



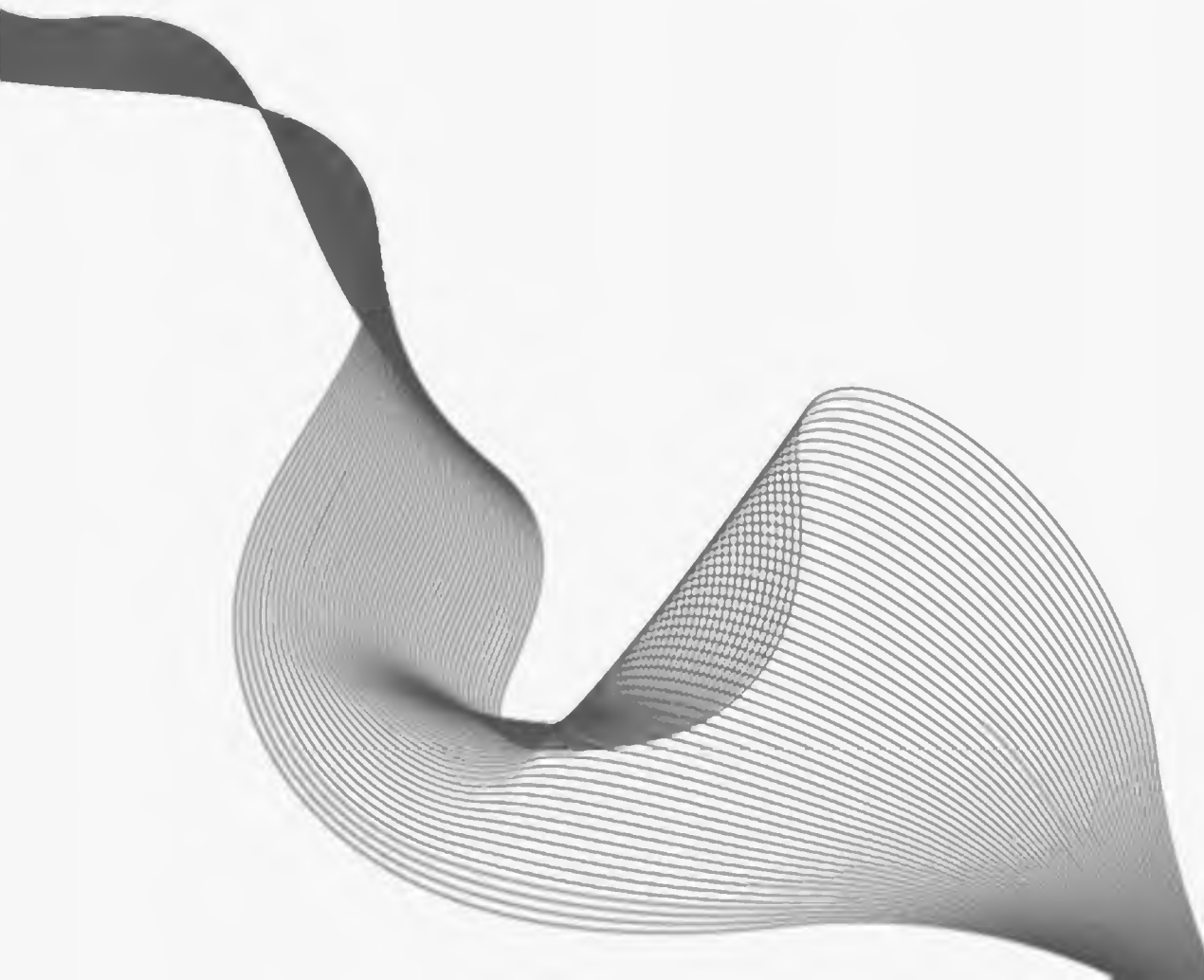
PRACOWNIA HTA

ANALIZA EKONOMICZNA

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

Wersja 1.00
Kraków, kwiecień 2014

Autorzy:



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

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

tel.: +48 12 444 10 92

fax: +48 12 444 10 93

e-mail: biuro@pracowniaHTA.pl

www.pracowniaHTA.pl

Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:

██████████ opracowanie strategii wyszukiwania, włączanie/wykluczanie pełnych tekstów, ekstrakcja danych, analiza danych i wyników, opracowanie modelu, formułowanie treści dokumentu, edycja dokumentu

██████████ przeszukanie baz danych, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie pełnych tekstów, korekta obliczeń, kontrola ostatecznej wersji analizy

██████████ włączanie/wykluczanie pełnych tekstów, ekstrakcja danych, analiza danych

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

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B

02-672 Warszawa

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

Spis treści

Streszczenie	8
1. Wstęp.....	11
1.1. Cel i zakres analizy	11
1.2. Problem decyzyjny.....	12
1.3. Problem zdrowotny	13
1.4. Oceniana interwencja	15
1.5. Sposób finansowania ocenianej interwencji i proponowany RSS.....	18
1.6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej.....	19
1.7. Uzasadnienie dowodzące niezachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy	20
1.8. Sposób finansowania technologii opcjonalnej.....	21
1.9. Zestawienie wskazań zarejestrowanych oraz refundowanych	26
2. Metodyka analizy ekonomicznej.....	29
2.1. Strategia analityczna.....	29
2.2. Perspektywa	29
2.3. Horyzont czasowy	30
2.4. Technika analityczna.....	30
2.5. Dyskontowanie	31
2.6. Analiza wrażliwości	31
3. Model ekonomiczny	34
3.1. Założenia modelu oraz dane wejściowe	34
3.2. Porównywane strategie terapeutyczne.....	35
4. Walidacja	36
5. Odnalezione analizy ekonomiczne i kosztowe	37
5.1. Analizy ekonomiczne	37
5.2. Analizy kosztowe	38

6.	Dane uwzględnione w analizie.....	41
6.1.	Ocena wyników zdrowotnych.....	41
6.2.	Dane dotyczące populacji – powierzchnia ciała.....	44
6.3.	Jakość życia – użyteczność stanów zdrowia.....	45
6.4.	Długość terapii rytuksymabem (liczba podań leku)	45
7.	Ocena kosztów.....	47
7.1.	Koszt rytuksymabu w podaniu dożylnym	48
7.2.	Koszt rytuksymabu w podaniu podskórnym.....	50
7.3.	Koszt podania leków.....	50
8.	Wyniki analizy ekonomicznej (wariant z uwzględnieniem RSS).....	55
8.1.	Analiza cenowa.....	55
8.2.	Analiza deterministyczna.....	57
8.3.	Analiza probabilistyczna	66
9.	Wyniki analizy ekonomicznej (wariant bez uwzględnienia RSS).....	69
9.1.	Analiza cenowa.....	69
9.2.	Analiza deterministyczna.....	71
9.3.	Analiza probabilistyczna	80
10.	Podsumowanie wyników analizy oraz wnioski końcowe	83
11.	Dyskusja i ograniczenia.....	85
12.	Bibliografia.....	88
13.	Spis tabel.....	90
14.	Spis rysunków	93
15.	Aneks	94
15.1.	Proces selekcji doniesień naukowych i strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz kosztowych	94
15.2.	Badanie ankietowe.....	98

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Działanie/działania niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>)
AK	Analiza Kliniczna (<i>Clinical Analysis</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Transaminase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>Agency for Health Technology Assessment in Poland</i>)
AP	Fosfataza zasadowa (<i>Alkaline Phosphatase</i>)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego (<i>Decision Problem Analysis</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Transaminase</i>)
AUC	Pole powierzchni pod krzywą (<i>Area Under the Curve</i>)
bd	Brak danych (<i>No data available</i>)
BSA	Powierzchnia ciała (<i>Body Surface Area</i>)
CEA Registry	<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>
CHOP	Cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (<i>Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Vincristine, Prednisone</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete Response</i>)
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CRu	Niepotwierdzona odpowiedź całkowita (<i>unconfirmed Complete Response</i>)
C _{trough}	Stężenie minimalne (<i>trough Concentration</i>)
CVP	Cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon (<i>Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone</i>)
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>)
DLBCL NOS	Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony (<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma, not otherwise specified</i>)
EKG	Elektrokardiografia (<i>Electrocardiography</i>)
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUS	Endosonografia (<i>Endoscopic ultrasound</i>)
FL	Chłoniak grudkowy (<i>Follicular Lymphoma</i>)

GGTP	Gammaglutamylotranspeptydaza (<i>Gamma-glutamyl transpeptidase</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny (<i>Central Statistical Office</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	dożylnie (<i>intravenous</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
INHL	Indolentny chłoniak nieziarniczny (<i>Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
IOM	Instytut Organizacji Ochrony Zdrowia
JAW	Jednokierunkowa analiza wrażliwości (<i>One-way sensitivity analysis</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MAX	Wartość maksymalna / scenariusz maksymalny
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MIN	Wartość minimalna / scenariusz minimalny
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Minister Zdrowia (<i>Ministry of Health</i>)
N	Liczba pacjentów ogółem
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
ND	Nie dotyczy (<i>Not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Fund</i>)
NHL	Chłoniak nieziarniczny (<i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
NK	Naturalne komórki cytotoksyczne (<i>Natural Killers</i>)
NNH	<i>Number Needed to Harm</i>
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
NS	Nieistotny Statystycznie (<i>Not Statistically Significant</i>)
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial Response</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)

RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	Radiografia (<i>Radiography</i>)
RTX lub R-	Rytuksymab (<i>Rituximab</i>)
s.c.	podskórnie (<i>subcutaneous</i>)
SAE	Ciężkie działanie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
TK	Tomografia komputerowa (<i>Computed Tomography</i>)
UE	Unia Europejska (<i>The European Union</i>)
USG	Badanie ultrasonograficzne (<i>Ultrasonography</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel i zakres analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego MabThera s.c. – rytuksymab w podaniu podskórnym (Roche Polska Sp. z o.o.) stosowanego u dorosłych pacjentów w leczeniu chłoniaka nieziarnicznego. W analizie porównano terapię zastosowaniem rytuksymabu s.c. z refundowaną technologią opcjonalną (rytuksymab i.v.) pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych. Dobór komparatora oparto na przeprowadzonej Analizie problemu decyzyjnego oraz Analizie klinicznej, w których stwierdzono, iż jedynym komparatorem dla rytuksymabu s.c. w określonym powyżej wskazaniu jest rytuksymab i.v.

Metodyka analizy

Analiza ekonomiczna została wykonana *de novo*. Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy Klinicznej wykazano, iż rytuksymab s.c. jest nie mniej skuteczny od rytuksymabu i.v. (*non-inferiority*) w leczeniu pacjentów z nieziarnicznym chłoniakiem grudkowym oraz chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, a profil bezpieczeństwa obu interwencji jest zbliżony. Dodatkowo, zgodnie z podejściem akceptowanym przez EMA, zinterpretowano wyniki badania SABRINA zgodnie z hipotezą wyższości (*superiority*), wykazując istotną statystycznie wyższość RTX s.c. nad RTX i.v. w odniesieniu do wyników C_{trough} oraz AUC. Przyjmując podejście konserwatywne, w analizie ekonomicznej przyjęto założenie o klinicznej równoważności rytuksymabu s.c. oraz rytuksymabu i.v. (należy zaznaczyć, iż stosowanie wnioskowanego leku nie wiąże się z żadnymi dodatkowymi kosztami ani dla płatnika publicznego ani dla pacjenta), dlatego analiza ekonomiczna składa się z:

- zestawienia kosztów i konsekwencji,
- analizy minimalizacji kosztów.

