 73,80% | 82,00% | 64,20% | 73,80% | 82,00% |
| Rytuksymab i.v. | 35,80% | 26,20% | 18,00% | 35,80% | 26,20% | 18,00% |

### 5.1.3. Powierzchnia ciała pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym

Jednorazowa dawka rytuksymabu s.c. jest stała (1 400 mg), natomiast dawka rytuksymabu i.v. stosowanego u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym zależy od powierzchni ciała chorego i wynosi 375 mg/m$^2$, dlatego szacowany przeciętny koszt terapii z zastosowaniem RTX i.v. zależy od przyjętej w obliczeniach wartości średniej powierzchni ciała chorych.

W analizie uwzględniono średnią powierzchnię ciała chorych na podstawie wyników badania SABRINA (badanie RCT porównujące bezpośrednio rytuksymab s.c. względem rytuksymabu i.v.). Średnia powierzchnia ciała pacjentów w tym badaniu wynosiła 1,819 $m^2$. [9]

Ze względu na to, iż analizowany parametr obarczony jest w pewnym stopniu niepewnością oszacowania i ma wpływ na wyniki analizy, uwzględniono go jako jedną ze zmiennych w analizie wrażliwości, sprawdzając, jak zmienią się wyniki końcowe analizy przy przyjęciu skrajnych wartości parametru.

Wartość minimalna średniej powierzchni ciała pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym została przyjęta na podstawie wyników ankiety, przeprowadzonej wśród ekspertów z dziedziny hematologii. Wartość ta wynosi 1,740 $m^2$. Większość ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym wskazała, iż średnia powierzchnia ciała pacjentów jest taka jak średnia powierzchnia ciała dorosłego człowieka w Polsce, dlatego oszacowano również wartość parametru z wykorzystaniem danych GUS dotyczących stanu zdrowia ludności Polski (dane dotyczące wzrostu oraz indeksu masy ciała osób w wieku powyżej 40 lat w Polsce). Oszacowana na podstawie danych GUS wartość średniej powierzchni ciała jest najwyższa i wynosi 1,836 $m^2$ (w obliczeniach średniej wartości BSA wykorzystano formułę Dubois Dubois). [9]

W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione w analizie wartości powierzchni ciała pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym w scenariuszu minimalnym, średnim oraz maksymalnym.

**Tabela 15. Wartość średniej powierzchni ciała (BSA) przyjęta w analizie**

| Parametr | Wartość BSA [$m^2$] | Źródło |
|---|---|---|
| Wartość minimalna | 1,740 | Rozdział 6.2. Analizy ekonomicznej |
| Wartość średnia | **1,819** | |
| Wartość maksymalna | 1,836 | |

### 5.1.4. Odsetek pacjentów, którzy będą stosować rytuksymab w trybie ambulatoryjnym

W analizie, zgodnie z opinią ekspertów, przyjęto założenie, że podanie RTX i.v. zawsze związane jest z koniecznością hospitalizacji niezależnie od tego, czy lek ten podawany jest w skojarzeniu z chemioterapią, czy w monoterapii (Tabela 16).

**Tabela 16. Tryb podania rytuksymabu i.v.**

| Rodzaj terapii | Podanie | Świadczenie | Odsetek chorych [%] |
|---|---|---|---|
| Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią | Pierwsze podanie | W ramach hospitalizacji | 100,0 |
| | | W trybie ambulatoryjnym | 0,0 |
| | Kolejne podanie | W ramach hospitalizacji | 100,0 |
| | | W trybie ambulatoryjnym | 0,0 |

| Rodzaj terapii | Podanie | Świadczenie | Odsetek chorych [%] |
|---|---|---|---|
| Terapia podtrzymująca – monoterapia RTX | Pierwsze podanie | W ramach hospitalizacji | 100,0 |
| | | W trybie ambulatoryjnym | 0,0 |
| | Kolejne podanie | W ramach hospitalizacji | 100,0 |
| | | W trybie ambulatoryjnym | 0,0 |

Zastosowanie rytuksymabu s.c. w miejsce rytuksymabu i.v. istotnie skraca czas podania leku. Zalecanym sposobem podania rytuksymabu s.c. jest podanie leku w trybie ambulatoryjnym. Zgodnie z ChPL MabThera s.c., przed rozpoczęciem podawania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych wszyscy pacjenci muszą najpierw dożylnie otrzymać pełną dawkę produktu MabThera w postaci roztworu do wlewów dożylnych. Rytuksymab s.c. podawany jest albo w skojarzeniu z chemioterapią (terapia indukcyjna chorych z chłoniakiem grudkowym oraz leczenie pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B), albo w monoterapii (leczenie podtrzymujące u chorych z chłoniakiem grudkowym). Wykazano, iż szczególnie w przypadku stosowania monoterapii RTX s.c., leczenie to może generować oszczędności wynikające ze skrócenia czasu podania leku, a co za tym idzie zmiany trybu realizacji świadczenia związanego z podaniem rytuksymabu na podanie leczenia w trybie ambulatoryjnym. [9]

Zgodnie z planem finansowym NFZ na 2014 rok jednym z priorytetów przyjętych przez Centralę NFZ na rok 2014 r. jest zwiększenie poziomu realizacji chemioterapii udzielanej w trybie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

W analizie przyjęto założenie, że 90% pacjentów otrzymujących terapię RTX s.c. w monoterapii (leczenie podtrzymujące chorych z chłoniakiem grudkowym) może mieć podany lek w trybie ambulatoryjnym, natomiast w przypadku stosowania RTX s.c. w skojarzeniu z chemioterapią (terapia indukcyjna pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz leczenie pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B) przyjęto ten odsetek na poziomie 50%. (Tabela 17) Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano wpływ przyjęcia skrajnych wartości tego parametru (0% oraz 100%) na wyniki analizy. [9]

Powyższe założenia odnośnie do odsetka podań rytuksymabu s.c., które mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, oparto na wynikach raportu „Analiza dostępności do leczenia onkologicznego oraz finansowania świadczeń z zakresu chemioterapii w 2012 roku ze szczególnym uwzględnieniem nowych terapii onkologicznych" zrealizowanego przez Instytut Organizacji Ochrony Zdrowia (IOOZ) Uczelni Łazarskiego oraz na wynikach badania PrefHer. [9]

Na podstawie analizy IOOZ ocenia się, iż 9% wartości umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2012 r. z zakresu chemioterapii to umowy w zakresie chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym. Uwzględniając wartość punktową świadczeń oraz wycenę punktu za świadczenia zdrowotne, a także średni czas pobytu chorego na oddziale

onkologicznym, oszacowano, iż około 50% podań chemioterapii w Polsce realizowanych jest w trybie ambulatoryjnym (szczegółowe kalkulacje znajdują się w Arkuszu Kalkulacyjnym). Na podstawie tych oszacowań przyjęto, że 50% podań rytuksymabu s.c. w skojarzeniu z chemioterapią odbywać się będzie w warunkach ambulatoryjnych. W przypadku monoterapii rytuksymabem s.c., dla której długość podania leku jest dużo krótsza, ocenia się, iż odsetek ten będzie wyższy. Nie odnaleziono badań oceniających preferencje pacjentów lub personelu medycznego dotyczące formy podania rytuksymabu ani danych dotyczących odsetka pacjentów, którzy mają podawaną chemioterapię w monoterapii w warunkach ambulatoryjnych (ogółem bądź dla konkretnej substancji czynnej), dlatego w analizie wykorzystano wyniki badania PrefHer, oceniającego preferencje dotyczące stosowania trastuzumabu s.c. lub trastuzumabu i.v. u chorych na raka piersi. Ocenia się, iż w przypadku rytuksymabu preferencje chorych będą podobne do preferencji pacjentów leczonych trastuzumabem. Na podstawie wyników badania PrefHer przyjęto, iż odsetek podań rytuksymabu s.c. w monoterapii, w przypadku których lek będzie podawany w trybie ambulatoryjnym wynosi 90%. [9]

**Tabela 17. Tryb podania rytuksymabu s.c.**

| Rodzaj terapii | Podanie | Świadczenie | Odsetek chorych [%] |
|---|---|---|---|
| Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią | Pierwsze podanie (RTX i.v.) | W ramach hospitalizacji | 100,0 |
| | | W trybie ambulatoryjnym | 0,0 |
| | Kolejne podanie (RTX s.c.) | W ramach hospitalizacji | 50,0 |
| | | W trybie ambulatoryjnym | 50,0 |
| Terapia podtrzymująca – monoterapia RTX | Każde podanie (RTX s.c.) | W ramach hospitalizacji | 10,0 |
| | | W trybie ambulatoryjnym | 90,0 |

### 5.1.5. Średnia roczna liczba podań leków w poszczególnych subpopulacjach

Liczba podań rytuksymabu w ramach leczenia chłoniaka nieziarniczego jest różna w zależności od wskazania do stosowania. Maksymalną liczbę podań leku, jaką może otrzymać pacjent, określa Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera s.c. Zgodnie z nią w przypadku terapii skojarzonej (terapia indukcyjna chorych z chłoniakiem grudkowym wcześniej nieleczonych albo w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, a także terapia pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B) leczenie rytuksymabem powinno trwać nie więcej niż 8 kolejnych cykli. W przypadku leczenia podtrzymującego u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne leczenie rytuksymabem stosowane jest raz na 2 miesiące i powinno trwać do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres 2 lat (nie więcej niż 12 podań rytuksymabu), natomiast w przypadku terapii podtrzymującej u chorych na niezlarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne - raz na 3 miesiące, do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres 2 lat (nie więcej niż 8 podań rytuksymabu). [9]

Średnią roczną liczbę podań rytuksymabu na pacjenta leczonego w programie uwzględnioną w analizie oszacowano, dla poszczególnych wskazań do stosowania, na podstawie wyników badania SABRINA (terapia skojarzona RTX z chemioterapią), PRIMA (pierwsza linia terapii podtrzymującej) oraz EORTC 20981 (kolejne linie terapii podtrzymującej), [9] uwzględniając równomierny (w cyklach tygodniowych – terapia skojarzona lub miesięcznych – terapia podtrzymująca) napływ pacjentów do programu w ciągu roku.

Szczegółową kalkulację średniej rocznej liczby podań leku przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym, natomiast zestawienie dotyczące średniej rocznej liczby podań leku w trakcie terapii, która została uwzględniona w analizie, w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Średnia roczna liczba podań leku w trakcie terapii / pacjent leczony w programie (uwzględniając równomierny napływ pacjentów do programu w ciągu roku)**

| Subpopulacja | Średnia roczna liczba podań leku w trakcie terapii / pacjent leczony w programie | |
|---|---|---|
| | 1 rok | Kolejne lata |
| terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią | 5,491 | 5,491 |
| terapia podtrzymująca - I linia | 3,187 | 4,325 |
| terapia podtrzymująca - kolejne linie | 2,392 | 2,392 |

## 5.2. Obecne i wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu MabThera® s.c., w tym proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS)

Aktualnie produkt leczniczy MabThera s.c. nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. W analizie założono, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji ze środków publicznych rytuksymabu s.c., lek ten będzie finansowany w ramach nowego programu lekowego „Rytuksymab s.c. w leczeniu chorych na chłoniaki niezlarnicze". Proponowany zakres nowego programu lekowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Program lekowy „Rytuksymab s.c. w leczeniu chorych na chłoniaki niezlarnicze" (ICD 10: C.82, C.83) – proponowany zakres nowego programu lekowego**

| Świadczeniobiorcy | Schemat dawkowania leków w programie lekowym | Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego |
|---|---|---|
| „Rytuksymab s.c. w leczeniu chorych na chłoniaki niezlarnicze" (ICD 10: C.82, C.83) | | |
| 1. **Kryteria kwalifikacji**<br>1) potwierdzony histologicznie chłoniak grudkowy w III lub IV stopniu (wg klasyfikacji Ann Arbor) zaawansowania – w skojarzeniu z chemioterapią lub<br>2) leczenie podtrzymujące chorych na | 1.1 U chorych na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w pierwszym cyklu w postaci wlewu dożylnego w dawce 375 mg/m² pow. ciała, a następnie w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej | **Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.**<br><br>**1. Badania przed włączeniem leczenia**<br>1)Badania dodatkowe niezbędne do ustalenia rozpoznania histopatologicznego |

| Świadczeniobiorcy | Schemat dawkowania leków w programie lekowym | Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego |
|---|---|---|
| **„Rytuksymab s.c. w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze" (ICD 10: C.82, C.83)** | | |
| chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące lub<br>3) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B;<br>4) wiek powyżej 18 roku życia;<br>5) stan sprawności według WHO 0 - 3.<br>**2. Określenie czasu leczenia w programie**<br>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.<br>**3. Kryteria wyłączenia z programu**<br>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na rytuksymab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie;<br>2) stan sprawności wg WHO - 4;<br>3) progresja lub nawrót choroby w trakcie leczenia lub do 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem;<br>4) czynne ciężkie zakażenie, w tym czynne wirusowe zapalenie wątroby typu B;<br>5) ciąża. | dawce 1400 mg/cykl podawanej w skojarzeniu z chemioterapią do 8 podań.<br>1.2 U chorych na chłoniaki grudkowe wcześniej nieleczonych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące wynosi 1400 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych raz na 2 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.<br>1.3 U chorych na chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące wynosi 1400 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.<br>1.4 U chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, rytuksymab podawany jest w pierwszym cyklu w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego, a następnie w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg w skojarzeniu z chemioterapią do 8 podań. | podtypu chłoniaka, w tym badania immunohistochemiczne oraz stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Ann Arbor;<br>2)Badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb;<br>3)morfologia krwi z rozmazem.<br><br>**2. Monitorowanie skuteczności leczenia:**<br>Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:<br>1) morfologia krwi z rozmazem;<br>2) stężenie kreatyniny;<br>3) stężenie kwasu moczowego;<br>4) aktywność aminotransferaz;<br>5) stężenie bilirubiny całkowitej;<br><br>Badania dodatkowe wykonywane po 3 lub 4 cyklu leczenia oraz po jego zakończeniu, pozwalające na ocenę odpowiedzi wg kryteriów zaproponowanych przez ESMO (*Annals of Oncology 22 supplement 6: vi59–vi63, 2011*) |

W tabeli poniżej przedstawiono cenę produktu leczniczego MabThera s.c. z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia proponowanego przez Podmiot Odpowiedzialny instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

**Tabela 20. Cena leku oraz proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego MabThera® s.c.**

| Nazwa, dawka leku | Wariant | Urzędowa cena zbytu [zł] | Cena hurtowa brutto [zł] | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł] |
|---|---|---|---|---|
| MabThera s.c. 1 400 g, 1 amp. | bez RSS | [redacted] | [redacted] | 0,00 |
| | z RSS | [redacted] | [redacted] | 0,00 |

## 5.3. Założenia dotyczące kwalifikacji leku MabThera® s.c. do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera s.c. obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej.

Rytuksymab s.c. znacznie skraca czas podania terapii w porównaniu z rytuksymabem i.v. Obie terapie różnią się drogą podania leków, natomiast ich efektywność kliniczna jest taka sama.

