

**Brentuksymab vedotin (Adcetris®)
w leczeniu chłoniaka Hodgkina
i układowego chłoniaka anaplastycznego
z dużych komórek**

Analiza ekonomiczna



Warszawa
Marzec 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

- [REDACTED] - wyszukiwanie i selekcja danych wejściowych do modelu, wyszukiwania i selekcja badań użyteczności i analiz ekonomicznych, przygotowanie polskich danych kosztowych i epidemiologicznych wypełnianie modelu danymi wejściowymi, ekstrakcja wyników, przygotowanie raportu końcowego
- [REDACTED] opracowanie strategii analitycznej, wyszukanie i selekcja danych wejściowych do modelu, przygotowanie polskich danych kosztowych i epidemiologicznych, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków
- [REDACTED] analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp.k.
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34,
kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

[REDACTED]

SAMPI RESEARCH Sp. z o.o.
ul. Zbożowa 22 D, 20-827 Lublin

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Takeda Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 146 A
02-305 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Takeda Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 146 A
02-305 Warszawa

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY.....	5
STRESZCZENIE.....	6
1 CEL ANALIZY	8
1.1 Aspekty ekonomiczne zastosowania brentuksymabu vedotin u pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.....	9
2 METODY.....	10
2.1 Populacja.....	10
2.2 Perspektywa analizy.....	11
2.3 Horyzont czasowy analizy.....	11
2.4 Technika analityczna.....	11
2.5 Komparatory	11
2.6 Model.....	11
2.7 Wyniki zdrowotne.....	13
2.7.1 Przeżycie bez progresji choroby.....	13
2.7.2 Przeżycie ogólne.....	14
2.8 Działania niepożądane.....	19
2.9 Użyteczności stanów zdrowia.....	22
2.10 Koszty.....	24
2.10.1 Brentuksymab.....	24
2.10.2 Koszty chemioterapii.....	25
2.10.3 Koszty związane z allogenicznym przeszczepem szpiku.....	27
2.10.4 Koszty radioterapii.....	29
2.10.5 Koszty monitorowania leczenia.....	29
2.10.6 Koszt leczenia działań niepożądanych	33
2.11 Dyskontowanie.....	42
2.12 Walidacja modelu.....	42
2.13 Analiza wrażliwości.....	44

3	WYNIKI	47
3.1	Scenariusz podstawowy.....	47
3.2	Analiza wrażliwości	50
3.3	Wyniki innych analiz.....	52
4	OGRANICZENIA	53
5	DYSKUSJA	55
6	WNIOSKI	58
7	ANEKS	59
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	60
7.2	Przegląd systematyczny badań użyteczności	64
7.3	Dane kosztowe.....	71
7.4	Dodatkowe analizy.....	94
	SPIS TABEL	96
	SPIS RYCIN	99
	PIŚMIENNICTWO	100

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCT	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Autologous Stem Cell Transplant</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CUA	analiza użyteczności kosztów
DHAP	schemat chemioterapii (deksametazon, cisplatyna, cytarabina)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
HR	hazard względny (ang. <i>Hazard ratio</i>)
ICE	schemat chemioterapii (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów
IGEV	schemat chemioterapii (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina)
JGP	system rozliczeń poprzez Jednorodne Grupy Pacjentów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RIC -alloSCT	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku poprzedzony leczeniem konsolidującym o zmniejszonej intensywności
SE	błąd standardowy

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej leczenia chłoniaka Hodgkina za pomocą brentuksymab vendotin (Adcetris®).

Metody

Analizie nadano formę analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis, CUA*). Wyniki analizy przedstawiono w formie inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz połączonej w 40-letnim horyzoncie czasowym.

Koszty leczenia oszacowano za pomocą modelu dostarczonego przez zleceniodawcę. Przeprowadzono adaptację modelu do warunków polskich poprzez wprowadzenie danych dotyczących populacji polskiej a także polskiego systemu finansowania świadczeń zdrowotnych na podstawie danych zamieszczonych na stronach internetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i Ministerstwa Zdrowia (MZ). W przypadku braku takich danych pozostawano przy założeniach z modelu pierwotnego.

Koszty dyskontowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Wyniki

Zastosowanie brentuksymabu pozwala na uzyskanie średnio 1,24 inkrementalnych QALY u pacjenta, dla którego alternatywą jest chemioterapia oraz 0,5 dodatkowego QALY względem pacjenta, u którego zaplanowano allogeniczny przeszczep szpiku.

Z perspektywy NFZ leczenie brentuksymabem wiąże się z kosztem wynoszącym [REDACTED] podczas gdy chemioterapia z lub bez radioterapii generuje koszty w wysokości [REDACTED] a koszty leczenia pacjentów z zaplanowanym przeszczepem szpiku to [REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego QALY był najniższy w populacji pacjentów, u których opcją terapeutyczną jest chemioterapia z lub bez radioterapii, tj. ok. [REDACTED]/QALY. Efektywność kosztowa leczenia brentuksymabem względem populacji pacjentów kwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu szpiku to [REDACTED]/QALY.

Zmiana perspektywy analizy na połączoną (NFZ i pacjent) zmienia wartość ICUR o mniej niż 1% nie zmieniając tym samym wniosków z analizy.

Wnioski

[REDACTED]

Leczenie brentuksymabem jest przeznaczone dla wąskiej grupy pacjentów (wskazanie sieroce).

Należy podkreślić, że brentuksymab zgodnie z założeniami programu lekowego ma być przeznaczony dla grupy pacjentów, u których obserwowano nieskuteczność dotychczasowego leczenia. Może stanowić jedyną opcję leczenia w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do allogenicznego przeszczepu szpiku u pacjentów, u których ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. Tym samym w tej grupie chorych leczenie brentuksymabem będzie zastępowało leczenie paliatywne. U chorych opornych na chemioterapię z nawrotem po autologicznym przeszczepie, brentuksymab może być także leczeniem umożliwiającym wykonanie allo-transplantacji.

Słowa kluczowe

Adcetris®, brentuksymab, chłoniak Hodgkina

1 CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej leczenia chłoniaka Hodgkina za pomocą brentuksymabu vendotin (Adcetris®).

W tabeli 1 przedstawiono kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Tab. 1

Cele analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina CD30+ u pacjentów dorosłych: <ul style="list-style-type: none">• po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cel transplant</i>, ASCT) lub• po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.
Interwencja	Brentuksymab vedotin w dawce 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie.
Komparator	leczenie objawowe wszystkie inne strategie terapeutyczne stosowane u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem
Wyniki	<ul style="list-style-type: none">• koszty medyczne,• lata życia skorygowane o jakość (QALY),• inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR)

1.1 Aspekty ekonomiczne zastosowania brentuksymabu vedotin u pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek

Wniosek refundacyjny obejmuje również wskazanie: „pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL*)”, które nie było przedmiotem modelowania w niniejszej analizie ekonomicznej. Układowy ALCL jest chorobą niezwykle rzadką – rocznie w Polsce diagnozuje się ok. 30 nowych chorych, z czego ok. 9 spełnia kryteria kwalifikacji do leczenia brentuksymabem.¹ Nie istnieje wystandaryzowany sposób postępowania u tych pacjentów. Pacjenci leczeni są w zróżnicowany sposób, zgodnie z indywidualnym doświadczeniem poszczególnych ośrodków, często w ramach prób klinicznych nowych leków. Ze względu na ekstremalnie małą liczbę chorych w Polsce, rozproszenie geograficzne ośrodków leczących oraz niejednorodny sposób postępowania, niemożliwe było ustalenie rzeczywistego sposobu postępowania i w konsekwencji - wiarygodnego komparatora oraz przeprowadzenie wiarygodnej analizy ekonomicznej. Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że wyniki zdrowotne u chorych na sALCL są niegorsze lub lepsze niż u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina.⁵ Pośrednio można wnioskować, że wartość współczynnika ICUR u chorych z sALCL powinna być bardziej korzystna niż u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina.

Zgodnie z oszacowaniami wykonanej analizy wpływu na budżet pacjenci z chłoniakiem Hodgkina będą stanowić ponad 90% pacjentów włączanych do programu lekowego.¹

2 METODY

2.1 Populacja

Model zbudowano w oparciu o wyniki badania Younes 2012.² W badaniu brentuksymabu wzięło udział 102 pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie postacią chłoniaka Hodgkina (HL) po przeszczepie autologicznych komórek macierzystych (ASCT) z potwierdzoną ekspresją CD30. Mediana liczby wcześniejszych terapii z wyłączeniem ASCT wyniosła 3,5 (zakres 1-13). Wśród pacjentów 71% było opornych na leczenie pierwszej linii, a u 42% stwierdzono oporność na ostatnią zastosowaną terapię. Mediana czasu do wystąpienia nawrotu choroby po wcześniejszej terapii wyniosła 6,7 miesiąca (0-131). Większość (71%) doświadczyła nawrotu w okresie do roku od leczenia.

Ze względu na brak polskich danych dotyczących charakterystyki pacjentów z chłoniakiem Hodgkina przyjęto, że pacjenci w Polsce nie różnią się od biorących udział w badaniu Younes 2012.

Średnia wieku w badaniu Younes 2012 to 31 lat, średnia masa pacjenta to 73,82 kg,³ natomiast średnia powierzchnia ciała pacjenta to 1,85441 m^{2,2}

Wykorzystano rozkład masy pacjentów z badania Younes 2012 w celu oszacowania kosztów stosowania brentuksymabu wraz z uwzględnieniem zużycia pełnych fiolek leku.³

2.2 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy połączonej. Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty pośrednie (m.in. utraty produktywności) oraz koszty niemedyce (m.in. transportu) nie były uwzględniane w analizie.

2.3 Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono dla 40-letniego horyzontu czasowego, co jest związane z głównym efektem leczenia brentuksymabem, tj. wydłużeniem przeżycia.

2.4 Technika analityczna

Analizie nadano formę analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis, CUA*). Wyniki analizy przedstawiono w formie inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów.

2.5 Komparatory

Efektywność kosztową porównywanych technologii oceniono w dwóch populacjach:

- pacjentów kwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu szpiku
- pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu szpiku.

Model zakładał porównanie w pierwszej populacji trzech interwencji, tj.: brentuksymabu, chemioterapii (+/- radioterapia) oraz chemioterapii z zaplanowanym allogenicznym przeszczepem szpiku (RIC-alloSCT). W drugiej populacji mogło być zastosowane leczenie brentuksymabem lub chemioterapią (+/- radioterapia).

Wybór komparatorów uzasadniony jest wskazaniem dla brentuksymabu, tj. nawrotowy lub oporny chłoniak Hodgkina po ASCT (jedno z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego). U chorych po nawrocie po ASCT zgodnie z opinią eksperta może być stosowana chemioterapia.¹⁸ Wytyczne PTO w przypadkach choroby chemoopornej, a także nawrotowej po ASCT rekomendują allotransplantację jako skuteczną metodę wyleczenia.²⁸

2.6 Model

Koszty leczenia oszacowano za pomocą modelu kohortowego dostarczonego przez zleciodawcę, zaimplementowanego w programie Microsoft Excel®.

Przy tworzeniu modelu wykorzystano podejście właściwe modelom budowanym dla oceny terapii przeciwnowotworowych w ostatnich stadiach rozwoju choroby. W modelu uwzględniono trzy stany zdrowia: brak progresji choroby (PFS), progresję choroby oraz

zgon (Ryc. 1). Odsetek pacjentów bez progresji określono bezpośrednio na podstawie krzywych przeżywalności, natomiast odsetek pacjentów z progresją choroby jako różnicę między całkowitym przeżyciem a przeżyciem bez progresji choroby.

Przeprowadzono adaptację modelu do warunków polskich poprzez wprowadzenie danych dotyczących polskiej populacji oraz polskiego systemu finansowania świadczeń zdrowotnych. W przypadku braku takich danych pozostawano przy założeniach z modelu pierwotnego.

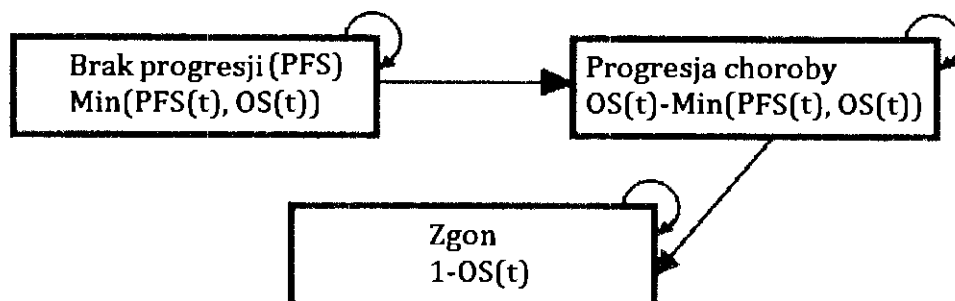
W modelu uwzględniono trzy kohorty chorych:

- pacjenci otrzymujący brentuksymab vedotin;
- pacjenci otrzymujący chemioterapię z radioterapią lub bez;
- pacjenci otrzymujący chemioterapię z radioterapią lub bez z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku poprzedzonym leczeniem kondycjonującym o zmniejszonej intensywności (RIC, ang. *reduced intensity conditioning*).

W celu oszacowania wyników u pacjentów z planowanym allogenicznym przeszczepem, z uwzględnieniem odsetka pacjentów, u których nie zostanie wykonany przeszczep, zastosowano średnią ważoną wyników w populacji pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię i w populacji pacjentów z wykonanym przeszczepem szpiku. Zgodnie z wynikami włoskiego badania odsetek pacjentów, u których ostatecznie przeprowadzono przeszczep szpiku to 56%.⁴ U pozostałych pacjentów przeszczep szpiku nie był możliwy między innymi ze względu na brak dawcy, progresję choroby, odmowę pacjenta, zmianę decyzji przez lekarza prowadzącego, czy inne.

Założono, że pacjenci, u których zostanie wykonany przeszczep szpiku nie doświadczają progresji choroby do czasu wykonania procedury przeszczepu (3,9 miesiąca). Koszty i użyteczność stanu zdrowia w okresie do wykonania przeszczepu odpowiadają parametrom dla kohorty stosującej chemioterapię.

Ryc. 1
Struktura modelu.



OS – ogólne przeżycie

2.7 Wyniki zdrowotne

Skuteczność leczenia określono na podstawie przeżycia bez progresji choroby oraz ogólnego przeżycia.

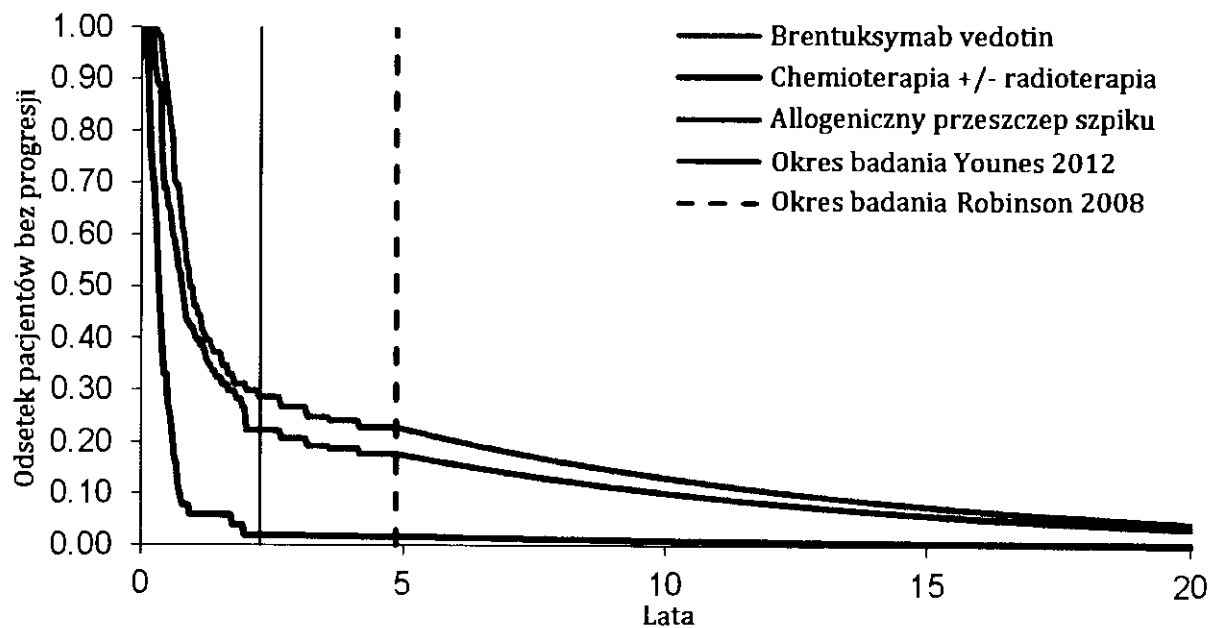
2.7.1 Przeżycie bez progresji choroby

Przeżycie bez progresji choroby określono na podstawie krzywej Kaplana-Meiera z badania brentuksymabu z okresu obserwacji wynoszącego 832 dni (2,3 lat). Model umożliwił wybór krzywej między wykreśloną przez badaczy a krzywą stworzoną przez zewnątrz ośrodek recenzujący (IRF, ang. *independent review facility*). W scenariuszu podstawowym założono, że wykorzystane zostaną dane IRF ze względu na metodykę przeprowadzonego przeglądu systematycznego.⁵ W przypadku, gdy odpowiedź na leczenie w badaniach oceniały dwie niezależne grupy: osoby prowadzące badanie oraz zewnątrz ośrodek recenzujący, do przeglądu włączono wyniki uzyskane przez zewnątrz ośrodek recenzujący z uwagi na ich większą wiarygodność.⁵

Przeżycie bez progresji choroby u chorych stosujących chemioterapię z radioterapią lub bez, określono na podstawie czasu do progresji dla pacjentów biorących udział w badaniu Younes 2012 po ostatniej stosowanej terapii następującej po ASCT (dane dla N=57).

Założono, że pacjenci, u których zostanie wykonany przeszczep szpiku nie doświadczają progresji choroby do czasu wykonania procedury przeszczepu (3,9 miesiąca). Po tym okresie przeżycie pacjentów po przeszczepie allogenicznym określono na podstawie badania Robinson 2008.⁶ Badanie wybrano, ze względu na znaczną wielkość populacji (N=285), długi okres obserwacji (5,2 lata) oraz źródło danych – rejestr EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation), gromadzący dane o wykonanych przeszczepach w Europie.

Dane z badania Younes 2012 odpowiadają horyzontowi czasowemu wynoszącemu 832 dni, dlatego do określenia przeżycia bez progresji choroby w dalszym okresie wykorzystano dane z obserwacyjnego badania Robinson 2008,⁶ w którym wzięli udział pacjenci z chłoniakiem Hodgkina po przeszczepie allogenicznym. Spośród pacjentów z badania Robinson 2008, 80% miała ASCT w wywiadzie. W badaniu Robinson 2008 przeżycie bez progresji choroby zostało określone dla okresu obserwacyjnego wynoszącego 60 miesięcy. Założono, że przeżycie bez progresji dla pacjentów po przeszczepie allogenicznym szpiku jest takie samo jak po terapii brentuksymabem w okresie wykraczającym poza okres obserwacyjny badania Younes 2012. W okresie wykraczającym poza okres badania Robinson 2008 założono, że prawdopodobieństwo przeżycia będzie takie jak w ostatnich 40 miesiącach badania Robinson 2008 dla wszystkich porównywanych terapii. Do takiego założenia skłania obserwacja ustabilizowania wskaźnika przeżycia bez progresji w ostatnich 40 miesiącach badania Robinson 2008.

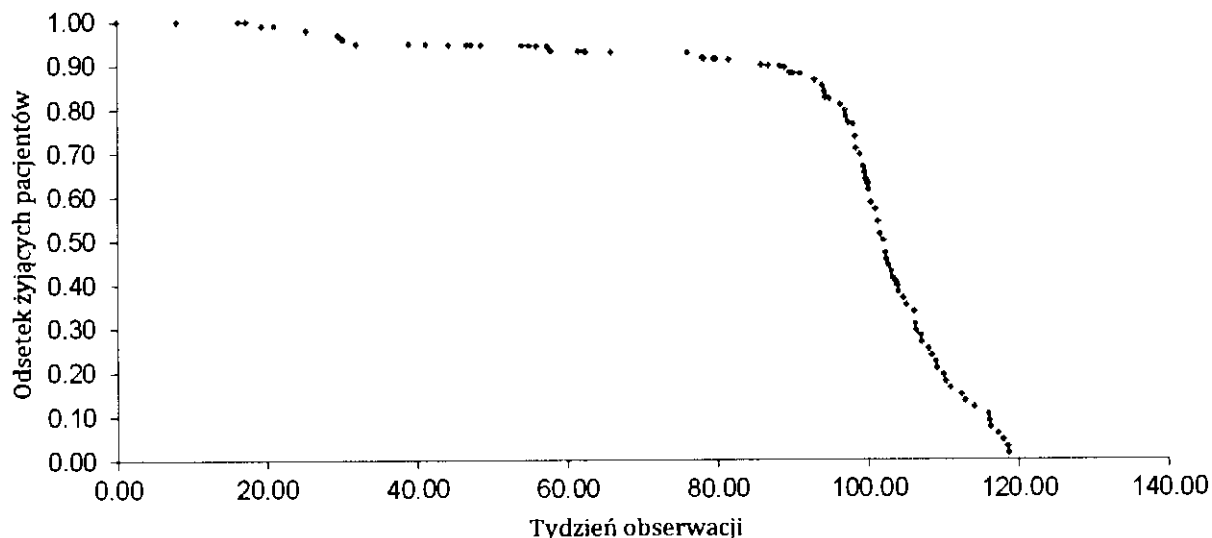
Ryc. 2
Przeżycie bez progresji określone na potrzeby modelu.


2.7.2 Przeżycie ogólne

Przeżycie ogólne pacjentów stosujących brentuksymab zostało określone na podstawie wyników badania Younes 2012 w horyzoncie czasowym odpowiadającym okresowi obserwacyjnemu w badaniu. Ze względu na duży odsetek cenzorowanych pacjentów pod koniec okresu obserwacyjnego badania, zdecydowano zrezygnować z wartości parametru ogólnego przeżycia z krzywej Kaplana-Meiera (badania Younes 2012) po 98 tygodniu. Wykres poniżej wskazuje na dużą utratę obserwowanych pacjentów z badania po 98 tygodniu.

Ryc. 3

Żyjący pacjenci obserwowani w badaniu: utrata obserwowanych pacjentów z badania.



Odnaleziono trzy badania porównujące skuteczność strategii chemioterapia +/- radioterapia z allogenicznym przeszczepem szpiku u pacjentów po nawrocie choroby po ASCT: Thomson 2008,⁷ Sarina 2010⁴ i Martinez 2010.⁸ Wszystkie odnalezione badania są badaniami obserwacyjnymi (Tab. 2). Najbardziej wiarygodne oszacowania umożliwia badanie Martinez 2010.

Tab. 2

Ogólne przeżycie w zależności od badania obserwacyjnego.

Komparator	Thomson 2008 (n=72)	Sarina 2010 (n=185)*	Martinez 2010 (n=427)**
Allogeniczny przeszczep szpiku	Odsetek żyjących po 5 latach od ASCT = 65%	Odsetek żyjących po 2 latach od nawrotu = 66% Odsetek żyjących po 4 latach od nawrotu = 43%	Odsetek żyjących po 2 latach od nawrotu = 63% Odsetek żyjących po 4 latach od nawrotu = 37%
Chemioterapia	Odsetek żyjących po 5 latach od ASCT = 15%	Odsetek żyjących po 2 latach od nawrotu = 42% Odsetek żyjących po 4 latach od nawrotu = 15%	Odsetek żyjących po 2 latach od nawrotu = 44% Odsetek żyjących po 4 latach od nawrotu = 31%

* komparator allogeniczny przeszczep szpiku oraz chemioterapia odnoszą się do grup pacjentów: odpowiednio znaleziony dawca, brak dawcy; ** średnia na podstawie trzech krzywych przeżycia ważona udziałem grup ryzyka z badania Martinez 2010

Badanie Martinez 2010 jest badaniem obserwacyjnym porównującym przeżycie pacjentów stosujących chemioterapię z lub bez radioterapii (N=294) z przeżyciem pacjentów po przeszczepie allogenicznym (N=133). Autorzy badania nie przedstawili informacji o stosowanych schematach chemioterapii.

Wyniki w badaniu Martinez 2010 przedstawiono w postaci krzywej przeżywalności Kaplana-Meiera w rozbiciu dla trzech grup ryzyka (Ryc. 5). Przeżycie na potrzeby modelu oszacowano jako średnią przeżywalność ważoną udziałem grup ryzyka w badaniu Yonnes 2012. Porównanie krzywej powstałej po uwzględnieniu rozkładu ryzyka w popula-

cji z badania Younes 2012 z krzywą przeżycia z badania Robinson 2008 wskazuje na podobne ryzyko ogólne w obu badaniach (Ryc. 6).