Model ekonomiczny został opracowany z uwzględnieniem polskiej praktyki klinicznej oraz warunków refundacji produktów leczniczych (w tym założeń programu lekowego dla rytuksymabu i.v. - „Leczenie chłoniaków złośliwych”). Uwzględniono polskie dane dotyczące: zużycia zasobów opieki zdrowotnej przypadających na przeciętnego pacjenta, wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej (kalkulacji kosztów jednostkowych) oraz polskie dane epidemiologiczne. W analizie oszacowano bezpośrednie koszty medyczne, zaliczone do kategorii kosztów różniących: koszt leku oraz koszt podania leku.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, a także z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy w warunkach polskich, w horyzoncie czasowym równym długości stosowania poszczególnych rodzajów terapii:

- terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią – maksymalnie 8 cykli 21-dniowych (do 168 dni),
- terapia podtrzymująca (I linia) – do 2 lat,
- terapia podtrzymująca (kolejne linie) – do 2 lat.

W scenariuszu podstawowym uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% (w przypadku wskazania do stosowania, dla którego terapia rytuksymabem trwa dłużej niż 1 rok).

Przeprowadzono analizę wrażliwości, uwzględniając zmianę wartości następujących parametrów:

- wielkość powierzchni ciała pacjentów,
- odsetek pacjentów otrzymujących terapię rytuksymabem s.c. w trybie ambulatoryjnym,
- długość terapii rytuksymabem - liczba podań leku,
- roczna stopa dyskontowa,
- zużycie leków według opakowań.

Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego oraz interwencji.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna jest zgodna z Wytycznymi AOTM oraz *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* i spełnia minimalne wymagania określone dla analiz ekonomicznych zawarte w *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.*

Wyniki analizy

Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy Klinicznej wykazano, iż rytuksymab s.c. jest nie mniej skuteczny od rytuksymabu i.v. (*non-inferiority*) w leczeniu pacjentów z niezłazniczym chłoniakiem grudkowym oraz chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, a profil bezpieczeństwa obu interwencji jest zbliżony.

Porównanie całkowitych kosztów różniących obu interwencji (rytuksymab s.c. oraz rytuksymab i.v.) pozwala stwierdzić, że bez względu na przyjętą perspektywę analizy rytuksymab s.c. u chorych na niezłazniczego chłoniaka grudkowego lub chłoniaka rozlanego z dużych komórek B jest interwencją opłacalną kosztowo (jest tańszy względem rytuksymabu i.v.).

W perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka całkowity koszt inkrementalny wynosi (wariant z RSS):

- w przypadku terapii RTX w skojarzeniu z chemioterapią (terapia indukcyjna pierwszej i kolejnych linii u chorych na chłoniaka grudkowego oraz leczenie pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B): ██████████ zł;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym: ██████████ zł;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: ██████████ zł.

Nie uwzględniając natomiast proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka całkowity koszt inkrementalny wynosi odpowiednio (wariant bez RSS):

- w przypadku terapii RTX w skojarzeniu z chemioterapią (terapia indukcyjna pierwszej i kolejnych linii u chorych na chłoniaka grudkowego oraz leczenie pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B): ██████████ zł;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym: ██████████ zł;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: ██████████ zł.

Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej. We wszystkich analizowanych scenariuszach wykazano, że strategia RTX s.c. względem strategii RTX i.v. jest tańszą opcją terapeutyczną. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników z analizy podstawowej.

Prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej rytuksymabu s.c. względem rytuksymabu i.v. zostało oszacowane w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) na poziomie 100%, zarówno w przypadku analizy wyników z uwzględnieniem RSS, jak również w przypadku analizy wyników bez uwzględnienia RSS.

W wariancie bazowym analizy cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa 0, wynosi dla produktu leczniczego MabThera® s.c.:

- w przypadku terapii RTX w skojarzeniu z chemioterapią: █████ zł i jest wyższa o █████ od proponowanej w ramach RSS ceny zbytu netto, a także o █████ od ceny zbytu netto rytuksymabu s.c. bez uwzględnienia proponowanego RSS;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym: █████ zł i jest wyższa o █████ od proponowanej w ramach RSS ceny zbytu netto, a także o █████ od ceny zbytu netto rytuksymabu s.c. bez uwzględnienia proponowanego RSS;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: █████ zł i jest wyższa o █████ od proponowanej w ramach RSS ceny zbytu netto, a także o █████ od ceny zbytu netto rytuksymabu s.c. bez uwzględnienia proponowanego RSS.

Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Wnioski końcowe

W analizie wykazano, że całkowity koszt różniący dla porównania terapii rytuksymabem s.c. względem terapii rytuksymabem i.v. stosowanej u chorych na nieziarniczego chłoniaka grudkowego lub chłoniaka rozlanego z dużych komórek B jest niższy, co wskazuje na to, że produkt MabThera® s.c. jest technologią opłacalną kosztowo.

1. Wstęp

1.1. Cel i zakres analizy

Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego (Roche Polska Sp. z o.o.), w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu MabThera® s.c.

Celem analizy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce rytuksymabu (MabThera®) w podaniu podskórnym (RTX s.c.) stosowanego w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego MabThera® w podaniu podskórnym. W analizie porównano terapię z zastosowaniem rytuksymabu s.c. względem refundowanej technologii opcjonalnej - rytuksymabu (MabThera®) w podaniu dożylnym (RTX i.v.) pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych. Dobór komparatora oparto na przeprowadzonej Analizie problemu decyzyjnego (APD) oraz Analizie klinicznej (AK), w których stwierdzono, iż jedynym komparatorem dla rytuksymabu s.c. w określonych powyżej wskazaniach jest rytuksymab i.v.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy w warunkach polskich.

Analiza ekonomiczna została opracowana zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] i spełnia minimalne wymagania dotyczące analiz ekonomicznych zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.*) [19] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388*) (zwanym w dalszej części dokumentu Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.). [17]

1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [14] jasno sprecyzowano badaną interwencję – rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym, stosowaną w określonej sytuacji klinicznej. Poniżej przedstawiono zagadnienie kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki):

Populacja: Populację docelową dla produktu leczniczego MabThera® w podaniu podskórnym (s.c.) w niniejszej analizie stanowią:

- dorośli pacjenci chorzy na niezłośliwe chłoniaki grudkowe (chorzy na niezłośliwego chłoniaka grudkowego w III-IV stopniu zaawansowania wcześniej nieleczeni lub u których wystąpiła oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznova po chemioterapii oraz pacjenci chorzy na chłoniaka grudkowego, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące), a także
- dorośli pacjenci chorzy na chłoniaka niezłośliwego rozlanego z dużych komórek B.

Interwencja: rytuksymab w podaniu podskórnym (RTX s.c.) – leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera® s.c.

Lek podawany w dawce 1 400 mg, zgodnie z zalecanymi schematami dawkowania dla zarejestrowanych wskazań do stosowania, opisanymi w ChPL MabThera® w podaniu podskórnym.

W analizie założono, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji ze środków publicznych rytuksymabu s.c., lek ten będzie finansowany w ramach nowego programu lekowego „Rytuksymab s.c. w leczeniu chorych na chłoniaki niezłośliwe”.

Komparator: rytuksymab w podaniu dożylnym (RTX i.v.) - istniejąca praktyka. Jest to opcja terapeutyczna obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce (refundowana technologia opcjonalna), która najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez ocenianą technologię. Rytuksymab w podaniu dożylnym w leczeniu chłoniaków niezłośliwych jest obecnie w pełni finansowany ze środków publicznych przez płatnika publicznego (NFZ) w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków niezłośliwych”.

- Wyniki: konsekwencje zdrowotne
- koszty leczenia, w tym:
- koszt substancji czynnych,
 - koszt podania leków.

1.3. Problem zdrowotny

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego. Szczegółowe informacje odnośnie do kontekstu klinicznego oraz populacji przedstawiono w Analizie Klinicznej (AK) [13] i Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) [14], będących elementami raportu HTA dla produktu leczniczego MabThera®.

1.3.1. Definicja

Chłoniaki to grupa nowotworów wywodząca się z układu limfatycznego. W podstawowym podziale chłoniaków wyróżniamy dwie główne grupy: chłoniaki niehodgkinowskie (NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*) oraz chłoniaki hodgkinowskie (HL, *Hodgkin Lymphoma*). Chłoniaki nieziarnicze (niehodgkinowskie) klasyfikowane są jako nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych (według klasyfikacji ICD-10 kody C82-85). Charakteryzują się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Z powodu morfologicznej i funkcjonalnej heterogenności komórek limfoidalnych, a także ich obecności w wielu narządach, NHL są zróżnicowane pod względem histopatologicznym i klinicznym. [4]

Istnieje kilka podziałów nowotworów układu krwiotwórczego i limfoidalnego. Zgodnie z klasyfikacją chłoniaków opracowaną przez WHO w 2008 r. i zgodnie z Zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych z 2013 roku Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), w grupie tej możemy wyodrębnić nowotwory z dojrzałych komórek B (chłoniaki B-komórkowe; *mature B-cell neoplasms*), do których należy zarówno chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*), jak również chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). [4, 9]

Chłoniak grudkowy (FL) jest klasyfikowany według ICD-10 jako C82 – chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy) i jest jednym z częstszych podtypów chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu / indolentnych (INHL, *Indolent Non-Hodgkin Lymphoma*). Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B jest jedną z najbardziej heterogenicznych grup nowotworów pod względem klinicznym, morfologicznym i genetycznym. Znajduje to odzwierciedlenie w problemach z klasyfikowaniem tego

podtypu chłoniaka nieziarniczego. Chłoniaki nieziarnicze rozlane mają przyporządkowany kod ICD-10:C83, jest jednak możliwe, że pewna liczba chorych z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym z dużych komórek B jest klasyfikowana do kodu ICD-10:C85 – Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego. Zgodnie z klasyfikacją WHO z 2008 r., wyodrębnia się dwie główne odmiany chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (obte zawierają szereg podgrup morfologicznych, molekularnych, immunohistochemicznych i in.): chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony (DLBCL NOS – *diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*) oraz chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B, podtypy (*diffuse large B-cell lymphoma, subtypes*).

[8]

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania: C82, C83 i C85 [8]

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

1.3.2. Epidemiologia

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

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

1.4. Oceniana interwencja

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

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

Cecha	MabThera® (rytuksymab) s.c.
Nazwa produktu leczniczego	MabThera 1400 mg roztwór do wstrzykiwań podskórnych
Skład jakościowy i ilościowy	Każdy ml zawiera 120 mg rytuksymabu. Każda fiolka zawiera 1400 mg/11,7 ml rytuksymabu. Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesziny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań. Przejrzysty lub opalizujący, bezbarwny lub żółtawy płyn.
Wskazania do stosowania	Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych stosuje się u dorosłych w leczeniu chłoniaków niezłośliwych (NHL). Produkt MabThera jest wskazany: <ul style="list-style-type: none">• w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią;• w leczeniu podtrzymującym chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne;

Cecha	MabThera® (rytuksymab) s.c.
	<ul style="list-style-type: none"> w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.</p> <p>Przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).</p> <p>W przypadku chorych na chłoniaki nieziarnicze, którzy nie otrzymują produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana stała dawka produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych stosowana u pacjentów dorosłych wynosi 1400 mg niezależnie od powierzchni ciała pacjenta.</p> <p>Przed rozpoczęciem podawania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych wszyscy pacjenci muszą najpierw dożylnie otrzymać pełną dawkę produktu MabThera w postaci roztworu do wlewów dożylnych.</p> <p>Pacjenci, którzy nie mogli otrzymać jednej pełnej dawki produktu MabThera we wlewie dożylnym, przed zmianą postaci leku powinni w kolejnych cyklach leczenia otrzymywać produkt MabThera w postaci wlewu dożylnego aż do czasu podania pełnej dawki dożylniej.</p> <p>Zmiana postaci leku na podawaną podskórnie jest możliwa dopiero w drugim lub kolejnym cyklu leczenia.</p> <p>Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zalecanej pacjentowi postaci (dożylniej lub podskórnej).</p> <p>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie w formie iniekcji podskórnej.</p> <p>Nieziarnicze chłoniaki grudkowe</p> <p>Terapia skojarzona</p> <p>Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: w pierwszym cyklu produkt MabThera w postaci roztworu do wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, a następnie MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cykl przez nie więcej niż 8 kolejnych cykli.</p> <p>Produkt MabThera powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem chemioterapii, w stosownych przypadkach.</p> <p>Leczenie podtrzymujące</p> <ul style="list-style-type: none"> Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe <p>Zalecana dawka produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 1400 mg raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <ul style="list-style-type: none"> Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie <p>Zalecana dawka produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi: 1400 mg raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p>Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B</p> <p>Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka: w pierwszym cyklu produkt MabThera w postaci wlewu</p>