Na podstawie wyników odnalezionych analiz kosztów oraz zużycia zasobów (rozdział 8) ocenia się, iż podanie rytuksymabu w postaci podskórnej wiąże się ze znacznymi udogodnieniami dla pacjentów (co może mieć wpływ na poprawę jakości życia pacjentów), jak również dla personelu medycznego. Zastąpienie terapii rytuksymabem w podaniu dożylnym przez rytuksymab w podaniu podskórnym prowadzi do uzyskania znacznych oszczędności materialnych i czasowych w jednostkach opieki zdrowotnej oraz aptekach szpitalnych, co powinno wpłynąć na poprawę organizacji pracy oraz polepszenie ogólnej opieki nad pacjentem. Pacjenci mogą uniknąć hospitalizacji na oddziałach onkologicznych i otrzymywać terapię w innym trybie tj. w ramach opieki ambulatoryjnej. Skrócenie czasu terapii powinno wpłynąć na wzrost efektywności/wydajności świadczeniodawców (wzrost liczby udzielanych świadczeń/leczonych pacjentów w określonym czasie), co może wpłynąć na zmniejszenie kolejek. Podanie leku w postaci podskórnej przyczynia się również do zmniejszenia kosztów niewymiernych, które trudno zmierzyć i wycenić.

Biorąc pod uwagę wymienione powyżej różnice pomiędzy obiema formami podania leku, opierając się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego, ocenia się, iż zasadne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla rytuksymabu s.c.

## 5.4. Sposób finansowania technologii opcjonalnej

Refundowana technologia opcjonalna - rytuksymab i.v., w leczeniu chłoniaków niezlarniczych finansowany jest ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych" (03.0000.312.02) w następujących wskazaniach i schematach dawkowania:

- u świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m$^2$ pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego raz w tygodniu, przez 4 tygodnie;
- u świadczeniobiorców chorych na niezlarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem wynosi 375 mg/m$^2$ powierzchni ciała raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat;
- u świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m$^2$ pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni - 8 podań;

- u świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m$^2$ pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu ze schematem CHOP co 21 dni - 8 podań. [6]

W tabeli poniżej (Tabela 21) przedstawiono szczegółowe kryteria kwalifikacji i wyłączenia pacjentów oraz schemat dawkowania leku w programie lekowym „Leczenie chłoniaków złośliwych" wraz z warunkami realizacji świadczeń. W Tabela 22 i Tabela 23 przedstawiono natomiast obecne warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających rytuksymab.

Rytuksymab i.v. jest refundowany obecnie w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach w odniesieniu do terapii chłoniaka nieziarniczego, z wyjątkiem leczenia podtrzymującego u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące, jednak w odniesieniu do tego wskazania w dniu 22 kwietnia 2014 r. Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację. Zgodnie z Rekomendacją nr 107/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83), Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rituximabum) (kod EAN: 5909990418817) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)" oraz Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rituximabum) (kod EAN: 5909990418824) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)"), rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)" we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii. [14]

**Tabela 21. Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych" (ICD-10: C82, C83) [6]**

| Świadczeniobiorcy | Schemat dawkowania leków w programie lekowym | Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego |
|---|---|---|
| „Leczenie chłoniaków złośliwych" (ICD-10: C82, C83) | | |
| 1. **Kryteria kwalifikacji**<br>1) potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, a w przypadku zastosowania monoterapii - oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznowa po | **1. Dawkowanie**<br>1.1 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, **rytuksymab** podawany jest w dawce 375 mg/m$^2$ pow. ciała, podawanej w postaci wlewu | **1. Badania przy kwalifikacji**<br>1) morfologia krwi z rozmazem;<br>2) dehydrogenaza mleczanowa w surowicy;<br>3) gammaglutamylotranspeptydaza (GGTP);<br>4) fosfataza zasadowa (AP);<br>5) transaminazy (AST, ALT);<br>6) stężenie bilirubiny całkowitej;<br>7) poziom kwasu moczowego; |

| Świadczeniobiorcy | Schemat dawkowania leków w programie lekowym | Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego |
|---|---|---|
| chemioterapii lub<br>2) potwierdzony histologicznie chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka;<br>3) wiek powyżej 18 roku życia;<br>4) stan ogólny według WHO 0-2;<br>5) wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcowa (jeżeli występują);<br>6) dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze (jeżeli występuje).<br>**2. Określenie czasu leczenia w programie**<br>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.<br>**3. Kryteria wyłączenia**<br>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na rytuksymab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie;<br>2) toksyczność według WHO >3;<br>3) stan sprawności wg WHO 3-4;<br>4) brak skuteczności leku po 2 cyklach stosowania;<br>5) progresja lub nawrót choroby w okresie 6 miesięcy przy leczeniu rytuksymabem;<br>6) niewydolność serca w IV klasie według NYHA;<br>7) czynne ciężkie zakażenie;<br>8) ciąża. | dożylnego raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.<br>1.2 U świadczeniobiorców chorych na niezlarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z **rytuksymabem** wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.<br>1.3 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, **rytuksymab** podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni - 8 podań.<br>1.4 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, **rytuksymab** podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu ze schematem CHOP co 21 dni - 8 podań. | 8) stężenie kreatyniny;<br>9) stężenie wapnia w surowicy;<br>10) stężenie fosforu w surowicy;<br>11) protelnogram;<br>12) pobranie węzła chłonnego bądź wycinka zmienionej tkanki metodą biopsji chirurgicznej;<br>13) badanie histologiczne wycinka;<br>14) badanie na obecność antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka;<br>15) radiografia klatki piersiowej;<br>16) RTG przewodu pokarmowego (w przypadku objawów klinicznych);<br>17) tomografia komputerowa głowy;<br>18) tomografia komputerowa klatki piersiowej i szyi;<br>19) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy;<br>20) MR (diagnostyka zmian w kanale kręgowym, głowie i tkankach miękkich);<br>21) USG w diagnostyce ewentualnych zmian jamy brzusznej, tkanek miękkich, tarczycy, jąder i serca;<br>22) endosonografia (EUS) w diagnostyce chłoniaków żołądka.<br>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.<br>**2.Monitorowanie leczenia**<br>Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:<br>1) morfologia krwi z rozmazem;<br>2) poziom kreatyniny;<br>3) poziom kwasu moczowego;<br>4) poziom aktywności aminotransferaz;<br>5) fosfataza alkaliczna;<br>6) bilirubina;<br>7)EKG (jedynie u chorych z chłoniakiem rozlanym).<br>Badanie przeprowadzane po 3 lub 4 cyklu leczenia oraz po 8 cyklach (odpowiednio do ilości cykli w zastosowanym schemacie leczenia):<br>1) TK lub rezonans magnetyczny zmiany mierzalnej;<br>2) EKG. |

**Tabela 22. Warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających rytuksymab [6]**

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **B. Leki dostępne w ramach programu lekowego** | | | | | | | | | | | | |
| Rituximabum | MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg | 2 fiol. a 10 ml | 5909990418817 | 2012-07-01 | 2 lata | 1035.0, Rituximabum | 2445,01 | 2567,26 | 2567,26 | B.33. („Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*);<br>B.12. („Leczenie chłoniaków złośliwych*) | bezpłatne | 0 |
| | MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg | 1 fiol. a 50 ml | 5909990418824 | | | | 6112,52 | 6418,15 | 6418,15 | | | 0 |
| **C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym** | | | | | | | | | | | | |
| **Substancja czynna** | **Nazwa, postać i dawka leku** | **Zawartość opakowania** | **Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN** | **Termin wejścia w życie decyzji** | **Okres obowiązywania decyzji** | **Grupa limitowa** | **Urzędowa cena zbytu** | **Cena hurtowa brutto** | **Wysokość limitu finansowania** | **Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)** | **Poziom odpłatności** | **Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy** |
| Rituximabum | MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg | 2 fiol. a 10 ml | 5909990418817 | 2012-07-01 | 2 lata | 1035.0, Rituximabum | 2445,01 | 2567,26 | 2567,26 | C.51. (Tabela 23) | bezpłatne | 0 |
| | MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg | 1 fiol. a 50 ml | 5909990418824 | | | | 6112,52 | 6418,15 | 6418,15 | | | 0 |

**Tabela 23. Rozpoznania według ICD-10, w których rytuksymab jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.51 do Obwieszczenia MZ) [6]**

| Lp. | Nazwa substancji czynnej | Kod ICD-10 | Nazwa ICD-10 |
|---|---|---|---|
| 1. | Rituximabum | C84 | Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T |
| 2. | | C84.0 | Ziarniniak grzybiasty |
| 3. | | C84.1 | Choroba Sezary'ego |
| 4. | | C84.2 | Chłoniak strefy T |
| 5. | | C84.3 | Chłoniak limfoepitelioidalny |
| 6. | | C84.4 | Obwodowy chłoniak z komórek T |
| 7. | | C84.5 | Inne i nieokreślone chłoniaki T |
| 8. | | C85 | Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych |
| 9. | | C85.0 | Mięsak limfatyczny |
| 10. | | C85.1 | Chłoniak z komórek B, nieokreślony |
| 11. | | C85.7 | Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego |
| 12. | | C85.9 | Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony |
| 13. | | C88 | Złośliwe choroby immunoproliferacyjne |
| 14. | | C88.0 | Makroglobulinemia Waldenströma |
| 15. | | C88.1 | Choroba łańcuchów ciężkich alfa |
| 16. | | C88.2 | Choroba łańcuchów ciężkich gamma |
| 17. | | C88.3 | Choroba immunoproliferacyjna jelita cienkiego |
| 18. | | C88.7 | Inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne |
| 19. | | C88.9 | Złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone |
| 20. | | C91 | Białaczka limfatyczna |
| 21. | | C91.0 | Ostra białaczka limfoblastyczna |
| 22. | | C91.1 | Przewlekła białaczka limfocytowa |
| 23. | | C91.2 | Podostra białaczka limfocytowa |
| 24. | | C91.3 | Białaczka prolimfocytarna |
| 25. | | C91.4 | Białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell) |
| 26. | | C91.5 | Białaczka dorosłych z komórek T |
| 27. | | C91.7 | Inna białaczka limfatyczna |
| 28. | | C91.9 | Białaczka limfatyczna, nieokreślona |

## 5.5. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na refundację rytuksymabu s.c. (MabThera® s.c.)

Aktualnie płatnik publiczny nie ponosi żadnych wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego MabThera® w podaniu podskórnym.

## 5.6. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w ocenianym stanie klinicznym

Zgodnie z pismem DGL NFZ z dnia 25.10.2011 r. nr NFZ/CF/DGL/2011/073/0284/W/26479/DDK do AOTM, rocznie (w latach 2009-2011) w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych" leczonych było ok. 1800 pacjentów, a wartości wykonanych świadczeń wynosiły około 55 mln złotych. [12]

**Tabela 24. Koszty refundacji substancji czynnej rytuksymab w latach 2009-2011 w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych" – według danych DGL NFZ [12]**

| Lata | Liczba pacjentów (nr PESEL) | Wartość wykonanych świadczeń [zł] |
|---|---|---|
| 2009 | 1824 | 55 675 471,88 |
| 2010 | 1848 | 55 330 705,78 |
| 2011 do sierpnia | 1342 | 39 995 054,81 |

Zgodnie z dalszą korespondencją AOTM z NFZ (pismo nr NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK z 10.02.2012 r.), leczenie rytuksymabem większości pacjentów cierpiących na chłoniaki niezlarnicze zachodzi w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych", natomiast lek finansowany jest także w pojedynczych przypadkach w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej". [12]

Poniższe tabele przedstawiają liczbę chorych (unikalnych numerów PESEL) oraz wartość świadczeń wykonanych w poszczególnych latach (2009 – 2011) dla ICD: C82 - Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy) i C83 - Chłoniaki niezlarnicze rozlane. Poszczególne tabele pokazują dane o finansowaniu z poszczególnych źródeł: TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych", katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej". Dane pochodzą z NFZ (pismo nr NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK z 10.02.2012 r.). [12]

**Tabela 25. Liczby pacjentów (niepowtarzalnych numerów PESEL), wskazań ICD-10 C82 i C83, kosztów refundacji w latach 2009 – 2011 w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych" dla substancji rytuksymab [12]**

| ICD-10 | 2009 | | 2010 | | 2011 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Liczba unikalnych numerów PESEL | Wartość wykonanych świadczeń | Liczba unikalnych numerów PESEL | Wartość wykonanych świadczeń | Liczba unikalnych numerów PESEL | Wartość wykonanych świadczeń |
| C82 | 373 | 7 422 115,3 | 369 | 7 716 780,2 | 322 | 7 409 193,2 |
| C83 | 1370 | 32 457 716 | 1467 | 33 580 658 | 1101 | 24 620 072 |
| C82 i C83 | 1743 | 39 879 831 | 1836 | 41 297 438 | 1423 | 32 029 265 |

Widoczne są różnice w łącznej liczbie pacjentów (niepowtarzalny nr PESEL) oraz wartościach wykonanych świadczeń miedzy pismami DGL NFZ nr NFZ/CF/DGL/2011/073/0284/W/26479/DDK z dnia 25.10.2011 r. oraz NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK z dnia 10.02.2012 r. Może to wynikać z faktu, że zgodnie z pismem NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK, w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych" refundowane jest leczenie pacjentów klasyfikowanych nie tylko do ICD C82 i C83, ale też innych kodów ICD. Pismo nr NFZ/CF/DGL/2011/073/0284/W/26479/DDK podaje tylko łączne liczby pacjentów i wartości świadczeń wykonanych w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych" bez wskazania, z jakich ICD10 pochodzą pacjenci. [12]

**Tabela 26. Liczby pacjentów (niepowtarzalnych numerów PESEL), wskazań ICD-10 C82 i C83, kosztów refundacji w latach 2009 – 2011 w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii dla substancji rytuksymab [12]**

| ICD-10 | 2009 | | 2010 | | 2011 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Liczba unikalnych numerów PESEL | Wartość wykonanych świadczeń | Liczba unikalnych numerów PESEL | Wartość wykonanych świadczeń | Liczba unikalnych numerów PESEL | Wartość wykonanych świadczeń |
| C82 | 19 | 345 713,92 | 8 | 97 328,4 | 9 | 63 251,1 |
| C83 | 46 | 422 861,55 | 20 | 624 293,98 | 29 | 276 482,35 |
| C82 i C83 | 65 | 768 575,5 | 28 | 721 622,4 | 38 | 339 733,5 |

**Tabela 27. Liczby pacjentów (niepowtarzalnych numerów PESEL), wskazań ICD-10 C82 i C83, kosztów refundacji w latach 2010 – 2011 w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej" dla substancji rytuksymab [12]**

| ICD-10 | 2010 | | 2011 | |
|---|---|---|---|---|
| | Liczba unikalnych numerów PESEL | Wartość wykonanych świadczeń | Liczba unikalnych numerów PESEL | Wartość wykonanych świadczeń |
| C82 i C83 | 9 | 362 505,6 | 2 | 18 426,5 |

Na podstawie danych NFZ (Informator o umowach – umowy zawarte na rok 2014) oszacowano, iż obecnie w analizowanym stanie klinicznym (leczenie pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych"), płatnik publiczny ponosi wydatki w wysokości około 72,5 mln zł rocznie (Tabela 28).