Tab. 3
Rozkład liczby pacjentów z czynnikami ryzyka rokowniczymi w badaniu Younes 2012 i Martinez 2010.

Badanie	Brak czynników ryzyka	1 czynnik ryzyka	≥ 2 czynniki ryzyka
Younes 2012	21%	44%	35%
Martinez 2010	23%	31%	46%

Czynniki ryzyka: wczesny nawrót (<6 miesięcy), IV stopień zaawansowania, wielkość guza >10 cm (ang. *bulky disease*), wiek >50 lat, zły stan sprawności (Karfonsky <80)

Ze względu na niepewność dotyczącą różnicy w ogólnym przeżyciu między grupami (chemioterapia i allogeniczny przeszczep szpiku) z badania Martinez 2010 pod koniec okresu obserwacyjnego (po 71,79 miesiąca) założono, że w okresie wykraczającym poza okres obserwacyjny badania Martinez 2010 ogólne przeżycie będzie takie samo dla wszystkich komparatorów.

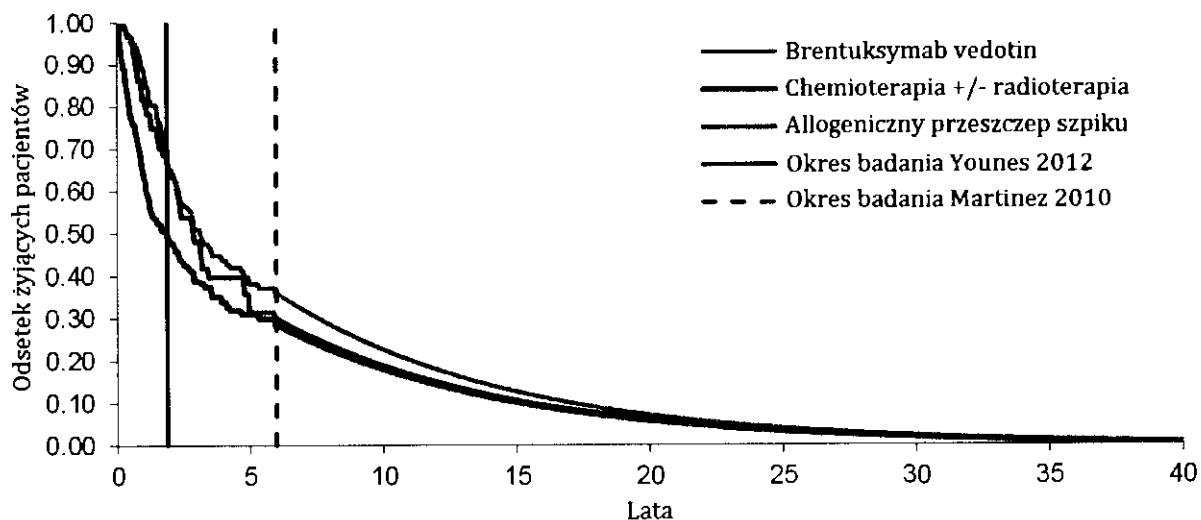
Określenie prawdopodobieństwa zgonu dla 6-miesięcznych okresów dla ważonego udziałem grup badanych (pacjenci po chemioterapii oraz pacjenci po przeszczepie) ogólnego przeżycia z badania Martinez 2010 wskazuje, że prawdopodobieństwo to jest względnie stałe w okresie od 30 do 66 miesiąca (Ryc. 7). Tym samym w scenariuszu podstawowym założono, że ogólne przeżycie jest stałe w okresie wykraczającym poza okres badania Martinez 2010. W modelu umożliwiono zmianę stałej wartości na zmienną o rozkładzie Weibulla.

Przeżycie ogólne pacjentów po zastosowaniu brentuksymabu w horyzoncie czasowym wykraczającym poza okres badania Younes 2012 oszacowano na podstawie danych z badania Martinez 2010.⁸

W modelu uwzględniono możliwość zmniejszenia przeżywalności pacjentów po terapii brentuksymabem, które określono na podstawie badania Martinez 2010 poprzez przyjęcie $HR > 1$ (przeżywalność po terapii brentuksymabem vs przeżywalność z badania Martinez 2010). W scenariuszu podstawowym uznano, że $HR = 1$, tj. przeżywalność u pacjentów po terapii brentuksymabem będzie taka sama jak w badaniu Martinez 2010.

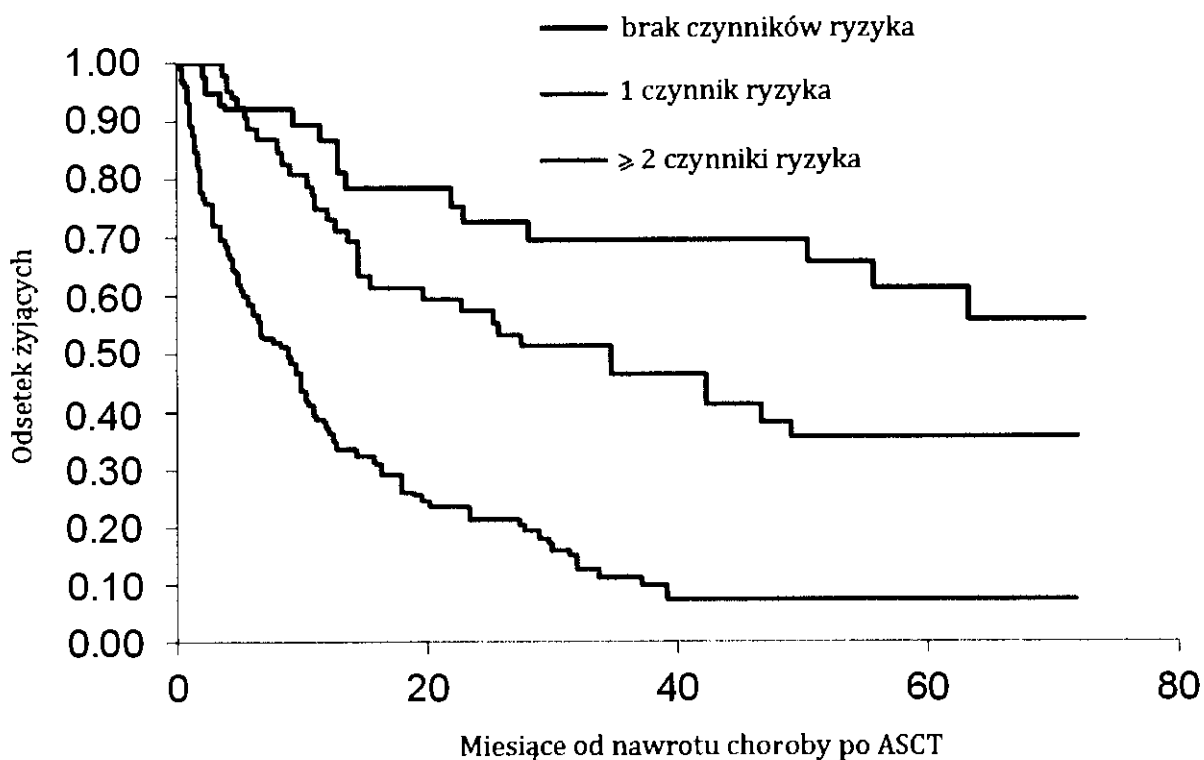
Wyznaczone krzywe przeżycia zastosowane w modelu do oszacowania efektywności kosztowej brentuksymabu zamieszczono na wykresie (Ryc. 4).

Ryc. 4
Ogólne przeżycie oszacowane na potrzeby modelu.

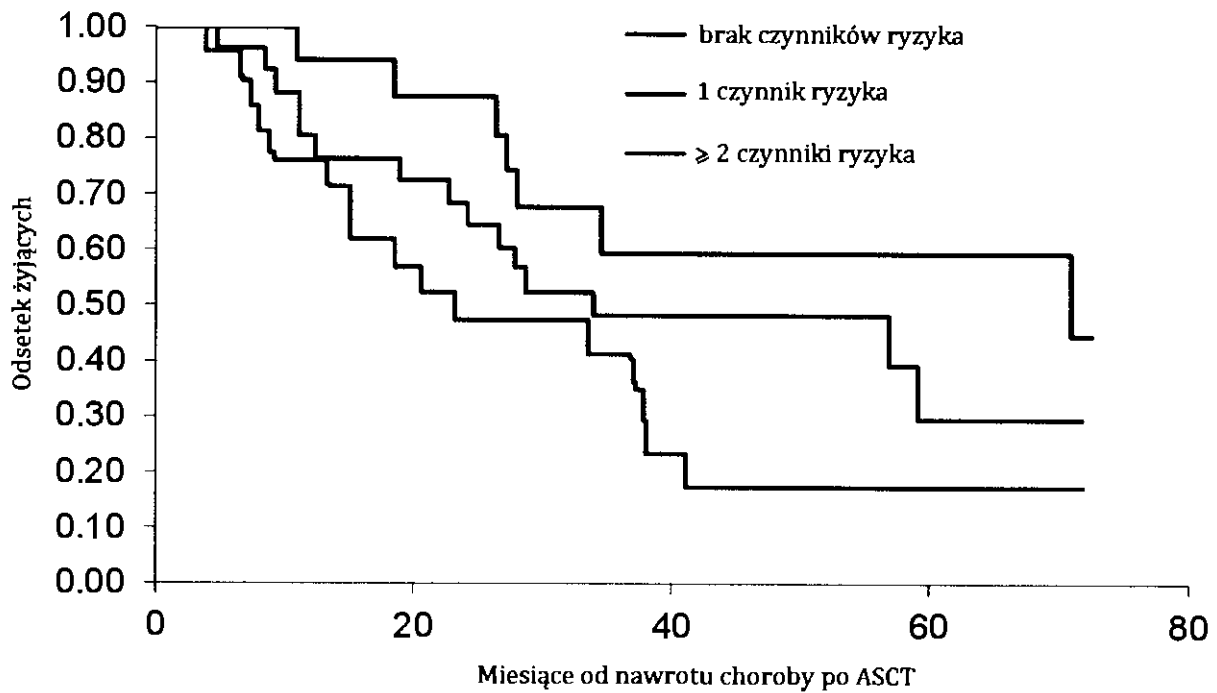


Ryc. 5
Ogólne przeżycie w badaniu Martinez 2010.

a) Pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię +/- radioterapia



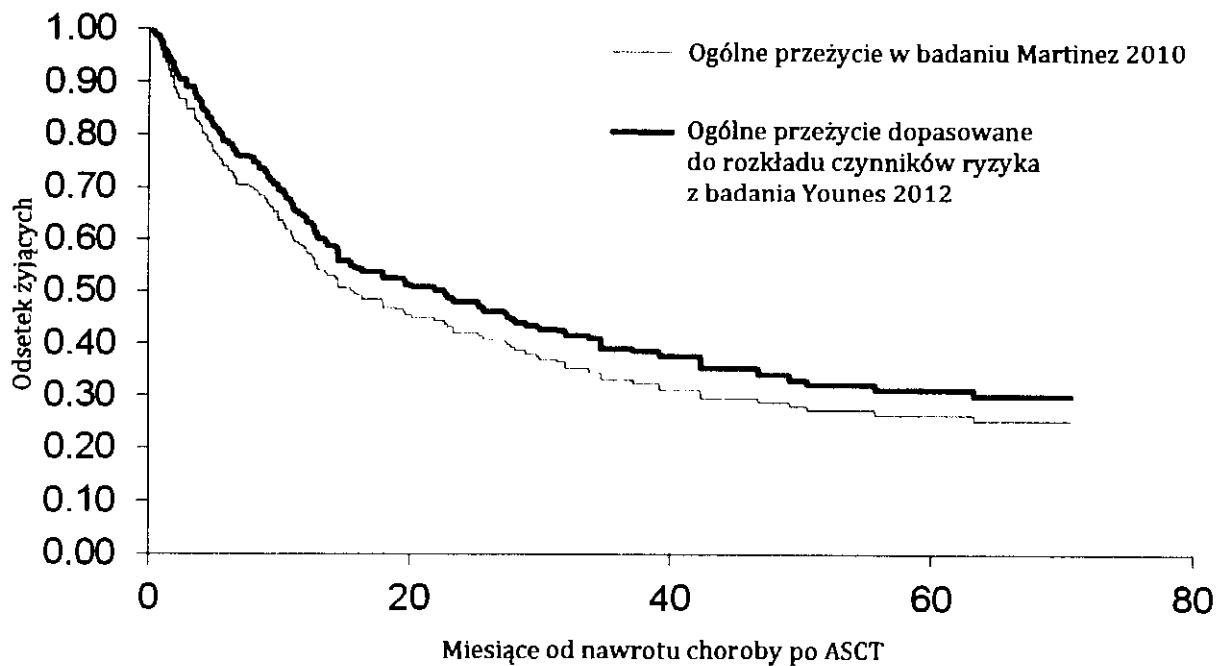
b) Pacjenci po allogenicznym przeszczepie szpiku

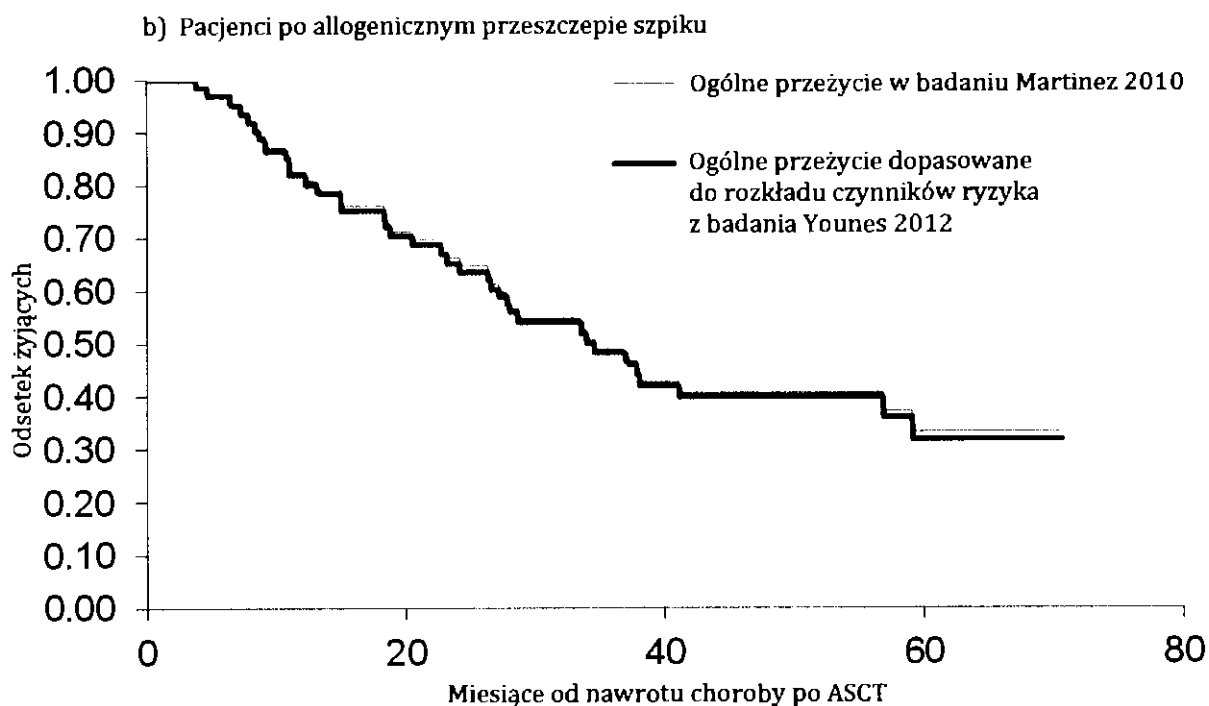


Ryc. 6

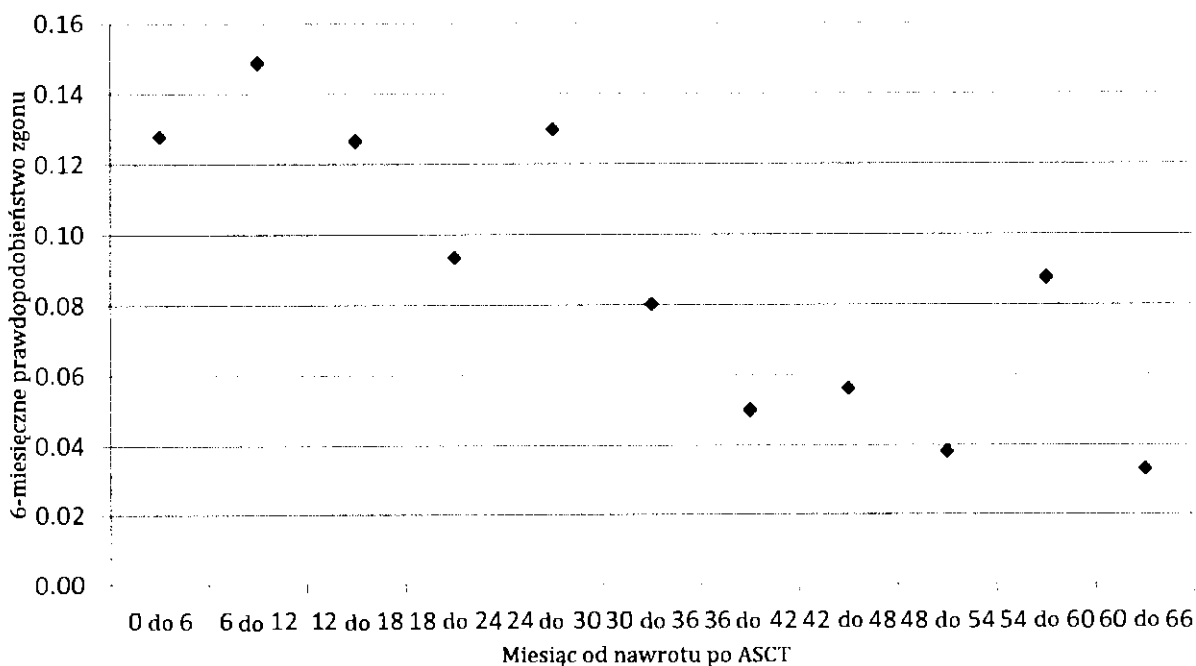
Porównanie przeżycia z badania Martinez 2010 oraz oszacowania przeżycia wg rozkładu ryzyka z badania Younes 2012.

a) Pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię +/- radioterapia





Ryc. 7
Prawdopodobieństwo zgonu w badaniu Martinez 2010.



2.8 Działania niepożądane

W modelu uwzględniono działania niepożądane (Tab. 5), o ile spełniły warunki:

- dla działań niepożądanych w stopniu 3-4 – działania niepożądane wystąpiły w wyniku działania którejkolwiek z porównywanych terapii u minimum 5% pacjentów;
- dla działań niepożądanych w stopniu 1-2 – działania niepożądane wystąpiły w wyniku działania którejkolwiek z porównywanych terapii u minimum 20% pacjentów.

Autorzy modelu za opinią ekspertów założyli, że biegunka, nudności i wymioty stopnia 1 i 2, jeśli wystąpiły u pacjenta, będą powtarzać się w każdym cyklu leczenia.

W publikacji Santoro 2007⁹ i Josting 2002¹⁰ nie raportowano działań niepożądanych stopnia 1 lub 2, co wymusiło konserwatywne założenie o braku występowania tych działań niepożądanych, a tym samym braku obniżenia jakości życia u części pacjentów mogących doświadczać tych zdarzeń.

Dane dotyczące występowania działań niepożądanych po przeszczepie, tj. konieczność przetoczenia limfocytów dawcy, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) pochodziły z badania Robinson 2008 (Tab. 4).

Tab. 4
Działania niepożądane u pacjentów po allogenicznym przeszczepie szpiku.

Zdarzenie	Liczba pacjentów	Odsetek [%]
Konieczność przetoczenia limfocytów dawcy	279	28%
Ostra GVHD (stopień II-IV)	270	30%
Przewlekła GVHD	279	31%

Tab. 5
Występowanie działań niepożądanych.

Interven- cja	N	Odsetek pacjentów/cykli										Źródło
Raportowane jako odsetek pacjentów lub odsetek cykli		Biegunka stopień 1 lub 2	Nudności i wymioły stopień 1 lub 2	PSN stopień 1 lub 2	Anemia stopień 3 lub 4	Leukopenia stopień 3 lub 4	Neutro- penia stopień 3 lub 4	Trombo- cytopenia stopień 3 lub 4	Gorączka uciu- pniczna wymaga- jąca ho- spitaliza- cji	PSN stopień 3 lub 4	Nudności i wymio- ły sto- pień 3 lub 4	
Brentuk- symab	102	36%	42%	41%	6%	0%	20%	8%	0%	8%	0%	Younes 2012
Chemioterapia												
ICE*	Pacjent	75	0%	0%	0%	0%	72%	71%	24%	0%	0%	Hertzberg 2006 ¹¹
IGEV	Cykl	313	0%	0%	18,2%	0%	28,4%	20,1%	0%	0%	3,2%	Santoro 2007
DHAP	Cykl	201	0%	0%	17%	68%	0%	69%	0%	0%	26%	Iosting 2002

2.9 Użyteczności stanów zdrowia

W modelu zróżnicowano jakość życia pacjentów bez progresji choroby w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie (Tab. 6). Dane dla brentuksymabu pochodziły z badania Younes 2012. Odpowiedź na leczenie u pacjentów po allogenicznym przeszczepie uzyskano z badania Robinson 2008. W badaniu Robinson 2008 zamieszczono dane dla okresu po 100 dniach od przeszczepu. Założono, że do 100. dnia odpowiedź na leczenie w tej grupie chorych jest taka sama jak u pacjentów po chemioterapii, natomiast po 100 dniach od przeszczepu do progresji choroby jak obserwowana w badaniu Robinson 2008. Dla grupy otrzymującej chemioterapię odpowiedź na leczenie zróżnicowano na podstawie danych dla pacjentów biorących udział w badaniu Younes 2012 z okresu chemioterapii poprzedzających zastosowanie brentuksymabu.

Tab. 6
Odpowiedz na leczenie u pacjentów bez progresji choroby.

	Brentuksymab dane przygotowane przez IRF (scenariusz podstawowy)	Chemioterapia z radioterapią lub bez	RIC alloSCT*
Całkowita odpowiedź (CR)	34 (35%)	5 (15%)	65%
Częściowa odpowiedź (PR)	42 (43%)	9 (27%)	20%
Stabilna choroba (SD)	22 (22%)	19 (58%)	15%

* odsetek odpowiedzi na podstawie publikacji Robinson 2008: spośród 238 pacjentów 123 osiągnęło CR, 66 PR lub SD. Ze względu na brak odsetka tylko dla SD uznano, że stosunek między PR a SD odpowiadał występującemu w badaniu Younes 2012.

Przeprowadzono przegląd systematyczny badań użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu dla populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (patrz aneks 7.2). W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia, tj. publikacji zawierających wartości użyteczności dla stanów zdrowia dla poziomów odpowiedzi na leczenie z modelu w populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina. Tym samym zdecydowano się na wprowadzenie danych przygotowanych przez autorów modelu, dane te określono na diagramie QUOROM jako publikacje odnalezione na podstawie innych źródeł. Opis badania przeprowadzonego przez autorów modelu zamieszczono poniżej.

Ze względu na brak opublikowanych wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z przebiegiem choroby u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina autorzy modelu (firma Oxford Outcomes) uzyskali wartości poprzez przeprowadzenie badania winietowego.¹² Wartości wyznaczone metodą handlowania czasem w grupie 100 przedstawicieli brytyjskiej populacji. Opis stanów zdrowia opracowano na podstawie danych literaturowych oraz po konsultacji z ekspertami klinicznymi i pacjentami. Metodą tą uzyskano wartości użyteczności dla: odpowiedzi na leczenie (CR, PR, SD), progresji choroby oraz działań

niepożądanych: ostrej GVHD, chronicznej GVHD, neuropatii obwodowej 1 i 2 stopnia oraz neuropatii obwodowej 3 i 4 stopnia. W wyniku przeglądu systematycznego badań użyteczności odnaleziono publikację zawierającą wartość użyteczności dla gorączki neutropenicznej (Lyman 2009¹³), który na potrzeby modelu przekształcono na dekrement. Pozostałe wartości dekrementów dla działań niepożądanych nieocenionych w badaniu przeprowadzonym przez autorów modelu zostały odnalezione na podstawie referencji zamieszczonych przez autorów modelu, tj. publikacja Beusterein 2010,¹⁴ Lloyd 2006.¹⁶ Badania te dotyczyły innej populacji chorych, co wynikało z braku takich danych w populacji chorych na chłoniaka Hodgkina. Zestawienie wartości użyteczności zamieszczono w Tab. 7 a dekrementów w Tab. 8.

Założono, że zdarzenia takie jak neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, konieczność przetoczenia limfocytów dawcy nie powodują znaczącego obniżenia użyteczności stanu zdrowia.