Cecha	MabThera® (rytuksymab) s.c.
	<p>dożylnego: 375 mg/m² powierzchni ciała, następnie produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg na cykl przez osiem kolejnych 8 cykli.</p> <p>Produkt MabThera jest podawany w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP.</p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B.</p> <p>Modyfikacje dawki podczas leczenia</p> <p>Nie zaleca się redukcji dawki produktu MabThera. W przypadku gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy stosować standardowe redukcje dawki dla chemioterapeutycznych produktów leczniczych.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Iniekcje podskórne:</p> <p>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany wyłącznie w iniekcji podskórnej w czasie około 5 minut. Igłę do iniekcji podskórnych należy umieścić na strzykawce bezpośrednio przed podaniem leku, co pozwoli zapobiec jej zatkaniu.</p> <p>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany podskórnym w brzuch. Nigdy nie należy podawać go w miejscach, w których występuje zaczerwienienie, tkliwość lub stwardnienie skóry oraz śródce, znamiona lub blizny.</p> <p>Brak danych dotyczących podawania zastrzyku w inne miejsca ciała, dlatego należy podawać je wyłącznie w brzuch.</p> <p>Podczas leczenia produktem MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych inne produkty lecznicze podawane podskórnym najlepiej podawać w różne miejsca. Jeśli podawanie iniekcji zostanie przerwane, można je wznowić w tym samym lub innym miejscu, w stosownych przypadkach.</p> <p>Podawanie wlewu dożylnego:</p> <p>Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania wlewu znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) MabThera 100 mg i 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do wlewu.</p>
Specjalne grupy pacjentów	<p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu MabThera u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku >65 lat).</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, hialuronidazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • Czynne, ciężkie zakażenia, • Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.
Właściwości farmakodynamiczne	<p style="text-align: center;">Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne kod ATC: L01XC02</p>
Mechanizm działania	<p>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnym substancji.</p> <p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przeźłobowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B.</p> <p>Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie</p>

Cecha	MabThera® (rytuksymab) s.c.
	<p>podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchnią. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration Limited
Data wydania i numer pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (UE) zgodnie z ChPL	Tekst ChPL MabThera® został częściowo zmieniony – dodanie ChPL dla rytuksymabu – MabThera® 1400 mg w podaniu podskórnym (dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej) w dniu 21 III 2014 roku. Numer pozwolenia: EU/1/98/057/003
Dostępność i stan finansowania w Polsce	Obecnie produkt MabThera® w podaniu podskórnym nie jest refundowany w Polsce ze środków publicznych.

1.5. Sposób finansowania ocenianej interwencji i proponowany RSS

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

Tabela 3. Program lekowy „Rytuksymab s.c. w leczeniu chorych na chłoniaki niezłaniarncze” (ICD 10: C.82, C.83) – proponowany zakres nowego programu lekowego

Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
„Rytuksymab s.c. w leczeniu chorych na chłoniaki niezłaniarncze” (ICD 10: C.82, C.83)		
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) potwierdzony histologicznie chłoniak grudkowy w III lub IV stopniu (wg klasyfikacji Ann Arbor) zaawansowania – w skojarzeniu z chemioterapią lub</p> <p>2) leczenie podtrzymujące chorych na chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące lub</p> <p>3) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B;</p> <p>4) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>5) stan sprawności według WHO 0-</p>	<p>1.1 U chorych na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w pierwszym cyklu w postaci wlewu dożylnego w dawce 375 mg/m² pow. ciała, a następnie w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cykli podawanej w skojarzeniu z chemioterapią do 8 podań.</p> <p>1.2 U chorych na chłoniaki grudkowe wcześniej nieleczonych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące wynosi 1400 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych</p>	<p>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</p> <p>1. Badania przed włączeniem leczenia</p> <p>1) Badania dodatkowe niezbędne do ustalenia rozpoznania histopatologicznego podtypu chłoniaka, w tym badania immunohistochemiczne oraz stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Ann Arbor;</p> <p>2) Badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku</p>

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

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

Tabela 4. Cena leku oraz proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego MabThera® s.c.

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

1.6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej

Rytuksymab s.c. nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. [11]

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

Na podstawie wyników odnalezionych analiz kosztów oraz zużycia zasobów (rozdział 5.2) ocenia się, iż podanie rytuksymabu w postaci podskórnej wiąże się ze znacznymi udogodnieniami dla pacjentów, jak również dla personelu medycznego. Zastąpienie terapii rytuksymabem w podaniu dożylnym przez rytuksymab w podaniu podskórnym prowadzi do uzyskania znacznych oszczędności materialnych i czasowych w jednostkach opieki zdrowotnej oraz aptekach szpitalnych, co powinno wpłynąć na

poprawę organizacji pracy oraz polepszenie ogólnej opieki nad pacjentem. Pacjenci mogą uniknąć hospitalizacji na oddziałach onkologicznych i otrzymywać terapię w innym trybie tj. w ramach opieki ambulatoryjnej. Skrócenie czasu terapii powinno wpłynąć na wzrost efektywności/wydajności świadczeniodawców (wzrost liczby udzielanych świadczeń/leczonych pacjentów w określonym czasie), co może wpłynąć na zmniejszenie kolejek. Podanie leku w postaci podskórnej przyczynia się również do zmniejszenia kosztów niewymiernych, które trudno zmierzyć i wycenić.

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

1.7. Uzasadnienie dowodzące niezachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy

Zgodnie z art. 13 ust. 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) [19], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach analizy klinicznej, zgodnie z podejściem akceptowanym przez EMA (dokument CPMP/EWP/482/99 *Points to consider on switching between superiority and non-inferiority*), zinterpretowano wyniki randomizowanego badania SABRINA zgodnie z hipotezą wyższości (*superiority*), wykazując istotną statystycznie wyższość RTX s.c. nad RTX i.v. w odniesieniu do wyników C_{trough} (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu SABRINA) (MD=56,00 [35,99; 76,61]) oraz AUC (MD=1 150,00 [743,34; 1 556,66]) [13]. Można zatem przyjąć, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzące wyższości rytuksymabu s.c. nad rytuksymabem i.v., dlatego nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy i w ramach analizy ekonomicznej nie jest konieczne przedstawienie oszacowań, o których mowa w §5. ust. 6 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

1.8. Sposób finansowania technologii opcjonalnej

Refundowana technologia opcjonalna - rytuksymab i.v., w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych finansowany jest ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych” (03.0000.312.02) [11] w następujących wskazaniach i schematach dawkowania:

- u świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego raz w tygodniu, przez 4 tygodnie;
- u świadczeniobiorców chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat;
- u świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni - 8 podań;
- u świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu ze schematem CHOP co 21 dni - 8 podań.

W tabeli poniżej (Tabela 5) przedstawiono szczegółowe kryteria kwalifikacji i wyłączenia pacjentów oraz schemat dawkowania leku w programie lekowym „Leczenie chłoniaków złośliwych” wraz z warunkami realizacji świadczeń. W Tabeli 6 i Tabeli 7 przedstawiono natomiast obecne warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających rytuksymab.

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

„Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)” oraz Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rituximabum) (kod EAN: 5909990418824) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)”, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)” we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii. [16]

Tabela 5. Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83)

Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
„Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83)		
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, a w przypadku zastosowania monoterapii - oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznova po chemioterapii lub</p> <p>2) potwierdzony histologicznie chłoniak niezziarniczy rozlany z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka;</p> <p>3) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>4) stan ogólny według WHO 0-2;</p> <p>5) wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wiercowa (jeżeli występują);</p> <p>6) dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze (jeżeli występuje).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <p>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na rytuksymab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mleka;</p> <p>2) toksyczność według WHO >3;</p> <p>3) stan sprawności wg WHO 3-4;</p> <p>4) brak skuteczności leku po 2 cyklach stosowania;</p> <p>5) progresja lub nawrót choroby w okresie 6 miesięcy przy leczeniu rytuksymabem;</p> <p>6) niewydolność serca w IV klasie</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.</p> <p>1.2 U świadczeniobiorców chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.</p> <p>1.3 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni - 8 podań.</p> <p>1.4 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka niezziarniczego rozlanego z dużych komórek B, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu ze schematem CHOP co 21 dni - 8 podań.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) dehydrogenaza mleczanowa w surowicy;</p> <p>3) gammaglutamylotranspeptydaza (GGTP);</p> <p>4) fosfataza zasadowa [AP];</p> <p>5) transaminazy (AST, ALT);</p> <p>6) stężenie bilirubiny całkowitej;</p> <p>7) poziom kwasu moczowego;</p> <p>8) stężenie kreatyniny;</p> <p>9) stężenie wapnia w surowicy;</p> <p>10) stężenie fosforu w surowicy;</p> <p>11) proteinogram;</p> <p>12) pobranie węgla chłonnego bądź wycinka zmienionej tkanki metodą biopsji chirurgicznej;</p> <p>13) badanie histologiczne wycinka;</p> <p>14) badanie na obecność antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka;</p> <p>15) radiografia klatki piersiowej;</p> <p>16) RTG przewodu pokarmowego (w przypadku objawów klinicznych);</p> <p>17) tomografia komputerowa głowy;</p> <p>18) tomografia komputerowa klatki piersiowej i szyi;</p> <p>19) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy;</p> <p>20) MR (diagnostyka zmian w kanale kręgowym, głowie i tkankach miękkich);</p> <p>21) USG w diagnostyce ewentualnych zmian jamy brzusznej, tkanek miękkich, tarczycy, jąder i serca;</p> <p>22) endosonografia (EUS) w diagnostyce chłoniaków żołądka.</p> <p>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) poziom kreatyniny;</p> <p>3) poziom kwasu moczowego;</p> <p>4) poziom aktywności aminotransferaz;</p> <p>5) fosfataza alkaliczna;</p> <p>6) bilirubina;</p> <p>7) EKG (jedynie u chorych z chłoniakiem rozlanym).</p> <p>Badanie przeprowadzane po 3 lub 4 cyklu leczenia oraz po 8 cyklach (odpowiednio do ilości cykli w zastosowanym schemacie leczenia):</p>

Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
według NYHA; 7) czynne ciężkie zakażenie; 8) ciąża.		1) TK lub rezonans magnetyczny zmiany mierzalnej; 2) EKG.

Tabela 6. Warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających ryksuksymb [11]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialny kodowi EAN	Termin ważności w czasie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Opiszenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biory
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego												
Ritalinabum	MabliThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do iniekcji, 100 mg	2 flak. a 10 ml	5909990418817	2012-07-01	2 lata	3035,0, litiumnabum	2445,01	2567,26	2567,26	B.33.1 Leczenie teumatoidalnego zapalenia stawów i idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu „agresywnym”]; B.12.1 Leczenie dnoznaków „zediwnych”]	bezpłatnie	0
		1 flak. a 50 ml	5909990418824				6112,52	6418,15	6418,15			
C. Leki stosowane w ramach chemoterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeciwwskazań oraz we wskazanym określonym stężeniu												
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialny kodowi EAN	Termin ważności w czasie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Opiszenie załącznika zawierającego zakres refundacji (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biory
Ritalinabum	MabliThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do iniekcji, 100 mg	2 flak. a 10 ml	5909990418817	2012-07-01	2 lata	3035,0, litiumnabum	2445,01	2567,26	2567,26	C.51. (Tabela 7)	bezpłatnie	0
		1 flak. a 50 ml	5909990418824				6112,52	6418,15	6418,15			

Tabela 7. Rozpoznanie według ICD-10, w których rytuksymeb jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.51 do Obwieszczenia MZ) [11]

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

1.9. Zestawienie wskazań zarejestrowanych oraz refundowanych

W tabeli poniżej zestawiono wskazania do stosowania dla rytuksymabu s.c. oraz rytuksymabu i.v., zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego MabThera s.c. oraz MabThera i.v., a także zakres wskazań objętych finansowaniem ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych” dla rytuksymabu i.v. i zakres wskazań, które miałyby zostać objęte finansowaniem ze środków publicznych w Polsce w ramach proponowanego programu lekowego „Rytuksymab s.c. w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze” dla rytuksymabu s.c.