**Tabela 28. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w ocenianym stanie klinicznym**

| Oddział NFZ | Świadczeniodawca | Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu (zł) | |
|---|---|---|---|
| | | Program lekowy - leczenie chłoniaków złośliwych | Leki w programie lekowym - leczenie chłoniaków złośliwych |
| Dolnośląski | "MIEDZIOWE CENTRUM ZDROWIA" S.A. W LUBINIE | 20904 | 196191 |
| | 4 WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY Z POLIKLINIKĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WE WROCŁAWIU | 624 | 12 |
| | DOLNOŚLĄSKIE CENTRUM ONKOLOGII WE WROCŁAWIU | 120640 | 939538 |
| | DOLNOŚLĄSKIE CENTRUM TRANSPLANTACJI KOMÓRKOWYCH Z KRAJOWYM BANKIEM DAWCÓW SZPIKU | 7488 | 80482 |
| | SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 WE WROCŁAWIU | 142948 | 1483063 |
| | SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W ŚWIDNICY | 11180 | 101712 |
| | SPECJALISTYCZNY SZPITAL IM. DRA ALFREDA SOKOŁOWSKIEGO | 49036 | 240647 |
| | UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM. JANA MIKULICZA-RADECKIEGO WE WROCŁAWIU | 3276 | 107554 |
| | WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W LEGNICY | 56420 | 245848 |
| | WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY WE WROCŁAWIU | 32760 | 522389 |
| | WOJEWÓDZKIE CENTRUM SZPITALNE KOTLINY JELENIOGÓRSKIEJ | 40196 | 313608 |
| Kujawsko-Pomorski | CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY | 154804 | 255000 |
| | | 3692 | 45000 |
| | | 174980 | 900000 |
| | | 21320 | 1300000 |
| | SPZOZ SPECJALISTYCZNY SZPITAL MIEJSKI IM. M. KOPERNIKA | 14560 | 77000 |
| | WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY IM. L. RYDYGIERA W TORUNIU | 38792 | 350000 |
| Lubelski | CENTRUM ONKOLOGII ZIEMI LUBELSKIEJ IM. ŚW. JANA Z DUKLI SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ | 280800 | 1112332 |
| | SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 W LUBLINIE | 202436 | 754997 |
| | SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PAPIEŻA JANA PAWŁA II W ZAMOŚCIU | 69992 | 274546 |
| | ZAMOJSKI SZPITAL NIEPUBLICZNY SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ | 13728 | 142293 |
| Lubuski | SZPITAL WOJEWÓDZKI SPZOZ W ZIELONEJ GÓRZE | 19864 | 39360 |
| | | 10712 | 498341 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ | 26000 | 707649 |
| Łódzki | WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁODZI | 250224 | 657654 |
| | | 112944 | 2210384 |
| | | 196924 | 743348 |
| | | 155116 | 698814 |
| Małopolski | OŚRODEK LECZENIA SZPITALNEGO | 54860 | 446269 |
| | ZPITAL CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT ODDZIAŁU W KRAKOWIE | 44564 | 729615 |
| | | 624 | 12 |
| | SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. LUDWIKA RYDYGIERA W KRAKOWIE - LECZNICTWO SZPITALNE | 468936 | 1100000 |
| | SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. ŚW. ŁUKASZA SP ZOZ W TARNOWIE - LECZNICTWO AMBULATORYJNE | 120172 | 320278 |
| | UNIWERSYTECKIE LECZNICTWO SZPITALNE | 133588 | 1676251 |
| Mazowiecki | CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE | 17391 | 657438 |
| | CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM.MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE | 821304 | 6607558 |
| | INSTYTUT HEMATOLOGII I TRANSFUZJOLOGII | 371331 | 1825097 |
| | MAZOWIECKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ | 131121 | 492415 |
| | NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MAGODENT | 415344 | 8000 |
| | | 5049 | 801258 |
| | SAMODZIELNY PUBLICZNY CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY | 148716 | 749784 |
| | SIEDLECKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY | 33813 | 173797 |
| | WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY | 69513 | 1247393 |
| Opolski | SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ - OPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII IM.PROF.T.KOSZAROWSKIEGO | 26000 | 400000 |
| | SZPITAL WOJEWÓDZKI W OPOLU - SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ | 10400 | 600000 |
| Podkarpacki | MRUKMED LEKARZ BEATA MADEJ-MRUK I PARTNER, SPÓŁKA PARTNERSKA | 27508 | 389746 |
| | SZPITAL SPECJALISTYCZNY W BRZOZOWIE PODKARPACKI OŚRODEK ONKOLOGICZNY IM. KS. B. MARKIEWICZA | 1664 | 1022052 |
| | | 11648 | 1040 |
| | | 34944 | 1018728 |
| | WOJEWÓDZKI SZPITAL IM. ŚW.OJCA PIO W PRZEMYŚLU | 11232 | 76288 |
| | WOJEWÓDZKI SZPITAL IM. ZOFII Z ZAMOYSKICH TARNOWSKIEJ W TARNOBRZEGU | 45864 | 181853 |
| | WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. FRYDERYKA CHOPINA | 56992 | 230136 |
| | | 38688 | 393644 |
| Podlaski | "INTERHEM" KATARZYNA MAZGAJSKA-BARCZYK, MAREK MILEWSKI, JAROSŁAW PISZCZ, JANUSZ KŁOCZKO, PIOTR RADZIWON SPÓŁKA JAWNA | 51,5 | 1 |
| | BIAŁOSTOCKIE CENTRUM ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ - CURIE | 287352 | 876769 |
| | SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. DR. LUDWIKA RYDYGIERA W SUWAŁKACH | 103428 | 377927 |
| | UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY W BIAŁYMSTOKU | 54288 | 259217 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Pomorski | UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE | 175084 | 1192504 |
| | WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANUSZA KORCZAKA | 26832 | 292596 |
| | WOJEWÓDZKIE CENTRUM ONKOLOGII | 82264 | 559111 |
| | ZAKŁADY CAŁODOBOWE SZPITALA MORSKIEGO | 145964 | 1833650 |
| Śląski | BESKIDZKIE CENTRUM ONKOLOGII-SZPITAL MIEJSKI IM.JANA PAWŁA II W BIELSKU-BIAŁEJ | 228800 | 1164968 |
| | CENTRUM MEDYCZNE "MAŁGORZATA" SP Z O.O. | 4680 | 113960 |
| | CENTRUM ONKOLOGII-INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE ODDZIAŁ W GLIWICACH | 392912 | 2144915 |
| | SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY IM. ANDRZEJA MIELĘCKIEGO ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH | 222664 | 1853110 |
| | SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY NR 3 W RYBNIKU | 160056 | 468912 |
| | SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ ZESPÓŁ SZPITALI MIEJSKICH W CHORZOWIE | 58084 | 465425 |
| | SP SZPITAL KLINICZNY NR 7 ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH GÓRNOŚLĄSKIE CENTRUM MEDYCZNE IM. PROF. LESZKA GIECA | 45135 | 326094 |
| | SPZOZ WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY NR 4 W BYTOMIU | 59852 | 462334 |
| | SZPITAL IM.STANISŁAWA LESZCZYŃSKIEGO W KATOWICACH | 29120 | 127734 |
| | | 14560 | 63860 |
| | SZPITAL SPECJALISTYCZNY NR 1 W BYTOMIU | 8112 | 120724 |
| | SZPITAL W KNUROWIE | 18669,42 | 88848 |
| | WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. N.M.P. | 94848 | 300930 |
| Świętokrzyski | ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH | 31200 | 192112 |
| | | 401544 | 2916142 |
| Warmińsko-Mazurski | SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH Z WARMIŃSKO-MAZURSKIM CENTRUM ONKOLOGII W OLSZTYNIE | 165672 | 1242459 |
| | WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W OLSZTYNIE | 69420 | 475200 |
| | WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY W ELBLĄGU | 119652 | 634161 |
| Wielkopolski | "PLESZEWSKIE CENTRUM MEDYCZNE" SP. Z O.O. NIEPUBLICZNY ZESPÓŁ ZAKŁADÓW OPIEKI ZDROWOTNEJ | 67340 | 452857 |
| | SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH W POZNANIU IM. PROF.LUDWIKA BIERKOWSKIEGO | 424996 | 1103128 |
| | SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU | 10556 | 2224931 |
| | | 305240 | 103973 |
| | SZPITAL SPECJALISTYCZNY W PILE IM. STANISŁAWA STASZICA | 60320 | 590980 |
| | WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII IM.MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE | 26520 | 253970 |
| | WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY W KONINIE | 57564 | 537458 |
| | WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY W LESZNIE | 2808 | 23162 |
| Zachodniopomorski | 109 SZPITAL WOJSKOWY Z PRZYCHODNIĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ | 413452 | 696295 |
| | SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. PROF.TADEUSZA SOKOŁOWSKIEGO PUM | 186836 | 1731490 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. M. KOPERNIKA W KOSZALINIE | 26572 | 322897 |
| SUMA | | 9 916 073,92 | 62 741 218,00 |
| RAZEM | | 72 657 291,92 | |

## 5.7. Dane kosztowe uwzględnione w analizie

Koszty wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w Analizie ekonomicznej. [9]

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, które w tym przypadku są równe (brak współpłacenia pacjenta za udzielane świadczenia mieszczące się w kategoriach kosztowych, które były oceniane w niniejszej analizie).

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w polskiej praktyce klinicznej. Wszystkie różnice w kosztach pomiędzy oblema interwencjami ujawniają się w przyjętym dla analizy horyzoncie czasowym.

Koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie nie były oceniane w ramach niniejszej analizy. W ramach analizy zidentyfikowano następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszt leków, w tym koszt rytuksymabu, stosowanych w poszczególnych etapach leczenia,
- koszt podania leków,
- koszt monitorowania stanu zdrowia chorego,
- koszt leczenia działań niepożądanych.

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne zaliczone do kategorii kosztów różniących.

Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta leczonego rytuksymabem s.c. oraz rytuksymabem i.v. nie jest kosztem różniącym dla analizowanych terapii, przyjmując założenie, iż zasady rozliczania monitorowania stanu zdrowia chorego w nowym programie lekowym dla rytuksymabu s.c. będą podobne jak w przypadku programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych" (ryczałt za diagnostykę w programach lekowych - Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 5/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 lutego 2014 r. - Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.).

Wykazano, iż profil bezpieczeństwa rytuksymabu s.c. oraz rytuksymabu i.v. jest zbliżony. Zastosowanie rytuksymabu s.c. w porównaniu do rytuksymabu i.v. nie zwiększa istotnie statystycznie ryzyka utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych, ani wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych (w tym ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem), a także poważnych działań niepożądanych. Terapia rytuksymabem s.c. istotnie statystycznie zwiększa ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz reakcji związanych z podaniem leku, jednak

zdecydowana większość tych reakcji to zdarzenia miejscowe, odwracalne o łagodnym nasileniu w obu porównywanych grupach (najczęstszą reakcją związaną z podaniem rytuksymabu s.c. był rumień w miejscu podania). W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ większość z nich nie miała charakteru zdarzeń poważnych i wymagających leczenia, a co za tym idzie, nie generowała kosztów ani dla płatnika publicznego ani dla świadczeniobiorcy. Koszty leczenia działań niepożądanych nie są zatem kosztami różniącymi obie oceniane interwencje.

Uwzględniając powyższe, w analizie uwzględniono jedynie:

- koszt leków (koszt produktu leczniczego MabThera s.c. oraz MabThera i.v.),
- koszt podania leków.

Koszty jednostkowe dla poszczególnych świadczeń zdrowotnych ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ oraz Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 roku. Oszacowania dla poszczególnych kategorii kosztowych przedstawiono w podrozdziałach poniżej. W obliczeniach, zgodnie z §2. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., wykorzystano aktualne dane odnośnie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i opcjonalnej. Informacje odnośnie źródeł danych dotyczących cen jednostkowych poszczególnych świadczeń zestawiono w tabeli poniżej.

### 5.7.1. Koszt leku w jednym podaniu

Poniżej w tabeli przedstawiono oszacowanie kosztu leku w jednym podaniu z uwzględnieniem różnych założeń dotyczących wartości średniej powierzchni ciała pacjentów (rozdział 5.1.3).

**Tabela 29. Koszt leku w jednym podaniu – 1 cykl terapii RTX** (wariant uwzględniający RSS dla RTX s.c.)

| Produkt | Wielkość opakowania [mg] | BSA [m²] | Dawka / cykl | Dawka / pacjent / cykl [mg] | Cena hurtowa brutto - cena efektywna dla płatnika publicznego | | Koszt RTX / cykl [zł] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 1 opak. [zł] | 1 mg [zł] | |
| MabThera i.v. | 2 x 100 | 1,740 | 375 mg / m² | 652,500 | 2 567,26 | 12,8363 | 8 375,69 |
| | 500 | | | | 6 418,15 | | |
| Mabthera s.c. | 1 400 | | 1 400 mg | 1 400 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| MabThera i.v. | 2 x 100 | 1,819 | 375 mg / m² | 682,125 | 2 567,26 | 12,8363 | 8 755,96 |
| | 500 | | | | 6 418,15 | | |
| Mabthera s.c. | 1 400 | | 1 400 mg | 1 400 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| Produkt | Wielkość opakowania [mg] | BSA [m²] | Dawka / cykl | Dawka / pacjent / cykl [mg] | Cena hurtowa brutto - cena efektywna dla płatnika publicznego | | Koszt RTX / cykl [zł] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 1 opak. [zł] | 1 mg [zł] | |
| MabThera i.v. | 2 x 100 | 1, 836 | 375 mg / m² | 688,500 | 2 567,26 | 12,8363 | 8 837,79 |
| | 500 | | | | 6 418,15 | | |
| Mabthera s.c. | 1 400 | | 1 400 mg | 1 400 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

**Tabela 30. Koszt leku w jednym podaniu – 1 cykl terapii RTX** (wariant bez uwzględnienia RSS dla RTX s.c.)

| Produkt | Wielkość opakowania [mg] | BSA [m²] | Dawka / cykl | Dawka / pacjent / cykl [mg] | Cena hurtowa brutto - cena efektywna dla płatnika publicznego | | Koszt RTX / cykl [zł] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 1 opak. [zł] | 1 mg [zł] | |
| MabThera i.v. | 2 x 100 | 1,740 | 375 mg / m² | 652,500 | 2 567,26 | 12,8363 | 8 375,69 |
| | 500 | | | | 6 418,15 | | |
| Mabthera s.c. | 1 400 | | 1 400 mg | 1 400 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| MabThera i.v. | 2 x 100 | 1,819 | 375 mg / m² | 682,125 | 2 567,26 | 12,8363 | 8 755,96 |
| | 500 | | | | 6 418,15 | | |
| Mabthera s.c. | 1 400 | | 1 400 mg | 1 400 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| MabThera i.v. | 2 x 100 | 1,836 | 375 mg / m² | 688,500 | 2 567,26 | 12,8363 | 8 837,79 |
| | 500 | | | | 6 418,15 | | |
| Mabthera s.c. | 1 400 | | 1 400 mg | 1 400 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

### 5.7.2. Koszt podania leku

W tabelach poniżej przedstawiono średni koszt podania leku (rytuksymabu i.v. oraz rytuksymabu s.c.) oszacowany z uwzględnieniem przyjętego w analizie odsetka pacjentów, którzy będą mieć podawany lek w trybie ambulatoryjnym (rozdział 5.1.4).