Tab. 7
Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Całkowita odpowiedź (CR)	0,91	Oxford Outcomes ¹²
Częściowa odpowiedź (PR)	0,79	
stabilna choroba (SD)	0,71	
Progresja choroby (PD)	0,38	

Tab. 8
Dekreментy związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Stan zdrowia	Dekrement	Źródło	Czas trwania obniżenia jakości życia (dni)	Źródło [†]
Biegunka stopnia 1 lub 2*	0,08	Beusterein 2010 ¹⁴	21	Założenie autorów modelu ¹⁵
Nudności i wymioty stopnia 1 lub 2*	0,05	Beusterein 2010	21	Założenie autorów modelu ¹⁵
Neuropatia obwodowa stopnia 1 lub 2*	0,10	Oxford Outcomes ¹²	39	Younes 2012
Anemia stopnia 3 lub 4*	0,09	Beusterein 2010	21	Założenie autorów modelu ¹⁵
Neuropatia obwodowa stopnia 3 lub 4*	0,33	Oxford Outcomes ¹²	76	Younes 2012
Nudności i wymioty stopnia 3 lub 4*	0,10	Lloyd 2006 ¹⁶	21	Założenie autorów modelu ¹⁵
Gorączka neutropeniczna†	0,28	Lyman 2009	5	Mediana czasu hospitalizacji dla grupy JGP S55
Ostra GVHD*	0,51	Oxford Outcomes ¹²	14	Założenie autorów modelu ¹⁵

Stan zdrowia	Dekrement	Źródło	Czas trwania obniżenia jakości życia (dni)	Źródło
Przewlekła GVHD*	0,39	Oxford Outcomes ¹²	272	Kim 2007 ¹⁷

* ze względu na brak danych literaturowych, przyjęto założenia autorów modelu, oparte na opiniach brytyjskich klinicystów; †dekrement uzyskany z publikacji poprzez odjęcie od użyteczności stanu zdrowia pacjenta w okresie chemioterapii (0,61) użyteczności stanu zdrowia gorączka neutropeniczna (0,33)

2.10 Koszty

2.10.1 Brentuksymab

Koszt nabycia substancji czynnej

Zleceniodawca analizy wnioskuję o finansowanie brentuksymabu (Adcetris®) w ramach programu lekowego.

Cena zadeklarowana przez zleceniodawcę analizy to [REDACTED] za fiolkę leku zawierającą 50 mg substancji czynnej, tj. [REDACTED]. * Nie uwzględniono marży hurtowej ze względu na zobowiązanie zleceniodawcy do centralnej dystrybucji leku.

Tab. 9

Cena preparatu Adcetris® zadeklarowana przez zleceniodawcę analizy.

Cena zbytu netto za fiolkę [zł]	Cena z Vat za fiolkę [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]

Zużycie leku

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) lek stosuje się w dawce 1,8 mg/kg masy ciała co 21 dni. W określeniu zużycia leku wykorzystano dane z badania Younes 2012.² W badaniu pacjenci średnio otrzymali 9,7 cyklu (SE=0,43) a średnia intensywność dawki wynosiła 93,5% (SE=7,9%). Do określenia liczby zużytych fiolek wykorzystano dane dotyczące rozkładu masy pacjentów biorących udział w badaniu i intensywność dawki. Założono, pełne zużycie fiolek, gdyż dzielenie zawartości fiołki między pacjentami jest mało prawdopodobne przy małej liczebności chorych w ośrodkach.

Koszty podania leku

Zgodnie z ChPL preparatu Adcetris® brentuksymab podaje się co 21 dni we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

* Przyjęto, że 1 euro = 4,1394 zł za NBP - średnie kurs ze stycznia 2013 roku.

Zgodnie z zaproponowanym programem lekowym należy wykonać badanie krwi w tym morfologię krwi z rozmazem, oznaczenie kreatyniny, transaminaz przed podaniem każdej dawki brentuksymabu, a pacjentów należy obserwować podczas podawania i po podaniu wlewu. Ze względu na konieczność obserwacji pacjenta oraz wykonania badań krwi założono, że najprawdopodobniej świadczenie podania leku będzie rozliczane w ramach hospitalizacji jednodniowej, co jest zgodne z opinią eksperta (Tab. 10).¹⁸

Tab. 10
Koszt podania brentuksymabu.¹⁹

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	█	█

* 1 punkt = 52 zł

2.10.2 Koszty chemioterapii

Jednym z komparatorów dla brentyksumabu jest chemioterapia. Założono, że u pacjentów będzie możliwe stosowanie jednego ze schematów wymienionych w Tab. 11 zgodnie z opinią eksperta.¹⁸ Za opinią eksperta założono, że czynniki G-CSF będą stosowane w każdym z ocenianych schematów: filgrastym przez 7 dni lub pegfilgrastym - jedno podanie w cyklu. Odsetki stosowanych dawek filgrastymu oraz pefilgrastymu oszacowano na podstawie zrefundowanych terapii w okresie lipiec-październik 2012 (patrz aneks Tab. 64).

Oszacowanie kosztu jednostek leków stosowanych w schematach zamieszczono w aneksie (rozdział 7.3).

Tab. 11
Schematy chemioterapii będące alternatywą dla brentuksymabu.¹⁸

Schemat	Odsetek pacjentów stosujących schemat
<p>IGEV: ifosfamid 2000 mg/m² p.c. w dniach 1,2,3,4 gemcytabina 800 mg/m² p.c. w dniach 1 i 4 winorelbina 20 mg/m² p.c. w dniu 1 prednizolon 100 mg/m² p.c. w dniach 1-4 powtarzane co 21 dni, liczba cykli 4-8, przeciętnie 6 Zgodnie z opinią eksperta schemat ten wymaga hospitalizacji co najmniej 4 dniowej i zwykle stosowania czynnika wzrostu (filgrastym 300 lub 480 ug/d przez 7-10 dni lub pegfilgrastym 1 x 6 mg).</p>	60%
<p>DHAP: cisplatyna 100 mg/m² p.c. dzień 1 cytarabina 4000 mg/m² p.c. dzień 2 deksametazon 40 mg na dobę w dniach 1-4 Zgodnie z opinią eksperta schemat wymaga hospitalizacji zwykle 4-5 dniowej i podawania czynnika wzrostu j.w. powtarzane co 21 lub 28 dni, 4-8 cykli</p>	30%

Schemat	Odsetek pacjentów stosujących schemat
ICE: ifosfamid 5000 mg/m ² p.c dzień 2 karboplatyna 800 mg (dawka maksymalna) iv dzień 2 etopozyd 100 mg/m ² dni 1-3 Zgodnie z opinią eksperta schemat wymaga hospitalizacji zwykle 4-5 dniowej i podawania czynnika wzrostu j.w. powtarzany co 14 dni, łącznie 8-12 x	10%

Tab. 12
Zużycie i koszty leków w chemioterapii.

Substancja czynna	Dawka [mg/m ²]	Długość cyklu [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba zastosowanych cykli	Jednostka [mg]	Cena jednostki [zł]
IGEV‡						
ifosfamid	2000	21	4	6	1	0,120162
gemcytabina	800		2		1	0,08895
winorelbina	20		1		1	7,347337
G-CSF§	zgodnie z opinią eksperta		1		1	2 532,50 (2 543,58)
DHAP†‡						
cisplatyna	100	28	1	6	1	0,751591
cytarabina	4000		1		1	0,089292
G-CSF§	zgodnie z opinią eksperta	28	1	6	1	2 532,50 (2 543,58)
ICE						
ifosfamid	5000	14	1	10	1	0,120162
karboplatyna*	800		1		1	0,261056
etopozyd	100		3		1	0,228997
G-CSF§	zgodnie z opinią eksperta	14	1	10	1	2 532,50 (2 543,58)

* mg zamiast mg/m²; † założenie na podstawie opinii eksperta: liczba cykli 4-8 (średnio 6 cykli), liczba dni w cyklu 28 (założenie konserwatywne względem brentuksymabu); ‡ koszty stosowanych steroidów ponosi świadczeniodawca w ramach hospitalizacji związanej z realizacją chemioterapii; § jednostkę stanowiła pełna terapia

Tab. 13
Koszty podania chemioterapii.²⁰

Schemat	Dzień cyklu	Koszt podania	Całkowity koszt podania w 1 cyklu [zł]
IGEV*	1	676	2 704

Schemat	Dzień cyklu	Koszt podania	Całkowity koszt podania w 1 cyklu [zł]
	2	676	
	3	676	
	4	676	
DHAP*	1	676	2 704
	2	676	
	3	676	
	4	676	
ICE*	1	676	2 704
	2	676	
	3	676	
	4	676	

* zgodnie z opinią eksperta IGEV wymaga minimum 4-dniowej hospitalizacji, DHAP i ICE 4 lub 5-dniowej – założono, że hospitalizacja będzie trwała 4 dni.

Tab. 14
Koszt hospitalizacji.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.08.05.0000001	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	13	676

* 1 punkt = 52 zł

W modelu uwzględniono możliwość włączenia kosztów leków przeciwwymiotnych, które stosowane są w dni podania chemioterapeutyku o silnym lub umiarkowanym efekcie emetogennym. Koszty te pominięto w analizie ze względu na to, że świadczeniodawca ponosi koszty podanych leków niezbędnych do wykonania świadczenia podczas hospitalizacji (zarządzenie 26/2012/DGL §11 pkt 3).

2.10.3 Koszty związane z allogenicznym przeszczepem szpiku

Za badaniem Sarina 2010⁴ założono, że allogeniczny przeszczep szpiku zostanie wykonany u 56% pacjentów zakwalifikowanych wcześniej do przeszczepu szpiku.

Założono, że pacjenci z przeszczepem szpiku otrzymają dożylnie cyklosporynę, następnie doustną cyklosporynę z lub bez: metotreksatu lub mykofenolanu mofetylu. Zgodnie z wynikami badania Robinson 2008 66% pacjentów otrzymuje kombinację z metotreksatem, natomiast 19% kombinację z mykofenolanem mofetylu. Dawkowanie przyjęto za publikacjami Ruutu 1997²¹ i Bolwell 2004²². Koszty stosowania immunosupresji podano w Tab. 15.

Koszty nabycia i podania leków immunosupresyjnych są rozłożone w czasie, tj. oszacowany średni dzienny koszt leczenia dodatkowego jest doliczany do momentu przerwania leczenia.

Założono, że koszty przygotowania dawcy do przeszczepu oraz koszty procedury pobrania ponoszone przez NFZ ujęte są w ramach JGP S22 lub S23.

Tab. 15
Koszt leków stosowanych w immunosupresji.

Lek	Dawka [mg/m ² (mg dla mykofenolanu mofetylu)] [†]	Liczba dni terapii	Jednostka	Koszt jednostki perspektywa NFZ [zł] [†]	Koszt jednostki perspektywa NFZ i pacjent [zł] [†]
Cyklosporyna podawana dożylnie	300	21	1 mg	0,29764	0,29764
Cyklosporyna podawana doustnie	10	161,50	1 mg	0,056778	0,060526
Metotreksat podawany dożylnie	10	4	1 mg	0,080137	0,080137
Mykofenolan mofetylu	1500	100	1 mg	0,0144	0,014527

* dawki oszacowano na podstawie publikacji Ruutu 1997 i Bolwell 2004; † oszacowanie kosztu mg w aneksie (Tab. 68, Tab. 70, Tab. 69, Tab. 71)

Za statystyką dla jednorodnych grup pacjentów założono, że przeszczepy szpiku od spokrewnionego dawcy będą stanowiły 33,6% (dane z 2011 roku). Dane te są zbliżone do zamieszczonych w publikacji Sarina 2010, gdzie odsetek pacjentów otrzymujących allogeniczny przeszczep szpiku od spokrewnionego dawcy wynosił 32%. Koszt procedury przeszczepu zamieszczono w Tab. 16.

Tab. 16
Koszt allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. ^{23,33}

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Udział w realizacji przeszczepów [%]	Średnia wartość hospitalizacji [zł] [†]
S22	5.51.01.0016022	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA*	33,60%	133 429,32
S23	5.51.01.0016023	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*	66,40%	258 413,16

* na podstawie danych z 2011 roku (statystyka JGP)

Koszt RIC (chemioterapii o zredukowanej intensywności) zastosowanego przed wykonaniem przeszczepu oszacowano na podstawie dawkowania opisanego w publikacji Anderlini 2008.

Tab. 17
Koszt leków stosowanych w terapii kondycjonującej o zredukowanej intensywności.

Lek	Dawka (mg/m ²)	Liczba dni	Jednostka	Cena za jednostkę [zł]
Fludarabina**	33	4	1 mg	7,000797
Melfalan*	70	2	1 mg	6,594

* oszacowanie kosztu mg zamieszczono w aneksie Tab. 66; ** oszacowanie kosztu mg zamieszczono w Tab. 67

2.10.4 Koszty radioterapii

Zgodnie z opinią dwóch ekspertów klinicznych 35%^{†,18} pacjentów wymaga uzupełnienia chemioterapii radioterapią. Radioterapia radykalna w dawce 36-40 Gy podawana jest w 20 frakcjach (1 frakcja dziennie). Koszt radioterapii włączono do kosztu całkowitego poprzez jednorazowe dodanie na początku terapii. Oszacowanie kosztów zamieszczono w Tab. 18.

Tab. 18
Koszt radioterapii.^{24,25}

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt świadczenia [zł]	Liczba świadczeń	Koszt po uwzględnieniu liczby wystąpień [zł]
Hospitalizacje do teleradioterapii (20 seansów)					
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii	6	312	20	6 240
Teleradioterapia – za cały cykl leczenia					
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	225	11 700	1	11 700
5.07.01.0000022	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	146	7 592	1	7 592
Średni koszt teleradioterapii radykalnej					9 646
Koszt całkowity (teleradioterapia + hospitalizacja do teleradioterapii)					15 886

2.10.5 Koszty monitorowania leczenia

Monitorowanie pacjenta podczas leczenia

† Ekspert 1: 50%; ekspert 2: 20%; średnia: 35%

Z realizacją programu lekowego wiąże się monitorowanie przebiegu leczenia. Nie jest obecnie dostępna wycena monitorowania przebiegu leczenia w zaproponowanym przez zleceniodawcę programie lekowym. Założono, że koszt monitorowania będzie zbliżony do kosztu monitorowania leczenia w programie leczenia chłoniaków złośliwych (Tab. 19).

Tab. 19
Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym leczenia chłoniaków złośliwych.²⁶

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [punkty] ²	Koszt roczny [zł]
5.08.08.0000018	Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych	■	■

* 1 punkt = 52 zł

W modelu nie przewidziano możliwości zróżnicowania kosztu monitorowania leczenia między chemioterapią a terapią brentuksymabem w okresie trwania terapii. Tym samym założono, że roczny koszt monitorowania leczenia jest taki sam dla brentuksymabu i chemioterapii. Nie jest to duże ograniczenie ze względu na to, że oszacowany roczny koszt oceny skuteczności chemioterapii jest zbliżony do kosztu monitorowania w programie lekowym leczenia chłoniaków złośliwych (Tab. 20). W modelu koszt monitorowania leczenia w zależności od stosowanej terapii został zróżnicowany w oparciu o czas trwania terapii.

Tab. 20
Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii.²⁷

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa 1 świadczenia [punkty] ²	Koszt roczny [zł]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	■	■

* 1 punkt = 52 zł; † zgodnie z zarządzeniem w okresie roku trwania chemioterapii u pacjenta można wykonać 12 ocen przebiegu procesu leczenia (maksymalnie 1 ocena w miesiącu).²⁷

Monitorowanie pacjenta po zakończeniu leczenia

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) u pacjentów po zakończeniu leczenia zaleca się wykonywanie badań kontrolnych: morfologii z rozmazem, OB, oznaczenia miedzi, fosfatazy alkalicznej, transaminazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy, dehydrogenazy mleczanowej, bilirubiny, kreatyniny, mocznika, badania moczu oraz proteinogramu, USG jamy brzusznej oraz tomografii komputerowej klatki piersiowej.²⁸ Badania krwi (morfologia i biochemiczne) wykonywane są w tym samym czasie co USG.²⁸ Zgodnie z zaleceniami u pacjenta wykonuje się 8 kontroli do 2. roku po zakończeniu leczenia, uwzględniających ocenę parametrów krwi i USG jamy brzusznej. Koszt tej wizyty oszacowano jako świadczenie ambulatoryjne W13

Świadczenie specjalistyczne 3-go typu, wymagające realizacji przynajmniej dwóch procedur z listy W2 (Tab. 23). W okresie do 2. roku po zakończeniu leczenia pacjent odbywa również wizytę, podczas której ocenia się parametry krwi. Koszt wizyty kontrolnej tylko dla parametrów krwi to koszt świadczenia W12. Koszty świadczeń zamieszczono w Tab. 22. Nie oszacowano oddzielnie wizyt u onkologa, gdyż konsultacja wyników badań jest wliczona w koszt świadczeń ambulatoryjnych.

Zgodnie z zaleceniami tomografia komputerowa wykonywana jest po zakończeniu leczenia a w kolejnych latach w zależności od indywidualnych potrzeb.²⁹ Założono, że tomografia komputerowa będzie wykonywana z częstością określoną w Tab. 24 za opinią ekspertów.¹⁸ W modelu występowała możliwość włączenia kosztu badania pozytonowej tomografii emisyjnej, jednak z koniecznością uwzględniania przy każdej kolejnej kontrolnej tomografii komputerowej u stałego odsetka pacjentów. Zrezygnowano z tego oszacowania ze względu na to, że pozytronową tomografię komputerową wykonuje się rzadziej, zwykle tylko po zakończeniu leczenia.³⁰

Tab. 21
Koszt tomografii komputerowej tomografii komputerowej.³¹

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ bez środka kontrastowego	30	270,9
5.03.00.0000095	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ ze środkiem kontrastowym	40	361,2
5.03.00.0000071	TK: innej okolicy anatomicznej ¹⁾ bez i ze środkiem kontrastowym	45	406,35
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez środka kontrastowego	45	406,35
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ ze środkiem kontrastowym	60	541,8
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez i ze środkiem kontrastowym	65	586,95
Średni koszt tomografii komputerowej (średnia arytmetyczna)			428,93

* 1 punkt = 9,03 zł (patrz aneks Tab. 53)

Tab. 22
Koszt wizyty kontrolnej (związanej z monitorowaniem pacjenta).³²

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	73,08
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13,0	135,72

* 1 punkt = 10,44 zł (patrz aneks Tab. 52).

Tab. 23
Spis badań wykonywanych w ramach monitorowania pacjentów z określeniem listy procedur realizowanych w ramach świadczeń ambulatoryjnych.

Badanie	Lista
Morfologia z rozmazem, OB, badanie moczu, aktywność fosfatazy alkalicznej, aktywność transaminazy asparaginianowej, aktywność gamma-glutamylotransferazy, aktywność dehydrogenazy mleczanowej, bilirubina, kreatynina, mocznik, proteinogram (rozdział elektroforetyczny)	W1 lista podstawowa
Oznaczenie miedzi, USG jamy brzusznej	W2 Badania dodatkowe - grupa 1

Tab. 24
Monitorowanie stanu chorego otrzymującego brentuksymab lub chemioterapię.^{18,28}

Okres		Częstość na rok			
Początek okresu	Koniec okresu	W12	W13	Ryczałt roczny za diagnostykę**	Tomografia komputerowa†
początek terapii	koniec terapii	■	■	■	■
koniec terapii	2. rok po zakończeniu terapii	■	■	■	■
koniec 2. roku po zakończeniu terapii	5. rok po zakończeniu terapii	■	■	■	■
koniec 5. roku po zakończeniu terapii	20. rok po zakończeniu terapii	■	■	■	■

* na podstawie opinii eksperta; ** w programie leczenia chłoniaków złośliwych

Koszt monitorowania pacjentów po przeszczepie szpiku oszacowano przyjmując częstość kontroli na podstawie opinii ekspertów.¹⁸ Założono, że badania kontrolne, m.in. badania biochemiczne krwi, NFZ będzie finansował poprzez świadczenie z katalogu świadczeń kontraktowanych odrębnie o kodzie 5.05.00.0000048 (Tab. 26). Ze względu na ograniczenie formularza wprowadzania danych wejściowych do modelu wprowadzono taką liczbę wizyt aby iloczyn liczby wizyt i ryczałtu rocznego za diagnostykę w programie lekowych leczenia chłoniaka złośliwego odpowiadał rocznym kosztom monitorowania pacjenta po przeszczepie (finansowanych poprzez świadczenie o kodzie 5.05.00.0000048) (Tab. 25).

Tab. 25
Monitorowanie stanu chorego po allogenicznym przeszczepie szpiku.¹⁸

Okres po allogenicznym przeszczepie szpiku [lata]		Częstość na rok		
Początek okresu	Koniec okresu	Wizyta związana z monitorowaniem skutków leczenia u chorego po przeszczepie*	Częstość wizyty monitorującej na rok skorygowana w celu uzupełnienia modelu	Tomografia komputerowa
0	0,5	12 (3633,12)	1,119675	4
0,5	1	6 (1816,56)	0,559837	4
1	5	4 (1211,04)	0,373225	1,5
5	20	1 (302,76)	0,093306	0

* w nawiasie zamieszczono koszt roczny

Tab. 26
Koszt monitorowania skutków leczenia u chorego po przeszczepie.

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.05.00.0000048	monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki	29	302,76

* 1 punkt = 10,44 zł (patrz Tab. 52)

2.10.6 Koszt leczenia działań niepożądanych

Koszty leczenia działań niepożądanych oszacowano zgodnie z założeniami wymienionymi w Tab. 27.

Tab. 27
Zestawienie kosztów leczenia działań niepożądanych wraz z założeniami.

Działanie niepożądane	Założenia o kosztach	Koszt [zł]*
Biegunka stopień 1 i 2	Założenie o braku kosztów, z uwagi, że koszty ewentualnych leków (np. loperamid) są minimalne.	0
Wymioty i nudności stopień 1 i 2	Założenie o braku kosztów, z uwagi, że koszty ewentualnych leków (np. metoklopramid) są minimalne.	0
Neuropatia obwodowa stopień 1 i 2	Założenie o braku kosztów związanych z wystąpieniem neuropatii obwodowej o stopniu 1 lub 2.	0
Anemia stopień 3 i 4	Hospitalizacja w ramach JGP S07, koszt stosowania erytropoetyny u 6% pacjentów.	671,14
Neutropenia stopień 3 i 4	Podanie czynników G-CSF.	2 492,35 (2 504,47)
Trombocytopenia stopień 3 i 4	Hospitalizacja w ramach JGP S07, koszt przetoczenia 7 koncentratów krwinek płytkowych	945,36

Działanie niepożądane	Założenia o kosztach	Koszt [zł]
Neuropatia obwodowa stopień 3 i 4 zdefiniowana jako zaburzenia czucia, parestezja wpływające na codzienne funkcjonowanie	Dwie wizyty u neurologa: rozpoczynająca leczenie oraz kontrolna po leczeniu rozliczane w ramach świadczenia ambulatoryjnego. Stosowanie gabapentyny w dawce 3000 mg/dzień przez 1,5 miesiąca oraz 10 zabiegów fizjoterapii w trybie ambulatoryjnym.	533,56 (601,48)
Gorączka neutropeniczna	Pacjenci hospitalizowani w ramach JGP: S55	1 404,00
Wymioty i nudności stopień 3 i 4	Hospitalizacja w ramach JGP: F46 lub F47w celu nawodnienia pacjenta.	1 612,00
Konieczność przetoczenia limfocytów dawcy	Koszt podania limfocytów dawcy.	1 508,00
Ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD)	Koszt hospitalizacji	22 984,00
Przewlekła GVHD	Koszt hospitalizacji	3 120,00

* w nawiasie koszt z perspektywy połączonej

Anemia

Uznano, że wystąpienie anemii 3 (stężenie Hb 8-6,5 g/dl) lub 4 (stężenie Hb <6,5 g/dl) stopnia wiąże się z hospitalizacją w ramach grupy JGP: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni, podczas której zostają wykonane badania a także zostaje podane leczenie (Tab. 28).³³ Do kosztu hospitalizacji doliczono koszt terapii erytropoetyną znajdującą się na wykazie leków stosowanych w terapii wspomagającej leczenie nowotworów.³⁴

Założono, że leczenie erytropoetyną będzie stosowane u 6% pacjentów, co jest zgodne z wynikami polskiego badania w grupie pacjentów z nowotworem i anemią – Wojtukiewicz 2009 [N=968].³⁵

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym preparaty epoetyny alfa i beta oraz darbepoetyny mogą być stosowane u pacjentów otrzymujących chemioterapię z niedokrwistością, tzn. stężeniem Hb ≤10 g/dl (6,2 mmol/l).^{36,37,38}

W Tab. 30 zamieszczono opis sposobu dawkowania darbepoetyny, epoetyny alfa i beta na podstawie charakterystyki produktów leczniczych.

Założono, że terapia erytropoetyną będzie trwała 5-tygodni. Niepewność co do czasu stosowania terapii jest jednym z ograniczeń oszacowania.

Koszt 5-tygodniowej terapii erytropoetyną wyniósł 5985,61 zł (Tab. 65).