Tabela 8. Zestawienie wskazań zarejestrowanych oraz refundowanych dla RTX s.c. oraz RTX i.v. (ChPL, obecnie proponowany program lekowy oraz Rekomendacja Prezesa AOTM nr 107/2014)

Chemia nieleczniczy	Rylosynab i.v. (MabThera i.v.)		Rylosynab s.c. (MabThera s.c.)			
	Wskazania rejestracji ChPL	Program lekowy „Leczenie chłoniaka złośliwego” oraz Rekomendacja Prezesa AOTM nr 107/2014	Wskazania rejestracji ChPL	Proponowany program lekowy „Rylosynab s.c. w leczeniu chorych na chłoniaka niezaradcze”		
Chłoniak niezaradczy grudkowy (FL, follicular lymphoma) (ICD-10 C82)	<p>4.1. ChPL - w następnym etapie w leczeniu chorych na niezaradcze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej remisji po chemioterapii -</p> <p>4.2. ChPL - zalecana dawka w tym wskazaniu - 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji do żyły jeden raz w tygodniu przez 4 tygodnie</p>	<p>1.1. U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rylosynab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.</p> <p>Kryteria kwalifikacji - w przypadku zastosowania monoterapii - oporność na chemioterapię lub drugi etap lub kolejne wskazania po chemioterapii.</p>	<p>4.1. ChPL - w leczeniu podtrzymującym chorych na niezaradcze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne - choroby na niezaradcze chłoniaki grudkowe</p> <p>4.2. ChPL - zalecana dawka w tym wskazaniu - 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące (proporcjonalnie leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres 2 lat</p>	<p>1.3. U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rylosynab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni - 8 poddań.</p>	<p>4.1. ChPL - w leczeniu podtrzymującym chorych na niezaradcze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne</p> <p>4.1. ChPL - u chorych na niezaradcze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi: 3400 mg raz na 3 miesiące (proporcjonalnie leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres 2 lat</p>	<p>1.3. U chorych na chłoniaka grudkowego w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 3400 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie dwa dni dwóch lat.</p>
	<p>4.1. ChPL - w leczeniu wczesniej niedecydujących chorych na niezaradcze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią</p> <p>4.2. ChPL - zalecana dawka granulatu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wczesniej niedecydujących chorych na niezaradcze chłoniaki grudkowe lub u chorych na niezaradcze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 tygodnie raz 8</p>	<p>1.3. U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rylosynab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni - 8 poddań.</p>	<p>4.1. ChPL - w leczeniu wczesniej niedecydujących chorych na niezaradcze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania z chemioterapią</p> <p>4.2. ChPL - zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wczesniej niedecydujących chorych na niezaradcze chłoniaki grudkowe lub u chorych na niezaradcze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: w pierwszym cyklu produkt MabThera w postaci roztworu do wlewu dożylnych w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, a następnie MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cyklu przez nie więcej niż 8 kolejnych cykli</p>	<p>1.3. U chorych na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rylosynab podawany jest w pierwszym cyklu w postaci wlewu dożylnego w dawce 375 mg/m² pow. ciała, a następnie w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cyklu podawanej w skojarzeniu z chemioterapią do 8 poddań.</p>		

Chłoniak niezłazniczy	Rylokymab (v. MabThera (v.))		Rylokymab s.c. (MabThera s.c.)	
	Wskazania rejestrowane, CHPL	Program lekowy „leczenie chłoniaków złośliwych” oraz Rekomendacja Prezesa AOTM nr 107/2014	Wskazania rejestrowane, CHPL	Propozowany program lekowy „Rylokymab s.c. w leczeniu chłoniaka na chłoniaka niezłazniczego”
Chłoniak niezłazniczy rodzany z dużych komórek B [DLBCL Diffuse Large B-Cell (lymphoma) [ICD-10 C83]	<p>4.1. CHPL - w leczeniu podwyższającym chorzych niezłaznicze chłoniaki grudekowe wczesniej nieleczonej, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne</p> <p>4.2. CHPL - zalecana dawka w tym wskazaniu: 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od polania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres 2 lat</p>	<p>U świadczonych chorzych na niezłaznicze chłoniaki grudekowe, wczesniej nieleczonej u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rylokymabem, wynosi 375 mg/m² pow. ciała raz na 2 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p>Rekomendacja nr 107/2014 Prezesa AOTM z dnia 22 kwietnia 2014 r. – rekomendacja porównywalna [16] – (abytowa, if Programu Lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych” zostanie rozszerzony o to wskazanie do stosowania dla rylokymabu (z. wskazanie to zostanie objęte refundacją ze środków publicznych) w 2014 roku</p>	<p>4.1. CHPL - w leczeniu podwyższającym chorzych na niezłaznicze chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne</p> <p>4.2. CHPL – u wczesniej nieleczonych chorzych na niezłaznicze chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne</p> <p>4.1. CHPL - w leczeniu podwyższającym chorzych na niezłaznicze chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres 2 lat</p>	<p>1.2 U chorych na chłoniaki grudekowe wczesniej nieleczonej, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 1400 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych raz na 2 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.</p>
Chłoniak niezłazniczy rodzany z dużych komórek B [DLBCL Diffuse Large B-Cell (lymphoma) [ICD-10 C83]	<p>4.1. CHPL - w leczeniu chorzych na chłoniaki niezłaznicze rodane z dużych komórek B, z dodatnim antygennem CD20, w skrajnym z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doxorubicyna, winkrystyna, prednizolon)</p> <p>4.2. CHPL - w pierwszym cyklu produktu MabThera w postaci wlewu dożylnego: 375 mg/m² powierzchni ciała (większym dawką bazylago cyklu chemioterapii, przez 8 cykli</p>	<p>1.4 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka niezłazniczego rodanego z dużych komórek B, rylokymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skrajnym z schematem CHOP co 21 dni - 8 podań.</p>	<p>4.1. CHPL - w leczeniu chorzych na chłoniaki niezłaznicze rodane z dużych komórek B, z dodatnim antygennem CD20, w skrajnym z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doxorubicyna, winkrystyna, prednizolon)</p> <p>4.2. CHPL - w pierwszym cyklu produktu MabThera w postaci wlewu dożylnego: 375 mg/m² powierzchni ciała (większym dawką bazylago cyklu chemioterapii, przez 8 cykli</p>	<p>1.4 U chorych na chłoniaka rodanego z dużych komórek B, rylokymab podawany jest w pierwszym cyklu w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg na cykl skrajnemu z chemioterapią do 8 podań.</p>

2. Metodyka analizy ekonomicznej

2.1. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna została wykonana *de novo*. Po określeniu, w drodze przeglądu systematycznego, efektywności klinicznej rytuksymabu s.c. względem rytuksymabu i.v. [13], uzyskane dane wykorzystano w niniejszej analizie ekonomicznej.

Model ekonomiczny został opracowany z uwzględnieniem polskiej praktyki klinicznej oraz warunków refundacji produktów leczniczych (w tym założeń programu lekowego dla rytuksymabu i.v. - „Leczenie chłoniaków złośliwych”). Uwzględniono polskie dane dotyczące: zużycia zasobów opieki zdrowotnej przypadających na przeciętnego pacjenta, wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej (kalkulacji kosztów jednostkowych) oraz polskie dane epidemiologiczne.

W obliczeniach przeprowadzonych w analizie uwzględniono zasady refundacji leków zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 112 poz. 696 z późn. zm.). [19]

2.2. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [17] oraz Wytocznymi AOTM [1] analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

Leczenie chłoniaków złośliwych w Polsce finansowane jest ze środków publicznych przez płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). W związku z tym, iż w analizie uwzględniono jedynie koszty różniące obie porównywane interwencje (koszt rytuksymabu s.c. oraz rytuksymabu i.v., a także koszt podania obu leków – bezpośrednie koszty medyczne), które są ponoszone w pełni przez płatnika publicznego, wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy są równe (świadczeniobiorca nie ponosi żadnych kosztów związanych z leczeniem chłoniaka nieziarniczego w zakresie kategorii kosztowych uwzględnionych w niniejszej analizie).

2.3. Horyzont czasowy

Zgodnie z Wytycznymi AOTM horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Dla technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest szczególnie zasadne, jeżeli porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność.

Ponieważ porównywane opcje terapeutyczne nie różnią się pod względem skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, ich wpływ na losy pacjenta jest taki sam. Zgodnie z przyjętą techniką analityczną nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym. W ramach analizy ustalono przeciętny czas trwania leczenia rytuksymabem dla poszczególnych subpopulacji pacjentów.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym równym długości stosowania poszczególnych rodzajów terapii:

- terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią – maksymalnie 8 cykli 21-dniowych (do 168 dni),
- terapia podtrzymująca (I linia) – do 2 lat,
- terapia podtrzymująca (kolejne linie) – do 2 lat.

2.4. Technika analityczna

Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy Klinicznej wykazano, iż rytuksymab s.c. jest nie mniej skuteczny od rytuksymabu i.v. (*non-inferiority*) w leczeniu pacjentów z niezłośliwym chłoniakiem grudkowym oraz chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, a profil bezpieczeństwa obu interwencji jest zbliżony (rozdział 6.1). Dodatkowo, zgodnie z podejściem akceptowanym przez EMA, zinterpretowano wyniki badania SABRINA zgodnie z hipotezą wyższości (*superiority*), wykazując istotną statystycznie wyższość RTX s.c. nad RTX i.v. w odniesieniu do wyników C_{rough} oraz AUC (punkt końcowy C_{rough} był pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu SABRINA). Przyjmując podejście konserwatywne, w analizie ekonomicznej przyjęto założenie o klinicznej równoważności rytuksymabu s.c. oraz rytuksymabu i.v. (należy zaznaczyć, iż stosowanie wnioskowanego leku nie wiąże się z żadnymi dodatkowymi kosztami ani dla płatnika publicznego ani dla pacjenta), dlatego analiza ekonomiczna składa się z:

- zestawienia kosztów i konsekwencji,
- analizy minimalizacji kosztów.

Analiza minimalizacji kosztów polega tylko na porównaniu kosztów. Wyniki analizy przedstawiono w postaci inkrementalnej różnicy kosztów generowanych przez analizowane strategie terapeutyczne (zestawienie kosztów różniących dla obu interwencji).

2.5. Dyskontowanie

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [17] oraz wymogami Wytycznych AOTM [1] w analizie podstawowej przyjęto wysokość stopy dyskontowej dla kosztów na poziomie 5%, natomiast w analizie wrażliwości na poziomie 0%. Dyskontowanie kosztów uwzględniono w przypadku analizy kosztów leczenia dla wskazań do stosowania, w przypadku których terapia rytuksymabem trwa dłużej niż 1 rok (leczenie podtrzymujące, zarówno u chorych wcześniej nieleczonych, jak również u pacjentów w fazie nawrotu lub oporności na leczenie).

2.6. Analiza wrażliwości

Wartości parametrów uwzględnione w analizie mogą zmieniać się w zależności od różnych czynników i okoliczności, których na obecnym etapie nie sposób przewidzieć. W związku z tym w ramach niniejszej analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (JAW) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które obarczone są niepewnością oszacowania i mają wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ przyjęcia przez parametry wartości ekstremalnych, a więc maksymalne oraz minimalne scenariusze.