**Tabela 31. Średni koszt podania rytuksymabu i.v.**

| Rodzaj terapii | Podanie | Średni koszt podania leku [zł] |
|---|---|---|
| Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią | Pierwsze podanie | 468,00 |
| | Kolejne podanie | 468,00 |

| Rodzaj terapii | Podanie | Średni koszt podania leku [zł] |
|---|---|---|
| Terapia podtrzymująca – monoterapia RTX | Pierwsze podanie | 468,00 |
| | Kolejne podanie | 468,00 |

Tabela 32. Średni koszt podania rytuksymabu s.c.

| Rodzaj terapii | Podanie | Średni koszt podania leku [zł] |
|---|---|---|
| Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią | Pierwsze podanie (RTX i.v.) | 468,00 |
| | Kolejne podanie (RTX s.c.) | 286,00 |
| Terapia podtrzymująca – monoterapia RTX | Każde podanie (RTX s.c.) | 140,40 |

## 5.8. Zestawienie danych wejściowych dla poszczególnych scenariuszy analizy

Tabela 33. Dane wejściowe dla poszczególnych scenariuszy analizy wpływu na budżet

| Scenariusz | Wielkość populacji leczonej rytuksymabem (2015 / 2016 r.) | Powierzchnia ciała chorych | % pacjentów, którzy mogą być leczeni RTX s.c. w warunkach ambulatoryjnych (terapia skojarzona / monoterapia) | Udział w rynku RTX s.c. |
|---|---|---|---|---|
| Scenariusz 1 | 2 492 / 2 597 | 1,819 | 50% / 90% | 73,80% |
| Scenariusz 2 | 2 329 / 2 390 | 1,819 | 50% / 90% | 73,80% |
| Scenariusz 3 | 2 623 / 2 755 | 1,819 | 50% / 90% | 73,80% |
| Scenariusz 4 | 2 492 / 2 597 | 1,740 | 50% / 90% | 73,80% |
| Scenariusz 5 | 2 492 / 2 597 | 1,836 | 50% / 90% | 73,80% |
| Scenariusz 6 | 2 492 / 2 597 | 1,819 | 0% / 0% | 73,80% |
| Scenariusz 7 | 2 492 / 2 597 | 1,819 | 100% / 100% | 73,80% |
| Scenariusz 8 | 2 492 / 2 597 | 1,819 | 50% / 90% | 64,20% |
| Scenariusz 9 | 2 492 / 2 597 | 1,819 | 50% / 90% | 82,00% |

# 6. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z uwzględnieniem RSS

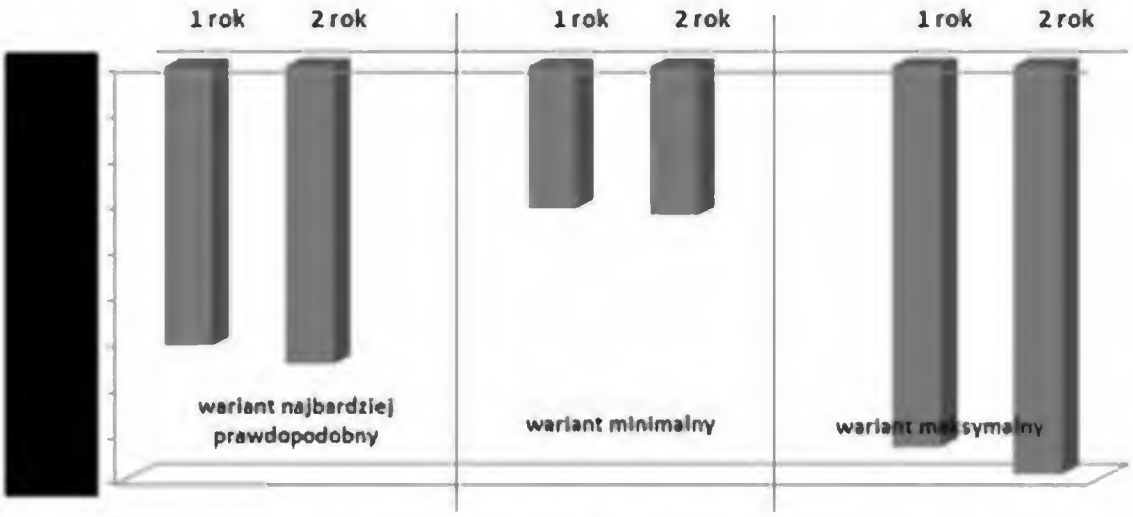
## 6.1. Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy

Na podstawie zdefiniowanej populacji chorych kwalifikujących się do leczenia rytuksymabem w ocenianym wskazaniu, wyznaczono roczne wydatki całkowite płatnika w dwuletnim horyzoncie czasowym w scenariuszu aktualnym oraz scenariuszu nowym. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego poziomu wielkości populacji leczonej rytuksymabem, a także założeń dotyczących wielkości powierzchni ciała chorych z chłoniakiem nieziarniczym, odsetka pacjentów, którzy mogą być leczeni rytuksymabem s.c. w warunkach ambulatoryjnych oraz udziału w rynku rytuksymabu s.c. Poniżej zaprezentowano wyniki dla poszczególnych wariantów analizy (najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny) z perspektywy płatnika publicznego (Rysunek 3) z uwzględnieniem proponowanego przez Podmiot Odpowiedzialny instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Ze względu na to, iż, tak jak wykazano w Analizie ekonomicznej, rytuksymab s.c. jest opcją opłacalną kosztowo względem rytuksymabu i.v. bez względu na przyjęte wartości parametrów wejściowych, wydatki płatnika publicznego w żadnym ze scenariuszy nowych nie będą wyższe od wydatków płatnika publicznego w scenariuszach aktualnych.

W zależności od wariantu analizy po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu leczniczego MabThera® s.c. ze środków publicznych wydatki płatnika publicznego zmniejszą się najprawdopodobniej o [redacted] w 2015 roku oraz o [redacted] w 2016 roku.

Rysunek 3. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego po podjęciu decyzji o refundacji MabThera® s.c. (z RSS)




### 6.1.1. Wariant najbardziej prawdopodobny

Wariantem najbardziej prawdopodobnym jest w niniejszej analizie scenariusz, zakładający średnią wartość wszystkich parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości. Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników tego wariantu, natomiast szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 6.1.4.

W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w wariancie najbardziej prawdopodobnym analizy po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu MabThera® s.c. w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia w tym wskazaniu zmniejszą się o około [redacted] zł w 2015 roku oraz o około [redacted] zł w 2016 roku.

Tabela 34. Wyniki dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (z uwzględnieniem RSS)

| Scenariusz | Kategorie kosztowe | 2015 r. | 2016 r. |
|---|---|---|---|
| Populacja, w której rytuksymab będzie stosowany | | 2 492 | 2 597 |
| - w tym pacjenci leczeni RTX s.c. | | 1 839 | 1 917 |
| - w tym pacjenci leczeni RTX i.v. | | 653 | 680 |
| Wydatki w scenariuszu aktualnym | **Wydatki całkowite (zł)** | **119 696 257,49** | **126 902 695,14** |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. (zł)* | 0,00 | 0,00 |
| Wydatki w scenariuszu nowym | **Wydatki całkowite (zł)** | [redacted] | [redacted] |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. (zł)* | [redacted] | [redacted] |
| Wydatki inkrementalne | **Wydatki całkowite (zł)** | [redacted] | [redacted] |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. (zł)* | [redacted] | [redacted] |

### 6.1.2. Wariant minimalny

Wariantem minimalnym, czyli wariantem analizy zakładającym najniższą różnicę w wydatkach płatnika publicznego pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym jest w niniejszej analizie scenariusz, zakładający najmniejszą wartość wszystkich parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości. Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników tego wariantu, natomiast szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 6.1.4.

W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w wariancie minimalnym analizy po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu MabThera® s.c. w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia w tym wskazaniu zmniejszą się o około [redacted] zł w 2015 roku oraz o około [redacted] zł w 2016 roku.

**Tabela 35. Wyniki dla wariantu minimalnego (z uwzględnieniem RSS)**

| Scenariusz | Kategorie kosztowe | 2015 r. | 2016 r. |
|---|---|---|---|
| Populacja, w której rytuksymab będzie stosowany | | 2 329 | 2 390 |
| - w tym pacjenci leczeni RTX s.c. | | 1 496 | 1 535 |
| - w tym pacjenci leczeni RTX i.v. | | 833 | 855 |
| Wydatki w scenariuszu aktualnym | **Wydatki całkowite [zł]** | **107 329 452,26** | **112 054 420,69** |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. [zł]* | 0,00 | 0,00 |
| Wydatki w scenariuszu nowym | **Wydatki całkowite [zł]** | [redacted] | [redacted] |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. [zł]* | [redacted] | [redacted] |
| Wydatki inkrementalne | **Wydatki całkowite [zł]** | [redacted] | [redacted] |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. [zł]* | [redacted] | [redacted] |

### 6.1.3. Wariant maksymalny

Wariantem maksymalnym, czyli wariantem analizy zakładającym najwyższą różnicę w wydatkach płatnika publicznego pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym jest w niniejszej analizie scenariusz, zakładający najwyższą wartość wszystkich parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości. Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników tego wariantu, natomiast szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 6.1.4.

W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w wariancie maksymalnym analizy po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu MabThera® s.c. w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia w tym wskazaniu zmniejszą się o około [redacted] zł w 2015 roku oraz o około [redacted] zł w 2016 roku.

Tabela 36. Wyniki dla wariantu maksymalnego (z uwzględnieniem RSS)

| Scenariusz | Kategorie kosztowe | 2015 r. | 2016 r. |
|---|---|---|---|
| Populacja, w której rytuksymab będzie stosowany | | 2 623 | 2 755 |
| - w tym pacjenci leczeni RTX s.c. | | 2 151 | 2 260 |
| - w tym pacjenci leczeni RTX i.v. | | 472 | 495 |
| Wydatki w scenariuszu aktualnym | **Wydatki całkowite [zł]** | **127 236 961,77** | **135 979 403,75** |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. [zł]* | 0,00 | 0,00 |
| Wydatki w scenariuszu nowym | **Wydatki całkowite [zł]** | [redacted] | [redacted] |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. [zł]* | [redacted] | [redacted] |
| Wydatki inkrementalne | **Wydatki całkowite [zł]** | [redacted] | [redacted] |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. [zł]* | [redacted] | [redacted] |

## 6.1.4. Szczegółowe wyniki poszczególnych wariantów analizy

**Tabela 37. Wyniki dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (z uwzględnieniem proponowanego RSS)**

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 289 728,58 | 14 876 377,97 |
| | RTX i.v. | 15 053 504,58 | 15 671 509,97 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 182 379,72 | 2 298 115,80 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 481 135,42 | -4 752 239,71 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -83 838 990,51 | -88 911 167,12 |
| | RTX i.v. | -88 320 125,92 | -93 663 406,83 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | 2 492 | 2 597 |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 073 079,41 | 6 438 715,48 |
| | Koszt leku [zł] | 113 623 178,08 | 120 463 979,67 |
| | **Wydatki całkowite** | **119 696 257,49** | **126 902 695,14** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 492** | **2 597** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 839** | **1 917** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 289 728,58 | 14 876 377,97 |
| | RTX i.v. | 15 053 504,58 | 15 671 509,97 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 182 379,72 | 2 298 115,80 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **653** | **680** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 591 944,00 | 1 686 475,77 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 29 784 187,57 | 31 552 812,55 |
| | RTX i.v. | 31 376 131,57 | 33 239 288,32 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

Tabela 38. Wyniki dla wariantu minimalnego (z uwzględnieniem proponowanego RSS)

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 622 440,00 | 638 352,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 11 139 662,05 | 11 424 435,36 |
| | RTX i.v. | 11 762 102,05 | 12 062 787,36 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 3 025 545,58 | 3 169 616,41 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -3 647 985,58 | -3 807 968,41 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -65 287 138,53 | -68 150 313,51 |
| | RTX i.v. | -68 935 124,10 | -71 958 281,91 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 329** | **2 390** |
| | Koszt podania leku [zł] | 5 679 779,35 | 5 929 820,48 |
| | Koszt leku [zł] | 101 649 672,91 | 106 124 600,21 |
| | **Wydatki całkowite** | 107 329 452,26 | 112 054 420,69 |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 329** | **2 390** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 496** | **1 535** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 622 440,00 | 638 352,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 11 139 662,05 | 11 424 435,36 |
| | RTX i.v. | 11 762 102,05 | 12 062 787,36 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 3 025 545,58 | 3 169 616,41 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **833** | **855** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 2 031 793,77 | 2 121 852,07 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 36 362 534,39 | 37 974 286,70 |
| | RTX i.v. | 38 394 328,16 | 40 096 138,77 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

**Tabela 39. Wyniki dla wariantu maksymalnego (z uwzględnieniem proponowanego RSS)**

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 895 752,00 | 941 148,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 16 915 534,94 | 17 772 800,82 |
| | RTX i.v. | 17 811 286,94 | 18 713 948,82 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 967 076,90 | 1 037 420,71 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -5 247 598,05 | -5 609 541,21 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -99 096 544,71 | -105 931 541,76 |
| | RTX i.v. | -104 344 142,76 | -111 541 082,98 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 623** | **2 755** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 398 906,68 | 6 838 575,07 |
| | Koszt leku [zł] | 120 838 055,09 | 129 140 828,67 |
| | **Wydatki całkowite** | **127 236 961,77** | **135 979 403,75** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 623** | **2 755** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **2 151** | **2 260** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 895 752,00 | 941 148,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 16 915 534,94 | 17 772 800,82 |
| | RTX i.v. | 17 811 286,94 | 18 713 948,82 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 967 076,90 | 1 037 420,71 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **472** | **495** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 151 308,63 | 1 229 033,86 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 21 741 510,38 | 23 209 286,91 |
| | RTX i.v. | 22 892 819,01 | 24 438 320,77 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