Po uwzględnieniu założenia o leczeniu erytropoetyną 6% pacjentów oraz kosztu hospitalizacji, leczenie anemii kosztuje NFZ 671,14 zł/pacjenta (Tab. 29).

Tab. 28
Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem anemii.³³

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa grupy	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
S07	5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	6	312

* 1 punkt = 52 zł

Tab. 29
Koszt leczenia anemii.

Nazwa kosztu	Koszt [zł]
hospitalizacja	312,00
erytropoetyna	359,14*
suma	671,14

* koszt 5-tygodniowej terapii dla 6% pacjentów (oszacowanie zamieszczono w aneksie: Tab. 65)

Tab. 30
Dawkowanie erytropoetyn zgodnie z ChPL.^{36,37,38}

Epoetyna alfa	<p>Podawanie podskórne.</p> <p>Dawka początkowa: 150 j.m./kg m.c. 3x w tygodniu lub 450 j.m./kg m.c. raz w tygodniu.</p> <p>Jeśli po 4 tygodniach stężenie Hb zwiększy się o ≥ 1 g/dl ($>0,62$ mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o $\geq 40\ 000/\mu\text{l}$ względem wartości wyjściowych należy utrzymać dawkę początkową. Gdy stężenie Hb zwiększy się o < 1 g/dl ($<0,62$ mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż $40\ 000/\mu\text{l}$ w stosunku do wartości wyjściowych należy zwiększyć dawkę do 300 j.m./kg m.c. 3x w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3x w tygodniu stężenie Hb zwiększy się o ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o $\geq 40\ 000$ komórek/μl, należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg m.c. 3x w tygodniu. Jeśli jednak stężenie Hb zwiększy się o < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o $< 40\ 000$ komórek/μl względem wartości wyjściowych należy przerwać leczenie epoetyną alfa.</p> <p>Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.</p> <p>Założono, że dawka tygodniowa będzie wynosić 450 j.m./kg m.c. Na potrzeby oszacowania kosztów przyjęto, że średnia masa pacjenta będzie wynosić 73,82 kg.</p>
----------------------	--

Epoetyna beta	<p>Podawanie podskórne. Dawka początkowa to 30 000 j.m. na tydzień podawane w jednorazowym wstrzyknięciu lub podzielone na kilka podań. Jeśli po 4 tygodniach stężenie Hb zwiększy się o ≥ 1 g/dl ($>0,62$ mmol/l) względem wartości wyjściowej należy utrzymać dawkę początkową. Jeśli jednak stężenie Hb zwiększy się o < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) względem wartości wyjściowej należy przerwać leczenie epoetyną beta. Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną beta w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki. Założono, że średnia tygodniowa dawka będzie wynosić 30 000 j.m.</p>
Darbopoetyna	<p>Podawanie podskórne. Leczenie należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii. Dawka początkowa to 500 μg (6,75 μg/kg m.c.) raz na 3 tygodnie lub 2,25 μg/kg m.c. raz w tygodniu. Jeśli cel leczenia został osiągnięty lub stężenie Hb wzrosło w okresie 4 tygodni o ≥ 2 g/dl (1,25 mmol/l) należy zmniejszyć dawkę o 25-50%. Jeśli stężenie Hb zwiększy się > 13 mg/dl należy przerwać leczenie do zmniejszenia stężenia Hb do 12 mg/dl. Należy wznowić leczenie dawką zmniejszoną o 25%. W przypadku braku osiągnięcia zadowalających efektów leczenia darbopoetyną po 9 tygodniach terapii należy przerwać leczenie. Założono, że u pacjenta po okresie 3 tygodni dawka zostanie zmniejszona o 25%, tj. założony schemat leczenia w okresie 5 tygodni to 500 μg w okresie pierwszych 3 tygodni i 375 μg w okresie kolejnych 4 tygodni.</p>

Neutropenia

W leczeniu neutropenii refundowane są 3 substancje czynne: filgrastym, lenograstym i pegfilgrastym. Leki znajdują się na wykazie leków stosowanych w terapii wspomagającej leczenie nowotworów,³⁴ ale także na liście leków refundowanych w chorobach przewlekłych - nowotwory złośliwe, dostępnych w aptece.³⁹ Koszt terapii oszacowano na podstawie wykazu leków dostępnych w aptece ze względu na znikomy udział w kwocie refundacji leków finansowanych w ramach chemioterapii (terapia wspomagająca). Tym samym założono, że leczenie pacjentów będzie się odbywać w trybie ambulatoryjnym. Ze względu na założenie o samodzielnym stosowaniu leków koszt leczenia oszacowano na podstawie preparatów filgrastymu i pegfilgrastymu.[‡] Koszt leczenia oszacowano poprzez uwzględnienie udziału w refundacji leków poszczególnych preparatów w okresie od stycznia 2012 do października 2012.⁴¹ Założono, że:

- średnia masa pacjenta wynosi 73,82 kg – na podstawie badania Younes 2012;
- filgrastym będzie stosowany przez 7 dni, co jest zgodne z praktyką kliniczną i rekomendacją AOTM,⁴⁰ natomiast pegfilgrastym – raz, zgodnie z ChPL;

[‡] Lenograstym ma niewielki udział w refundacji a ChPL nie opisuje możliwości samodzielnego stosowania leku.

- podczas leczenia neutropenii pacjent odbędzie dwie wizyty ambulatoryjne, tj. poradę ambulatoryjną związaną z chemioterapią, podczas której zostanie podany lek oraz 2 kontrolną poradę ambulatoryjną;
- podanie pozostałych dawek filgrastymu (poza pierwszą) będzie wykonane samodzielnie przez pacjenta, co jest zgodne z ChPL.

Koszt leków stosowanych podczas leczenia neutropenii 3 lub 4 stopnia to 2 419,27 zł z perspektywy NFZ, natomiast 2 431,39 z perspektywy połączonej. Po uwzględnieniu kosztów wizyt w poradni onkologicznej koszt leczenia neutropenii 3 lub 4 stopnia wyniósł 2 492,35 zł z perspektywy NFZ i 2 504,47 zł z perspektywy połączonej (Tab. 32).

Koszt porady ambulatoryjnej zamieszczono w Tab. 31.

Tab. 31
Koszt porady ambulatoryjnej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	36,54

* koszt punktu: 10,44 (patrz aneks Tab. 52)

Tab. 32
Oszacowanie kosztu refundacji dawki preparatów stosowanych w leczeniu neutropenii dostępnych w aptece.^{39,41}

Nazwa produktu	Gramatura opakowania	JAN	Liczba terapii w opakowaniu	Poziom odpłatności	Limit finansowania	Doplata świadczeniobiorcy	Cena detaliczna	Udział w sprzedaży	Koszt terapii z perspektywy NFZ	Koszt terapii z punktu widzenia pacjenta
	wania		mm		[zł]	[zł]	[zł]	piacht	[zł]	[zł]
Refundowane produkty lecznicze zawierające filgrastym										
Neupogen	5 fiolek po 30 mln j.m.	5909990312214	0,580563	ryczałt	705,72	3,2	705,72	0,001381	1210,067	1215,579
Neupogen	1 ampułkostrzykawka z 30 mln j.m.	5909990830510	0,116113	ryczałt	153,55	3,2	153,55	0,05436	1294,864	1322,424
Neupogen	1 ampułkostrzykawka z 48 mln j.m.	5909990830619	0,18578	ryczałt	245,43	3,2	245,43	0,111313	1303,853	1321,078
Nivestim	5 ampułkostrzykawej z 30 mln j.m.	5909990904778	0,580563	ryczałt	688,55	3,2	688,55	0	1180,493	1186,004
Nivestim	5 ampułkostrzykawej z 48 mln j.m.	5909990904808	0,9289	ryczałt	1128,52	3,2	1128,52	0	1211,454	1214,899
Tevagrastim	1 ampułkostrzykawka z 30 mln j.m.	5909990739387	0,116113	ryczałt	153,55	3,2	153,55	0,035203	1294,864	1322,424
Tevagrastim	1 ampułkostrzykawka z 48 mln j.m.	5909990739448	0,18578	ryczałt	245,87	3,2	245,87	0,090149	1306,222	1323,446
Zarzio	1 ampułkostrzykawka z 30 mln j.m.	5909990687763	0,116113	ryczałt	150,7	3,2	150,7	0,049603	1270,319	1297,879
Zarzio	1 ampułkostrzykawka z 48 mln j.m.	5909990687800	0,18578	ryczałt	245,87	3,72	246,39	0,16073	1306,222	1326,246
Refundowane produkty lecznicze zawierające pegfilgrastym										
Neulasta	1 ampułkostrzykawka z 6 mg	5909990007523	1	ryczałt	3554,2	3,2	3554,20	0,497259	3551	3554,2
Średni koszt leków w terapii neutropenii 3 lub 4 stopnia										2 419,27
Średni koszt terapii neutropenii 3 lub 4 stopnia po uwzględnieniu kosztów wizyt ambulatoryjnych										2 492,35

* ilość substancji w terapii filgrastymem określono jako liczba jednostek niezbędnych do 7-dniowego leczenia pacjenta o masie 73,82 kg (średnia masa pacjenta z badania Younes 2012) dawką filgrastymu 0,5 mln j.m./dzień; terapia pegfilgrastymu to jedno opakowanie leku (zgodnie z ChPL Neulasta®); 1w okresie sty-czeń-październik 2012

Trombocytopenia

Koszt leczenia pacjenta z trombocytopenią 3. lub 4. stopnia oszacowano jako koszt JGP S07 oraz koszt przetoczenia 7 jednostek koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej.

Liczbę przetoczonych jednostek koncentratu płytek krwi określono na podstawie zaleceń Polskiej Unii Onkologii. Zgodnie z wytycznymi pacjentom z trombocytopenią podaje się 5-8 jednostek.⁴²

Tab. 33
Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem trombocytopenii.^{43,33}

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa*	Koszt [zł]
S07	5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	6	312,00
-	5.53.01.0000943	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	1,74	90,48
Średni koszt leczenia trombocytopenii**				945,36

* 1 punkt = 52 zł; ** zgodnie z zaleceniami PUO pacjentom z trombocytopenią podaje się 5-8 jednostek koncentratu płytek krwi, tym samym założono, że średnio pacjent otrzyma 7 jednostek.

Neuropatia obwodowa stopnia 3. lub 4.

Po konsultacji z ekspertem klinicznym założono, że w ramach leczenia neuropatii obwodowej u pacjentów zostanie zastosowane leczenie gabapentyną w dawce 3000 mg/dzień przez 1,5 miesiąca od wystąpienia zdarzenia (Tab. 34) oraz zostanie przeprowadzonych 10 zabiegów fizjoterapeutycznych w trybie ambulatoryjnym.

Tab. 34
Koszt terapii gabapentyną neuropatii obwodowej stopnia 3 lub 4.³⁹

Nazwa	Dawkowanie	Koszt mg [zł]*	Całkowity koszt [zł]*
Gabapentyna	3000 mg/dzień przez 45 dni	0,001565 (0,002068)	211,22 (279,14)

* poza nawiasem zamieszczono koszt z perspektywy NFZ, w nawiasie z perspektywy połączonej; oszacowanie kosztu mg substancji czynnej zamieszczono w aneksie

Założono, że rozpoznanie oraz leczenie będzie wymagało wizyty w poradni neurologicznej w celu rozpoznania problemu medycznego, zlecenia rehabilitacji oraz oceny efektu terapii. Założono, że leczenie będzie rozliczone jako świadczenie kompleksowe 1-go typu. Koszt całkowity leczenia neuropatii obwodowej zamieszczono w Tab. 35.

Tab. 35
Koszt leczenia neuropatii obwodowej stopnia 3. lub 4.: porada neurologiczna³², zabiegi fizjoterapeutyczne w warunkach ambulatoryjnych⁴⁴ i koszt gabapentyny.

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]
Porada u neurologa			
5.30.00.0000021	W21 Świadczenie kompleksowe 1-go typu*	6,0	54,84
Zabieg fizjoterapeutyczny			
5.11.01.0000073	indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje)- nie mniej niż 30 min.**	25	26,75
Koszt leczenia neuropatii obwodowej 3. lub 4. stopnia po uwzględnieniu kosztu gabapentyny i 10 zabiegów fizjoterapeutycznych			533,56 (601,48)

* 1 punkt = 9,14 zł (patrz aneks Tab. 55); ** 1 punkt = 1,07 zł (patrz aneks Tab. 56)

Gorączka neutropeniczna

W publikacji Hertzberg 2006 raportowano działanie niepożądane: gorączka neutropeniczna wymagająca hospitalizacji. Założono, że chorzy będą leczeni antybiotykoterapią dożylną realizowaną w ramach JGP S55, tj. gorączka niejasnego pochodzenia, a czas leczenia nie będzie przekraczał 12 dni i nie będzie zależał od schematu chemioterapii. Wycenę punktową świadczenia zamieszczono w Tab. 36.

Tab. 36
Koszt leczenia gorączki neutropenicznej.³³

Kod świadczenia	Nazwa	Wartość punktowa	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Cena punktu [zł]	Wartość świadczenia [zł]
5.51.01.0016055	gorączka niejasnego pochodzenia*	27	12	52	1 404

Biegunka, wymioty, nudności stopnia III lub IV

Uznano, że biegunka, nudności i wymioty stopnia III lub IV wymagają hospitalizacji. Założenie o leczeniu biegunki, nudności i wymiotów w ramach hospitalizacji wiąże się z wystąpieniem konieczności nawodnienia pacjenta. Koszt hospitalizacji oszacowano jako średnią arytmetyczną kosztów przypisanych dwóm JGP: F46 i F47 (Tab. 37).

Tab. 37

Koszt hospitalizacji i leczenia biegunki, wymiotów, nudności.³³

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa grupy	Wycena punktowa	Koszt [zł]
F46	5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	31	1 612,00
F47	5.51.01.0006047	Choroby infekcyjne jelit	31	1 612,00
Średni koszt hospitalizacji				1 612,00

Konieczność przetoczenia limfocytów dawcy

Koszt przetoczenia limfocytów dawcy wynosi 1 508 zł (Tab. 38).

Tab. 38

Koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy.⁴³

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]
5.53.01.0000939	Pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	29	1 508

Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD)

Koszt leczenia ostrej oraz przewlekłej GVHD zamieszczono w Tab. 39.

Tab. 39

Koszty leczenia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi.⁴⁵

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.52.01.0001006	Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	60	3 120
5.52.01.0001461	Ostre serydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	442	22 984

* 1 punkt = 52 zł

2.11 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inne zalecane warianty dyskontowania:

- 5%-owa stopa dyskontowa zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych,
- brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%),
- 5%-owa stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

2.12 Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

Walidacja konwergencji

Podjęto próbę wykonania walidacji konwergencji, jednak nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych zastosowania brentuksymabu vedotin.

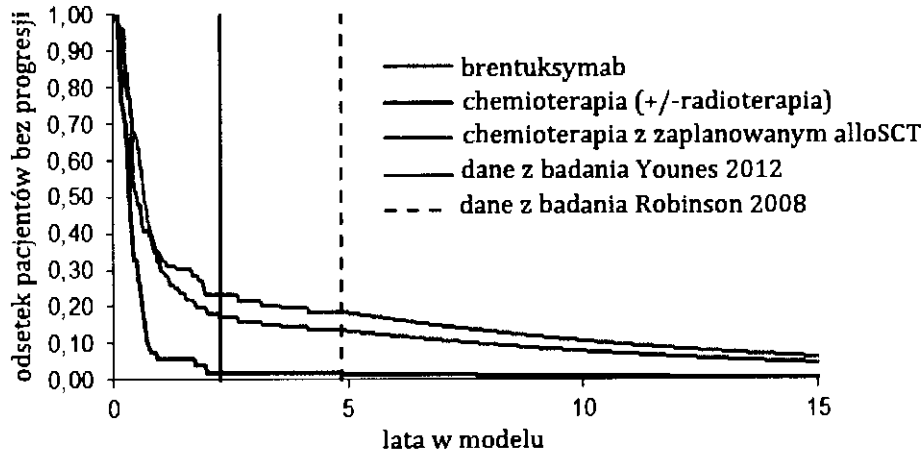
Walidacja zewnętrzna

Krzywe przeżywalności oszacowane w modelu (Ryc. 8) w horyzoncie czasowym wykraczającym poza okres badania Younes 2012 uzyskano na podstawie wyników badań obserwacyjnych Robinson 2008⁶ i Martinez 2010.⁸ W badaniu Robinson 2008 oceniono przeżywalność bez progresji choroby w populacji pacjentów po allogenicznym przeszczepie szpiku (okres obserwacyjny 5,2 lata). W badaniu Martinez 2010 uwzględniono dwie grupy pacjentów, tj. po chemioterapii oraz po allogenicznym przeszczepie szpiku (okres obserwacyjny 71,79 miesiąca).

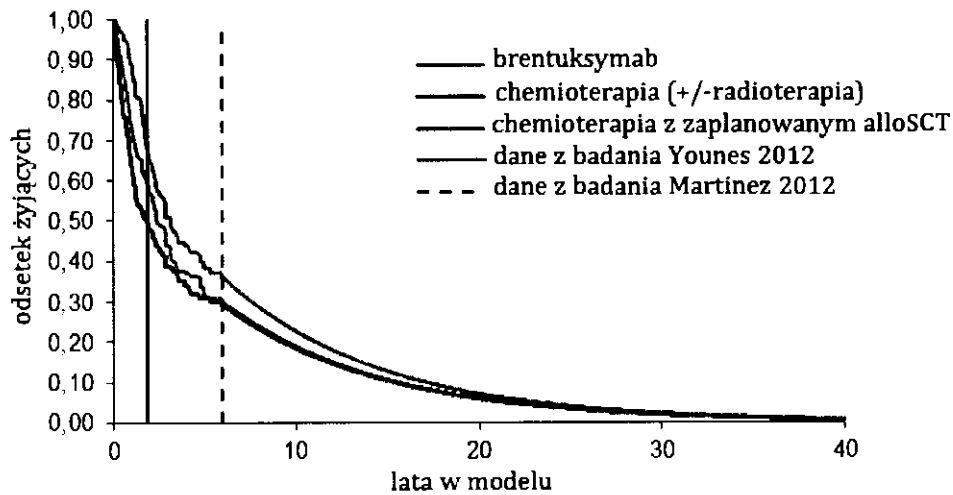
Ryc. 8

Przeżycie bez progresji oraz ogólne przeżycie pacjentów w zależności od stosowanej interwencji w modelu.

A Przeżycie bez progresji w modelu



B Ogólne przeżycie



2.13 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ zmiany stóp dyskontowych kosztów i efektów zdrowotnych zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Ze względu na znaczny koszt terapii brentuksymabem założono testowanie zmiany rozkładu masy ciała pacjentów. Wykorzystano dane z *The European Named Patient Program* (NPP). Dane wskazują, że średnia masa pacjenta w programie była nieco niższa niż w badaniu Younes 2012, tj. 71,74 kg vs 73,82 kg.

Dane z badania Younes 2012 były raportowane przez dwie grupy: zewnętrzny ośrodek recenzujący (IRF) oraz badaczy. W scenariusz podstawowym założono, że wykorzystane zostaną dane IRF ze względu na metodykę przeprowadzonego przeglądu systematycznego.⁵ Dane różniły się w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia bez progresji choroby. W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany źródła danych na współczynnik efektywności kosztowej (Tab. 40). Porównanie krzywych przeżywalności bez progresji wyznaczonych przez dwa zespoły zestawiono na Ryc. 9.

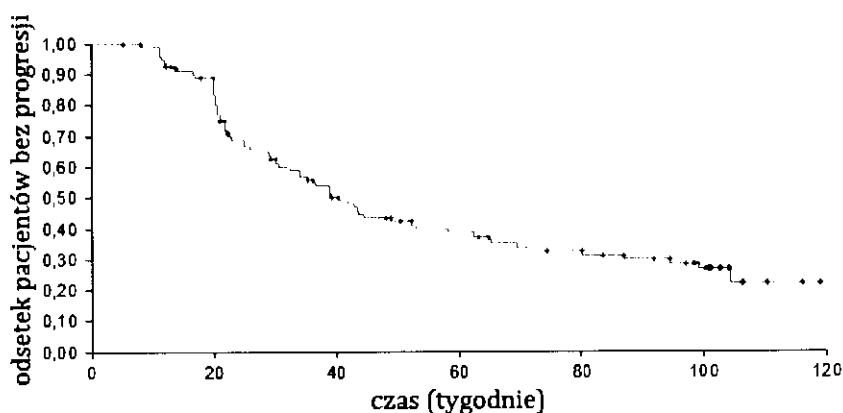
Tab. 40
Odsetek odpowiadających na leczenie w zależności od zespołu oceniającego.

	Brentuksymab dane przygotowane przez IRF (scenariusz podstawowy)	Brentuksymab dane przygotowane przez badaczy
Całkowita odpowiedź (CR)	34 (35%)	34 (34%)
Częściowa odpowiedź (PR)	42 (43%)	39 (39%)
Stabilna choroba (SD)	22 (22%)	28 (28%)

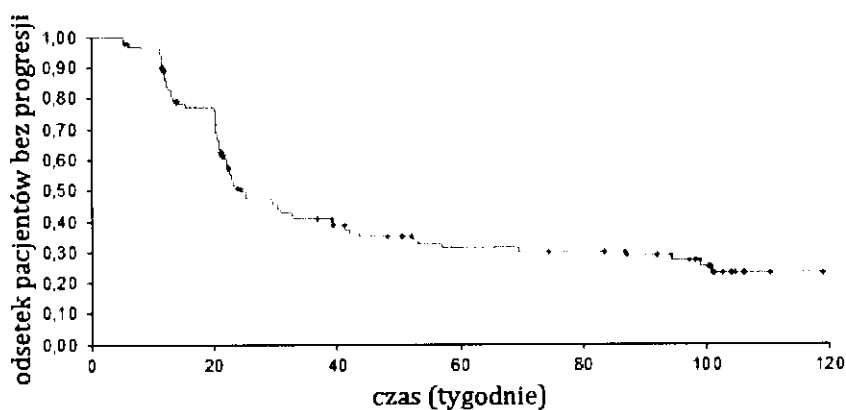
Ryc. 9

Krzywa przeżycia bez progresji choroby w okresie trwania badania Younes 2012.

A. Badacz



B. IRF



Analizowano również wpływ zmiany założeń dotyczących skuteczności leczenia ze względu na niepewność oszacowań w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy badania Younes 2012. Zmieniono sposób ekstrapolacji danych. Przeżycie bez progresji choroby wyznaczono poprzez dopasowanie krzywej o rozkładzie logarytmicznie normalnym. Parametry krzywej zamieszczono w tabeli poniżej. W modelu umożliwiono również wybór innego rozkładu funkcji dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera spośród: rozkładu wykładniczego, logarytmicznie logistycznego. Wykorzystano model rozkładu logarytmicznie normalnego ze względu na najlepsze dopasowanie do krzywej spośród wymienionych funkcji.

Tab. 41

Parametry rozkładu dla analizy

Parametr z R	IRF (logarytmicznie normalny)
Stała regresji: (ang. intercept)	3,61
Współczynnik regresji (ang. scale)	1,06

Parametr z R	IRF (logarytmicznie normalny)
var(Int)	0,0129
var(log(Sca))	0,0081
covar(Int,log(Sca))	0,0022

Parametry uzyskano za pomocą R z dodatkiem survreg. Parametryzacja odpowiadała występującej w programie SAS.

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz podstawowy

Autorzy modelu porównywali efektywność kosztową interwencji w dwóch populacjach:

- pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu, tj. porównano efektywność 3 terapii: brentuksymabu, chemioterapii z zaplanowanym RIC-alloSCT i chemioterapii z lub bez radioterapii (interwencja referencyjna);
- pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu, tj. porównano brentuksymab tylko z chemioterapią.

Perspektywa NFZ

Terapia brentuksymabem pozwala uzyskać 3,04 QALY. Dodatkowy efekt zdrowotny jest widoczny względem obu komparatorów, jednak jest znacznie większy w porównaniu z chemioterapią (1,24 inkrementalnego QALY) niż w porównaniu z grupą z planowanym przeszczepem szpiku (0,5 inkrementalnego QALY). Główny koszt leczenia brentuksymabem to koszt nabycia substancji czynnej. Koszty nabycia brentuksymabu znacznie przekraczają koszty nabycia substancji czynnych dla pozostałych komparatorów. Część tej różnicy niwelowana jest poprzez mniejsze koszty leczenia działań niepożądanych oraz pozostałe koszty (m.in. podania leków) w terapii brentuksymabem. Mimo zmniejszenia kosztów innych niż koszty nabycia substancji czynnych, wartość ICUR dla brentuksymabu wyniosła [REDACTED]/QALY względem chemioterapii oraz [REDACTED]/QALY względem populacji z zaplanowanym przeszczepem szpiku.

A table with 5 rows and 2 columns, where all content is redacted with black boxes.

Perspektywa połączona

Zmiana perspektywy nieznacznie zmniejszyła ICUR ze względu, że większość leków stosowanych w leczeniu nowotworów wydawana jest pacjentom bezpłatnie. Wyniki zamieszczono w Tab. 43.