Do określenia zakresu zmienności wartości parametrów przedstawionych w analizie wrażliwości wyznaczono wartości skrajne - minimalne i maksymalne (najszerzy poziom zmienności). Przyjęto tak szerokie zakresy zmienności ocenianych parametrów, by móc ocenić potencjalny wpływ niepewności ich oszacowania na uzyskiwane w analizie wyniki. Szczegółowe uzasadnienie przyjętych zakresów zmienności dla parametrów opisano w poszczególnych rozdziałach, które zostały wskazane poniżej.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- wielkość powierzchni ciała pacjentów (rozdział 6.2),
- odsetek pacjentów otrzymujących terapię rytuksymabem s.c. w trybie ambulatoryjnym (rozdział 7.3.2),
- długość terapii rytuksymabem - liczba podań leku (rozdział 6.4),
- roczna stopa dyskontowa dla kosztów równa 0%,

- zużycie leków według opakowań.

Niezależnie od jednokierunkowej analizy wrażliwości w analizie przedstawiono wyniki modelu w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza ta polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich dla nich rozkładów (dla parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie przyjęto rozkład trójkątny niesymetryczny), a następnie wielokrotne powtarzanie symulacji dla zestawów parametrów zgodnie z nimi wylosowanych. W probabilistycznej analizie wrażliwości wykorzystano program Excel 2010 z wykorzystaniem makr w celu przetestowania niepewności wyników w modelu ekonomicznym.

W PSA uwzględniono wpływ zmiany wartości tych samych parametrów obarczonych niepewnością oszacowania, które uwzględniono w jednokierunkowej analizie wrażliwości, tj.:

- wielkość powierzchni ciała pacjentów,
- odsetek pacjentów otrzymujących terapię rytuksymabem s.c. w trybie ambulatoryjnym,
- długość terapii rytuksymabem - liczba podań leku.

Rozkłady, za pomocą których modelowano poszczególne zmienne wykorzystane w wielokierunkowej analizie wrażliwości oraz parametry tych rozkładów, przedstawiono w tabeli poniżej. Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo.

Tabela 9. Parametry użyte w analizie wrażliwości

Parametr	Zmienność parametru	Źródło
Powierzchnia ciała (BSA)	MIN	rozdział 6.2
	MAX	
Długość terapii rytuksymabem - liczba podań leku	MIN	rozdział 6.4
	MAX	
% pacjentów otrzymujących terapię RTX s.c. w trybie ambulatoryjnym	MIN	rozdział 7.3.2
	MAX	
Roczna stopa dyskontowa	0% dla kosztów	Wytyczne AOTM; Rozp. MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. [1, 17]
Zużycie leków po opakowaniach	pełne opakowanie	x

Tabela 10. Zakresy zmienności parametrów oraz rozkład dla zmiennych użytych w analizie wrażliwości

Parametr			Zakres zmienności (JAW) / Parametry rozkładu (PSA)	Rozkład (PSA)
Powierzchni ciała pacjentów			Średnia = 1,819 MIN = 1,740 MAX = 1,836	Trójkątny
% pacjentów, u których podanie RTX s.c. realizowane jest w trybie ambulatoryjnym	Terapia skojarzona		Średnia = 50% MIN = 0% MAX = 100%	Trójkątny
	Terapia podtrzymująca		Średnia = 90% MIN = 0% MAX = 100%	Trójkątny
Długość terapii - liczba podań leku	Terapia skojarzona		Średnia = 7,709 MIN = 2 MAX = 8	Trójkątny
	Terapia podtrzymująca - I linia	1 rok	Średnia = 5,728 MIN = 1 MAX = 6	Trójkątny
		2 rok	Średnia = 5,199 MIN = 0 MAX = 6	Trójkątny
	Terapia podtrzymująca - kolejne linie	1 rok	Średnia = 3,641 MIN = 1 MAX = 4	Trójkątny
		2 rok	Średnia = 2,937 MIN = 0 MAX = 4	Trójkątny
	Stopa dyskontowa			5% 0%
Zużycie leków po opakowaniach			po mg po opakowaniach	x

3. Model ekonomiczny

3.1. Założenia modelu oraz dane wejściowe

Model analizy ekonomicznej został przygotowany w arkuszu programu MS Excel 2010. Obejmuje on analizę kosztów dotyczących jednego cyklu terapii (niezależnie od wskazania do stosowania) oraz analizę kosztów leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B oraz chłoniaka grudekowego w poszczególnych liniach terapii (terapia indukcyjna bądź leczenie podtrzymujące u wcześniej nieleczonych lub u chorych w fazie nawrotu lub oporności na leczenie), przy zastosowaniu rozważanych opcji terapeutycznych.

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w analizie założenia modelu ekonomicznego oraz dane wejściowe dla wariantu podstawowego (bazowego). (Tabela 11)

Tabela 11. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w wariantcie podstawowym analizy

Parametr		Wartość	Źródło
Stopa dyskontowa dla kosztów		5%	Wytyczne AOTM [1]; Rozporządzenie MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. [17]
Średnia powierzchnia ciała pacjenta		1,819 m ²	Badanie SABRINA (rozdział 6.2)
Dawka leku / podanie	RTX i.v.	375 mg / m ²	ChPL MabThera i.v.
	RTX s.c.	1 400,00 mg	ChPL MabThera s.c.
Cena hurtowa brutto / mg	RTX i.v.	12,8363 zł	Obwieszczenie MZ [11]
	RTX s.c.	████████ zł (bez RSS) ████████ zł (z RSS)	Dane dostarczone przez Zamawiającego
% podań RTX s.c. w trybie ambulatoryjnym	Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią	50%	IOOM [10], GUS, NFZ (rozdział 7.3.2)
	Terapia podtrzymująca – 1 linia	90%	Badanie PrefHer (rozdział 6.3.2) [12]
	Terapia podtrzymująca – kolejne linie	90%	
Długość terapii - liczba podań leku	Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią	7,709	SABRINA [3]
	Terapia podtrzymująca – 1 linia	10,927	PRIMA [18]
	Terapia podtrzymująca – kolejne linie	6,577	EORTC 20981 [20]

3.2. Porównywane strategie terapeutyczne

Czynnikami różnicującymi analizowane scenariusze jest podanie terapii z zastosowaniem rytuksymabu w formie podskórnej lub formie dożyłnej. W ramach analizy porównano dwie strategie terapeutyczne:

Strategia Rytuksymab i.v. – pacjenci rozpoczynają:

- terapię RTX w skojarzeniu z chemioterapią, lub
- terapię podtrzymującą – 1 linia, lub
- terapię podtrzymującą – kolejne linie.

Strategia Rytuksymab s.c. – pacjenci rozpoczynają:

- terapię RTX w skojarzeniu z chemioterapią, lub
- terapię podtrzymującą – 1 linia, lub
- terapię podtrzymującą – kolejne linie.

Rytuksymab s.c. podaje się, niezależnie od wskazania do stosowania, w dawce 1 400 mg (dawka niezależna od wielkości powierzchni ciała pacjenta) (zgodnie z ChPL przed rozpoczęciem podawania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych wszyscy pacjenci muszą najpierw dożylnie otrzymać pełną dawkę produktu MabThera w postaci roztworu do wlewów dożylnych), natomiast rytuksymab i.v. podaje się w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała (również niezależnie od wskazania do stosowania). Schemat podania obu leków różni się w zależności od wskazania, dlatego w niniejszej analizie obliczono koszty inkrementalne w poszczególnych subpopulacjach. Wyodrębniono 3 subpopulacje pacjentów różniące się schematem leczenia z zastosowaniem rytuksymabu:

- terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią – do tej subpopulacji zaliczono zarówno pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL) nieleczonych wcześniej, jak również chorych z FL w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, a także chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B – u tych pacjentów stosuje się leczenie rytuksymabem w schemacie co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią (do 8 cykli leczenia);
- I linia terapii podtrzymującej – pacjenci, u których rytuksymab podawany jest w schemacie co 2 miesiące;
- kolejne linie terapii podtrzymującej – pacjenci, u których rytuksymab podawany jest w schemacie co 3 miesiące.

4. Walidacja

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych oraz analizy kodu programu. Nie wykryto błędów podczas walidacji wewnętrznej.

W ramach analizy przeprowadzono również walidację konwergencji i oceniono zgodność uzyskanych wyników z wynikami innych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego oraz interwencji. Przeprowadzono przegląd systematyczny wybranych baz informacji medycznej (w tym Medline, Embase, The Cochrane Library, CRD, CEA Registry oraz inne źródła informacji), odnajdując jedną pierwotną analizę ekonomiczną dotyczącą oceny rytuksymabu s.c. względem rytuksymabu i.v. u pacjentów z nowotworami hematologicznymi przeprowadzoną dla warunków holenderskich (rozdział 5.1). W odnalezionej pracy, tak jak w niniejszej analizie, wykazano, iż terapia rytuksymabem s.c. w porównaniu do terapii rytuksymabem i.v. jest opłacalna kosztowo. Wyniki odnalezionej pracy wskazują, że jednorazowy koszt podania RTX s.c. jest średnio o 175 Euro niższy niż koszt podania RTX i.v. Oszacowano, iż zastąpienie RTX w podaniu dożylnym RTX w podaniu podskórnym pozwoliłoby wygenerować oszczędności w holenderskim systemie, które przekroczyłyby 1 000 Euro na pacjenta/rok, przy założeniu odbycia pełnych 8 cykli terapeutycznych rytuksymabem.

5. Odnalezione analizy ekonomiczne i kosztowe

Proces selekcji doniesień naukowych i strategii wyszukiwania dla analiz ekonomicznych oraz kosztowych (kwerendy przeprowadzone w poszczególnych bazach bibliograficznych) przedstawiono w rozdziale 15.1.

5.1. Analizy ekonomiczne

Do analizy włączono 1 doniesienie naukowe (opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego), odnalezione w wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej, dotyczące pierwotnej analizy ekonomicznej typu minimalizacji kosztów (Bax 2013 [23]). W pracy porównano koszty RTX s.c. względem kosztów RTX i.v. u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. W tabeli poniżej zestawiono m.in. wyniki oraz wnioski analizy Bax 2013 dotyczące efektywności kosztowej rytuksymabu w podaniu podskórnym względem rytuksymabu w podaniu dożylnym.

W odnalezionej analizie ekonomicznej dane kosztowe były zbierane w ramach prospektywnego badania obserwacyjnego. Zbierano dane pierwotne (*bottom-up*) w oparciu o zasadę mikrokosztów (*micro-costing*), określając każdy element zużytych zasobów. Wyniki odnalezionej pracy wskazują, że jednorazowy koszt podania RTX s.c. jest średnio o 175 Euro niższy niż koszt podania RTX i.v. Oszacowano, iż zastąpienie RTX w podaniu dożylnym RTX w podaniu podskórnym pozwoliłoby wygenerować oszczędności w holenderskim systemie, które przekroczyłyby 1000 Euro na pacjenta/rok, przy założeniu odbycia pełnych 8 cykli terapeutycznych rytuksymabem. (Tabela 12)

Tabela 12. Charakterystyka analizy ekonomicznej Bax 2013

Analiza / Kraj	Populacja	Oceniane interwencje	Typ analizy / perspektywa	Horyzont czasowy / dyskontowanie	Kategorie kosztowe	Wyniki analizy / wnioski autorów
Bax 2013 [23] / Holandia	Pacjenci z nowotworami hematologicznymi	RTX s.c. vs RTX i.v.	Analiza minimalizacji kosztów / płatnik za świadczenia zdrowotne	8 cykli terapii / nie dotyczy	Koszty bezpośrednie związane z przygotowaniem oraz podaniem leków: koszt pracy pielęgniarek, farmaceutów / techników farmacji, koszt materiałów / sprzętu, godzinne koszty opieki dziennej, koszty leku i jego przygotowania.	Koszt podania jednorazowo RTX s.c. w porównaniu do RTX i.v. jest niższy średnio o 175 Euro. Główny wpływ na obniżenie kosztów ma skrócenie czasu opieki nad pacjentem, poprzez skrócony czas jego pobytu na fotelu do infuzji (koszt 100 Euro). Wstępne wyniki analizy (24 pacjentów) wskazują, że terapia RTX s.c. wiąże się z niższymi kosztami podania leku w porównaniu do RTX i.v. Zakładając podobną skuteczność obu form podania RTX, uwzględnienie RTX s.c. jako terapii refundowanej pozwoli na wygenerowanie oszczędności w systemie ochrony zdrowia bez konieczności poniesienia dodatkowych wydatków. Oszczędności wygenerowane przy 8 cyklach terapeutycznych przekroczą 1 000 Euro na pacjenta/rok.