## 6.2. Wyniki dla poszczególnych scenariuszy uwzględnionych w jednokierunkowej analizie wrażliwości

**Tabela 40. Wyniki dla scenariusza 1 (z uwzględnieniem proponowanego RSS)**

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 289 728,58 | 14 876 377,97 |
| | RTX i.v. | 15 053 504,58 | 15 671 509,97 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 182 379,72 | 2 298 115,80 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 481 135,42 | -4 752 239,71 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -83 838 990,51 | -88 911 167,12 |
| | RTX i.v. | -88 320 125,92 | -93 663 406,83 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 492** | **2 597** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 073 079,41 | 6 438 715,48 |
| | Koszt leku [zł] | 113 623 178,08 | 120 463 979,67 |
| | **Wydatki całkowite** | **119 696 257,49** | **126 902 695,14** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 492** | **2 597** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 839** | **1 917** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 289 728,58 | 14 876 377,97 |
| | RTX i.v. | 15 053 504,58 | 15 671 509,97 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 182 379,72 | 2 298 115,80 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **653** | **680** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 591 944,00 | 1 686 475,77 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 29 784 187,57 | 31 552 812,55 |
| | RTX i.v. | 31 376 131,57 | 33 239 288,32 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

**Tabela 41. Wyniki dla scenariusza 2 (z uwzględnieniem proponowanego RSS)**

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 715 572,00 | 733 824,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 13 387 864,58 | 13 729 347,06 |
| | RTX i.v. | 14 103 436,58 | 14 463 171,06 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 043 368,03 | 2 118 728,19 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 194 066,27 | -4 378 511,26 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -78 468 122,36 | -81 918 962,51 |
| | RTX i.v. | -82 662 188,63 | -86 297 473,77 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 329** | **2 390** |
| | Koszt podania leku [zł] | 5 679 779,35 | 5 929 820,48 |
| | Koszt leku [zł] | 106 264 801,74 | 110 942 901,02 |
| | **Wydatki całkowite** | **111 944 581,09** | **116 872 721,50** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 329** | **2 390** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 720** | **1 765** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 715 572,00 | 733 824,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 13 387 864,58 | 13 729 347,06 |
| | RTX i.v. | 14 103 436,58 | 14 463 171,06 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 043 368,03 | 2 118 728,19 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **609** | **625** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 485 713,08 | 1 551 309,22 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 27 796 679,38 | 29 023 938,51 |
| | RTX i.v. | 29 282 392,45 | 30 575 247,72 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

Tabela 42. Wyniki dla scenariusza 3 (z uwzględnieniem proponowanego RSS)

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 806 364,00 | 846 612,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 15 086 521,04 | 15 839 533,70 |
| | RTX i.v. | 15 892 885,04 | 16 686 145,70 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 302 174,06 | 2 442 778,06 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 724 686,91 | -5 046 162,31 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -88 395 673,04 | -94 410 258,73 |
| | RTX i.v. | -93 120 359,95 | -99 456 421,04 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 623** | **2 755** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 398 906,68 | 6 838 575,07 |
| | Koszt leku [zł] | 119 719 184,21 | 127 945 080,26 |
| | **Wydatki całkowite** | **126 118 090,89** | **134 783 655,33** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 623** | **2 755** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 937** | **2 033** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 806 364,00 | 846 612,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 15 086 521,04 | 15 839 533,70 |
| | RTX i.v. | 15 892 885,04 | 16 686 145,70 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 302 174,06 | 2 442 778,06 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **686** | **722** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 674 219,77 | 1 792 412,76 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 31 323 511,16 | 33 534 821,53 |
| | RTX i.v. | 32 997 730,93 | 35 327 234,29 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

**Tabela 43. Wyniki dla scenariusza 4 (z uwzględnieniem proponowanego RSS)**

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 13 669 119,14 | 14 230 290,09 |
| | RTX i.v. | 14 432 895,14 | 15 025 422,09 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 182 379,72 | 2 298 115,80 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 481 135,42 | -4 752 239,71 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -80 197 824,89 | -85 049 714,56 |
| | RTX i.v. | -84 678 960,31 | -89 801 954,27 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 492** | **2 597** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 073 079,41 | 6 438 715,48 |
| | Koszt leku [zł] | 108 688 471,61 | 115 232 174,06 |
| | **Wydatki całkowite** | **114 761 551,02** | **121 670 889,54** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 492** | **2 597** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 839** | **1 917** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 13 669 119,14 | 14 230 290,09 |
| | RTX i.v. | 14 432 895,14 | 15 025 422,09 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 182 379,72 | 2 298 115,80 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **653** | **680** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 591 944,00 | 1 686 475,77 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 28 490 646,72 | 30 182 459,50 |
| | RTX i.v. | 30 082 590,71 | 31 868 935,27 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

Tabela 44. Wyniki dla scenariusza 5 (z uwzględnieniem proponowanego RSS)

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 423 277,44 | 15 015 409,54 |
| | RTX i.v. | 15 187 053,44 | 15 810 541,54 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 182 379,72 | 2 298 115,80 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 481 135,42 | -4 752 239,71 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -84 622 532,47 | -89 742 112,60 |
| | RTX i.v. | -89 103 667,89 | -94 494 352,31 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 492** | **2 597** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 073 079,41 | 6 438 715,48 |
| | Koszt leku [zł] | 114 685 076,94 | 121 589 811,25 |
| | **Wydatki całkowite** | **120 758 156,35** | **128 028 526,73** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 492** | **2 597** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 839** | **1 917** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 423 277,44 | 15 015 409,54 |
| | RTX i.v. | 15 187 053,44 | 15 810 541,54 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 182 379,72 | 2 298 115,80 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **653** | **680** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 591 944,00 | 1 686 475,77 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 30 062 544,47 | 31 847 698,65 |
| | RTX i.v. | 31 654 488,46 | 33 534 174,42 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

Tabela 45. Wyniki dla scenariusza 6 (z uwzględnieniem proponowanego RSS)

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 289 728,58 | 14 876 377,97 |
| | RTX i.v. | 15 053 504,58 | 15 671 509,97 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 3 717 359,42 | 3 957 107,71 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 481 135,42 | -4 752 239,71 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -83 838 990,51 | -88 911 167,12 |
| | RTX i.v. | -88 320 125,92 | -93 663 406,83 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 492** | **2 597** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 073 079,41 | 6 438 715,48 |
| | Koszt leku [zł] | 113 623 178,08 | 120 463 979,67 |
| | **Wydatki całkowite** | **119 696 257,49** | **126 902 695,14** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 492** | **2 597** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 839** | **1 917** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 289 728,58 | 14 876 377,97 |
| | RTX i.v. | 15 053 504,58 | 15 671 509,97 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 3 717 359,42 | 3 957 107,71 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **653** | **680** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 591 944,00 | 1 686 475,77 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 29 784 187,57 | 31 552 812,55 |
| | RTX i.v. | 31 376 131,57 | 33 239 288,32 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

Tabela 46. Wyniki dla scenariusza 7 (z uwzględnieniem proponowanego RSS)

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 289 728,58 | 14 876 377,97 |
| | RTX i.v. | 15 053 504,58 | 15 671 509,97 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 826 079,87 | 879 357,27 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 481 135,42 | -4 752 239,71 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -83 838 990,51 | -88 911 167,12 |
| | RTX i.v. | -88 320 125,92 | -93 663 406,83 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 492** | **2 597** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 073 079,41 | 6 438 715,48 |
| | Koszt leku [zł] | 113 623 178,08 | 120 463 979,67 |
| | **Wydatki całkowite** | **119 696 257,49** | **126 902 695,14** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 492** | **2 597** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 839** | **1 917** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 289 728,58 | 14 876 377,97 |
| | RTX i.v. | 15 053 504,58 | 15 671 509,97 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 826 079,87 | 879 357,27 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **653** | **680** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 591 944,00 | 1 686 475,77 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 29 784 187,57 | 31 552 812,55 |
| | RTX i.v. | 31 376 131,57 | 33 239 288,32 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

Tabela 47. Wyniki dla scenariusza 8 (z uwzględnieniem proponowanego RSS)

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 664 560,00 | 691 704,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 12 433 464,82 | 12 941 310,56 |
| | RTX i.v. | 13 098 024,82 | 13 633 014,56 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 1 898 886,97 | 1 999 419,25 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -3 899 035,99 | -4 134 866,07 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -72 948 306,90 | -77 360 527,03 |
| | RTX i.v. | -76 847 342,89 | -81 495 393,10 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 492** | **2 597** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 073 079,41 | 6 438 715,48 |
| | Koszt leku [zł] | 113 623 178,08 | 120 463 979,67 |
| | **Wydatki całkowite** | **119 696 257,49** | **126 902 695,14** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 492** | **2 597** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 600** | **1 668** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 664 560,00 | 691 704,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 12 433 464,82 | 12 941 310,56 |
| | RTX i.v. | 13 098 024,82 | 13 633 014,56 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 1 898 886,97 | 1 999 419,25 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **892** | **929** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 2 174 043,42 | 2 303 849,40 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 40 674 871,18 | 43 103 452,64 |
| | RTX i.v. | 42 848 914,60 | 45 407 302,04 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

Tabela 48. Wyniki dla scenariusza 9 (z uwzględnieniem proponowanego RSS)

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 848 484,00 | 883 116,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 15 874 557,54 | 16 522 498,67 |
| | RTX i.v. | 16 723 041,54 | 17 405 614,67 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 424 487,84 | 2 552 539,19 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 978 348,20 | -5 278 521,62 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -93 141 502,88 | -98 757 543,11 |
| | RTX i.v. | -98 119 851,08 | -104 036 064,73 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 492** | **2 597** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 073 079,41 | 6 438 715,48 |
| | Koszt leku [zł] | 113 623 178,08 | 120 463 979,67 |
| | **Wydatki całkowite** | **119 696 257,49** | **126 902 695,14** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 492** | **2 597** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **2 043** | **2 129** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 848 484,00 | 883 116,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 15 874 557,54 | 16 522 498,67 |
| | RTX i.v. | 16 723 041,54 | 17 405 614,67 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 424 487,84 | 2 552 539,19 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **449** | **468** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 094 731,22 | 1 160 193,86 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 20 481 675,20 | 21 706 436,56 |
| | RTX i.v. | 21 576 406,41 | 22 866 630,41 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

# 7. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika bez uwzględnienia RSS

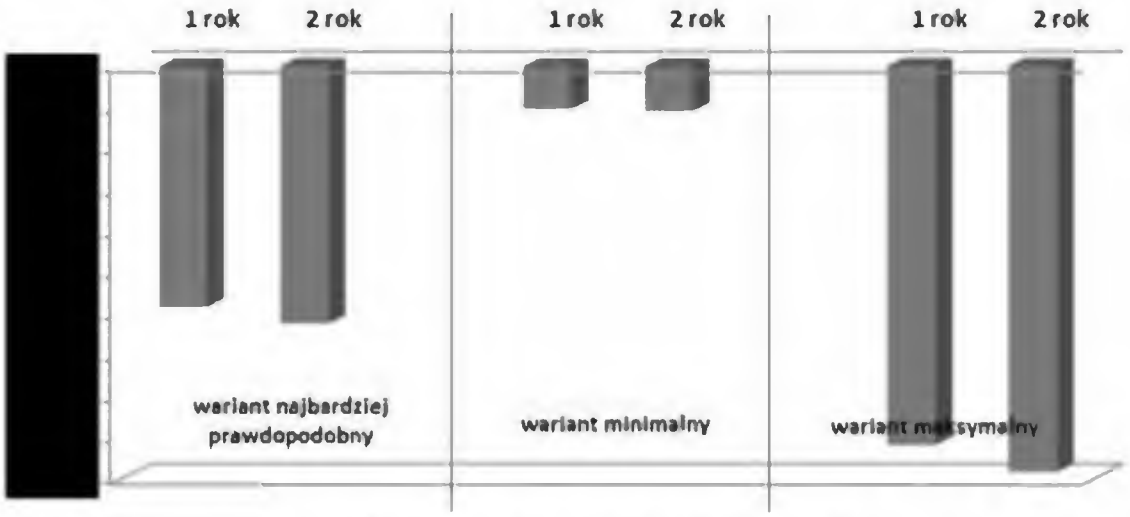
## 7.1. Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy

Na podstawie zdefiniowanej populacji chorych kwalifikujących się do leczenia rytuksymabem w ocenianym wskazaniu, wyznaczono roczne wydatki całkowite płatnika w dwuletnim horyzoncie czasowym w scenariuszu aktualnym oraz scenariuszu nowym. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego poziomu wielkości populacji leczonej rytuksymabem, a także założeń dotyczących wielkości powierzchni ciała chorych z chłoniakiem nieziarniczym, odsetka pacjentów, którzy mogą być leczeni rytuksymabem s.c. w warunkach ambulatoryjnych oraz udziału w rynku rytuksymabu s.c. Poniżej zaprezentowano wyniki dla poszczególnych wariantów analizy (najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny) z perspektywy płatnika publicznego (Rysunek 4) bez uwzględnienia proponowanego przez Podmiot Odpowiedzialny instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Ze względu na to, iż, tak jak wykazano w Analizie ekonomicznej, rytuksymab s.c. jest opcją opłacalną kosztowo względem rytuksymabu i.v. bez względu na przyjęte wartości parametrów wejściowych, wydatki płatnika publicznego w żadnym ze scenariuszy nowych nie będą wyższe od wydatków płatnika publicznego w scenariuszach aktualnych.

W zależności od wariantu analizy po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu leczniczego MabThera® s.c. ze środków publicznych wydatki płatnika publicznego zmniejszą się najprawdopodobniej o [redacted] w 2015 roku oraz o [redacted] w 2016 roku.

Rysunek 4. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego po podjęciu decyzji o refundacji MabThera® s.c. (bez RSS)




### 7.1.1. Wariant najbardziej prawdopodobny

Wariantem najbardziej prawdopodobnym jest w niniejszej analizie scenariusz, zakładający średnią wartość wszystkich parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości. Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników tego wariantu, natomiast szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 7.1.4.

W przypadku nieuwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w wariancie najbardziej prawdopodobnym analizy po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu MabThera® s.c. w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia w tym wskazaniu zmniejszą się o około [redacted] zł w 2015 roku oraz o około [redacted] zł w 2016 roku.

Tabela 49. Wyniki dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (bez uwzględnienia RSS)

| Scenariusz | Kategorie kosztowe | 2015 r. | 2016 r. |
|---|---|---|---|
| Populacja, w której rytuksymab będzie stosowany | | 2 492 | 2 597 |
| - w tym pacjenci leczeni RTX s.c. | | 1 839 | 1 917 |
| - w tym pacjenci leczeni RTX i.v. | | 653 | 680 |
| Wydatki w scenariuszu aktualnym | **Wydatki całkowite [zł]** | **119 696 257,49** | **126 902 695,14** |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. [zł]* | 0,00 | 0,00 |
| Wydatki w scenariuszu nowym | **Wydatki całkowite [zł]** | [redacted] | [redacted] |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. [zł]* | [redacted] | [redacted] |
| Wydatki inkrementalne | **Wydatki całkowite [zł]** | [redacted] | [redacted] |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. [zł]* | [redacted] | [redacted] |

### 7.1.2. Wariant minimalny

Wariantem minimalnym, czyli wariantem analizy zakładającym najniższą różnicę w wydatkach płatnika publicznego pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym jest w niniejszej analizie scenariusz, zakładający najmniejszą wartość wszystkich parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości. Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników tego wariantu, natomiast szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 7.1.4.

W przypadku nieuwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w wariancie minimalnym analizy po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu MabThera® s.c. w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia w tym wskazaniu zmniejszą się o około [redacted] zł w 2015 roku oraz o około [redacted] zł w 2016 roku.