Tab. 42
Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ.

Terapia	QALY		LYG		Koszty		ICUR dla brentuk- symlabu [zł/QALY]	Cena zbytu netto dla prógu efektywności kosztowej [zł]
	PPS	PPS	Ogółem	AE	Ogółem	Nabyćia leków [zł]		
Brentuksymab	█	█	█	█	█	█	█	-
Chemioterapia +/- radioterapia	█	█	█	█	█	█	█	█
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku	█	█	█	█	█	█	█	Rozszerzona dominacja przy cenie progowej dla ICER względem chemiote- rapii

* próg efektywności kosztowej = 3x Produkt Krajowy Brutto na mieszkańca, tj. 105 801 zł; PFS – przeżycie bez progresji, PPS – przeżycie po wystąpieniu progresji, AE – działania niepożądane

Tab. 43
Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa połączona.

Terapia	QALY		LYG		Koszty		Ogółem [zł]	ICUR dla brentuksymabu [zł/QALY]	Cena zbytu netto dla prognozy efektywności kosztowej [zł]
	PPS	AE	Ogółem	Ogółem	Nabywanie leków [zł]	AE [zł]			
Brentuksymab	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Chemioterapia +/- radioterapia	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku	█	█	█	█	█	█	█	█	Rozszerzona dominacja przy cenie progowej dla ICER względem chemioterapii

* próg efektywności kosztowej = 3x Produkt Krajowy Brutto na mieszkańca, tj. 105 801 zł; PPS – przeżycie bez progresji, PPS – przeżycie po wystąpieniu progresji, AE – działania niepożądane

3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w Tab. 44 dla perspektywy NFZ i w Tab. 45 dla perspektywy połączonej.

Ze względu na długi horyzont czasowy analizy obniżenie stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych spowodowało zmniejszenie wartości ICUR. Zmiana rozkładu masy ciała pacjentów nieznacznie zwiększyła wartość ICUR.

Największy wpływ na wynik analizy miały założenia dotyczące sposobu ekstrapolacji przeżycia bez progresji choroby w okresie wykraczającym poza horyzont badania Younes 2012.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami oszacowano cenę zbytu netto fiolki leku, dla której wartość ICUR nie przekracza 3xPKB, tj. 105 801 zł za QALY (Tab. 44).

Tab. 44
Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa NFZ.

Terapia	QALY	Koszty [zł]	ICER dla brentuksymabu [zł/QALY]	Cena zbytu netto dla prognozy efektywności kosztowej [zł]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych				
Brentuksymab				-
Chemioterapia +/- radioterapia				
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku				Rozszerzona dominacja przy cenie progowej dla ICER względem chemioterapii
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych				
Brentuksymab				
Chemioterapia +/- radioterapia				
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku				Rozszerzona dominacja przy cenie progowej dla ICER względem chemioterapii
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych				
Brentuksymab				
Chemioterapia +/- radioterapia				
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku				Rozszerzona dominacja przy cenie progowej dla ICER względem chemioterapii
Rozkład masy ciała pacjentów z <i>The European Named Patient Program (NPP)</i>				
Brentuksymab				
Chemioterapia +/- radioterapia				
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku				Rozszerzona dominacja przy cenie progowej dla ICER względem chemioterapii
Skuteczność leczenia z badania Younes 2012 oceniona przez badaczy				
Brentuksymab				
Chemioterapia +/- radioterapia				
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku				Rozszerzona dominacja przy cenie progowej dla ICER względem chemioterapii

Terapia	QALY	Koszty [zł]	ICER dla brentuksymabu [zł/QALY]	Cena zbytu netto dla progu efektywności kosztowej [zł]
Wszyscy pacjenci otrzymują najdroższą chemioterapię				
Brentuksymab				
Chemioterapia +/- radioterapia				
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku				Rozszerzona dominacja przy cenie progowej dla ICER względem chemioterapii
Wszyscy pacjenci otrzymują najtańszą chemioterapię				
Brentuksymab				
Chemioterapia +/- radioterapia				
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku				Rozszerzona dominacja przy cenie progowej dla ICER względem chemioterapii
Przeżycie bez progresji choroby dla brentuksymabu w okresie wykraczającym poza badanie Younes 2012 wyznaczone na podstawie dopasowania krzywej o rozkładzie logarytmicznie normalnym				
Brentuksymab				
Chemioterapia +/- radioterapia				
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku				Technologia zdominowana dla ceny progowej względem chemioterapii

Tab. 45
Analiza wrażliwości, perspektywa połączona.

Terapia	QALY	Koszty [zł]	ICER dla brentuksymabu [zł/QALY]	Cena zbytu netto dla progu efektywności kosztowej [zł]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych				
Brentuksymab				
Chemioterapia +/- radioterapia				
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku				Rozszerzona dominacja przy cenie progowej dla ICER względem chemioterapii
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych				
Brentuksymab				
Chemioterapia +/- radioterapia				
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku				Rozszerzona dominacja przy cenie progowej dla ICER względem chemioterapii
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych				
Brentuksymab				
Chemioterapia +/- radioterapia				
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku				Rozszerzona dominacja przy cenie progowej dla ICER względem chemioterapii
Rozkład masy ciała pacjentów z The European Named Patient Program (NPP)				
Brentuksymab				
Chemioterapia +/- radioterapia				
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku				Rozszerzona dominacja przy cenie progowej dla ICER względem chemioterapii
Skuteczność leczenia z badania Younes 2012 oceniona przez badaczy				
Brentuksymab				
Chemioterapia +/- radioterapia				

Terapia	QALY	Koszty [zł]	ICER dla brentuksymabu [zł/QALY]	Cena zbytu netto dla progu efektywności kosztowej [zł]
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku	████████	████████	████████	Rozszerzona dominacja przy cenie progowej dla ICER względem chemioterapii
Wszyscy pacjenci otrzymują najdroższą chemioterapię				
Brentuksymab	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia +/- radioterapia	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku	████████	████████	████████	Rozszerzona dominacja przy cenie progowej dla ICER względem chemioterapii
Wszyscy pacjenci otrzymują najtańszą chemioterapię				
Brentuksymab	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia +/- radioterapia	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku	████████	████████	████████	Rozszerzona dominacja przy cenie progowej dla ICER względem chemioterapii
Przeżycie bez progresji choroby dla brentuksymabu w okresie wykraczającym poza badanie Younes 2012 wyznaczone na podstawie dopasowania krzywej o rozkładzie logarytmicznie normalnym				
Brentuksymab	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia +/- radioterapia	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku	████████	████████	████████	Technologia zdominowana dla ceny progowej względem chemioterapii

3.3 Wyniki innych analiz

Opis metodyki przeglądu zamieszczono w aneksie 7.1.

W wyniku systematycznego przeglądu nie odnaleziono analiz ekonomicznych brentuksymabu. Ograniczyło to możliwość przeprowadzenia walidacji konwergencji.

4 OGRANICZENIA

Jak każde badanie modelowe także i ta analiza posiada ograniczenia. Wyniki niniejszej analizy powinny być rozpatrywane w kontekście następujących faktów.

Znacznym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących leczenie brentuksymabem z komparatorami przyjętymi w modelu. Badanie brentuksymabu (Younes 2012) jest badaniem z jedną grupą, co uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego metodą Buchera. Wykonanie analizy ekonomicznej wymagało oceny skuteczności terapii porównywanych na podstawie innych badań. Do określenia przeżycia pacjentów po chemioterapii a także po allogenicznym przeszczepie szpiku wykorzystano dane z badania Martinez 2010 jako najbardziej wiarygodne w porównaniu z badaniem Thomson 2008 (mała populacja, kontrowersyjny wybór metody ang. *case mix adjustment*) i Sarina 2010 (tylko pacjenci kwalifikujący się do allogenicznego przeszczepu). Należy zwrócić uwagę na kilka ograniczeń badania Martinez 2010, które dotyczą również dwóch pozostałych badań. Pierwszym z nich jest ocena przeżycia od nawrotu choroby po autologicznym przeszczepie szpiku, tym samym badanie odzwierciedla wyniki I linii leczenia pacjentów po ASCT. W badaniu oceniono wyniki zdrowotne u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię +/- radioterapię lub u pacjentów, którzy w dowolnym momencie po ASCT otrzymali allogeniczny przeszczep szpiku. W grupie, która otrzymała chemioterapię są chorzy kwalifikujący i niekwalifikujący się do allogenicznego przeszczepu szpiku, natomiast w grupie po allogenicznym przeszczepie szpiku są tylko chorzy kwalifikujący się do przeszczepu. Tym samym przeżycie u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię z intencją wykonania allogenicznego przeszczepu szpiku oszacowano jako średnią ważoną przeżycia z obu grup występujących w badaniu Martinez 2010. Innym ograniczeniem badania Martinez 2010 jest to, że w populacji badania byli chorzy po przeszczepie szpiku poprzedzonym leczeniem kondycjonującym o zmniejszonej intensywności, ale również pacjenci z bardziej agresywnym mieloablacyjnym przeszczepem szpiku. Uznano to za małe ograniczenie, gdyż przeszczep szpiku poprzedzony leczeniem o zmniejszonej intensywności został wykonany u 78% chorych.

Należy zwrócić uwagę, że szacowanie QALY w modelu nie uwzględniało zróżnicowania czasu trwania odpowiedzi w zależności od jej typu, ze względu na brak danych dla komparatorów brentuksymabu. U większości pacjentów leczonych brentuksymabem, u których obserwowano długotrzymującą się remisję, stwierdzono stan całkowitej remisji.² Mediana czasu trwania odpowiedzi dla wszystkich pacjentów z odpowiedzią w badaniu brentuksymabu w populacji pacjentów z sALCL wyniosła 13,2 miesiąca (0,1-27,7+), natomiast mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi nie została osiągnięta, tj. 53% pacjentów było w stanie remisji w okresie wykonywania analizy.⁴⁶ Jednak scenariusz uwzględniający czas trwania odpowiedzi w zależności od jej typu nie był możliwy do

przeprowadzenia ze względu na brak danych o utrzymywaniu się odpowiedzi na leczenie po leczeniu komparatorami.

Ograniczeniem o mniejszym znaczeniu dla wyników analizy był brak polskich danych dotyczących charakterystyki populacji pacjentów z chorobą Hodgkina w tym rozkładu masy pacjentów. Tym samym wykorzystano dane z badania klinicznego Younes 2012. Jak wykazała analiza wrażliwości zmiana rozkładu masy pacjentów nie zmieniła w znaczący sposób wartości ICUR.

5 DYSKUSJA

Brentuksymab jest innowacyjnym lekiem o statusie leku sierocego zarejestrowanym do stosowania w populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina i sALCL. Terapię brentuksymabem można zaliczyć do terapii celowanej, która uważana jest za przyszłość onkologii. Cząsteczka brentuksymabu to przeciwciało monoklonalne związane kowalencyjnie z aurystatyną E jednometylowaną skierowane przeciwko receptorowi CD30. Lek zarejestrowany jest do stosowania u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina i sALCL z nadekspresją tego receptora.⁴⁷

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych określonych Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 roku, analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy połączonej. Aby w pełni oddać wpływ leczenia brentuksymabem na zdrowie pacjentów przyjęto 40-letni horyzont czasowy. Wykonano ekstrapolację danych dotyczących skuteczności leczenia brentuksymabem ze względu na ograniczony okres trwania badania Younes 2012. Konieczność ekstrapolacji danych wynikała z efektu leczenia jakim jest zwiększenie przeżycia pacjentów. Skrócenie horyzontu analizy, do czasu trwania badania, spowodowałoby nie uwzględnienie w wynikach zdrowotnych lat życia uzyskanych w wyniku zastosowania leczenia.

Analizie nadano formę analizy użyteczności kosztów. Wykorzystano model dostarczony przez podmiot odpowiedzialny. Model zaadaptowano do warunków polskich wprowadzając, tam gdzie to było możliwe, specyficzne dane polskie: kosztowe, użyteczności stanu zdrowia, demograficzne. Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne: diagnostyki i leczenia. Zarówno efekty zdrowotne, jak i koszty, dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTM. Model poddano walidacji.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych brentuksymabu w toku przeglądu systematycznego.

Wybór komparatorów uzasadniony jest opinią ekspertów¹⁸ oraz wytycznymi leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina.²⁸

Najważniejszym zidentyfikowanym ograniczeniem analizy jest brak danych dotyczących skuteczności leczenia brentuksymabem w długim horyzoncie czasowym oraz brak porównania skuteczności brentuksymabu z komparatorami w ramach randomizowanego badania klinicznego.

Przeżycie bez progresji choroby u chorych stosujących chemioterapię z radioterapią lub bez, określono na podstawie czasu do progresji dla pacjentów biorących udział w badaniu Younes 2012, po ostatniej stosowanej terapii. Autorzy modelu podjęli decyzję o wykorzystaniu tych danych przy budowaniu modelu, ze względu na to, że w innych badaniach oceniających przeżycie bez progresji choroby w populacji pacjentów z chorobą Hodgkina po autologicznym przeszczepie szpiku brało udział mniej chorych (10-39 pacjentów) oraz w badaniach tych oceniano pojedyncze leki. Tym samym uznano, że war-

tości uzyskane z badania Younes 2012 będą wiarygodniej odzwierciedlały praktykę kliniczną w populacji docelowej. Autorzy modelu wskazują, że w badaniu Younes 2012, dla chemioterapii, mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 17,9 tygodni, i mieściła się w zakresie z opublikowanych badań, tj. 6-37 tygodni. Poprzez zastosowanie danych z badania Younes 2012 można uniknąć rozbieżności charakterystyki chorych pomiędzy populacjami, w których oceniano terapie, która wystąpi przy analizie dwóch odrębnych badań. W jednej z analiz złożonych do NICE, dla leku którego skuteczność oceniono w badaniach z jedną grupą, oszacowano efekty zdrowotne poprzez porównanie wyników dla odpowiadających na leczenie i pacjentów bez odpowiedzi na leczenie z jednego badania.⁴⁸ Takie działanie nie było możliwe w przypadku brentuksymabu ze względu na małą liczbę nieodpowiadających na terapię oraz krótki okres obserwacyjny badania. Nie analizowano wyników w oparciu o odsetek odpowiadających na leczenie również ze względu na małą liczbę zgonów. Uniemożliwiało to wiarygodne wykreślenie krzywej przeżywalności w zależności od odpowiedzi na leczenie.

W modelu przeżycie całkowite pacjentów stosujących chemioterapię lub po allogenicznym przeszczepie szpiku określono na podstawie badania obserwacyjnego Martinez 2010. Odnaleziono również 2 inne badania obserwacyjne porównujące przeżycie całkowite chorych stosujących oceniane interwencje, tj. badanie Thomson 2008 i Sarina 2010. Badanie Thomson 2008 zostało odrzucone ze względu na małą populację badania i kontrowersyjną analizę danych. W badaniu Sarina 2010 brali udział pacjenci, u których zaplanowano allogeniczny przeszczep szpiku z podziałem na dwie grupy: z wykonanym przeszczepem i bez przeszczepu. Tym samym charakterystyka populacji w badaniu Sarina 2010 nie odpowiada komparatorom ocenianym w modelu.

Wartości użyteczności dla większości stanów zdrowia uwzględnionych w modelu uzyskano z badania przeprowadzonego przez autorów modelu metodą handlowania czasem, na próbie 100 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Wartości dla całkowitej odpowiedzi były zbliżone do wartości EQ-5D dla pacjentów z długotrwałą całkowitą odpowiedzią na ASCT (0,88) a także na standardową chemioterapię (0,92).⁴⁹ Pozostałe wartości użyteczności dla działań niepożądanych pochodziły z innych publikacji.

Oszacowana wartość ICUR znacznie przekracza próg uzyskania QALY określony ustawą (art. 12 pkt 13), co jest w największym stopniu pochodną ceny leku. Duży koszt terapii jest charakterystyczny dla nowych leków w chorobach sierocych. Wynika to z relacji kosztów wprowadzenia nowej substancji na rynek i małej populacji docelowej. Systemem promującym prace badawcze i rejestrację produktów leczniczych, stosowanych w leczeniu rzadkich chorób jest nadanie produktowi statusu leku sierocego (ang. *orphan drug*),⁵⁰ który został nadany przez Europejską Agencję Leków preparatowi Adcetris®.⁵¹ Zgodnie z definicją UE rzadka choroba występuje na obszarze Wspólnoty nie częściej niż u 5 na 10 000 osób.⁵²

Zasadność stosowania prognozy efektywności kosztowej względem chorób rzadkich takiego samego jak dla chorób o częstym występowaniu jest szeroko kwestionowana. Zgod-

nie z Zarządzeniem nr 8/2008/DGL Prezesa NFZ z dnia 29.01.2008 roku „W przypadku programów zdrowotnych i programów dotyczących chorób ultrarzadkich, Prezes Funduszu mógł odstąpić od oceny opłacalności technologii medycznej.”⁵³ Tym samym uzyskanie ceny zbytu netto leku sierocego dla prognozy efektywności kosztowej określonego ustawą jest mało prawdopodobne.

Zgodnie z wynikami analizy NFZ w 2011 roku koszt terapii powyżej 100 tysięcy złotych zrefundowano 13 815 pacjentom, którzy stanowili 0,0373% populacji Polski. Spośród tych pacjentów u 186 roczny koszt leczenia przekroczył 500 tysięcy złotych. Do najbardziej kosztochłonnych chorób należały choroby rzadkie, których wysoki koszt wynikał głównie z kosztów stosowania innowacyjnych leków.⁵⁴

6 WNIOSKI

Oszacowana wartość inkrementalnego wskaźnika efektywności kosztów dla brentyksymabu względem uwzględnionych w analizie komparatorów przekracza próg efektywności kosztowej wynoszący 3xPKB/mieszkańca.

Należy podkreślić, że brentuksymab zgodnie z założeniami programu lekowego ma być przeznaczony dla grupy pacjentów, u których obserwowano nieskuteczność dotychczasowego leczenia. Może stanowić jedyną opcję leczenia w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do allogenicznego przeszczepu szpiku u pacjentów, u których ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. Tym samym w tej grupie chorych leczenie brentuksymabem będzie zastępowało leczenie paliatywne. U chorych opornych na chemioterapię z nawrotem po autologicznym przeszczepie, brentuksymab może być także leczeniem umożliwiającym wykonanie allo-transplantacji.

Na podstawie danych z badania Younes 2012 oszacowano, że NNT dla całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosi 3, a NNT dla całkowitej remisji wynosi 5. Oznacza to, że aby uzyskać odpowiedź na leczenie u jednego pacjenta oraz całkowitą remisję u jednego pacjenta z chłoniakiem Hodgkina terapię brentuksymabem vedotin należy stosować odpowiednio u 3 i 5 chorych.⁵⁵

Całkowite przeżycie pacjentów chorych na chłoniaka Hodgkina po terapii brentuksymabem vedotin raportowano w trzech badaniach. W żadnym z badań mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta. Również analiza przeżycia z wydłużonej fazy badania Younes 2012 przez kolejne 7 miesięcy wykazała, że szacowana mediana nie została osiągnięta, a na krzywej przeżycia pomiędzy 27 i 30 miesiącem terapii zaobserwowano plateau. Wykazano w publikacji Karuturi 2012, że mediana całkowitego przeżycia w grupie leczonych brentuksymabem vedotin wyniosła 91,49 miesięcy, a w grupie nieleczonych tym lekiem wyniosła 27,99 miesięcy ($p < 0,0001$).

7 ANEKS

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących brentuksymabu w:

- MEDLINE (PubMed): do 12.02.2013,
- EMBASE: do 12.02.2013,
- Cochrane Library: do 12.02.2013.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (I.D.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 46, Tab. 47, Tab. 48). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (I.D., D.G.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	(analiz ekonomicznych) uwzględniająca koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Rodzaj interwencji:</i>	brentuksymab (schemat dawkowania zgodny z ChPL)
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej,
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Tab. 46

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (Ovid) w dniu 12.02.2013 r.

1	exp Economics/	463931
2	quality of life/	103935
3	value of life/	5251
4	Quality-adjusted life years/	5913
5	models, economic/	5384
6	markov chains/	8355
7	monte carlo method/	17646
8	decision tree/	8185
9	economic\$.tw.	136196
10	(cost? or costing? or costly or costed).tw.	297694
11	(price? or pricing?).tw.	22207
12	(pharmacoeconomic? or (pharmaco adj economic?)).tw.	3228
13	budget\$.tw.	17450
14	expenditure\$.tw.	32975
15	(value adj1 (money or monetary)).tw.	311
16	(fee or fees).tw.	11282
17	quality of life.tw.	127155
18	qol\$.tw.	16592
19	hrqol\$.tw.	5998
20	Quality adjusted life year\$.tw.	4969
21	qaly\$.tw.	4293
22	cba.tw.	8520
23	cea.tw.	15576
24	cua.tw.	774
25	utilit\$.tw.	104379
26	markov\$.tw.	11632
27	monte carlo.tw.	25752
28	(decision adj2 (tree\$ or analys\$ or model\$)).tw.	10282
29	((clinical or critical or patient) adj (path? or pathway?)).tw.	3427
30	(managed adj2 (care or network?)).tw.	16299
31	or/1-30	1085507
32	brentuximab.tw	60
33	cAC10-vcMMAE.tw	3
34	adcetris.tw	3
35	SGN-35.tw	24
36	or/32-35	67
37	31 and 36	3

Tab. 47
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (Embase.com) w dniu 12.02.2013 r.

1	'health economics'/exp AND [embase]/lim	342119
2	'quality of life'/exp AND [embase]/lim	188692
3	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	137
4	'quality adjusted life year'/exp AND [embase]/lim	8728
5	'monte carlo method'/exp AND [embase]/lim	12633
6	'decision tree'/exp AND [embase]/lim	1765
7	ec.fs:ab,ti AND [embase]/lim	2
8	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	122008
9	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	304796
10	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	20363
11	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	4682
12	budget*:ab,ti AND [embase]/lim	13799
13	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	31891
14	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	2193
15	fee:ab,ti OR fees:ab,ti AND [embase]/lim	8377
16	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	141903
17	qol*:ab,ti AND [embase]/lim	23276
18	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	7548
19	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	8298
20	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	6299
21	cba:ab,ti AND [embase]/lim	8176
22	cea:ab,ti AND [embase]/lim	16715
23	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	111662
24	cua:ab,ti AND [embase]/lim	495
25	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	9997
26	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	17692
27	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	49586
28	clinical:ab,ti OR critical:ab,ti OR patient:ab,ti AND (path*:ab,ti OR pathway*:ab,ti) AND [embase]/lim	493422
29	managed:ab,ti AND (care:ab,ti OR network*:ab,ti) AND [embase]/lim	22089
30	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	1438913
31	brentuximab:ab,ti AND [embase]/lim	141
32	'brentuximab vedotin'/exp AND [embase]/lim	370
33	'cac10 vcmae':ab,ti AND [embase]/lim	4
34	adcetris:ab,ti AND [embase]/lim	17
35	adcetris:ab,ti AND [embase]/lim	17
36	'sgn 35':ab,ti AND [embase]/lim	62
37	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	385
38	#30 AND #37	112

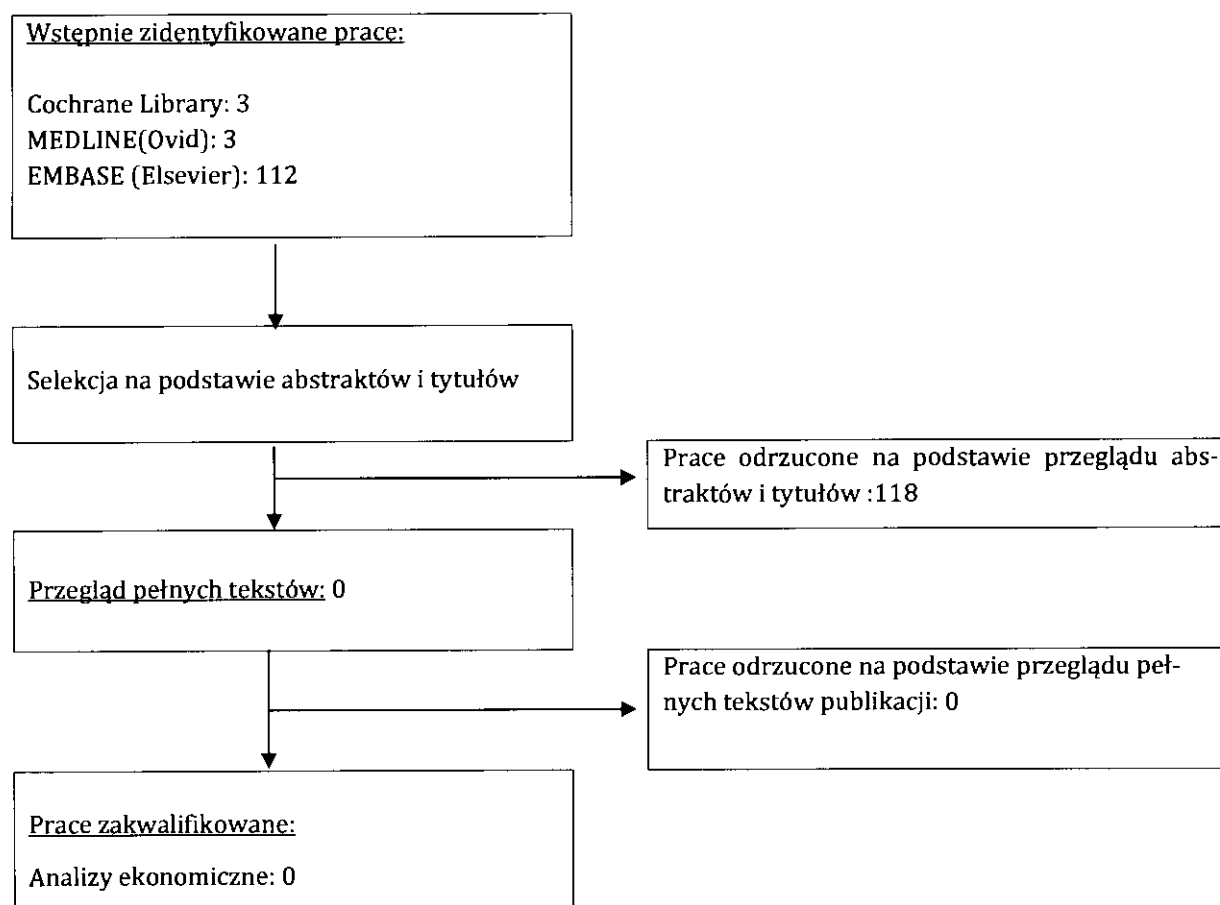
Tab. 48

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane w dniu 12.02.2013 r.