5.2. Analizy kosztowe

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury odnaleziono badania De Cock 2013 [24, 25, 26] oraz Pereira 2013 [27], które dotyczyły oceny kosztów oraz zużycia zasobów przy zastosowaniu rytuksymabu w postaci podskórnej względem rytuksymabu w postaci dożylniej. Obie odnalezione prace opublikowano do tej pory tylko w formie abstraktów konferencyjnych.

Celem pracy De Cock 2013 było:

- oszacowanie wykorzystania zasobów dla każdego sposobu podania RTX przez służby medyczne (tj. czas aktywnie poświęcony pacjentowi),
- oszacowanie czasu wymaganego od pacjenta w związku z każdym sposobem podania RTX,
- oszacowanie potencjalnych oszczędności czasu związanych z zamianą formy podania RTX.

Dane dotyczące zużycia zasobów i czasu związane z podaniem podskórnym rytuksymabu były zbierane w trakcie badania MABCUTE, a dotyczące podania dożylnego rytuksymabu pochodziły

z praktyki klinicznej i zbierane były w tym samym czasie. W pracy uczestniczyły 23 ośrodki badawcze zlokalizowane w 8 krajach.

W pracy De Cock 2013 wykazano, że podanie rytuksymabu s.c. w porównaniu z rytuksymabem i.v. wiąże się ze skróceniem czasu aktywnie poświęconego pacjentowi przez personel medyczny w pokoju zabiegowym we wszystkich analizowanych krajach. (Tabela 13)

Tabela 13. Czas wymagany od personelu medycznego związany z podaniem RTX na podstawie badania De Cock 2013 [26]

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

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

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

Średni czas wymagany od pacjenta w związku z podaniem rytuksymabu s.c. był także krótszy niż w przypadku zastosowania rytuksymabu i.v. (Tabela 14)

Tabela 14. Czas wymagany od pacjenta związany z podaniem RTX (czas przebywania na krześle do infuzji) na podstawie badania De Cock 2013 [26]

Czas związany z podaniem leku	Włochy*	Rosja	Słowenia	Wielka Brytania
RTX s.c.	114 min.	15 min.	70 min.	19 min.
RTX i.v.	339 min.	278 min.	201 min.	195 min.
Różnica	225 min. (-66%)	262 min. (-94%)	131 min. (-65%)	176 min. (-90%)

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

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

Podobne wyniki uzyskano w badaniu Pereira 2013 [27], które przeprowadzono w Portugalii, bazując na wynikach uzyskanych z badania klinicznego SABRINA. Średni całkowity czas poświęcony aktywnie przez personel medyczny na przygotowanie i administrację rytuksymabu i.v. w przeliczeniu na cykl leczenia wynosił około 89 minut, natomiast w przypadku zastosowania rytuksymabu s.c. - 16 minut. Oszacowano, że zastosowanie formy podskórnej zamiast dożylniej rytuksymabu pozwoli na redukcję kosztów całkowitych o 93% (3 € vs 45 € odpowiednio). Skrócenie czasu terapii przy zastosowaniu rytuksymabu s.c. pozwala na 3-krotny wzrost liczby pacjentów, którzy mogą być leczeni w określonym czasie w przypadku terapii skojarzonej (terapia indukcyjna) oraz nawet 7-krotny wzrost liczby pacjentów, którzy mogą być leczeni w określonym czasie w przypadku terapii podtrzymującej. Zastosowanie rytuksymabu s.c. skraca całkowity czas pobytu pacjenta na fotelu do infuzji o 95% (7 minut dla RTX s.c. vs 143 minuty dla RTX i.v.).

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

6. Dane uwzględnione w analizie

6.1. Ocena wyników zdrowotnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne (SparkThera, SABRINA i MABCUTE), spełniające kryteria włączenia do analizy.

W pracy SABRINA oceniano parametry farmakokinetyczne, skuteczność oraz bezpieczeństwo rytuksymabu w podaniu podskórnym względem rytuksymabu w podaniu dożylnym stosowanych w ramach terapii indukcyjnej i 2-letniej terapii podtrzymującej u pacjentów wcześniej nieleczonych z niezłazniczym chłoniakiem grudkowym (badanie w toku; dostępne są wyniki w odniesieniu do terapii indukcyjnej opublikowane w postaci pełnego tekstu). W badaniu SparkThera dokonano oceny parametrów farmakokinetycznych oraz profilu bezpieczeństwa rytuksymabu w podaniu podskórnym względem rytuksymabu w podaniu dożylnym stosowanych w ramach 2-letniej terapii podtrzymującej u pacjentów z niezłazniczym chłoniakiem grudkowym wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby (badanie zakończone). Celem badania MABCUTE jest natomiast ocena efektywności klinicznej stosowania przedłużonej terapii podtrzymującej rytuksymabem s.c. (powyżej standardowych 2 lat, do momentu wystąpienia progresji choroby) w porównaniu do obserwacji u pacjentów z indolentnym chłoniakiem niezłazniczym, u których wystąpiła oporność na leczenie lub nawrót choroby (badanie w toku; opublikowano do tej pory tylko wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa rytuksymabu s.c. uzyskane przed przeprowadzeniem randomizacji w grupie pacjentów leczonych w ramach terapii indukcyjnej i 2-letniej terapii podtrzymującej RTX s.c.). [13]

Skuteczność

Podsumowując, w analizie klinicznej wykazano, że terapia indukcyjna rytuksymabem w podaniu podskórnym w dawce 1400 mg co 3 tygodnie u pacjentów wcześniej nieleczonych z niezłazniczym chłoniakiem grudkowym oraz terapia podtrzymująca rytuksymabem w podaniu podskórnym w dawce 1400 mg stosowana co 2 lub co 3 miesiące u pacjentów z niezłazniczym chłoniakiem grudkowym wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby, pozwala na uzyskanie stężenia leku w surowicy mierzonego za pomocą parametrów C_{trough} i AUC na poziomie nie gorszym (*non-inferiority*) niż ten uzyskiwany w przypadku stosowania rytuksymabu w podaniu dożylnym w dawce 375 mg/m². Pomiar stężenia leku mierzony za pomocą parametrów C_{trough} , jak również AUC wskazywał na wyższy jego poziom w grupie rytuksymabu s.c. w porównaniu do grupy rytuksymabu i.v.. Dodatkowo nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema formami podania rytuksymabu w odniesieniu do parametrów C_{trough} i AUC w podgrupach pacjentów z małą, średnią oraz dużą

powierzchnią ciała. Zgodnie z podejściem *pharmacokinetic-based bridging* można zatem stwierdzić, że rytuksymab s.c. jest nie mniej skuteczny od rytuksymabu i.v. w terapii indukcyjnej I linii oraz terapii podtrzymującej u chorych z chłoniakiem grudkowym. Potwierdzają to wstępne wyniki dotyczące skuteczności terapii indukcyjnej u pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rytuksymabem w podaniu podskórnym a rytuksymabem w podaniu dożylnym w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie. Odsetki pacjentów, u których uzyskano odpowiedź ogółem i odpowiedź całkowitą były wyższe w grupie leczonej rytuksymabem s.c. w porównaniu do rytuksymabu i.v., jednak badanie nie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości RTX s.c. nad RTX i.v.. W odniesieniu do ryzyka progresji choroby oraz utraty z badania z powodu braku skuteczności również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. [13]

Dodatkowo w ramach niniejszej analizy, zgodnie z podejściem akceptowanym przez EMA, zinterpretowano wyniki badania SABRINA zgodnie z hipotezą wyższości (*superiority*), wykazując istotną statystycznie wyższość RTX s.c. nad RTX i.v. w odniesieniu do wyników C_{trough} oraz AUC (punkt końcowy C_{trough} był pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu SABRINA). [13]

Przyjmując podejście *clinical bridging* (podejście przyjęte przez EMA przy rejestracji m.in. rytuksymabu s.c.) uzyskane wyniki można odnieść do pozostałych subpopulacji pacjentów (tj. skojarzona terapia indukcyjna u wcześniej leczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym, a także leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B), w których rytuksymab w podaniu podskórnym, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, może być stosowany. [13]

Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa rytuksymabu w podaniu podskórnym oraz rytuksymabu w podaniu dożylnym należy uznać za zbliżony, zarówno w skojarzonej terapii indukcyjnej (lek podawany co 3 tygodnie), jak również w terapii podtrzymującej – monoterapii (lek podawany co 2 lub co 3 miesiące). Zastosowanie rytuksymabu s.c. w porównaniu do rytuksymabu i.v. nie zwiększa istotnie statystycznie ryzyka utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych, ani wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych (w tym ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem), a także poważnych działań niepożądanych. Terapia rytuksymabem s.c. istotnie statystycznie zwiększa natomiast ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz reakcji związanych z podaniem leku. Zdecydowana większość tych reakcji to zdarzenia miejscowe, odwracalne o łagodnym nasileniu w obu porównywanych grupach. Stosowanie produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w monoterapii u chorych na niezłaznicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania klinicznego, opornych na chemioterapię lub w

drugim lub kolejnym nawrocie po zastosowaniu chemioterapii nie powinno być zalecane, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, podawanych 1 raz w tygodniu. [13]

Tabela 15. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. (badanie SABRINA)

Punkt końcowy	RR/RB/MD [95% CI] / Współczynnik [90% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Wykazano, że RTX s.c. nie jest gorszy od RTX i.v. (non-inferiority) oraz wyższy od RTX i.v. (superiority)			
Stężenie minimalne (C_{min})	Współczynnik=1,62 [1,36; 1,94]	x	x
	MD=56,00 [35,99; 76,61]	x	x
Pole powierzchni pod krzywą (AUC)	Współczynnik=1,38 [1,24; 1,53]	x	x
	MD=1 150,00 [743,34; 1 556,66]	x	x
Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść RTX s.c.			
Modyfikacja terapii w kolejnych cyklach z powodu toksyczności	RR=0,12 [0,02; 0,68]	-0,12 [-0,23; -0,03]	NNT=8,17 [4,36; 28,57]
Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść RTX s.c.			
AE związane z leczeniem	RR=1,57 [1,17; 2,16]	0,26 [0,09; 0,42]	NNH=3,78 [2,38; 10,68]
Reakcje związane z podaniem leku	RR=1,55 [1,01; 2,40]	0,16 [0,01; 0,34]	NNH=5,65 [2,95; 193,80]
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami			
Zgony ogółem	RR=3,14 [0,26; 37,97]	0,02 [-0,02; 0,11]	NS
Progresja choroby wg badaczy	RR=0,34 [0,03; 4,05]	-0,02 [-0,11; 0,03]	NS
Progresja choroby wg niezależnych analityków	RR=5,08 [0,47; 56,13]	0,03 [-0,03; 0,11]	NS
Odpowiedź na leczenie ogółem wg badaczy	RB=1,07 [0,93; 1,25]	0,06 [-0,06; 0,18]	NS
Odpowiedź całkowita (CR/CRu) wg badaczy	RB=1,55 [0,99; 2,48]	0,16 [-0,01; 0,32]	NS
Odpowiedź częściowa (PR) wg badaczy	RB=0,81 [0,57; 1,16]	-0,10 [-0,27; 0,07]	NS
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności	RR=1,02 [0,18; 5,63]	0,00 [-0,08; 0,08]	NS
Utrata pacjentów z badania z powodu AE	RR=0,35 [0,05; 2,37]	-0,03 [-0,11; 0,05]	NS
Modyfikacja terapii w 1 cyklu z powodu toksyczności	RR=1,11 [0,65; 1,90]	0,03 [-0,13; 0,19]	NS
AE ogółem	RR=1,05 [0,92; 1,20]	0,04 [-0,07; 0,16]	NS
Ciężkie AE (serious AE)	RR=1,05 [0,55; 2,00]	0,01 [-0,14; 0,16]	NS
Ciężkie AE związane z leczeniem	RR=3,15 [0,76; 13,31]	0,07 [-0,02; 0,17]	NS
AE w stopniu 3/4 (poważne AE – severe AE)	RR=1,01 [0,70; 1,47]	0,01 [-0,17; 0,18]	NS