**Tabela 50. Wyniki dla wariantu minimalnego (bez uwzględnienia RSS)**

| Scenariusz | Kategorie kosztowe | 2015 r. | 2016 r. |
|---|---|---|---|
| Populacja, w której rytuksymab będzie stosowany | | 2 329 | 2 390 |
| - w tym pacjenci leczeni RTX s.c. | | 1 496 | 1 535 |
| - w tym pacjenci leczeni RTX i.v. | | 833 | 855 |
| Wydatki w scenariuszu aktualnym | **Wydatki całkowite [zł]** | **107 329 452,26** | **112 054 420,69** |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. [zł]* | 0,00 | 0,00 |
| Wydatki w scenariuszu nowym | **Wydatki całkowite [zł]** | [redacted] | [redacted] |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. [zł]* | [redacted] | [redacted] |
| Wydatki inkrementalne | **Wydatki całkowite [zł]** | [redacted] | [redacted] |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. [zł]* | [redacted] | [redacted] |

### 7.1.3. Wariant maksymalny

Wariantem maksymalnym, czyli wariantem analizy zakładającym najwyższą różnicę w wydatkach płatnika publicznego pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym jest w niniejszej analizie scenariusz, zakładający najwyższą wartość wszystkich parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości. Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników tego wariantu, natomiast szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 7.1.4.

W przypadku nieuwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w wariancie maksymalnym analizy po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu MabThera® s.c. w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia w tym wskazaniu zmniejszą się o około [redacted] zł w 2015 roku oraz o około [redacted] zł w 2016 roku.

**Tabela S1. Wyniki dla wariantu maksymalnego (bez uwzględnienia RSS)**

| Scenariusz | Kategorie kosztowe | 2015 r. | 2016 r. |
|---|---|---|---|
| Populacja, w której rytuksymab będzie stosowany | | 2 623 | 2 755 |
| - w tym pacjenci leczeni RTX s.c. | | 2 151 | 2 260 |
| - w tym pacjenci leczeni RTX i.v. | | 472 | 495 |
| Wydatki w scenariuszu aktualnym | **Wydatki całkowite [zł]** | **127 236 961,77** | **135 979 403,75** |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. [zł]* | 0,00 | 0,00 |
| Wydatki w scenariuszu nowym | **Wydatki całkowite [zł]** | [redacted] | [redacted] |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. [zł]* | [redacted] | [redacted] |
| Wydatki inkrementalne | **Wydatki całkowite [zł]** | [redacted] | [redacted] |
| | *- w tym refundacja ceny produktu MabThera® s.c. [zł]* | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

### 7.1.4. Szczegółowe wyniki poszczególnych wariantów analizy

**Tabela 52. Wyniki dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (bez uwzględnienia proponowanego RSS)**

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 289 728,58 | 14 876 377,97 |
| | RTX i.v. | 15 053 504,58 | 15 671 509,97 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 182 379,72 | 2 298 115,80 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 481 135,42 | -4 752 239,71 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -83 838 990,51 | -88 911 167,12 |
| | RTX i.v. | -88 320 125,92 | -93 663 406,83 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 492** | **2 597** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 073 079,41 | 6 438 715,48 |
| | Koszt leku [zł] | 113 623 178,08 | 120 463 979,67 |
| | **Wydatki całkowite** | **119 696 257,49** | **126 902 695,14** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 492** | **2 597** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 839** | **1 917** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 289 728,58 | 14 876 377,97 |
| | RTX i.v. | 15 053 504,58 | 15 671 509,97 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 182 379,72 | 2 298 115,80 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **653** | **680** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 591 944,00 | 1 686 475,77 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 29 784 187,57 | 31 552 812,55 |
| | RTX i.v. | 31 376 131,57 | 33 239 288,32 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

Tabela 53. Wyniki dla wariantu minimalnego (bez uwzględnienia proponowanego RSS)

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 622 440,00 | 638 352,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 11 139 662,05 | 11 424 435,36 |
| | RTX i.v. | 11 762 102,05 | 12 062 787,36 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 3 025 545,58 | 3 169 616,41 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -3 647 985,58 | -3 807 968,41 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -65 287 138,53 | -68 150 313,51 |
| | RTX i.v. | -68 935 124,10 | -71 958 281,91 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 329** | **2 390** |
| | Koszt podania leku [zł] | 5 679 779,35 | 5 929 820,48 |
| | Koszt leku [zł] | 101 649 672,91 | 106 124 600,21 |
| | **Wydatki całkowite** | **107 329 452,26** | **112 054 420,69** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 329** | **2 390** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 496** | **1 535** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 622 440,00 | 638 352,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 11 139 662,05 | 11 424 435,36 |
| | RTX i.v. | 11 762 102,05 | 12 062 787,36 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 3 025 545,58 | 3 169 616,41 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **833** | **855** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 2 031 793,77 | 2 121 852,07 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 36 362 534,39 | 37 974 286,70 |
| | RTX i.v. | 38 394 328,16 | 40 096 138,77 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

**Tabela 54. Wyniki dla wariantu maksymalnego (bez uwzględnienia proponowanego RSS)**

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 895 752,00 | 941 148,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 16 915 534,94 | 17 772 800,82 |
| | RTX i.v. | 17 811 286,94 | 18 713 948,82 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 967 076,90 | 1 037 420,71 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -5 247 598,05 | -5 609 541,21 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -99 096 544,71 | -105 931 541,76 |
| | RTX i.v. | -104 344 142,76 | -111 541 082,98 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 623** | **2 755** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 398 906,68 | 6 838 575,07 |
| | Koszt leku [zł] | 120 838 055,09 | 129 140 828,67 |
| | **Wydatki całkowite** | **127 236 961,77** | **135 979 403,75** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 623** | **2 755** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **2 151** | **2 260** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 895 752,00 | 941 148,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 16 915 534,94 | 17 772 800,82 |
| | RTX i.v. | 17 811 286,94 | 18 713 948,82 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 967 076,90 | 1 037 420,71 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **472** | **495** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 151 308,63 | 1 229 033,86 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 21 741 510,38 | 23 209 286,91 |
| | RTX i.v. | 22 892 819,01 | 24 438 320,77 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

## 7.2. Wyniki dla poszczególnych scenariuszy uwzględnionych w jednokierunkowej analizie wrażliwości

**Tabela 55. Wyniki dla scenariusza 1 (bez uwzględnienia proponowanego RSS)**

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 289 728,58 | 14 876 377,97 |
| | RTX i.v. | 15 053 504,58 | 15 671 509,97 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 182 379,72 | 2 298 115,80 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 481 135,42 | -4 752 239,71 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -83 838 990,51 | -88 911 167,12 |
| | RTX i.v. | -88 320 125,92 | -93 663 406,83 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 492** | **2 597** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 073 079,41 | 6 438 715,48 |
| | Koszt leku [zł] | 113 623 178,08 | 120 463 979,67 |
| | **Wydatki całkowite** | **119 696 257,49** | **126 902 695,14** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 492** | **2 597** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 839** | **1 917** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 289 728,58 | 14 876 377,97 |
| | RTX i.v. | 15 053 504,58 | 15 671 509,97 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 182 379,72 | 2 298 115,80 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **653** | **680** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 591 944,00 | 1 686 475,77 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 29 784 187,57 | 31 552 812,55 |
| | RTX i.v. | 31 376 131,57 | 33 239 288,32 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

Tabela 56. Wyniki dla scenariusza 2 (bez uwzględnienia proponowanego RSS)

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 715 572,00 | 733 824,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 13 387 864,58 | 13 729 347,06 |
| | RTX i.v. | 14 103 436,58 | 14 463 171,06 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 043 368,03 | 2 118 728,19 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 194 066,27 | -4 378 511,26 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -78 468 122,36 | -81 918 962,51 |
| | RTX i.v. | -82 662 188,63 | -86 297 473,77 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 329** | **2 390** |
| | Koszt podania leku [zł] | 5 679 779,35 | 5 929 820,48 |
| | Koszt leku [zł] | 106 264 801,74 | 110 942 901,02 |
| | **Wydatki całkowite** | **111 944 581,09** | **116 872 721,50** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 329** | **2 390** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 720** | **1 765** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 715 572,00 | 733 824,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 13 387 864,58 | 13 729 347,06 |
| | RTX i.v. | 14 103 436,58 | 14 463 171,06 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 043 368,03 | 2 118 728,19 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **609** | **625** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 485 713,08 | 1 551 309,22 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 27 796 679,38 | 29 023 938,51 |
| | RTX i.v. | 29 282 392,45 | 30 575 247,72 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

Tabela 57. Wyniki dla scenariusza 3 (bez uwzględnienia proponowanego RSS)

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 806 364,00 | 846 612,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 15 086 521,04 | 15 839 533,70 |
| | RTX i.v. | 15 892 885,04 | 16 686 145,70 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 302 174,06 | 2 442 778,06 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 724 686,91 | -5 046 162,31 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -88 395 673,04 | -94 410 258,73 |
| | RTX i.v. | -93 120 359,95 | -99 456 421,04 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 623** | **2 755** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 398 906,68 | 6 838 575,07 |
| | Koszt leku [zł] | 119 719 184,21 | 127 945 080,26 |
| | **Wydatki całkowite** | **126 118 090,89** | **134 783 655,33** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 623** | **2 755** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 937** | **2 033** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 806 364,00 | 846 612,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 15 086 521,04 | 15 839 533,70 |
| | RTX i.v. | 15 892 885,04 | 16 686 145,70 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 302 174,06 | 2 442 778,06 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **686** | **722** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 674 219,77 | 1 792 412,76 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 31 323 511,16 | 33 534 821,53 |
| | RTX i.v. | 32 997 730,93 | 35 327 234,29 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

Tabela 58. Wyniki dla scenariusza 4 (bez uwzględnienia proponowanego RSS)

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 13 669 119,14 | 14 230 290,09 |
| | RTX i.v. | 14 432 895,14 | 15 025 422,09 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 182 379,72 | 2 298 115,80 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 481 135,42 | -4 752 239,71 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -80 197 824,89 | -85 049 714,56 |
| | RTX i.v. | -84 678 960,31 | -89 801 954,27 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 492** | **2 597** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 073 079,41 | 6 438 715,48 |
| | Koszt leku [zł] | 108 688 471,61 | 115 232 174,06 |
| | **Wydatki całkowite** | **114 761 551,02** | **121 670 889,54** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 492** | **2 597** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 839** | **1 917** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 13 669 119,14 | 14 230 290,09 |
| | RTX i.v. | 14 432 895,14 | 15 025 422,09 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 182 379,72 | 2 298 115,80 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **653** | **680** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 591 944,00 | 1 686 475,77 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 28 490 646,72 | 30 182 459,50 |
| | RTX i.v. | 30 082 590,71 | 31 868 935,27 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

Tabela 59. Wyniki dla scenariusza 5 (bez uwzględnienia proponowanego RSS)

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 423 277,44 | 15 015 409,54 |
| | RTX i.v. | 15 187 053,44 | 15 810 541,54 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 182 379,72 | 2 298 115,80 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 481 135,42 | -4 752 239,71 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -84 622 532,47 | -89 742 112,60 |
| | RTX i.v. | -89 103 667,89 | -94 494 352,31 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 492** | **2 597** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 073 079,41 | 6 438 715,48 |
| | Koszt leku [zł] | 114 685 076,94 | 121 589 811,25 |
| | **Wydatki całkowite** | **120 758 156,35** | **128 028 526,73** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 492** | **2 597** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 839** | **1 917** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 423 277,44 | 15 015 409,54 |
| | RTX i.v. | 15 187 053,44 | 15 810 541,54 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 182 379,72 | 2 298 115,80 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **653** | **680** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 591 944,00 | 1 686 475,77 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 30 062 544,47 | 31 847 698,65 |
| | RTX i.v. | 31 654 488,46 | 33 534 174,42 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

Tabela 60. Wyniki dla scenariusza 6 (bez uwzględnienia proponowanego RSS)

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 289 728,58 | 14 876 377,97 |
| | RTX i.v. | 15 053 504,58 | 15 671 509,97 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 3 717 359,42 | 3 957 107,71 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 481 135,42 | -4 752 239,71 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -83 838 990,51 | -88 911 167,12 |
| | RTX i.v. | -88 320 125,92 | -93 663 406,83 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 492** | **2 597** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 073 079,41 | 6 438 715,48 |
| | Koszt leku [zł] | 113 623 178,08 | 120 463 979,67 |
| | **Wydatki całkowite** | **119 696 257,49** | **126 902 695,14** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 492** | **2 597** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 839** | **1 917** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 289 728,58 | 14 876 377,97 |
| | RTX i.v. | 15 053 504,58 | 15 671 509,97 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 3 717 359,42 | 3 957 107,71 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **653** | **680** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 591 944,00 | 1 686 475,77 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 29 784 187,57 | 31 552 812,55 |
| | RTX i.v. | 31 376 131,57 | 33 239 288,32 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

Tabela 61. Wyniki dla scenariusza 7 (bez uwzględnienia proponowanego RSS)

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 289 728,58 | 14 876 377,97 |
| | RTX i.v. | 15 053 504,58 | 15 671 509,97 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 826 079,87 | 879 357,27 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 481 135,42 | -4 752 239,71 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -83 838 990,51 | -88 911 167,12 |
| | RTX i.v. | -88 320 125,92 | -93 663 406,83 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 492** | **2 597** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 073 079,41 | 6 438 715,48 |
| | Koszt leku [zł] | 113 623 178,08 | 120 463 979,67 |
| | **Wydatki całkowite** | **119 696 257,49** | **126 902 695,14** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 492** | **2 597** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 839** | **1 917** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 763 776,00 | 795 132,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 14 289 728,58 | 14 876 377,97 |
| | RTX i.v. | 15 053 504,58 | 15 671 509,97 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 826 079,87 | 879 357,27 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **653** | **680** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 591 944,00 | 1 686 475,77 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 29 784 187,57 | 31 552 812,55 |
| | RTX i.v. | 31 376 131,57 | 33 239 288,32 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

**Tabela 62. Wyniki dla scenariusza 8 (bez uwzględnienia proponowanego RSS)**

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 664 560,00 | 691 704,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 12 433 464,82 | 12 941 310,56 |
| | RTX i.v. | 13 098 024,82 | 13 633 014,56 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 1 898 886,97 | 1 999 419,25 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -3 899 035,99 | -4 134 866,07 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -72 948 306,90 | -77 360 527,03 |
| | RTX i.v. | -76 847 342,89 | -81 495 393,10 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 492** | **2 597** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 073 079,41 | 6 438 715,48 |
| | Koszt leku [zł] | 113 623 178,08 | 120 463 979,67 |
| | **Wydatki całkowite** | **119 696 257,49** | **126 902 695,14** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 492** | **2 597** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **1 600** | **1 668** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 664 560,00 | 691 704,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 12 433 464,82 | 12 941 310,56 |
| | RTX i.v. | 13 098 024,82 | 13 633 014,56 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 1 898 886,97 | 1 999 419,25 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **892** | **929** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 2 174 043,42 | 2 303 849,40 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 40 674 871,18 | 43 103 452,64 |
| | RTX i.v. | 42 848 914,60 | 45 407 302,04 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