1	brentuximab	3
2	SGN-35	0
3	cAC10-vcMMAE	0
4	vedotin	2
5	adcetris	1
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	3
	# 4 in Cochrane Reviews	0
	# 4 in Other Reviews	0
	# 4 in Clinical Trials	0
	# 4 in Methods Studies	0
	# 4 in Technology Assessments	3
	# 4 in Economic Evaluations	0
	# 4 in Cochrane Groups	0

Ryc. 10

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących brentuksymabu (diagram QUOROM).



7.2 Przegląd systematyczny badań użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu:

- MEDLINE (PubMed): 1966 – 21.02.2013,
- Cochrane Library: do 24.02.2013.

Przeszukiwano również referencje z odnalezionych dokumentów. Dokonano przeglądu użyteczności zamieszczonych w bazie *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (<https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>) poprzez wpisanie w wyszukiwarkę hasła hodgkin.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (I.D.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 49, Tab. 50). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (I.D., D.G.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

Poszukiwano użyteczności stanów zdrowia dla populacji docelowej analizy, tj. pacjentów z chłoniakiem Hodgkina.

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Stan zdrowia:</i>	odpowiadający występującemu w modelu
<i>Populacja:</i>	chorzy z chłoniakiem Hodgkina,
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej,
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Założono, że w przypadku odnalezienia wielu publikacji spełniających powyższe kryteria, artykuły zostaną poddane dalszej selekcji.

Założono, że do modelu zostaną wstawione wartości użyteczności o największej wiarygodności. Brano pod uwagę: zgodność definicji stanu zdrowia, metodykę wyznaczenia wartości. Starano się odnaleźć publikację prezentującą wartości użyteczności dla naj-

większej liczby stanów zdrowia występujących w modelu, jednocześnie, co miało zapewnić kompatybilność wartości stanów zdrowia (ta sama metodyka wyznaczenia). Dążono do tego, by wagi użyteczności były uzyskane przy pomocy jednej metody pomiaru.

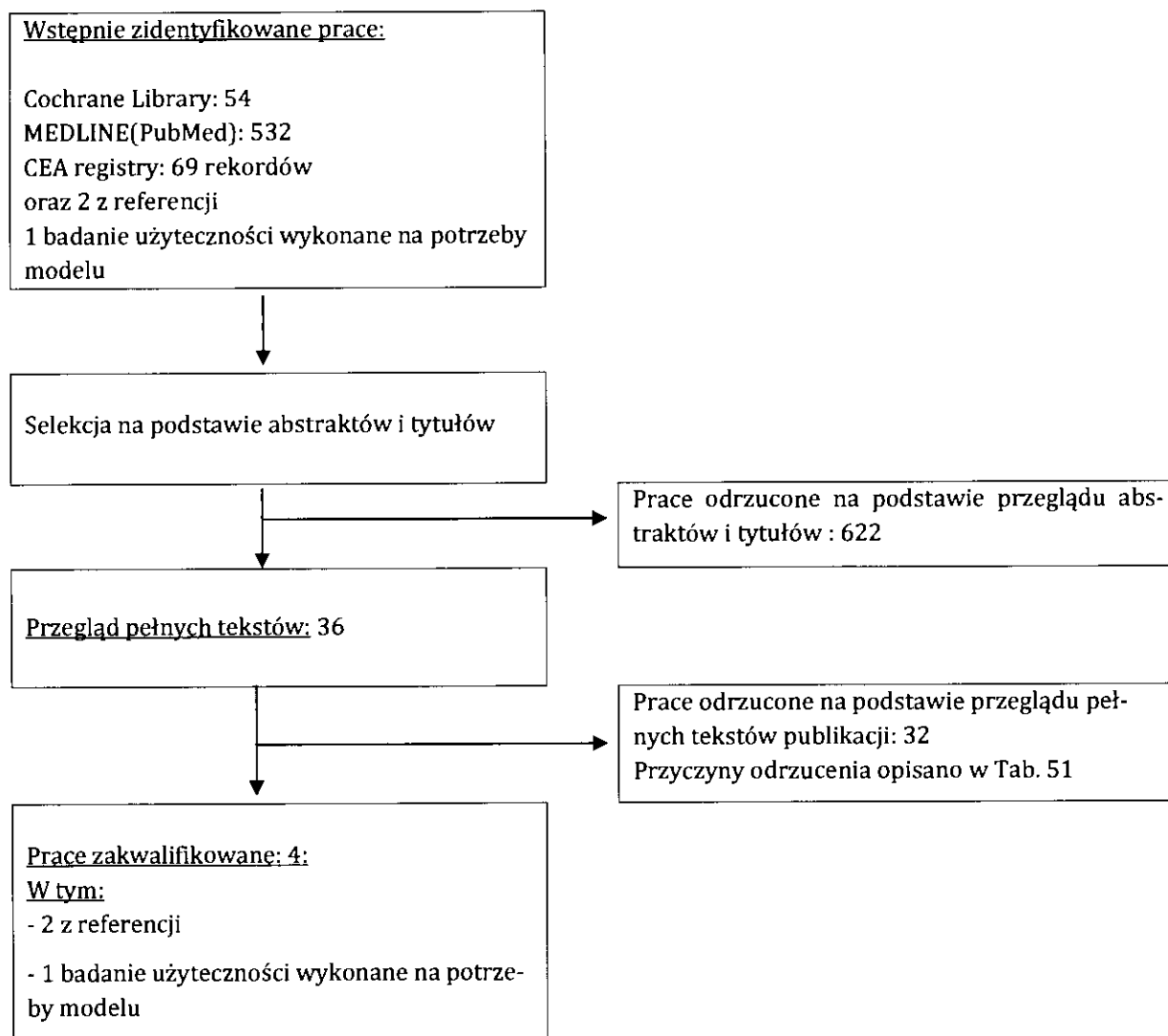
Tab. 49
Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 21.02.2013 r.

1	short form 36 [tw].	5573
2	SF36 [tw].	665
3	EQ 5D [tw].	2334
4	EuroQoL [tw].	1839
5	health utilities index [tw].	495
6	HUI [tw].	656
7	quality of well being [tw].	279
8	QWB [tw].	157
9	visual analogue scale [tw].	11410
10	VAS [tw].	25584
11	Utility [tw].	104108
12	utilities [tw].	3581
13	quality adjusted life [tw].	8488
14	QALY [tw].	3593
15	Time trade-off [tw].	691
16	standard gamble [tw].	620
17	health status indicator [tw].	30
18	cost-utility [tw].	2161
19	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18)	151482
20	"Hodgkin Disease"[Mesh]	30070
21	Hodgkin* Disease [tw].	44930
22	Hodgkin* Lymphoma [tw].	52972
23	Hodgkin* Granuloma [tw].	659
24	Malignant Lymphogranuloma* [tw].	366
25	(#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24)	73227
26	#19 AND #25	532

Tab. 50
Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie Cochrane w dniu 24.02. 2013 r.

1	(short form 36):ti,ab,kw	1772
2	(SF36):ti,ab,kw	119
3	(EQ 5D):ti,ab,kw	419
4	(EuroQoL):ti,ab,kw	444
5	(health utilities index):ti,ab,kw	267
6	(HUI):ti,ab,kw	44
7	(quality of well being):ti,ab,kw	7690
8	(QWB):ti,ab,kw	31
9	(visual analogue scale):ti,ab,kw	12188
10	(VAS):ti,ab,kw	6131
11	(Utility):ti,ab,kw	4475
12	(quality adjusted life):ti,ab,kw	3893
13	(QALY):ti,ab,kw	420
14	(Time trade-off):ti,ab,kw	116
15	(standard gamble):ti,ab,kw	93
16	(health status indicator):ti,ab,kw	1144
17	(cost-utility):ti,ab,kw	756
18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	30581
19	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees	607
20	(Hodgkin* Disease):ti,ab,kw	1689
21	(Hodgkin* Lymphoma):ti,ab,kw	2070
22	(Hodgkin* Granuloma):ti,ab,kw	0
23	(Malignant Lymphogranuloma*):ti,ab,kw	5
24	#19 or #20 or #21 or #22 or #23	2867
25	#18 and #24	54

Ryc. 11
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram QU-OROM).



Tab. 51
Zestawienie odrzuconych publikacji w toku przeglądu badań użyteczności.

Przypis piśmienniczy	Przyczyna odrzucenia
Wettergren L, Björkholm M, Axdorph U, Langius EA. Determinants of health-related quality of life in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma. <i>Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation</i> 2004;13:1369-79.	Wartość użyteczności tylko dla pacjentów przeżywających w długim horyzoncie czasowym.
Heutte N, Flechtner HH, Mounier N, Mellink WA, Meerwaldt JH, Eghbali H et al. Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC-GELA H8 randomised controlled trial. <i>The lancet oncology</i> 2009;10:1160-70.	jw.
Van Schaik CS, Barr RD, Depauw S, Furlong W, Feeny D. Assessment of health status and health-related quality of life in survivors of Hodgkin's disease in childhood. <i>Int J Cancer Suppl</i> 1999;12:32-8.	jw.
Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, Kaasa S. Reduced health-related quality of life among Hodgkin's disease survivors: a comparative study with general population norms. <i>Ann Oncol</i> 1999;10:71-7.	jw.
Brandt J, Dietrich S, Meissner J, Neben K, Ho AD, Witzens-Harig M. Quality of life of long-term survivors with Hodgkin lymphoma after high-dose chemotherapy, autologous stem cell transplantation, and conventional chemotherapy. <i>Leuk Lymphoma</i> 2010;51:2012-20.	jw.
Geffen DB, Blaustein A, Amir MC, Cohen Y. Post-traumatic stress disorder and quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma in Israel. <i>Leuk Lymphoma</i> 2003;44:1925-9.	jw.
Khimani N, Chen YH, Mauch PM, Recklitis C, Diller L, Silver B et al. Influence of new late effects on quality of life over time in Hodgkin lymphoma Survivors: a longitudinal survey study. <i>Ann Oncol</i> 2013;24:226-30.	jw.
Mounier N, Haioun C, Cole BF, Gisselbrecht C, Sebban C, Morel P et al. Quality of life-adjusted survival analysis of high-dose therapy with autologous bone marrow transplantation versus sequential chemotherapy for patients with aggressive lymphoma in first complete remission. <i>Groupe d'Etude les Lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood</i> 2000;95:3687-92.	Brak większości różnych odpowiedzi na leczenie zgodnie z definicją w modelu. Brak dekrementów dla działań niepożądanych.
Guadagnolo BA, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK. Cost-effectiveness analysis of computerized tomography in the routine follow-up of patients after primary treatment for Hodgkin's disease. <i>J Clin Oncol</i> 2006;24:4116-22.	jw.
Das P, Ng AK, Earle CC, Mauch PM, Kuntz KM. Computed tomography screening for lung cancer in Hodgkin's lymphoma survivors: decision analysis and cost-effectiveness analysis. <i>Ann Oncol</i> 2006;17:785-93.	jw.
Hornberger JC, Best JH. Cost utility in the United States of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. <i>Cancer</i> 2005;103:1644-51.	Populacja pacjentów z innym chłoniakiem niż Hodgkin. Brak stanów zdrowia odpowiedzi na leczenie zgodnych z występującymi w modelu. Brak dekrementów dla działań niepożądanych.
Kasteng F, Erlanson M, Hagberg H, Kimby E, Relander T, Lundkvist J. Cost-effectiveness of maintenance rituximab treatment after second line therapy in patients with follicular lymphoma in Sweden. <i>Acta Oncol</i> 2008;47:1029-36.	jw.
Soini EJ, Martikainen JA, Vihervaara V, Mustonen K, Nousiainen T. Economic evaluation of sequential treatments for follicular non-hodgkin lymphoma. <i>Clin Ther</i> 2012;34:915-25.	jw.

Przypis piśmienniczy	Przyczyna odrzucenia
Pink J, Lane S, Hughes DA. Mechanism-based approach to the economic evaluation of pharmaceuticals: pharmacokinetic/pharmacodynamic/pharmacoeconomic analysis of rituximab for follicular lymphoma. <i>Pharmacoeconomics</i> 2012;30:413-29.	jw.
Soini EJ, Martikainen JA, Nousiainen T. Treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma with or without rituximab: cost-effectiveness and value of information based on a 5-year follow-up. <i>Ann Oncol</i> 2011;22:1189-97.	jw.
Norum J, Angelsen V, Wist E, Olsen JA. Treatment costs in Hodgkin's disease: a cost-utility analysis. <i>Eur J Cancer</i> 1996;32A:1510-7.	Brak większości różnych odpowiedzi na leczenie zgodnie z definicją w modelu. Brak dekrementów dla działań niepożądanych.
Ganz PA, Moinpour CM, Pauler DK, Kornblith AB, Gaynor ER, Balcerzak SP et al. Health status and quality of life in patients with early-stage Hodgkin's disease treated on Southwest Oncology Group Study 9133. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> 2003;21:3512-9.	jw.
Slovacek L, Slovackova B, Jebavy L, Macingova Z. Psychosocial, health and demographic characteristics of quality of life among patients with acute myeloid leukemia and malignant lymphoma who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation. <i>Sao Paulo Med J</i> 2007;125:359-61.	Inna populacja. Brak stanów zdrowia odpowiedzi na leczenie zgodnych z występującymi w modelu. Brak dekrementów dla działań niepożądanych.
Norum J, Wist E. [Hodgkin disease treated at the Tromso regional hospital 1985-93. Diagnosis, treatment, prognosis, quality of life and costs of a decentralized treatment]. <i>Tidsskr Nor Laegeforen</i> 1997;117:23-6.	Brak stanów zdrowia zgodnych z definicją w modelu. Brak dekrementów dla działań niepożądanych.
van AM, Vellenga E, Fibbe WE, Kingma T, Uyl-de Groot CA. Cost analysis and quality of life assessment comparing patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease. a prospective randomised trial. <i>Eur J Cancer</i> 2001;37:1781-9.	Brak większości różnych odpowiedzi na leczenie zgodnie z definicją w modelu. Brak dekrementów dla działań niepożądanych.
Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. <i>Pharmacoeconomics</i> 2007;25:365-84.	Brak stanów zdrowia występujących w modelu. Brak dekrementów dla działań niepożądanych.
Boland A, Bagust A, Hockenhull J, Davis H, Chu P, Dickson R. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. <i>Health Technol Assess</i> 2009;13 Suppl 2:41-8.	Populacja pacjentów z innym chłoniakiem niż Hodgkin. Brak stanów zdrowia odpowiedzi na leczenie zgodnych z występującymi w modelu. Brak dekrementów dla działań niepożądanych.
Ray JA, Carr E, Lewis G, Marcus R. An evaluation of the cost-effectiveness of rituximab in combination with chemotherapy for the first-line treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma in the UK. <i>Value Health</i> 2010;13:346-57.	jw.
Kymes SM, Pusic I, Lambert DL, Gregory M, Carson KR, DiPersio JF. Economic evaluation of plerixafor for stem cell mobilization. <i>Am J Manag Care</i> 2012;18:33-41.	jw.
Wirt DP, Giles FJ, Oken MM, Solal-Celigny P, Beck JR. Cost-Effectiveness of	jw.

Przypis piśmienniczy	Przyczyna odrzucenia
interferon alfa-2b added to chemotherapy for high-tumor-burden follicular non-Hodgkin's lymphoma. <i>Leuk Lymphoma</i> 2001;40:565-79.	
Auweiler PW, Muller D, Stock S, Gerber A. Cost effectiveness of rituximab for non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. <i>Pharmacoeconomics</i> 2012;30:537-49.	jw.
Knight C, Hind D, Brewer N, Abbott V. Rituximab (MabThera) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2004;8:iii, ix-82.	jw.
Ng AK, Kuntz KM, Mauch PM, Weeks JC. Costs and effectiveness of staging and treatment options in early-stage Hodgkin's disease. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2001;50:979-89.	Brak stanów zdrowia występujących w modelu. Brak dekrementów dla działań niepożądanych.
Bickel A, Dorfs S, Schmelz M, Forster C, Uhl W, Handwerker HO. Prospective economic evaluation accompanying a trial of GM-CSF/IL-3 in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. <i>Bone marrow transplantation</i> 1998;21:607-14.	Brak stanów zdrowia występujących w modelu. Brak dekrementów dla działań niepożądanych.
Dundar Y, Bagust A, Hounsome J, McLeod C, Boland A, Davis H et al. Rituximab for the first-line treatment of stage III/IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. <i>Health Technol Assess</i> 2009;13 Suppl 1:23-8.	Populacja pacjentów z innym chłoniakiem niż Hodgkin. Brak stanów zdrowia odpowiedzi na leczenie zgodnych z występującymi w modelu. Brak dekrementów dla działań niepożądanych.
Papaioannou D, Rafia R, Rathbone J, Stevenson M, Buckley WH, Stevens J. Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma (review of Technology Appraisal No. 110): a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2012;16:1-iv.	jw.
Hornberger J, Chien R, Friedmann M, Han L, Shewade A, Satram-Hoang S et al. Cost-effectiveness of rituximab as maintenance therapy in patients with follicular non-Hodgkin lymphoma after responding to first-line rituximab plus chemotherapy. <i>Leuk Lymphoma</i> 2012; 53(12):2371-2377.	Populacja pacjentów z innym chłoniakiem niż Hodgkina.
Uyl-de Groot CA, Hagenbeek A, Verdonck LF, Lowenberg B, Rutten FF. Cost-effectiveness of ABMT in comparison with CHOP chemotherapy in patients with intermediate- and high-grade malignant non-Hodgkin's lymphoma (NHL). <i>Bone Marrow Transplant</i> 1995; 16(3):463-470.	Populacja pacjentów z innym chłoniakiem niż Hodgkin. Brak stanów zdrowia odpowiedzi na leczenie zgodnych z występującymi w modelu. Brak dekrementów dla działań niepożądanych.

7.3 Dane kosztowe

Wizyta w poradni onkologicznej

Tab. 52

Wycena punktu dla świadczeń w ramach porady onkologicznej.

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	Karłowickie Centrum Medyczne "Kar-Med" Sp.z o.o.	9,20
kujawsko-pomorski	Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	11,00
lubuski	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp.	10,40
mazowiecki	Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie	12,50
podkarpacki	Szpital Specjalistyczny w Brzozowie Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny im. ks. B. Markiewicza	9,80
podlaski	Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej - Curie	11,00
wielkopolski	Amika Konsorcjum Medyczne sp. z o.o. Przychodnia Specjalistyczna	9,20
Średnia z 7 województw		10,44

Koszt tomografii komputerowej

Tab. 53

Wycena punktu dla świadczenia tomografia komputerowa.

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląskie	Centrum Diagnostyki Obrazowej Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Skanmex	8,98
kujawsko-pomorski	Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	8,8
lubuski	Euromedic Lubuskie Centrum Medyczne	9
mazowiecki	Centrum Medyczne Enel-Med Spółka Akcyjna	9
podkarpacki	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Radiologica - Rzeszów	8,4
podlaski	TMS Diagnostyka Sp. z o.o.	9,5
wielkopolski	Centrum Medyczne HCP Spółka z o.o. NZOZ Centrum Medyczne HCP Lecznictwo Ambulatoryjne	9,5
Średnia z 7 województw		9,03

Pozytonowa tomografia emisyjna

Tab. 54

Wycena świadczenia pozytonowa tomografia emisyjna.

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląskie	Euromedic Dolnośląskie Centrum Medyczne	4100
kujawsko-pomorski	Centrum Onkologii Im. Prof. Franciszka Łukaszczyka W Bydgoszczy	4100

łódzki	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Medyczne Centra Diagnostyczne Voxel W Łodzi	4100
mazowiecki	Centrum Onkologii - Instytut Im.Marii Skłodowskiej-Curie	4100
pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	4100
świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii W Kielcach	4100
wielkopolski	Euromedic Wielkopolskie Centrum Medyczne	4100
Średnia z 7 województw		4100

Wizyta w poradni neurologicznej

Tab. 55

Wycena punktu dla świadczeń w ramach porady neurologicznej.

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	"Miedziowe Centrum Zdrowia" S.A. w Lubinie	9,2
kujawsko-pomorski	Miejska Przychodnia Specjalistyczna w Toruniu	8,5
lubuski	Aldemed Centrum Medyczne	8,9
mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	10
podkarpacki	Centrum Medyczne "Medyk"	8,9
podlaski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Medicus" S.C. Alicja i Dariusz Leończyk	9,3
wielkopolski	Centrum Medyczne HCP Spółka z o.o. NZOZ Centrum Medyczne HCP	9,2
Średnia z 7 województw		9,14

Tab. 56

Wycena punktu dla fizjoterapii w trybie ambulatoryjnym.