Tabela 16. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. (badanie SparkThere)

Punkt końcowy	RR [95% CI] Współczynnik [90% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Wykazano, że RTX s.c. nie jest gorszy od RTX i.v. (non-inferiority)			
Stężenie minimalne (C_{min})	RTX co 2 mies.	1,24 [1,02; 1,51]	x
	RTX co 3 mies.	1,12 [0,86; 1,45]	x

Punkt końcowy		RR [95% CI] Współczynnik [90% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNH [95% CI]
Pole powierzchni pod krzywą (AUC)	RTX co 2 mies.	1,35 [1,23; 1,49]	x	x
	RTX co 3 mies.	1,35 [1,23; 1,48]	x	x
Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść RTX s.c.				
AE związane z leczeniem		1,95 [1,25; 3,09]	0,23 (0,08; 0,38]	NNH=4,28 (2,66; 12,16]
Reakcje związane z podaniem leku		8,00 [2,73; 24,33]	0,27 (0,16; 0,39]	NNH=3,67 [2,57; 6,14]
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami				
Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności		0,70 [0,29; 1,69]	-0,04 [-0,14; 0,05]	NS
Utrata pacjentów z powodu AE		1,00 [0,28; 3,54]	0,00 [-0,08; 0,08]	NS
Utrata pacjentów z powodu AE związanych z leczeniem		1,00 [0,18; 5,56]	0,00 [-0,07; 0,07]	NS
Utrata pacjentów z badania z powodu SAE		1,00 [0,18; 5,56]	0,00 [-0,07; 0,07]	NS
Przerwanie/modyfikacja terapii z powodu AE		1,14 [0,45; 2,90]	0,01 [-0,09; 0,11]	NS
Przerwanie/modyfikacja terapii z powodu AE związanych z leczeniem		1,67 [0,46; 6,15]	0,03 [-0,05; 0,11]	NS
Przerwanie/modyfikacja terapii z powodu SAE		5,00 [0,46; 55,33]	0,03 [-0,02; 0,09]	NS
AE ogółem		1,00 [0,84; 1,18]	0,00 [-0,13; 0,13]	NS
Ciężkie AE (serious AE)		0,82 [0,37; 1,82]	-0,03 [-0,14; 0,08]	NS
Ciężkie AE związane z leczeniem		2,00 [0,27; 15,10]	0,01 [-0,05; 0,08]	NS
AE w stopniu 3/4 (poważne AE – severe AE)		1,08 [0,55; 2,12]	0,01 [-0,11; 0,14]	NS
AE prowadzące do zgonu		0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0

6.2. Dane dotyczące populacji – powierzchnia ciała

Jednorazowa dawka rytuksymabu s.c. jest stała (1 400 mg), natomiast dawka rytuksymabu i.v. stosowanego u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym zależy od powierzchni ciała chorego i wynosi 375 mg/m², dlatego szacowany przeciętny koszt terapii z zastosowaniem RTX i.v. zależy od przyjętej w obliczeniach wartości średniej powierzchni ciała chorych.

W analizie uwzględniono średnią powierzchnię ciała chorych na podstawie wyników badania SABRINA (badanie RCT porównujące bezpośrednio rytuksymab s.c. względem rytuksymabu i.v.). Średnia powierzchnia ciała pacjentów w tym badaniu wynosiła 1,819 m². [3]

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

Wartość minimalna średniej powierzchni ciała pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym została przyjęta na podstawie wyników ankiety, przeprowadzonej wśród ekspertów z dziedziny hematologii. Wartość ta wynosi 1,740 m² (rozdział 15.2.2). Większość ekspertów biorących udział w badaniu

ankietowym wskazała, iż średnia powierzchnia ciała pacjentów jest taka jak średnia powierzchnia ciała dorosłego człowieka w Polsce, dlatego oszacowano również wartość parametru z wykorzystaniem danych GUS dotyczących stanu zdrowia ludności Polski (dane dotyczące wzrostu oraz indeksu masy ciała osób w wieku powyżej 40 lat w Polsce). Oszacowana na podstawie danych GUS wartość średniej powierzchni ciała jest najwyższa i wynosi 1,836 m² (w obliczeniach średniej wartości BSA wykorzystano formułę Dubois Dubois). [6]

Tabela 17. Wartość średniej powierzchni ciała (BSA) przyjęta w analizie

Parametr	Wartość BSA [m ²]	Źródło
Wartość minimalna	1,740	Badanie ankietowe (rozdział 15.2.2)
Wartość średnia	1,819	SABRINA [11]
Wartość maksymalna	1,836	GUS [14]

6.3. Jakość życia – użyteczność stanów zdrowia

Wyniki analizy klinicznej [13] oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu s.c. względem rytuksymabu i.v. wskazują na brak różnic w odniesieniu do efektywności klinicznej analizowanych technologii medycznych. Dlatego też niniejsza analiza została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, a co za tym idzie nie wymagała uwzględnienia parametrów dotyczących jakości życia pacjentów (oszacowania użyteczności stanów zdrowia).

6.4. Długość terapii rytuksymabem (liczba podań leku)

Liczba podań rytuksymabu w ramach leczenia chłoniaka niezłarniczego jest różna w zależności od wskazania do stosowania. Maksymalną liczbę podań leku, jaką może otrzymać pacjent, określa Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera s.c. Zgodnie z nią w przypadku terapii skojarzonej (terapia indukcyjna chorych z chłoniakiem grudkowym wcześniej nieleczonych albo w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, a także terapia pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B) leczenie rytuksymabem powinno trwać nie więcej niż 8 kolejnych cykli (w tym jedno podanie rytuksymabu i.v. oraz 7 podań rytuksymabu s.c.). W przypadku leczenia podtrzymującego u wcześniej nieleczonych chorych na niezłarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne leczenie rytuksymabem stosowane jest raz na 2 miesiące i powinno trwać do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres 2 lat (nie więcej niż 12 podań rytuksymabu), natomiast w przypadku terapii podtrzymującej u chorych na niezłarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne - raz na 3 miesiące, do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres 2 lat (nie więcej niż 8 podań rytuksymabu).

Minimalna liczba podań rytuksymabu s.c., jaką może otrzymać pacjent, wynosi natomiast 1 (w przypadku terapii skojarzonej RTX z chemioterapią, gdzie w pierwszym cyklu stosowany jest rytuksymab w podaniu dożylnym, wartość minimalną ustalono dlatego na poziomie 2 podań leku). Wartości minimalne i maksymalne jako skrajne uwzględniono w analizie wrażliwości.

Średnią liczbę podań rytuksymabu uwzględnioną w analizie podstawowej oszacowano, dla poszczególnych wskazań do stosowania, na podstawie wyników badania SABRINA [3] (terapia skojarzona RTX z chemioterapią), PRIMA [18] (pierwsza linia terapii podtrzymującej) oraz EORTC 20981 [20] (kolejne linie terapii podtrzymującej). (Tabela 18) Szczegółową kalkulację długości terapii (liczby podań leku) przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym. Wyniki oszacowań wskazują, iż średnia wartość parametru jest bliska wartości maksymalnej (stosunkowo nieduży odsetek pacjentów przerywa terapię).

Tabela 18. Długość terapii rytuksymabem (liczba podań leku) w zależności od wskazania do stosowania

Rodzaj terapii	Liczba podań leku / terapię					
	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości			
			MIN		MAX	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Terapia skojarzona z chemioterapią	7,709	x	2,0	x	8,0	x
Terapia podtrzymująca - I linia	5,728	5,199	1,0	0,0	6,0	6,0
Terapia podtrzymująca – kolejne linie	3,641	2,937	1,0	0,0	4,0	4,0

7. Ocena kosztów

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

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

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

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

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

Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta leczonego rytuksymabem s.c. oraz rytuksymabem i.v. nie jest kosztem różniącym dla analizowanych terapii, przyjmując założenie, iż zasady rozliczania monitorowania stanu zdrowia chorego w nowym programie lekowym dla rytuksymabu s.c. będą podobne jak w przypadku programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych” (ryczałt za diagnostykę w programach lekowych - Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 5/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 lutego 2014 r. - Załącznik nr 11 do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.).

Wykazano, iż profil bezpieczeństwa rytuksymabu s.c. oraz rytuksymabu i.v. jest zbliżony. Zastosowanie rytuksymabu s.c. w porównaniu do rytuksymabu i.v. nie zwiększa istotnie statystycznie ryzyka utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych, ani wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych (w tym ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem), a także poważnych działań niepożądanych. Terapia rytuksymabem s.c. istotnie statystycznie zwiększa ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz reakcji związanych z podaniem leku, jednak zdecydowana większość tych reakcji to zdarzenia miejscowe, odwracalne o łagodnym nasileniu w obu porównywanych grupach (najczęstszą reakcją związaną z podaniem

rytuksymabu s.c. był rumień w miejscu podania). W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ większość z nich nie miała charakteru zdarzeń poważnych i wymagających leczenia, a co za tym idzie, nie generowała kosztów ani dla płatnika publicznego ani dla świadczeniobiorcy. Koszty leczenia działań niepożądanych nie są zatem kosztami różniącymi obie oceniane interwencje.

Uwzględniając powyższe, w analizie uwzględniono jedynie:

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

Koszty jednostkowe dla poszczególnych świadczeń zdrowotnych ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ oraz Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 roku. Oszacowania dla poszczególnych kategorii kosztowych przedstawiono w podrozdziałach poniżej. W obliczeniach, zgodnie z §2. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., wykorzystano aktualne dane odnośnie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i opcjonalnej. Informacje odnośnie źródeł danych dotyczących cen jednostkowych poszczególnych świadczeń zestawiono w tabeli poniżej. (Tabela 19)

Tabela 19. Źródła danych kosztowych wykorzystane w analizie do wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej

Kategoria kosztowa	Źródło danych	
Koszt podania leków		
Wartość punktu rozliczeniowego	informator o umowach NFZ [7]	
Wartość punktowa świadczeń	Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [22]	
Koszt substancji czynnych		
Rytuksymab i.v.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. [11]	wykaz B (Lek dostępny w ramach programu lekowego)
Rytuksymab s.c.	Cenę jednostkową leku uzyskano od Zamawiającego	

7.1. Koszt rytuksymabu w podaniu dożylnym

7.1.1. Cena produktu leczniczego

Rytuksymab w podaniu dożylnym (kod substancji czynnej: 5.08.10.0000054) [22] jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce m.in. w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych” (03.0000.312.02) – załącznik B.12 aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia

23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. [11]. W wykazie leków refundowanych znajdują się obecnie 2 preparaty zawierające substancję czynną rytuksymab. W tabeli poniżej przedstawiono ceny obu preparatów oraz koszt 1 mg substancji czynnej.

Tabela 20. Rytuksymab i.v. – dane o produkcie leczniczym

Kod substancji czynnej	Droga podania	Wielkość	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt = 1 zł]	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Nazwa, postać i dawka leku
S.08L.09.0000054	Inj	1	mg	1	5909990418817	MabThera 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 amp.
					5909990418824	MabThera 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 amp.