Tabela 63. Wyniki dla scenariusza 9 (bez uwzględnienia proponowanego RSS)

| | Kategorie kosztowe | Horyzont czasowy | |
|---|---|---|---|
| | | 2015 r. | 2016 r. |
| Wydatki inkrementalne | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 848 484,00 | 883 116,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 15 874 557,54 | 16 522 498,67 |
| | RTX i.v. | 16 723 041,54 | 17 405 614,67 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 424 487,84 | 2 552 539,19 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | -4 978 348,20 | -5 278 521,62 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | -93 141 502,88 | -98 757 543,11 |
| | RTX i.v. | -98 119 851,08 | -104 036 064,73 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz aktualny | **Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.** | **2 492** | **2 597** |
| | Koszt podania leku [zł] | 6 073 079,41 | 6 438 715,48 |
| | Koszt leku [zł] | 113 623 178,08 | 120 463 979,67 |
| | **Wydatki całkowite** | **119 696 257,49** | **126 902 695,14** |
| Scenariusz nowy | **Liczba pacjentów leczonych RTX** | **2 492** | **2 597** |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.*** | **2 043** | **2 129** |
| | RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [zł] | 848 484,00 | 883 116,00 |
| | RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [zł] | 15 874 557,54 | 16 522 498,67 |
| | RTX i.v. | 16 723 041,54 | 17 405 614,67 |
| | RTX s.c. - koszt podania leku [zł] | 2 424 487,84 | 2 552 539,19 |
| | RTX s.c. - koszt leku [zł] | [redacted] | [redacted] |
| | RTX s.c. | [redacted] | [redacted] |
| | ***- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.*** | **449** | **468** |
| | RTX i.v. - koszt podania leku [zł] | 1 094 731,22 | 1 160 193,86 |
| | RTX i.v. - koszt leku [zł] | 20 481 675,20 | 21 706 436,56 |
| | RTX i.v. | 21 576 406,41 | 22 866 630,41 |
| | **Wydatki całkowite** | [redacted] | [redacted] |

# 8. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu MabThera® s.c. w ocenianym wskazaniu (leczenie pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B) ze środków publicznych w Polsce nie będzie powodowało istotnych konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Decyzja dotycząca wprowadzenia finansowania ze środków publicznych produktu MabThera® s.c. może wpłynąć natomiast istotnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz może wiązać się ze znacznymi udogodnieniami dla pacjentów.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury odnaleziono badania De Cock 2013 [5, 3, 4] oraz Pereira 2013 [7], które dotyczyły oceny kosztów oraz zużycia zasobów przy zastosowaniu rytuksymabu w postaci podskórnej względem rytuksymabu w postaci dożylnej.

W pracy De Cock 2013 wykazano, że podanie rytuksymabu s.c. w porównaniu z rytuksymabem i.v. wiąże się ze skróceniem czasu aktywnie poświęconego pacjentowi przez personel medyczny w pokoju zabiegowym we wszystkich analizowanych krajach. (Tabela 64)

**Tabela 64. Czas wymagany od personelu medycznego związany z podaniem RTX na podstawie badania De Cock 2013 [4]**

| Czas związany z podaniem leku | Włochy* | Rosja | Słowenia | Wielka Brytania |
|---|---|---|---|---|
| RTX s.c. | 23,4 min. | 9,4 min. | 7,7 min. | 14,2 min. |
| RTX i.v. | 39,8 min. | 26,5 min. | 15,0 min. | 26,0 min. |
| Różnica | **16,3 min. (-41%)** | **17,1 min. (-65%)** | **7,3 min. (-49%)** | **11,8 min. (-45%)** |

* - we Włoszech aktywny czas wymagany od personelu medycznego związany z administracją RTX był stosunkowo wysoki w porównaniu z innymi krajami. Było to spowodowane aktywnym monitorowaniem (przy łóżku pacjenta) zarówno podczas, jak i po podaniu RTX (41% i 33% całkowitego czasu dla RTX i.v. i s.c., odpowiednio).

Również w aptece zastosowanie rytuksymabu s.c. względem rytuksymabu i.v. wiązało się ze skróceniem czasu obsługi związanej z przygotowaniem preparatu i jego wydaniem od 37% w Słowenii do 65% w Rosji (dane dostępne tylko dla Włoch, Rosji oraz Słowenii).

Średni czas wymagany od pacjenta w związku z podaniem rytuksymabu s.c. był także krótszy niż w przypadku zastosowania rytuksymabu i.v. (Tabela 65)

**Tabela 65. Czas wymagany od pacjenta związany z podaniem RTX (czas przebywania na krześle do infuzji) na podstawie badania De Cock 2013 [4]**

| Czas związany z podaniem leku | Włochy* | Rosja | Słowenia | Wielka Brytania |
|---|---|---|---|---|
| RTX s.c. | 114 min. | 15 min. | 70 min. | 19 min. |
| RTX i.v. | 339 min. | 278 min. | 201 min. | 195 min. |

| Czas związany z podaniem leku | Włochy* | Rosja | Słowenia | Wielka Brytania |
|---|---|---|---|---|
| Różnica | 225 min. (-66%) | 262 min. (-94%) | 131 min. (-65%) | 176 min. (-90%) |

*- we Włoszech czas związany z podaniem RTX s.c. był dłuższy w porównaniu z innymi krajami, ponieważ pacjenci mogli otrzymywać inną chemioterapię przed RTX, lekarze mogli wizytować pacjentów podczas podawania leku lub ze względu na wydłużenie czasu oczekiwania do stanowiska podania leku. Obecne dane wskazują, że rzeczywisty czas wymagany od pacjenta jest bliski 1 godzinie.

Przeprowadzona symulacja, uwzględniając powyższe ustalenia oraz zakładając, że w hipotetycznym ośrodku leczonych będzie 50 pacjentów w 9 cyklach rocznie (sześć cykli terapii indukcyjnej oraz trzy cykle terapii podtrzymującej), wykazała, iż stosując rytuksymab s.c. zamiast rytuksymabu i.v. można się spodziewać łącznych oszczędności czasu obłożenia wynoszących pomiędzy 109 (Słowenia) a 219 (Rosja) dni 8-godzinnej pracy. Stwierdzono, że oszczędności te wynikają głównie z ograniczenia zadań związanych z terapią dożylną takich jak: podłączenie / rozłączenie linii infuzyjnej, wlew inicjacyjny / zwiększanie dawki oraz przygotowanie preparatu do infuzji w aptece szpitalnej.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu Pereira 2013 [7], które przeprowadzono w Portugalii, bazując na wynikach uzyskanych z badania klinicznego SABRINA. Średni całkowity czas poświęcony aktywnie przez personel medyczny na przygotowanie i administrację rytuksymabu i.v. w przeliczeniu na cykl leczenia wynosił około 89 minut, natomiast w przypadku zastosowania rytuksymabu s.c. - 16 minut. Oszacowano, że zastosowanie formy podskórnej zamiast dożylnej rytuksymabu pozwoli na redukcję kosztów całkowitych o 93% (3 € vs 45 € odpowiednio). Skrócenie czasu terapii przy zastosowaniu rytuksymabu s.c. pozwala na 3-krotny wzrost liczby pacjentów, którzy mogą być leczeni w określonym czasie w przypadku terapii skojarzonej (terapia indukcja) oraz nawet 7-krotny wzrost liczby pacjentów, którzy mogą być leczeni w określonym czasie w przypadku terapii podtrzymującej. Zastosowanie rytuksymabu s.c. skraca całkowity czas pobytu pacjenta na fotelu do infuzji o 95% (7 minut dla RTX s.c. vs 143 minuty dla RTX i.v.).

Podsumowując, podanie rytuksymabu w postaci podskórnej wiąże się ze znacznymi udogodnieniami dla pacjentów, jak również dla personelu medycznego. Zastąpienie terapii rytuksymabem w podaniu dożylnym przez rytuksymab w podaniu podskórnym prowadzi do uzyskania znacznych oszczędności materialnych i czasowych w jednostkach opieki zdrowotnej oraz aptekach szpitalnych, co powinno wpłynąć na poprawę organizacji pracy oraz polepszenie ogólnej opieki nad pacjentem. Pacjenci mogą uniknąć hospitalizacji na oddziałach onkologicznych i otrzymywać terapię w trybie ambulatoryjnym. Skrócenie czasu terapii powinno wpłynąć na wzrost efektywności/wydajności świadczeniodawców (wzrost liczby udzielanych świadczeń/leczonych pacjentów w określonym czasie), co może wpłynąć na zmniejszenie kolejek do uzyskania świadczeń zdrowotnych.

Przy założeniu, iż świadczenia z zastosowaniem rytuksymabu s.c. będą udzielane przez wysokospecjalistyczne ośrodki mające już doświadczenie w stosowaniu chemioterapii, w tym rytuksymabu i.v. oraz terapii podawanych podskórnie, podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków

publicznych rytuksymabu s.c. nie będzie skutkowało koniecznością dodatkowego przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych ani zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania produktu MabThera® s.c. są podobne jak w przypadku stosowania tego leku w formie dożylnej, z wyjątkiem sprzętu stosowanego do administracji leku. Stosowanie produktu MabThera® s.c. w ocenianym wskazaniu nie wymaga zapewnienia żadnych dodatkowych środków ostrożności niż te obecnie stosowane w przypadku terapii rytuksymabem.

# 9. Aspekty etyczne i społeczne

W tabeli poniżej zestawiono aspekty etyczne i społeczne związane z pozytywną decyzją o finansowaniu produktu MabThera® s.c. ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.

Realizacja programu leczenia pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym z wykorzystaniem produktu leczniczego MabThera® s.c. spowoduje wygenerowanie korzyści istotnych zarówno z punktu widzenia jednostki, jak i całego społeczeństwa. Biorąc pod uwagę przewidywaną liczebność populacji chorych kwalifikujących się do objęcia terapią rytuksymabem w ocenianym wskazaniu (najprawdopodobniej około 2,5 tys. chorych), w przypadku finansowania produktu MabThera® s.c. spodziewane jest uzyskanie dużej korzyści w wąskiej grupie chorych.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii medycznej w ocenianym wskazaniu.

**Tabela 66. Podsumowanie aspektów etycznych i społecznych**

| Ocena pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu MabThera® s.c. ze środków publicznych w świetle aspektów etycznych | |
|---|---|
| czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie? | Świadczenie będą mogli uzyskać wyłącznie ci pacjenci, którzy będą spełniać szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego. |
| czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach? | Może się okazać, iż większą szansę uzyskania świadczenia będą mieć pacjenci mieszkający bliżej ośrodków mogących stosować terapię rytuksymabem. Pozostali pacjenci spoza tych ośrodków mogą mieć utrudniony dostęp do terapii, jednak mogą być kierowani na leczenie do ośrodków stosujących rytuksymab, nie będą zatem całkowicie pozbawieni możliwości leczenia. |
| czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna? | Spodziewana jest duża korzyść dla stosunkowo wąskiej grupy osób (około 2,5 tys. pacjentów) |
| czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych? | Nie, osoby chorujące na chłoniaka nieziarniczego nie należą do grup społecznie upośledzonych. |
| czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia? | Nie, obecnie ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu pacjentom oferowana jest terapia rytuksymabem i.v. |
| **Ocena pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu MabThera® s.c. ze środków publicznych w świetle aspektów społecznych** | |
| wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej | Tak, zwiększenie możliwych opcji terapeutycznych oraz skrócenie czasu podania terapii poprawi poziom satysfakcji pacjentów. |
| groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych | Nie. Pacjent sam będzie podejmował decyzję, czy podejmie się interwencji czy nie. |

| Ocena pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu MabThera® s.c. ze środków publicznych w świetle aspektów etycznych | |
|---|---|
| powoduje lub zmienia stygmatyzację | Nie. Chłoniak nieziarniczy nie powoduje stygmatyzacji społecznej. |
| wywołuje lęk | Interwencja (a także samo podanie leku) może wywoływać lęk, jednak powinien on być mniejszy niż w przypadku podania leku dożylnie. |
| powoduje dylematy moralne | możliwe (względy religijne, światopoglądowe w przypadku niektórych wyznań) – jednak ocenia się, iż w przypadku terapii rytuksymabem bardzo mało prawdopodobne |
| stwarza problemy dotyczące płci lub rodzinne | nie |
| stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi | Nie, z wyjątkiem konieczności utworzenia nowego programu lekowego dla rytuksymabu s.c. |
| stwerza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach | Nie, z wyjątkiem konieczności utworzenia nowego programu lekowego dla rytuksymabu s.c. |
| oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka | Nie. Pacjent podejmuje decyzję samodzielnie i podpisuje bądź nie zgodę na leczenie. |
| nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody | Tak, konieczne będzie uzyskanie zgody na leczenie oraz należy poinformować chorego o ryzyku związanym z leczeniem, jednak będzie to standardowe postępowanie, takie jak w przypadku stosowania np. rytuksymabu i.v.. |
| potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania | Analogicznie jak w przypadku innych świadczeń zdrowotnych. |
| potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania | Świadczeniobiorca decydował będzie samodzielnie, czy chce podjąć leczenie. |

# 10. Wnioski końcowe

**Prognozowana wielkość populacji leczonej rytuksymabem s.c.**

Prognozowana wielkość populacji chorych, którzy w danym roku będą leczeni rytuksymabem s.c. w terapii chłoniaka nieziarniczego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji MabThera® s.c. w tym wskazaniu wynosić będzie w wariancie najbardziej prawdopodobnym 1 839 pacjentów w 2015 r. oraz 1 917 pacjentów w 2016 roku. Dla wariantu minimalnego populacja ta będzie wynosić odpowiednio 1 496 oraz 1 535 pacjentów, natomiast dla wariantu maksymalnego odpowiednio 2 151 oraz 2 260 pacjentów.

**Wyniki analizy wpływu na budżet**

W wariancie analizy uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka realizacja scenariusza „nowego" w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje zmniejszenie wydatków (biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o [redacted] w 2015 roku oraz o [redacted] w 2016 roku. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ceny leku Mabthera® s.c. w analizowanym wskazaniu wyniosą natomiast w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) około [redacted] w 2015 roku i około [redacted] w 2016 roku.

**Wnioski końcowe**

Pozytywna decyzja dotycząca rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych rytuksymabu s.c. w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki rozlane z dużych komórek B prowadzi do znacznych oszczędności nakładów finansowych na leczenie tych pacjentów w stosunku do nierozpoczęcia finansowania tego leku w ocenianym wskazaniu.