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	"Centrum Fizjoterapii" Tomasz Bernolak	1,1
kujawsko-pomorski	"Reh-Med" Sp. Z O.O. NzoZ Przychodnia Reumatologiczno-Rehabilitacyjna "Reh-Med"	1
lubuski	"Powiatowe Centrum Zdrowia" Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością	1
mazowiecki	Arion Med Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością	1,16
podkarpacki	Centrum Medyczne "Medyk"	1,11
podlaski	Centrum Medyczne Hansa	0,95
wielkopolski	"Pleszewskie Centrum Medyczne" Sp. Z O.O. Niepubliczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej	1,15
Średnia z 7 województw		1,07

Chemioterapia

Tab. 57
Koszt mg ifosfamidu.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrędownych mg lipiec-październik 2012	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Holoxan	1 fiołka 1 g	5909990241118	127,65	127,65	C.31	bezpłatne	0	0,391735	0,12765
Holoxan	1 fiołka 2 g	5909990241217	230,68	230,68	C.31	bezpłatne	0	0,608265	0,11534
Średni koszt mg substancji czynnej									0,120162

Tab. 58
Koszt mg gemcytabiny.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrędownych mg lipiec-październik 2012	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Gembin	1 fioł. a 25 ml	5909990832941	180,73	109,9	C.28	bezpłatne	0	0,005994	0,1099
Gembin	1 fioł. a 5 ml	5909990832958	38,99	21,98	C.28	bezpłatne	0	0,001198	0,1099
Gembin	1 fioł. a 50 ml	5909990832965	522,72	219,8	C.28	bezpłatne	0	0,009034	0,1099
GEMCIT	1 fioł. a 10 ml	5909990775200	20,61	20,61	C.28	bezpłatne	0	0,096573	0,10305
GEMCIT	1 fioł. a 50 ml	5909990775224	76,7	76,7	C.28	bezpłatne	0	0,491299	0,0767
GEMCIT	1 fioł. a 2 g	5909990818143	148,82	148,82	C.28	bezpłatne	0	0,059263	0,07441
Gemcitabine medac	1 fioł. a 10 ml	5909990766390	34,34	21,98	C.28	bezpłatne	0	0,000782	0,1099
Gemcitabine medac	1 fioł. a 50 ml	5909990766406	114,48	109,9	C.28	bezpłatne	0	0	0,1099
Gemcitabine medac	1 fioł. a 100 ml	5909990766437	171,72	164,85	C.28	bezpłatne	0	0,000116	0,1099
Gemcitabine Polfa Łódź	1 fioł.	5909990850297	21,98	21,98	C.28	bezpłatne	0	0,009256	0,1099
Gemcitabine Polfa Łódź	1 fioł.	5909990850365	67,95	67,95	C.28	bezpłatne	0	0,044673	0,06795

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialny (kodowi EAN)	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrównoważeniu mg lipiec-październik 2012	Koszt mg z perspektywy NFZ i podażowej [zł]
Gemcitabine Polpharma	1 fiol. a 10 ml	5909990697069	56,1	21,98	C.28	bezpłatne	0	0,003451	0,1099
Gemcitabine Polpharma	1 fiol. a 50 ml	5909990697076	280,48	109,9	C.28	bezpłatne	0	0,017335	0,1099
Gemliquin	1 fiol. a 20 ml	5909990770052	57,24	21,98	C.28	bezpłatne	0	0,000469	0,1099
Gemliquin	1 fiol. a 50 ml	5909990770069	143,1	54,95	C.28	bezpłatne	0	0,00012	0,1099
Gemliquin	1 fiol. a 100 ml	5909990770076	286,2	109,9	C.28	bezpłatne	0	0,039669	0,1099
Gemsol	1 fiol. a 5 ml	5909990870998	57,24	21,98	C.28	bezpłatne	0	0	0,1099
Gemsol	1 fiol. a 25 ml	5909990871032	286,2	109,9	C.28	bezpłatne	0	0	0,1099
Gemsol	1 fiol. a 50 ml	5909990871049	572,4	219,8	C.28	bezpłatne	0	0,025905	0,1099
Gitribin	1 fiol. a 0,2 g	5909990714612	38,99	21,98	C.28	bezpłatne	0	0,128747	0,1099
Gitribin	1 fiol. a 1g	5909990783434	180,73	109,9	C.28	bezpłatne	0	0,066075	0,1099
Gitribin	1 fiol. a 2 g	5909990783441	361,46	219,8	C.28	bezpłatne	0	0	0,1099
Syntabin	1 fiol. a 0,2 g	5909990828128	45,79	21,98	C.28	bezpłatne	0	0	0,1099
Syntabin	5 fiol. a 0,2g	5909990828142	228,96	109,9	C.28	bezpłatne	0	3,88E-05	0,1099
Średni koszt mg substancji czynnej									
									0,08895

Tab. 59
Koszt mg winorelbiny.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialny (kodowi EAN)	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrównoważeniu mg lipiec-październik 2012	Koszt mg z perspektywy NFZ i podażowej [zł]
Nevelbine	10 amp. a 1 ml	5909990173617	785,29	785,28	C.63	bezpłatne	0	0,135675	7,8528
Nevelbine	10 amp. a 5 ml	5909990173624	3926,42	3926,42	C.63	bezpłatne	0	0,56454	7,85284
Navirel	10 fiol. a 1 ml	5909990573325	789,91	785,28	C.63	bezpłatne	0	0,000831	7,8528
Navirel	10 fiol. a 5 ml	5909990573349	1579,82	1579,82	C.63	bezpłatne	0	0,001681	3,15964
Vinorelbine Polpharma	10 fiol. a 5 ml	5909990731374	1121,9	1121,9	C.63	bezpłatne	0	0,009259	2,2438
Vinorelbine Ebewe	1 fiol. a 1 ml	5909990573172	68,69	68,69	C.63	bezpłatne	0	0,051748	6,869
Vinorelbine Ebewe	1 fiol. a 5 ml	5909990573189	309,1	309,1	C.63	bezpłatne	0	0,236265	6,182

Brentuksymab vendotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL – analiza ekonomiczna

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrefundowanych mg lipiec-pazdziernik 2012	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Średni koszt mg substancji czynnej									
7,347337									

Tab. 60
Koszt mg cisplatiny

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrefundowanych mg lipiec-pazdziernik 2012	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Cisplatin-Ebewe	1 fioł. a 20 ml	5909990180813	9,57	9,57	C.11	bezpłatne	0	0,022797	0,957
Cisplatin-Ebewe	1 fioł. a 50 ml	5909990180820	22,9	22,9	C.11	bezpłatne	0	0,004895	0,916
Cisplatin-Ebewe	1 fioł. a 100 ml	5909990180837	40,07	40,07	C.11	bezpłatne	0	0,078129	0,8014
Cisplatin-Teva	1 fioł. a 10 ml	5909990722600	9,16	9,16	C.11	bezpłatne	0	0,0679	0,916
Cisplatin-Teva	1 fioł. a 50 ml	5909990722631	36,63	36,63	C.11	bezpłatne	0	0,542603	0,7326
Cisplatin-Teva	1 fioł. a 100 ml	5909990722648	71,55	71,55	C.11	bezpłatne	0	0,283676	0,7155
Cisplatinum Accord	1 fioł. a 10 ml	5909990838745	9,16	9,16	C.11	bezpłatne	0	0	0,916
Cisplatinum Accord	1 fioł. a 50 ml	5909990838769	36,63	36,63	C.11	bezpłatne	0	0	0,7326
Cisplatinum Accord	1 fioł. a 100 ml	5909990894772	70,98	70,98	C.11	bezpłatne	0	0	0,7098
Średni koszt mg substancji czynnej									
0,751591									

Tab. 61
Koszt mg cytarabiny.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedni do kodowi EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrównoważonych mg lipiec-październik 2012	Koszt mg z perspektywy NFZ i polaczonej [zł]
Alexan	1 fiol. a 10 ml	5909990181216	44,65	44,65	C.14	bezpłatne	0	0,00977	0,0893
Alexan	1 fiol. a 20 ml	5909990181223	89,29	89,29	C.14	bezpłatne	0	0,095682	0,08929
Alexan	1 fiol. a 40 ml	5909990624935	178,59	178,59	C.14	bezpłatne	0	0,012729	0,089295
Alexan	1 fiol. a 5 ml	5909990640188	8,93	8,93	C.14	bezpłatne	0	0,003397	0,0893
Cytosar	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715	11,69	8,93	C.14	bezpłatne	0	0,072481	0,0893
Cytosar	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515	44,65	44,65	C.14	bezpłatne	0	0,117503	0,0893
Cytosar	1 fiol.s.subs.	5909990314614	89,29	89,29	C.14	bezpłatne	0	0,688437	0,08929
Średni koszt mg substancji czynnej									0,089292

Tab. 62
Koszt mg karboplatyny.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedni do kodowi EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrównoważonych mg lipiec-październik 2012	Koszt mg z perspektywy NFZ i polaczonej [zł]
Carboplatin - Ebewe	1 fiol. a 5 ml	5909990450015	24,04	19,84	C.6	bezpłatne	0	0,001563	0,3968
Carboplatin - Ebewe	1 fiol. a 15 ml	5909990450022	61,82	59,53	C.6	bezpłatne	0	0,00739	0,396867
Carboplatin - Ebewe	1 fiol. a 45 ml	5909990450039	178,59	178,59	C.6	bezpłatne	0	0,015405	0,396867
Carboplatin - Ebewe	1 fiol. a 60 ml	5909990662753	206,06	206,06	C.6	bezpłatne	0	0,011478	0,343433
Carboplatin - Ebewe	1 fiol. a 100 ml	5909990662760	286,2	286,2	C.6	bezpłatne	0	0	0,2862
Carboplatin Accord	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	49,81	49,81	C.6	bezpłatne	0	0	0,332067
Carboplatin Accord	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	131,33	131,33	C.6	bezpłatne	0	0	0,291844

Brentuksymab vendotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL – analiza ekonomiczna

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrównoważonych mg lipiec-październik 2012	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Carboplatin Actavis	1 fioł. a 45 ml	5909990787371	183,17	178,59	C.6	bezpłatne	0	0,003072	0,396867
Carboplatin Actavis	1 fioł. a 5 ml	5909990787388	20,61	19,84	C.6	bezpłatne	0	7,55E-06	0,3968
Carboplatin Actavis	1 fioł. a 15 ml	5909990787395	45,79	45,79	C.6	bezpłatne	0	0,001037	0,305267
Carboplatin Actavis	1 fioł. a 60 ml	5909990787401	228,96	228,96	C.6	bezpłatne	0	0,000579	0,3816
Carboplatin Pfizer	1 fioł. a 5 ml	5909990477418	26,33	19,84	C.6	bezpłatne	0	0,031011	0,3968
Carboplatin Pfizer	1 fioł. a 15 ml	5909990477425	44,42	44,42	C.6	bezpłatne	0	0,175161	0,296133
Carboplatin Pfizer	1 fioł. a 45 ml	5909990477432	108,43	108,43	C.6	bezpłatne	0	0,753296	0,240956
Średni koszt mg substancji czynnej									
									0,261056

Tab. 63
Koszt mg etopozydu.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrównoważonych mg lipiec-październik 2012	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Etoposid-Ebewe	1 fioł. a 2,5 ml	5909990776016	16,03	11,45	C.24	bezpłatne	0	0,009364	0,229
Etoposid-Ebewe	1 fioł. a 5 ml	5909990776115	22,9	22,9	C.24	bezpłatne	0	0,936018	0,229
Etoposid-Ebewe	1 fioł. a 10 ml	5909990776214	45,79	45,79	C.24	bezpłatne	0	0,013274	0,22895
Etoposid-Ebewe	1 fioł. a 20 ml	5909990776313	91,58	91,58	C.24	bezpłatne	0	0,041343	0,22895
Średni koszt mg substancji czynnej									
									0,228997

Tab. 64
Koszt terapii czynnikiem G-CSF (w jednym cyklu).

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Geny hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności SG	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundowanych terapiach lipiec-październik 2012.	Koszt mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg z perspektywy połączonej [zł]
Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii										
Preparaty zawierające 30 mln j.m w ampulce lub ilość umożliwiająca podanie bez strat substancji czynnej										
Neupogen	5 fioł. a 1 ml	5909990312214	643,95	643,95 C.0.06.		bezpłatne	0	0,003357	901,53	901,53
Neupogen	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990830510	128,79	128,79 C.0.06.		bezpłatne	0	0,006205	901,53	901,53
Tevagrastim	1 amp.-strz. a 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłą	5909990739387	137,94	135,95 C.0.06.		bezpłatne	0	0,002753	951,65	951,65
Nivestim	5 amp.-strz. a 0,2 ml	5909990904747	515,16	271,89 C.0.06.		bezpłatne	0	0	951,615	951,615
Nivestim	5 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990904778	658,26	658,26 C.0.06.		bezpłatne	0	0,00028	921,564	921,564
Zarzio	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990687763	135,09	135,09 C.0.06.		bezpłatne	0	0,006798	945,63	945,63
Preparaty zawierające 48 mln j.m w ampulce										
Neupogen	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990830619	206,06	206,06 C.0.06.		bezpłatne	0	0,010618	1442,42	1442,42
Tevagrastim	1 amp.-strz. a 0,8 ml z osłoną zabezpieczającą igłą	5909990739448	227,68	217,51 C.0.06.		bezpłatne	0	0,007084	1522,57	1522,57
Nivestim	5 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990904808	1087,56	1087,56 C.0.06.		bezpłatne	0	0,001278	1522,584	1522,584
Zarzio	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990687800	228,19	217,51 C.0.06.		bezpłatne	0	0,015976	1522,57	1522,57
Neulasta (pegfilgrastym)	1 amp.-strz. a 0,6 ml (z zab. igły)	5909990007523	3484,2	3172,05 C.0.10.		bezpłatne	0	0,070798	3172,05	3172,05
Lista preparatów refundowanych dostępnych w aptece										
Preparaty zawierające 30 mln j.m w ampulce lub ilość umożliwiająca podanie bez strat substancji czynnej										
Neupogen	5 fioł. a 1 ml	5909990312214	705,72	705,72	Neutropenia w chorobach nowotworowych	ryczałt		3,2	0,001381	983,528
										988,008

Brentuksymab vendotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL – analiza ekonomiczna

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazan objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundowanych terapiach lipiec-październik 2012*	Koszt mgz perspektywiczny NFZ [zł]	Koszt mgz perspektywiczny płatniczej [zł]
Neupogen	1 amp.-strza. 0,5 ml	5909990830510	153,55	153,55	Neutropenia w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,2	0,065051	1052,45	1074,85
Zarzio	1 amp.-strza. 0,5 ml	5909990687763	150,7	150,7	Neutropenia w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,2	0,048945	1032,5	1054,9
Nivestim	5 amp.-strz. po 0,5ml	5909990904778	688,55	688,55	Neutropenia w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,2	0	959,49	963,97
Tevagrastim	1 amp.-strz z osłoną zabezpieczającą igłę	5909990739387	153,55	153,55	Neutropenia w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,2	0,040365	1052,45	1074,85
Preparaty zawierające 48 mln j.m w ampułce										
Neupogen	1 amp.-strza 0,5 ml	5909990830619	245,43	245,43	Neutropenia w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,2	0,093018	1695,61	1718,01
Tevagrastim	1 amp.-strz z osłoną zabezpieczającą igłę	5909990739448	245,87	245,87	Neutropenia w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,2	0,065884	1698,69	1721,09

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrealizowanych terapiach lipiec-pazdziernik 2012	Koszt mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg z perspektywy połączonej [zł]
Nivestim	5 amp.-strz. po 0,5ml	5909990904808	1128,52	1128,52	Neotropenia w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,2	0	1575,448	1579,928
Zarzio	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990687800	246,39	245,87	Neotropenia w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,72	0,099419	1698,69	1724,73
Neulasta (pegfilgrastym)	1 amp.-strz.a 0,6 ml (z zabiegły)	5909990007523	3554,2	3554,2	Neotropenia w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,2	0,460789	3551	3554,2
Średni koszt terapii w jednym cyklu									2532,5	2543,58

* terapia - ilość substancji zgodnie z opinią eksperta stosowana w jednym cyklu chemioterapii: filgrastym 30 mln j.m. lub 48 mln j.m. na dzień przez 7 dni, pegfilgrastym 1 x 6 mg

Tab. 65
Koszt stosowania czynników stymulujących erytropoezę.

Nazwa produktu	Opakowanie	EAN	Cena hurtowa [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w kwocie refundacji styczni-czerwiec 2012	Koszt j.m./mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]	Koszt 5-tygodniowego leczenia amioty [zł]
Epoetyna alfa kod: 5.08.10.0000022										
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 1000 j.m.	5909990072378	183,17	91,58	C.0.04.	bezpłatne	0	0,027026573	0,015263	2535,26zł
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 2000 j.m.	5909990072392	366,34	183,17	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	

Brentuksymab vendotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL – analiza ekonomiczna

Nazwa produktu	Opakowanie	EAN	Cena hurtowa [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Idział w kwocie refundacji stycznia-czerwiec 2012	Koszt j.m./µg z perspektywy NFZ połączonej [zł]	Koszt 5-tygodniowego leczenia amoni [zł]
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 3000 j.m.	5909990072439	549,5	274,75	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 4000 j.m.	5909990072453	732,67	366,34	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5909990072477	915,84	457,92	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 6000 j.m.	5909990072491	1099,01	549,5	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 8000 j.m.	5909990072538	1465,34	732,67	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5909990072552	1831,68	915,84	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Binocrit	roztwór do wstrzykiwań, 40000 j.m./ml	5909990845170	7326,72	3663,36	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Abseamed	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1000 j.m./0,5 ml	5909990654062	91,58	91,58	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015263	
Abseamed	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2000 j.m./ml	5909990654086	183,17	183,17	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Abseamed	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 3000 j.m./0,3 ml	5909990654109	274,75	274,75	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Abseamed	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 4000 j.m./0,4 ml	5909990654123	366,34	366,34	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Abseamed	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 5000 j.m./0,5 ml	5909990654147	457,92	457,92	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	

Nazwa produktu	Opakowanie	EAN	Cena hurtowa [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazan objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w kwocie refundacji stycznia-czerwiec 2012	Koszt j.m./ig z perspektywy NFZ i polarzonej [zł]	Koszt 5-tygodniowego leczenia amoni [zł]
Abseamed	roztwór do wstrzykiwań w ampułkach strzykawce, 6000 j.m./0,6 ml	5909990654161	549,5	549,5	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Abseamed	roztwór do wstrzykiwań w ampułkach strzykawce, 8000 j.m./0,8 ml	5909990654185	732,67	732,67	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Abseamed	roztwór do wstrzykiwań w ampułkach strzykawce, 10000 j.m./1 ml	5909990654208	915,84	915,84	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Epex	roztwór do wstrzykiwań podskórnych i dożylnych, 2000 j.m. / ml	5909990670956	194,11	91,58	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015263	
Epex	roztwór do wstrzykiwań podskórnych i dożylnych, 4000 j.m. / ml	5909990670963	388,23	183,17	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Epex	roztwór do wstrzykiwań podskórnych i dożylnych, 10000 j.m. / ml	5909990670970	582,33	274,75	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Epex	roztwór do wstrzykiwań podskórnych i dożylnych, 10000 j.m. / ml	5909990670987	776,45	366,34	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Epex	roztwór do wstrzykiwań podskórnych i dożylnych, 10000 j.m. / ml	5909990671045	1941,13	915,84	C.0.04.	bezpłatne	0	0	0,015264	
Epoetyna beta kod: 5.08.10.0000023										

Brentuksymab vendotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL – analiza ekonomiczna

Nazwa produktu	Opakowanie	EAN	Cena hurtowa [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w kwocie refundacji świadczeniobiorcy czerwiec 2012 [zł]	Koszt j.m./ug z perspektywy NFZ połączonej [zł]	Koszt 5-tygodniowego leczenia antymia [zł]
NeoRecomon	roztwór do wstrzykiwań, 30000 j.m.	5909990007134	1146,28	457,92	C.0.05.	bezpłatne	0	0,055491024	0,015264	2289,6
Darbopestyna alfa* kod: 5.08.10.0000016										
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 10 mcg/0,4ml	5909990007608	72,12	72,12	C.0.03.	bezpłatne	0		7,212	
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 500 mcg/ml	5909990340330	3606,12	3606,08	C.0.03.	bezpłatne	0		7,21216	
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 15 mcg/0,375ml	5909990738755	108,18	108,18	C.0.03.	bezpłatne	0		7,212	
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 20 mcg/0,5ml	5909990738779	144,24	144,24	C.0.03.	bezpłatne	0		7,212	
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,3ml	5909990738793	216,37	216,37	C.0.03.	bezpłatne	0		7,212333	
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 40 mcg/0,4ml	5909990738847	288,49	288,49	C.0.03.	bezpłatne	0	0,917482403	7,21225	6310,64†
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 50 mcg/0,5ml	5909990738861	360,61	360,61	C.0.03.	bezpłatne	0		7,2122	
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 60 mcg/0,3ml	5909990738885	432,73	432,73	C.0.03.	bezpłatne	0		7,212167	
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 80 mcg/0,4ml	5909990738908	576,98	576,97	C.0.03.	bezpłatne	0		7,212125	
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 100 mcg/0,5ml	5909990738939	721,22	721,22	C.0.03.	bezpłatne	0		7,2122	
Aranesp	roztwór do wstrzykiwań, 500 mcg/ml	5909990739035	3606,12	3606,08	C.0.03.	bezpłatne	0		7,21216	

Nazwa produktu	Opakowanie	EAN	Cena hurtowa [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w kwocie refundacji styczniu-czerwiec 2012 [zł]	Koszt [mł./mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]	Koszt 5-tygodniowego leczenia, anemia [zł]
Średni koszt po uwzględnieniu udziału w kwocie refundacji										
* jednostką dla substancji jest µg; ** średnia masa pacjenta 73,82 kg za badaniem Younes 2012; †5-tygodniowa terapia wymagała 2 podań leku (lek podawany raz na 3 tygodnie), koszt oszacowano dla kosztu j.m. 7.21216 zł ze względu na konieczność podania dawki 500 j.m.; ‡ koszt oszacowano dla kosztu µg 0,015264 zł										
5985,61										

Tab. 66
Koszt mg melfalanu.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedni do kodów EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji w kwocie refundacji styczniu-czerwiec 2012 [zł]	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]	
Melfalan – wykaz leków refundowanych dostępnych w ramach katalogu chemioterapii										
Alkeran	25 tabl. po 2 mg	5909990283514	329,7	329,7	C.39.	bezpłatne	0	0,965685051	6,594	

Tab. 67
Koszt mg fludarabiny.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedni do kodów EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji w kwocie refundacji październik 2012 [zł]	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Fludalym	proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5909990683567	430,44	430,44	C.25.	bezpłatne	0	0,075861	8,6088
Fludarabin - Ebewe	koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg	5909990661466	457,92	343,44	C.25.	bezpłatne	0	0,049153	6,8688
Fludarabine Teva	koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg	5909990082377	343,44	343,44	C.25.	bezpłatne	0	0,874986	6,8688
Średni koszt mg po uwzględnieniu udziału w zrefundowanych opakowaniach									
									7,000797

Tab. 68
Koszt cyklosporyny.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań i objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Sandimmun	10 ampułek po 1 ml o stężeniu 50 mg/ml	5909990119813	148,82	148,82	C.10. bezpłatne	0	0	0,29764

Tab. 69
Koszt mg metotreksatu.

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań i objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrefundowanych mg lipiec-wrzesień 2012	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Methotrexate - Ebewe	Fiolka 50 ml o stężeniu 100 mg/ml	5909990333936	400,68	400,68	C.41.	bezpłatne	0	0,797768	0,080136
Methotrexate - Ebewe	Fiolka 10 ml o stężeniu 100 mg/ml	5909990615742	91,58	80,14	C.41.	bezpłatne	0	0,202232	0,08014
Średni koszt mg po uwzględnieniu udziału w zrefundowanych mg									0,083379

Tab. 70
Koszt mg cyklosporyny stosowanej doustnie.

Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji od stycznia do września 2012	Koszt mg substancji z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg substancji z perspektywy połączonej [zł]
Cyclaid	50 kapsułek po 25 mg	5909990787289	73,6	72,34	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	4,46	0,006747	0,055312	0,05888
Cyclaid	50 kapsułek po 50 mg	5909990787357	143,2	143,2	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	3,2	0,019669	0,056	0,05728
Cyclaid	50 kapsułek po 100 mg	5909990787463	288,59	288,59	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	3,2	0,025335	0,057078	0,057718
Equoral	50 kapsułek po 25 mg	5909990946426	73,64	72,34	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	4,5	0,078313	0,055312	0,058912

	50 kapsułek po 50 mg	5909990946525	144,68	144,68	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	3,2	0,293999	0,056592	0,057872
Equoral	50 kapsułek po 100 mg	5909990946624	289,32	289,32	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	3,2	0,465811	0,057224	0,057864
Sandimmun Neoral	50 kapsułek po 25 mg	5909990336616	121,99	72,34	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	52,85	0,017743	0,055312	0,097592
Sandimmun Neoral	50 kapsułek po 50 mg	5909990336715	197,7	144,68	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	56,22	0,044489	0,056592	0,07908
Sandimmun Neoral	60 kapsułek po 100 mg	5909990336814	383,03	289,36	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	96,87	0,046267	0,057232	0,076606
Średni koszt mg na podstawie udziału w refundacji w okresie styczeń-październik 2012										

Tab. 71
Koszt mg mykofenolu mofetylu.

Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod opiewający na (z kodem EAN)	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji od stycznia do września 2012	Koszt mg substancji z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg substancji z perspektywy polskojęzycznej [zł]
CellCept	50 tabl. 500 mg	5909990707515	367,12	367,12	Stan po przeszczepie narządu uciążliwego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0,787652	0,014557	0,014685
CellCept	100 kaps. twarde 250 mg	5909990707614	367,12	367,12	Stan po przeszczepie narządu uciążliwego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0,115408	0,014557	0,014685
CellCept	175 ml proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 1 g/5ml	5909990980918	508,98	508,98	Stan po przeszczepie narządu uciążliwego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0,007873	0,014451	0,014542

Brentuksymab vendotin (Adcetris®) w leczeniu HL i ALCL – analiza ekonomiczna

Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji od stycznia do września 2012	Koszt mg substancji z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg substancji z perspektywy wykończonoj [zł]
Limfocept	100 kaps. twarde, 250 mg	5909990752003	143,22	143,22	Stan po przeszczepie narządu uciążynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0,001414	0,005601	0,005729
Limfocept	300 kaps. twarde, 250 mg	5909990752034	313,34	313,34	Stan po przeszczepie narządu uciążynionego bądź szpiku	ryczałt	4	0,000839	0,004125	0,004178
Limfocept	50 tabl. powł., 500 mg	5909990752355	210,04	210,04	Stan po przeszczepie narządu uciążynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0,003123	0,008274	0,008402
Limfocept	150 tabl. powł., 500 mg	5909990752362	605,12	605,12	Stan po przeszczepie narządu uciążynionego bądź szpiku	ryczałt	4	0,005009	0,008015	0,008068
Mofimutral	50 tabl. powł., 500 mg	5909990796069	198,59	198,59	Stan po przeszczepie narządu uciążynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0,00163	0,007816	0,007944
Mycofenor	50 tabl. powł., 500 mg	5909990915163	164,25	164,25	Stan po przeszczepie narządu uciążynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2	2,4E-05	0,006442	0,00657
Mycofenor	100 kaps. twarde, 250 mg	5909990918584	142,5	142,5	Stan po przeszczepie narządu uciążynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0	0,005572	0,0057
Mycophenolate mofetil Apotex	100 kaps., 250 mg	5909990718375	315,94	315,94	Stan po przeszczepie narządu uciążynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0,004912	0,01251	0,012638

Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności kodowi EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazan objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji od stycznia do września 2012	Koszt mg substancji z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg substancji z perspektywy połączonej [zł]
Mycophenolate mofetil Apotex	50 tabl. powł., 500 mg	5909990718405	315,94	315,94	Stan po przeszczepie narządu u czynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0,028676	0,01251	0,012638
Mycophenolate mofetil Sandoz 250	100 kaps. twarde, 250 mg	5909990074563	142,5	142,5	Stan po przeszczepie narządu u czynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0	0,005572	0,0057
Mycophenolate mofetil Sandoz 500	50 tabl. powł., 500 mg	5909990715268	169,97	169,97	Stan po przeszczepie narządu u czynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0,000272	0,006671	0,006799
Mycophenolate mofetil Stada	100 kaps., 250 mg	5909990807703	192,87	192,87	Stan po przeszczepie narządu u czynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0	0,007587	0,007715
Mycophenolate mofetil Stada	50 tabl. powł., 500 mg	5909990807741	192,87	192,87	Stan po przeszczepie narządu u czynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0	0,007587	0,007715
Myfenax	100 kaps. twarde, 250 mg	5909990638185	366,88	366,88	Stan po przeszczepie narządu u czynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0,00523	0,014547	0,014675
Myfenax	50 tabl. powł., 500 mg	5909990638208	366,88	366,88	Stan po przeszczepie narządu u czynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0,03794	0,014547	0,014675
Nolfemic	100 tabl. powł., 250 mg	5909990885091	335,97	335,97	Stan po przeszczepie narządu u czynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0	0,013311	0,013439

Brentuksymab vendotin (Adcetris®) w leczeniu HL i ALCL – analiza ekonomiczna

Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji od stycznia do września 2012	Koszt mg substancji z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg substancji z perspektywy polaczony [zł]
Nolfemic	50 tabl. powł., 500 mg	5909990885107	335,97	335,97	Stan po przeszczepie narządu uciążonego bądź szpiku	ryczałt	3,2	0	0,013311	0,013439
Średni koszt mg na podstawie udziału w refundacji w okresie styczeń-październik 2012										
									0,0144	0,014527

Tab. 72
Koszt mg gabapentyny.

Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji od stycznia do października 2012	Koszt mg substancji z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg substancji z perspektywy polaczony [zł]
Gabagamma 100	100, kaps. twarde, 100 mg	5909990714322	29,49	16,55	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	16,14	0,003979	0,001335	0,002949
Gabagamma 300	100 kaps. twarde, 300 mg	5909990714452	83,12	49,65	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	36,67	0,00862	0,001548	0,002771
Gabagamma 400	100 kaps. twarde, 400 mg	5909990714605	101,69	66,2	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	38,69	0,001296	0,001575	0,002542
Gabapentin Teva	100 tabl. powł., 600 mg	5909990338542	99,95	99,3	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	4,21	0,236483	0,001596	0,001666

Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźnik objętych refundacji	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiercy [zł]	Udział w refundacji od stycznia do października 2012 r.	Koszt mg substancji z perspektywą NFZ [zł]	Koszt mg substancji z perspektywą połączonej [zł]
Gabapentin Teva	100 tabl. powł., 800 mg	5909990338658	134,3	132,4	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	6,64	0,174234	0,001596	0,001679
Gabapentin Teva	100 kaps. twarde, 100 mg	5909990339495	27,2	16,55	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	13,85	0,033203	0,001335	0,00272
Gabapentin Teva	100 kaps. twarde, 400 mg	5909990339600	66,95	66,2	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	3,95	0,122883	0,001575	0,001674
Gabapentin Teva	100 kaps. twarde, 300 mg	5909990339709	50,22	49,65	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	3,77	0,099484	0,001548	0,001674
Gabatem	100 kaps. twarde, 100 mg	5909990676088	27,2	16,55	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	13,85	7,28E-06	0,001335	0,00272
Gabatem	100 kaps. twarde, 300 mg	5909990676170	77,39	49,65	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	30,94	0	0,001548	0,00258

Brentuksymab vendotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL – analiza ekonomiczna

Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji od stycznia do października 2012	Koszt mg substancji z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg substancji z perspektywy podażowej [zł]
Gabatem	100 kaps. twarde, 400 mg	5909990676248	98,26	66,2	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	35,26	0	0,001575	0,002457
Gabatem	100 tabl. powł., 600 mg	5909990768035	98,57	98,57	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	3,56	0	0,001584	0,001643
Gabatem	100 tabl. powł., 800 mg	5909990768059	128,59	128,59	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	4,74	0	0,001548	0,001607
Neuran 100	100 kaps. twarde, 100 mg	5909990651535	26,96	16,55	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	13,61	0,007258	0,001335	0,002696
Neuran 300	100 kaps. twarde, 300 mg	5909990651566	50,16	49,65	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	3,71	0,032109	0,001548	0,001672
Neuran 400	100 kaps. twarde, 400 mg	5909990651603	66,2	66,2	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	3,2	0,004093	0,001575	0,001655
Neuran 600	100 tabl. powł., 600 mg	5909990055081	98,57	98,57	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	3,56	0,024678	0,001584	0,001643

Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności (czy kodowi EAN)	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźnik objętości refundacji	Poziom opłacalności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji od stycznia do października 2012	Koszt mg substancji z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg substancji z perspektywy poluzownik [zł]
Neuran 800	100 tabl. powł., 800 mg	5909990651696	134,31	132,4	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	6,65	0,017975	0,001596	0,001679
Neurontin 100	100 kaps. twarde, 100 mg	5909990769216	49,21	16,55	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	35,86	0,017796	0,001335	0,004921
Neurontin 300	100 kaps. twarde, 300 mg	5909990769315	103,29	49,65	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	56,84	0,068828	0,001548	0,003443
Neurontin 400	100 kaps. twarde, 400 mg	5909990769414	137,18	66,2	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	74,18	0,046809	0,001575	0,00343
Neurontin 600	100 tabl. powł., 600 mg	5909991017422	169,42	99,3	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	73,68	0,042077	0,001596	0,002824
Neurontin 800	100 tabl. powł., 800 mg	5909991017521	164,1	132,4	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	36,44	0,040292	0,001596	0,002051

Brentuksymab vendotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL – analiza ekonomiczna

Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności kodowi EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji od stycznia do października 2012	Koszt mg substancji z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg substancji z perspektywy wyłączonej [zł]
Symleptic	100 tabl. powł., 600 mg	5909990678747	108,62	99,3	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	12,88	0,005244	0,001596	0,00181
Symleptic	100 tabl. powł., 800 mg	5909990678792	147,92	132,4	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	20,26	0,001573	0,001596	0,001849
Symleptic	100 kaps. twarde, 100 mg	5909990685554	31,87	16,55	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	18,52	0,002729	0,001335	0,003187
Symleptic	kaps. twarde, 300 mg	5909990685561	76,25	49,65	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	29,8	0,007779	0,001548	0,002542
Symleptic	kaps. twarde, 400 mg	5909990685660	113,82	66,2	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory	ryczałt	50,82	0,000568	0,001575	0,002846
Średni koszt mg na podstawie udziału w refundacji w okresie styczeń-październik 2012									0,001565	0,002068

7.4 Dodatkowe analizy

Ze względu na brak badań randomizowanych brentuksymabu i zapis minimalnych wymagań §5 ust. 6 zamieszczono oszacowania współczynnika koszt/QALY (Tab. 73, Tab. 74, Tab. 75). Zgodnie z kryteriami do programu lekowego będą włączani m.in. pacjenci po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. Jedyną opcją terapeutyczną dla tych chorych może stanowić allogeniczny przeszczep szpiku, który nie może być wykonany u wszystkich pacjentów. Tym samym stosowanie brentuksymabu daje dodatkowy efekt tereapeutyczny u tych chorych (obserwowany w badaniu Younes 2012), przez co ocena efektywności kosztowej na podstawie tych danych jest niezasadna.

Tab. 73
Współczynnik koszt/QALY.

Terapia	Koszt [zł]/QALY	Cena zbytu netto fiolki [zł]*
Perspektywa NFZ		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z zaplanowanym przeszczepem szpiku		
Perspektywa połączona		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z zaplanowanym przeszczepem szpiku		

* cena zbytu netto zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 minimalnych wymagań dotyczących analiz uwzględnionych we wnioskach refundacyjnych

Tab. 74
Współczynnik koszty/QALY, analiza wrażliwości, perspektywa NFZ.

Terapia	koszt/QALY	Cena zbytu netto [zł]*
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku		
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku		
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku		
Rozkład masy ciała pacjentów z <i>The European Named Patient Program</i> (NPP)		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku		
Skuteczność leczenia z badania Younes 2012 oceniona przez badaczy		
Brentuksymab		

Terapia	koszt/QALY	Cena zbytu netto [zł] [*]
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku		
Wszyscy pacjenci otrzymują najdroższą chemioterapię		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku		
Wszyscy pacjenci otrzymują najtańszą chemioterapię		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku		
Przeżycie bez progresji choroby dla brentuksymabu w okresie wykraczającym poza badanie Younes 2012 wyznaczone na podstawie dopasowania krzywej o rozkładzie logarytmicznie normalnym do krzywej przeżycia bez progresji		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku		

* cena zbytu netto zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 minimalnych wymagań dotyczących analiz uwzględnionych we wnioskach refundacyjnych

Tab. 75
Współczynnik kosztów/QALY, analiza wrażliwości, perspektywa połączona.

Terapia	koszt/QALY	Cena zbytu netto [zł] [*]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku		
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku		
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku		
Rozkład masy ciała pacjentów z <i>The European Named Patient Program (NPP)</i>		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku		
Skuteczność leczenia z badania Younes 2012 oceniona przez badaczy		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku		
Wszyscy pacjenci otrzymują najdroższą chemioterapię		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku		
Wszyscy pacjenci otrzymują najtańszą chemioterapię		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku		
Przeżycie bez progresji choroby dla brentuksymabu w okresie wykraczającym poza badanie Younes 2012 wyznaczone na podstawie dopasowania krzywej o rozkładzie logarytmicznie normalnym do krzywej przeżycia bez progresji		
Brentuksymab		
Chemioterapia +/- radioterapia		
Chemioterapia z planowanym allogenicznym przeszczepem szpiku		

* cena zbytu netto zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 minimalnych wymagań dotyczących analiz uwzględnionych we wnioskach refundacyjnych

SPIS TABEL

Tab. 1 Cele analizy z wyszczególnieniem PICO.....	8
Tab. 2 Ogólne przeżycie w zależności od badania obserwacyjnego.	15
Tab. 3 Rozkład liczby pacjentów z czynnikami ryzyka rokowniczymi w badaniu Younes 2012 i Martinez 2010.	16
Tab. 4 Działania niepożądane u pacjentów po allogenicznym przeszczepie szpiku.....	20
Tab. 5 Występowanie działań niepożądanych.....	21
Tab. 6 Odpowiedz na leczenie u pacjentów bez progresji choroby.....	22
Tab. 7 Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.	23
Tab. 8 Dekreenty związane z wystąpieniem działań niepożądanych.....	23
Tab. 9 Cena preparatu Adcetris® zadeklarowana przez zleceniodawcę analizy.	24
Tab. 10 Koszt podania brentuksymabu.	25
Tab. 11 Schematy chemioterapii będące alternatywą dla brentuksymabu.....	25
Tab. 12 Zużycie i koszty leków w chemioterapii.....	26
Tab. 13 Koszty podania chemioterapii.....	26
Tab. 14 Koszt hospitalizacji.....	27
Tab. 15 Koszt leków stosowanych w immunosupresji.....	28
Tab. 16 Koszt allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.....	28
Tab. 17 Koszt leków stosowanych w terapii kondycjonującej o zredukowanej intensywności.....	29
Tab. 18 Koszt radioterapii.....	29
Tab. 19 Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym leczenia chłoniaków złośliwych.....	30
Tab. 20 Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii.....	30
Tab. 21 Koszt tomografii komputerowej tomografii komputerowej.....	31
Tab. 22 Koszt wizyty kontrolnej (związanej z monitorowaniem pacjenta).	31
Tab. 23 Spis badań wykonywanych w ramach monitorowania pacjentów z określeniem listy procedur realizowanych w ramach świadczeń ambulatoryjnych.	32
Tab. 24 Monitorowanie stanu chorego otrzymującego brentuksymab lub chemioterapię.	32
Tab. 25 Monitorowanie stanu chorego po allogenicznym przeszczepie szpiku.....	33
Tab. 26 Koszt monitorowania skutków leczenia u chorego po przeszczepie.	33
Tab. 27 Zestawienie kosztów leczenia działań niepożądanych wraz z założeniami.....	33
Tab. 28 Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem anemii.....	35
Tab. 29 Koszt leczenia anemii.....	35
Tab. 30 Dawkowanie erytropoetyń zgodnie z ChPL.....	35
Tab. 31 Koszt porady ambulatoryjnej.....	37
Tab. 32 Oszacowanie kosztu refundacji dawki preparatów stosowanych w leczeniu neutropenii dostępnych w aptece.	38
Tab. 33 Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem trombocytopenii.	39
Tab. 34 Koszt terapii gabapentyną neuropatii obwodowej stopnia 3 lub 4.	39

Tab. 35 Koszt leczenia neuropatii obwodowej stopnia 3. lub 4.: porada neurologiczna, zabiegi fizjoterapeutyczne w warunkach ambulatoryjnych i koszt gabapentyny.	40
Tab. 36 Koszt leczenia gorączki neutropenicznej.....	40
Tab. 37 Koszt hospitalizacji i leczenia biegunki, wymiotów, nudności.	41
Tab. 38 Koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy.....	41
Tab. 39 Koszty leczenia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi.....	41
Tab. 40 Odsetek odpowiadających na leczenie w zależności od zespołu oceniającego.....	44
Tab. 41 Parametry rozkładu dla analizy.....	45
Tab. 42 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ.....	48
Tab. 43 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa połączona.	49
Tab. 44 Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa NFZ.....	50
Tab. 45 Analiza wrażliwości, perspektywa połączona.	51
Tab. 46 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (Ovid) w dniu 12.02.2013 r.	61
Tab. 47 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (Embase.com) w dniu 12.02.2013 r.....	62
Tab. 48 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane w dniu 12.02.2013 r.	63
Tab. 49 Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 21.02.2013 r.	65
Tab. 50 Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie Cochrane w dniu 24.02. 2013 r.....	66
Tab. 51 Zestawienie odrzuconych publikacji w toku przeglądu badań użyteczności.	68
Tab. 52 Wycena punktu dla świadczeń w ramach porady onkologicznej.	71
Tab. 53 Wycena punktu dla świadczenia tomografia komputerowa.....	71
Tab. 54 Wycena świadczenia pozytonowa tomografia emisyjna.....	71
Tab. 55 Wycena punktu dla świadczeń w ramach porady neurologicznej.	72
Tab. 56 Wycena punktu dla fizjoterapii w trybie ambulatoryjnym.	72
Tab. 57 Koszt mg ifosfamid.	73
Tab. 58 Koszt mg gemcytabiny.....	73
Tab. 59 Koszt mg winorelbiny.	74
Tab. 60 Koszt mg cisplatyny	75
Tab. 61 Koszt mg cytarabiny.	76
Tab. 62 Koszt mg karboplatyny.....	76
Tab. 63 Koszt mg etopozydu.....	77
Tab. 64 Koszt terapii czynnikiem G-CSF (w jednym cyklu).....	78
Tab. 65 Koszt stosowania czynników stymulujących erytropoezę.....	80
Tab. 66 Koszt mg melfalanu.....	84
Tab. 67 Koszt mg fludarabiny.	84
Tab. 68 Koszt cyklosporyny.....	85
Tab. 69 Koszt mg metotreksatu.....	85
Tab. 70 Koszt mg cyklosporyny stosowanej doustnie.....	85
Tab. 71 Koszt mg mykofenolu mofetylu.	86

Tab. 72 Koszt mg gabapentyny.....	89
Tab. 73 Współczynnik koszt/QALY.	94
Tab. 74 Współczynnik koszty/QALY, analiza wrażliwości, perspektywa NFZ.....	94
Tab. 75 Współczynnik koszty/QALY, analiza wrażliwości, perspektywa połączona.	95

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Struktura modelu.....	12
Ryc. 2 Przeżycie bez progresji określone na potrzeby modelu.....	14
Ryc. 3 Żyjący pacjenci obserwowani w badaniu: utrata obserwowanych pacjentów z badania.	15
Ryc. 4 Ogólne przeżycie oszacowane na potrzeby modelu.....	17
Ryc. 5 Ogólne przeżycie w badaniu Martinez 2010.	17
Ryc. 6 Porównanie przeżycia z badania Martinez 2010 oraz oszacowania przeżycia wg rozkładu ryzyka z badania Younes 2012.....	18
Ryc. 7 Prawdopodobieństwo zgonu w badaniu Martinez 2010.	19
Ryc. 8 Przeżycie bez progresji oraz ogólne przeżycie pacjentów w zależności od stosowanej interwencji w modelu.	43
Ryc. 10 Krzywa przeżycia bez progresji choroby w okresie trwania badania Younes 2012.....	45
Ryc. 11 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących brentuksymabu (diagram QUOROM).	63
Ryc. 12 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram QUOROM).	67

PIŚMIENNICTWO

- ¹ ██████████ M. Brentuksymab vendotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek – analiza wpływu na budżet. HealthQuest 2013.
- ² Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183-9.
- ³ Dane nieopublikowane, dostarczone przez zleceniodawcę raportu.
- ⁴ Sarina B, Castagna L, Farina L, et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood* 2010;115(18):3671-7.
- ⁵ ██████████ M. Brentuksymab vendotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek – analiza kliniczna. HealthQuest 2013.
- ⁶ Robinson SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A, Iriondo A, Cook G, Pettitt A, Socie G, Bonifazi F, Bosi A, Michallet M, Liakopoulou E, Maertens J, Passweg J, Clarke F, Martino R, Schmitz N; Lymphoma Working Party of the EBMT. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica*. 2009 Feb;94(2):230-8.
- ⁷ Thomson KJ, Peggs KS, Smith P, Cavet J, Hunter A, Parker A, et al. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2008 May; 41(9):765-70.
- ⁸ Martinez C, Canals C, Alessandrino E, Karakasis D, Pulsoni A, Leone G, et al. Bone Marrow Transplantation Conference: 36th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT 2010 Vienna Austria Conference Start: 20100321 Conference End: 20100324 Conference: 36th Annual Meeting of the European Group f 2010;(var.pagings) *Bone Marrow Transplantation* 45;(Suplement 2):S44-S45. (dane udostępnione przez zleceniodawcę).
- ⁹ Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, Nozza A, Sarina B, Morenghi E, Castagna L, Tirelli U, Balzarotti M. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007 Jan;92(1):35-41.
- ¹⁰ Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, Dörken B, Hossfeld DK, Diehl V, Engert A; Participating Centers. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2002 Oct;13(10):1628-35.
- ¹¹ Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2006 May;17 Suppl 4:iv25-30.

- ¹² Huang H, Liu Y. Cost-effectiveness and budget impact model of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma post ASCT. Appendix 3. Utility study for Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma. Oxford Outcomes 2012.
- ¹³ Lyman G, Lalla A, Barron R, Dubois RW. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus 6-day filgrastim primary prophylaxis in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP-21 in United States. *Curr Med Res Opin.* 2009 Feb;25(2):401-11.
- ¹⁴ Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes.* 2010 May 18;8:50.
- ¹⁵ Huang H, Liu Y. Cost-effectiveness and budget impact model of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma post ASCT. Oxford Outcomes 2012.
- ¹⁶ Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006 Sep 18;95(6):683-90.
- ¹⁷ Kim ST, Jung CW, Lee J, Kwon JM, Oh SY, Park BB, Lee HR, Kim HJ, Kim K, Kim WS, Ahn JS, Kang WK, Park K. New clinical grading system for chronic GVHD predicts duration of systemic immunosuppressive treatment and GVHD-specific and overall survival. *Bone Marrow Transplant.* 2007 Jun;39(11):711-6.
- ¹⁸ Opinie ekspertów: ██████████ przesłane przez ██████████ z firmy Sampi Research drogą poczty elektronicznej w dniu 21.02.2013 i 24.02.2013.
- ¹⁹ Załącznik 1 do Zarządzenia Nr 3/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lutego 2013.
- ²⁰ Załącznik 1e do Zarządzenia Nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r.
- ²¹ Ruutu T, Niederwieser D, Gratwohl A, Apperley JF. A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow, Transplantation (EBMT). Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 1997 Apr;19(8):759-64.
- ²² Bolwell B, Sobeks R, Pohlman B, Andresen S, Rybicki L, Kuczkowski E, Kalaycio M. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Oct;34(7):621-5.
- ²³ Statystyka JGP z 2011 roku, NFZ.
- ²⁴ Załącznik 4 do Zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11 grudnia 2012 r.
- ²⁵ Załącznik 1 do Zarządzenia Nr 89/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2012 r.
- ²⁶ Załącznik 2 do Zarządzenia nr 3/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lutego 2013 r.
- ²⁷ Załącznik 1j do Zarządzenia Nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r.
- ²⁸ Meder J. Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Chłoniak Hodgkina. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011.
- ²⁹ Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi55-8.

- ³⁰ Zaucha J, Danielewicz I, Małkowski B, Zaucha R, Leśniewski-Kmak K. Rola wczesnego badania pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej w leczeniu chorych na chłoniaka Hodgkina. *Współczesna Onkologia* 2009;13(4):161-166.
- ³¹ Załącznik 1b do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 07 listopada 2012 r.
- ³² Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 07 listopada 2012 r.
- ³³ Załącznik 1 do Zarządzenia nr 90/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11 grudnia 2012 r.
- ³⁴ Załącznik 1n do Zarządzenia nr 92/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 13 grudnia 2012 r.
- ³⁵ Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Rybaltowski M, Filipczyk-Cisarz E, Starosławska E, Tujakowski J, Lesniewski-Kmak K, Szczylik C, Nawrocki S. The Polish Cancer Anemia Survey (POLCAS): a retrospective multicenter study of 999 cases. *Int J Hematol.* 2009 Apr;89(3):276-84.
- ³⁶ Charakterystyka produktu leczniczego Aranesp®
- ³⁷ Charakterystyka produktu leczniczego Abseamed®
- ³⁸ Charakterystyka produktu leczniczego NeoRecormon®
- ³⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.
- ⁴⁰ Rekomendacja nr 3/2011 Prezesa AOTM z dnia 31 stycznia 2011 r.
- ⁴¹ Komunikaty DGL dotyczące wartości refundacji.
- ⁴² Podolak-Dawidziak M, Urbaniak-Kujda D. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Leczenie wspomagające – małopłytkowość. *Polska Unia Onkologia.* 2009 <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp: 28.06.2012].
- ⁴³ Załącznik 3 do Zarządzenia 90/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11 grudnia 2012 r.
- ⁴⁴ Załącznik 1m do Zarządzenia nr 53/2010/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 września 2012 r.
- ⁴⁵ Załącznik 2 do Zarządzenia nr 90/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11 grudnia 2012 r.
- ⁴⁶ Pro B, Advani RH, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, Matous JV, Ramchandren R, Fanale MA, Connors JM, Yang Y, Kennedy DA, Shustov AR. 2745 Long-Term Remissions Observed in an Ongoing Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. 54th ASH Annual Meeting and Exposition. December 2012.
- ⁴⁷ Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris®.
- ⁴⁸ PENTAG on behalf National Institute for Health and Clinical Excellence. Dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or-intolerant chronic myeloid leukaemia: A systematic review and economic evaluation. 10 August 2009
- ⁴⁹ Brandt J, Dietrich S, Meissner J, Neben K, Ho AD, Witzens-Harig M. Quality of life of long-term survivors with Hodgkin lymphoma after high-dose chemotherapy, autologous stem cell transplantation, and conventional chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2010 Nov;51(11):2012-20.
- ⁵⁰ Zimmermann A, Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Prawo w Farmacji.* Tom 65, nr 1, 2009.
- ⁵¹ European Medicine Agency
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp&mid=WC0

b01ac058001d12b&source=homeMedSearch&keyword=brentuximab&isNewQuery=true [dostęp: 12.03.13].

⁵² European Commission: Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities 2000, L 18/1.

⁵³ Zarządzenie Nr 8/2008/DGL Prezesa NFZ z dnia 29.01.2008.

⁵⁴ NFZ. Finansowanie szczególnie wysokich kosztów leczenia pacjentów w 2011 roku. Warszawa 2012. http://www.nfz.gov.pl/new/art/4907/koszty_leczenia_pacjentow_pow_100_tys.pdf [dostęp: 29.05.2012].

⁵⁵ ██████████ M. Brentuksymab vendotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek – analiza kliniczna. HealthQuest 2013, str. 43 i 4.