Należy podkreślić fakt, że produkt MabThera® s.c. w analizowanym wskazaniu może być stosowany przez wąską grupę chorych (najprawdopodobniej około 2,5 tys. chorych rocznie). Rozpoczęcie finansowania ze środków publicznych produktu MabThera® s.c. w ocenianym wskazaniu wiązałoby się ze znacznymi udogodnieniami dla pacjentów, jak również dla personelu medycznego. Zastąpienie terapii rytuksymabem w podaniu dożylnym przez rytuksymab w podaniu podskórnym prowadzi do uzyskania znacznych oszczędności materialnych i czasowych w jednostkach opieki zdrowotnej oraz aptekach szpitalnych, co powinno wpłynąć na poprawę organizacji pracy oraz polepszenie ogólnej opieki nad pacjentem. Pacjenci mogą uniknąć hospitalizacji na oddziałach onkologicznych i otrzymywać terapię w trybie ambulatoryjnym. Skrócenie czasu terapii powinno wpłynąć również na wzrost

efektywności/wydajności świadczeniodawców (wzrost liczby udzielanych świadczeń/leczonych pacjentów w określonym czasie), co może wpłynąć na zmniejszenie kolejek do uzyskania świadczeń zdrowotnych.

# 11. Bibliografia


1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 2.1; Warszawa, kwiecień 2009; http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®- http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/mabthera__.pdf
3. De Cock E, Carella AM, Tao S, Wiesner C. Potential time savings with rituximab subcutaneous (SC) injection versus rituximab intravenous (IV) infusion: Results from interviews at 13 European sites as part of a time and motion study (T&M). Value in Health (2012) 15:7 (A533).
4. De Cock E, Kritikou P, Tao S, et al. Time and resource savings with rituximab subcutaneous injection versus rituximab intravenous infusion: first results from a time-and-motion study (T&M). EHA Congress Abstracts 2013:P507.
5. De Cock E, Kritikou P, Tao S, Wiesner C, Waterboer T, Carella AM. Time savings with rituximab subcutaneous (SC) injection vs rituximab intravenous (IV) infusion: Final analysis from a time-and-motion study in 8 countries. Blood (2013) 122:21; 1724.
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. - http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia
7. Pereira C, Santos A. Resource consumption evaluation associated with rituximab administration in Portugal. Value in Health (2013): 16:7 (A386).
8. Polskie Towarzystwo Onkologiczne – Badania kliniczne w Polsce - http://www.pto.med.pl/badania_kliniczne
9. Pracownia HTA. Analiza ekonomiczna. Rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B; wersja 1.00, Kraków, kwiecień 2014 r.
10. Pracownia HTA. Analiza kliniczna. Rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B – przegląd systematyczny; wersja 1.00, Kraków, kwiecień 2014 r.
11. Pracownia HTA. Analiza problemu decyzyjnego. Rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B; wersja 1.00, Kraków, kwiecień 2014 r.
12. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) - http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-09-2012-MabThera/AOTM_OT_0448_Mabthera_%5Brituximab%5D_DLBCL.pdf
13. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii - http://epid.coi.waw.pl/krn/
14. Rekomendacja nr 107/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Prezesa AOTM - http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2014/558-zlc-039-2014/2404-zlecenie-039-2014
15. 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
16. Salles G, Seymour JF, Offner F et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumor burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomized controlled trial. Lancet. 2011 Jan 1;377(9759):42-51.
17. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

# 12. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania: C82, C83 i C85 [10] ..... 11

Tabela 2. Zestawienie dotyczące charakterystyki produktu leczniczego MabThera® s.c. ..... 12

Tabela 3. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nieziarniczego chłoniaka grudkowego (kod C82 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [13] ..... 15

Tabela 4. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nieziarniczego chłoniaka rozlanego (kod C83 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [13] ..... 16

Tabela 5. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nieziarniczego chłoniaka - postać inna i nieokreślona (kod C85 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [13] ..... 17

Tabela 6. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na lata 2012-2016 ..... 19

Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na lata 2012-2016 ..... 20

Tabela 8. Scenariusze analizy wpływu na budżet płatnika ..... 24

Tabela 9. Porównanie liczby leczonych w programie lekowym dla RTX i.v. oraz danych KRN w latach 2009-2011 ..... 29

Tabela 10. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego dla RTX i.v. w latach 2009-2010 wraz z prognozą na lata 2011-2016 ..... 29

Tabela 11. Wyniki badania ankietowego oraz badania PRIMA uwzględnione przy oszacowaniu wielkości populacji ..... 30

Tabela 12. Szacowana liczebność populacji ..... 30

Tabela 13. Udział w rynku analizowanych technologii medycznych w scenariuszu aktualnym ..... 31

Tabela 14. Udział w rynku analizowanych technologii medycznych w scenariuszu nowym ..... 31

Tabela 15. Wartość średniej powierzchni ciała (BSA) przyjęta w analizie ..... 32

Tabela 16. Tryb podania rytuksymabu i.v. ..... 32

Tabela 17. Tryb podania rytuksymabu s.c. ..... 34

Tabela 18. Średnia roczna liczba podań leku w trakcie terapii / pacjent leczony w programie ..... 35

Tabela 19. Program lekowy „Rytuksymab s.c. w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze" (ICD 10: C.82, C.83) – proponowany zakres nowego programu lekowego ..... 35

Tabela 20. Cena leku oraz proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego MabThera® s.c. ..... 36

Tabela 21. Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych" (ICD-10: C82, C83) [6] ..... 38

Tabela 22. Warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających rytuksymab [6] ..... 40

Tabela 23. Rozpoznania według ICD-10, w których rytuksymab jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.51 do Obwieszczenia MZ) [6] ..... 41

Tabela 24. Koszty refundacji substancji czynnej rytuksymab w latach 2009-2011 w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych" – według danych DGL NFZ [12] ..... 42

Tabela 25. Liczby pacjentów (niepowtarzalnych numerów PESEL), wskazań ICD-10 C82 i C83, kosztów refundacji w latach 2009 – 2011 w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych" dla substancji rytuksymab [12] ..... 43

Tabela 26. Liczby pacjentów (niepowtarzalnych numerów PESEL), wskazań ICD-10 C82 i C83, kosztów refundacji w latach 2009 – 2011 w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii dla substancji rytuksymab [12] ..... 43

Tabela 27. Liczby pacjentów (niepowtarzalnych numerów PESEL), wskazań ICD-10 C82 i C83, kosztów refundacji w latach 2010 – 2011 w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej" dla substancji rytuksymab [12] ..... 43

Tabela 28. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w ocenianym stanie klinicznym ..... 44

Tabela 29. Koszt leku w jednym podaniu – 1 cykl terapii RTX (wariant uwzględniający RSS dla RTX s.c.) ..... 48

Tabela 30. Koszt leku w jednym podaniu – 1 cykl terapii RTX (wariant bez uwzględnienia RSS dla RTX s.c.) ..... 49

Tabela 31. Średni koszt podania rytuksymabu i.v. ..... 49

Tabela 32. Średni koszt podania rytuksymabu s.c. ..... 50

Tabela 33. Dane wejściowe dla poszczególnych scenariuszy analizy wpływu na budżet ..... 50

Tabela 34. Wyniki dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (z uwzględnieniem RSS) ..... 52

Tabela 35. Wyniki dla wariantu minimalnego (z uwzględnieniem RSS) ..... 53

Tabela 36. Wyniki dla wariantu maksymalnego (z uwzględnieniem RSS) ..... 54

Tabela 37. Wyniki dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (z uwzględnieniem proponowanego RSS) ..... 55

Tabela 38. Wyniki dla wariantu minimalnego (z uwzględnieniem proponowanego RSS) ..... 56

Tabela 39. Wyniki dla wariantu maksymalnego (z uwzględnieniem proponowanego RSS) ..... 57

Tabela 40. Wyniki dla scenariusza 1 (z uwzględnieniem proponowanego RSS) ..... 58

Tabela 41. Wyniki dla scenariusza 2 (z uwzględnieniem proponowanego RSS) ..... 59

Tabela 42. Wyniki dla scenariusza 3 (z uwzględnieniem proponowanego RSS) ..... 60

Tabela 43. Wyniki dla scenariusza 4 (z uwzględnieniem proponowanego RSS) ..... 61

Tabela 44. Wyniki dla scenariusza 5 (z uwzględnieniem proponowanego RSS) ..... 62

Tabela 45. Wyniki dla scenariusza 6 (z uwzględnieniem proponowanego RSS) ..... 63

Tabela 46. Wyniki dla scenariusza 7 (z uwzględnieniem proponowanego RSS) ..... 64

Tabela 47. Wyniki dla scenariusza 8 (z uwzględnieniem proponowanego RSS) ..... 65

Tabela 48. Wyniki dla scenariusza 9 (z uwzględnieniem proponowanego RSS) ..... 66

Tabela 49. Wyniki dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (bez uwzględnienia RSS) ..... 68

Tabela 50. Wyniki dla wariantu minimalnego (bez uwzględnienia RSS) ..... 69

Tabela 51. Wyniki dla wariantu maksymalnego (bez uwzględnienia RSS) ..... 70

Tabela 52. Wyniki dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (bez uwzględnienia proponowanego RSS) ..... 71

Tabela 53. Wyniki dla wariantu minimalnego (bez uwzględnienia proponowanego RSS) ..... 72

Tabela 54. Wyniki dla wariantu maksymalnego (bez uwzględnienia proponowanego RSS) ..... 73

Tabela 55. Wyniki dla scenariusza 1 (bez uwzględnienia proponowanego RSS) ..... 74

Tabela 56. Wyniki dla scenariusza 2 (bez uwzględnienia proponowanego RSS) ..... 75

Tabela 57. Wyniki dla scenariusza 3 (bez uwzględnienia proponowanego RSS) ..... 76

Tabela 58. Wyniki dla scenariusza 4 (bez uwzględnienia proponowanego RSS) ..... 77

Tabela 59. Wyniki dla scenariusza 5 (bez uwzględnienia proponowanego RSS) ..... 78

Tabela 60. Wyniki dla scenariusza 6 (bez uwzględnienia proponowanego RSS) ..... 79

Tabela 61. Wyniki dla scenariusza 7 (bez uwzględnienia proponowanego RSS)....80
Tabela 62. Wyniki dla scenariusza 8 (bez uwzględnienia proponowanego RSS)....81
Tabela 63. Wyniki dla scenariusza 9 (bez uwzględnienia proponowanego RSS)....82
Tabela 64. Czas wymagany od personelu medycznego związany z podaniem RTX na podstawie badania De Cock 2013 [4] ....83
Tabela 65. Czas wymagany od pacjenta związany z podaniem RTX (czas przebywania na krześle do infuzji) na podstawie badania De Cock 2013 [4] ....83
Tabela 66. Podsumowanie aspektów etycznych i społecznych....86
Tabela 67. Informacja o ekspertach uczestniczących w badaniu ankietowym ....97

# 13. Spis rysunków

Rysunek 1. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na kolejne lata ..... 18

Rysunek 2. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na kolejne lata ..... 20

Rysunek 3. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego po podjęciu decyzji o refundacji MabThera® s.c. (z RSS) ..... 52

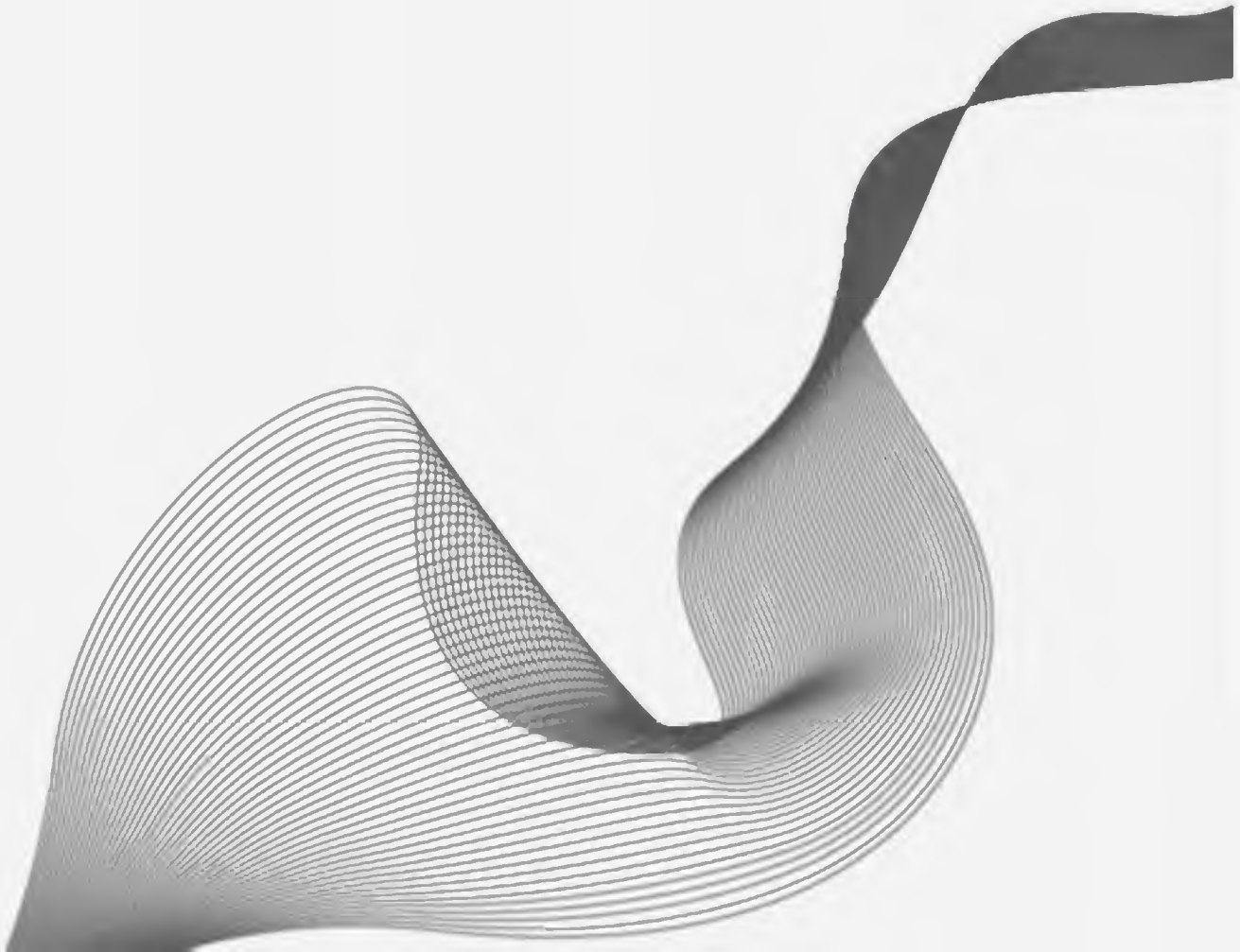
Rysunek 4. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego po podjęciu decyzji o refundacji MabThera® s.c. (bez RSS) ..... 68

# 14. Eksperci biorący udział w badaniu ankietowym

Tabela 67. Informacja o ekspertach uczestniczących w badaniu ankietowym

| Ekspert | Miejsce pracy | Specjalizacja |
|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |

PRACOWNIA HTA

UL. RUSZNIKARSKA 12/42, 31-261 KRAKÓW
T: +48 12 444 10 92 / F: +48 12 444 10 93
WWW.PRACOWNIAHTA.PL

NIP: 945-214-67-35, REGON: 1212 92 227
NUMER KONTA: PL44 1140 2004 0000 3002 7043 7220