Tabela 21. Rytuksymab i.v. – koszt jednostkowy

Nazwa, dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Cena hurtowa brutto / mg [zł]
Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r.						
MabThera, 100 mg	2 445,01	2 567,26	2 567,26	bezpłatny	0,00	12,8363
MabThera, 500 mg	6 112,52	6 418,15	6 418,15	bezpłatny	0,00	12,8363

7.1.2. Koszt rytuksymabu i.v. w jednym podaniu

Wielkość jednorazowej dawki rytuksymabu i.v. nie zależy od wskazania do stosowania. We wszystkich wskazaniach w leczeniu chłoniaka nieziarnicznego rytuksymab i.v., zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego MabThera i.v., podawany jest w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała. W tabeli poniżej przedstawiono koszt rytuksymabu i.v. w jednym podaniu przy przyjęciu różnych założeń dotyczących wartości średniej powierzchni ciała pacjenta.

Tabela 22. Koszt rytuksymabu i.v. w jednym podaniu

Produkt	BSA [m ²]	dawka / m ²	Średnia dawka / pacjent [mg]	Koszt jednostkowy leku / mg [zł]	Koszt leku w 1 podaniu [zł]
MabThera i.v.	1,7400	375,00	652,500	12,8363	8 375,69
	1,8190		682,125		8 755,96
	1,8360		688,500		8 837,79

7.2. Koszt rytuksymabu w podaniu podskórnym

7.2.1. Cena produktu leczniczego

Zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego, cena hurtowa brutto 1 ampulki rytuksymabu s.c. została ustalona na poziomie ██████ zł, a w ramach proponowanego Instrumentu dzielenia ryzyka cena hurtowa brutto wynosi ██████ zł. W tabeli poniżej przedstawiono cenę preparatu oraz koszt 1 mg substancji czynnej.

Tabela 23. Rytuksymab s.c. – koszt jednostkowy

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

7.2.2. Koszt rytuksymabu s.c. w jednym podaniu

Wielkość jednorazowej dawki rytuksymabu s.c. nie zależy od wskazania do stosowania. We wszystkich wskazaniach w leczeniu chłoniaka nieziarnicznego rytuksymab s.c., zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego MabThera s.c., podawany jest w dawce 1 400 mg. W tabeli poniżej przedstawiono koszt rytuksymabu s.c. w jednym podaniu (dawka rytuksymabu s.c. nie zależy od wartości średniej powierzchni ciała pacjenta, dlatego koszt rytuksymabu s.c. / jedno podanie leku jest taki sam u wszystkich pacjentów). Koszt rytuksymabu s.c. w jednym podaniu bez uwzględnienia RSS wynosi ██████ zł, natomiast uwzględniając proponowany RSS wynosi ██████ zł.

Tabela 24. Koszt rytuksymabu s.c. w jednym podaniu

Produkt	Wariant	BSA [m ²]	Dawka leku	Średnia dawka / pacjent [mg]	Koszt jednostkowy leku / mg [zł]	Koszt leku w 1 podaniu [zł]
MabThera s.c.	bez RSS	dawka RTX s.c. niezależna od BSA	1400 mg	1400 mg	██████	██████
	z RSS				██████	██████

7.3. Koszt podania leków

Na koszt leczenia rytuksymabem składa się, poza kosztem preparatów oszacowanym w poprzednich rozdziałach, również koszt podania tego leku. Kosztem podania leku jest koszt hospitalizacji lub

przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu, w trakcie których pacjent przyjmuje rytuksymab.

Produkt MabThera, zarówno w podaniu podskórnym, jak również w podaniu dożylnym, powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Leczenie rytuksymabem w podaniu dożylnym chłoniaków niezłazniczych realizowane jest obecnie w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych”. W analizie założono, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji produktu leczniczego MabThera s.c., lek ten będzie finansowany w ramach nowego programu lekowego, jednak zasady dotyczące monitorowania stanu zdrowia, oceny skuteczności oraz zasad dotyczących trybu podawania leczenia będą w obu programach podobne.

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 5/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 lutego 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [22], podanie leku wykonane w ramach programu lekowego może być realizowane w trybie ambulatoryjnym bądź w ramach hospitalizacji (hospitalizacja związana z wykonaniem programu lub hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu). Oba rodzaje hospitalizacji są wycenione na 9 punktów za osobodzień, co przy wartości punktu równej 52 zł (obowiązująca w 2014 roku w Polsce wycena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programów lekowych [7]), przekłada się na koszt podania leku w ramach hospitalizacji wynoszący 468,00 zł, natomiast realizacja świadczenia w trybie ambulatoryjnym wyceniona jest na 2 punkty, co przekłada się na koszt podania leku w warunkach ambulatoryjnych w wysokości 104,00 zł.

Tabela 25. Koszt świadczenia związanego z podaniem rytuksymabu i.v. w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych”

Kod	Nozwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt świadczenia [zł / dzień]
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	52,00	468,00
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu			
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00	104,00

Zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego MabThera® sposób i czas podania leku różni się w zależności od postaci preparatu:

- RTX w podaniu dożylnym - przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną; *pierwsze podanie*

- zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz.; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz.; *kolejne podania* - kolejne dawki produktu MabThera można podawać z szybkością początkową 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min. do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.;

- RTX w podaniu podskórnym -produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany wyłącznie w iniekcji podskórnej w czasie około 5 minut. Iglę do iniekcji podskórnych należy umieścić na strzykawce bezpośrednio przed podaniem leku, co pozwoli zapobiec jej zatkaniu. Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany podskórnie w brzuch.

Podanie rytuksymabu i.v., zgodnie z opinią ekspertów, wiąże się z koniecznością hospitalizacji chorego, która rozliczana jest w ramach świadczeń: hospitalizacja pacjenta związana z wykonaniem programu lub hospitalizacja pacjenta w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu. Podanie rytuksymabu s.c., ze względu na znacznie skrócony czas podania leku, może być natomiast podawane w trybie ambulatoryjnym.

Opis kalkulacji oraz koszty związane z podaniem poszczególnych terapii (RTX s.c. oraz RTX i.v.) przedstawiono poniżej.

7.3.1. Koszt podania rytuksymabu i.v.

W analizie, zgodnie z opinią ekspertów, przyjęto założenie, że podanie RTX i.v. zawsze związane jest z koniecznością hospitalizacji niezależnie od tego, czy lek ten podawany jest w skojarzeniu z chemioterapią, czy w monoterapii (Tabela 26), dlatego średni koszt podania leku wynosi 468,00 zł (Tabela 27).

Tabela 26. Tryb podania rytuksymabu i.v.

Rodzaj terapii	Podanie	Świadczenia	Odsetek chorych [%]
Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią	Pierwsze podanie	W ramach hospitalizacji	100,0
		W trybie ambulatoryjnym	0,0
	Kolejne podanie	W ramach hospitalizacji	100,0
		W trybie ambulatoryjnym	0,0
Terapia podtrzymująca – monoterapia RTX	Pierwsze podanie	W ramach hospitalizacji	100,0
		W trybie ambulatoryjnym	0,0
	Kolejne podanie	W ramach hospitalizacji	100,0
		W trybie ambulatoryjnym	0,0

Tabela 27. Średni koszt podania rytuksymabu i.v.

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

7.3.2. Koszt podania rytuksymabu s.c.

Zastosowanie rytuksymabu s.c. w miejsce rytuksymabu i.v. istotnie skraca czas podania leku (rozdział 5.2). Zalecanym sposobem podania rytuksymabu s.c. jest podanie leku w trybie ambulatoryjnym. Zgodnie z ChPL MabThera s.c., przed rozpoczęciem podawania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych wszyscy pacjenci muszą najpierw dożylnie otrzymać pełną dawkę produktu MabThera w postaci roztworu do wlewów dożylnych. Rytuksymab s.c. podawany jest albo w skojarzeniu z chemioterapią (terapia indukcyjna chorych z chłoniakiem grudkowym oraz leczenie pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B), albo w monoterapii (leczenie podtrzymujące u chorych z chłoniakiem grudkowym). Wykazano, iż szczególnie w przypadku stosowania monoterapii RTX s.c., leczenie to może generować oszczędności wynikające ze skrócenia czasu podania leku, a co za tym idzie zmiany trybu realizacji świadczenia związanego z podaniem rytuksymabu na podanie leczenia w trybie ambulatoryjnym.

Zgodnie z planem finansowym NFZ na 2014 rok jednym z priorytetów przyjętych przez Centralę NFZ na rok 2014 r. jest zwiększenie poziomu realizacji chemioterapii udzielanej w trybie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. [15]

W analizie przyjęto założenie, że 90% pacjentów otrzymujących terapię RTX s.c. w monoterapii (leczenie podtrzymujące chorych z chłoniakiem grudkowym) może mieć podany lek w trybie ambulatoryjnym, natomiast w przypadku stosowania RTX s.c. w skojarzeniu z chemioterapią (terapia indukcyjna pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz leczenie pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B) przyjęto ten odsetek na poziomie 50%. (Tabela 28) Średni koszt podania RTX s.c. w przypadku terapii skojarzonej wynosić będzie zatem 286,00 zł, natomiast w przypadku monoterapii wynosić będzie 140,40 zł. (Tabela 29) Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano wpływ przyjęcia skrajnych wartości tego parametru (0% oraz 100%) na wyniki analizy.

Powyższe założenia odnośnie do odsetka podań rytuksymabu s.c., które mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, oparto na wynikach raportu „Analiza dostępności do leczenia

onkologicznego oraz finansowania świadczeń z zakresu chemioterapii w 2012 roku ze szczególnym uwzględnieniem nowych terapii onkologicznych” zrealizowanego przez Instytut Organizacji Ochrony Zdrowia (IOOZ) Uczelni Łazarskiego [10] oraz na wynikach badania PrefHer [12].

Na podstawie analizy IOOZ [10] ocenia się, iż 9% wartości umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2012 r. z zakresu chemioterapii to umowy w zakresie chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym. Uwzględniając wartość punktową świadczeń [22, 21] oraz wycenę punktu za świadczenia zdrowotne [7], a także średni czas pobytu chorego na oddziale onkologicznym [5], oszacowano, iż około 50% podań chemioterapii w Polsce realizowanych jest w trybie ambulatoryjnym (szczegółowe kalkulacje znajdują się w Arkuszu Kalkulacyjnym). Na podstawie tych oszacowań przyjęto, że 50% podań rytuksymabu s.c. w skojarzeniu z chemioterapią odbywać się będzie w warunkach ambulatoryjnych. W przypadku monoterapii rytuksymabem s.c., dla której długość podania leku jest dużo krótsza, ocenia się, iż odsetek ten będzie wyższy. Nie odnaleziono badań oceniających preferencje pacjentów lub personelu medycznego dotyczące formy podania rytuksymabu ani danych dotyczących odsetka pacjentów, którzy mają podawaną chemioterapię w monoterapii w warunkach ambulatoryjnych (ogółem bądź dla konkretnej substancji czynnej), dlatego w analizie wykorzystano wyniki badania PrefHer, oceniającego preferencje dotyczące stosowania trastuzumabu s.c. lub trastuzumabu l.v. u chorych na raka piersi. Ocenia się, iż w przypadku rytuksymabu preferencje chorych będą podobne do preferencji pacjentów leczonych trastuzumabem. Na podstawie wyników badania PrefHer przyjęto, iż odsetek podań rytuksymabu s.c. w monoterapii, w przypadku których lek będzie podawany w trybie ambulatoryjnym wynosi 90%.

Tabela 28. Tryb podania rytuksymabu s.c.

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

Tabela 29. Średni koszt podania rytuksymabu s.c.

Rodzaj terapii	Podanie	Średni koszt podania leku (zł)
Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią	Pierwsze podanie (RTX l.v.)	468,00
	Kolejne podanie (RTX s.c.)	285,00
Terapia podtrzymująca – monoterapia RTX	Każde podanie (RTX s.c.)	140,40

8. Wyniki analizy ekonomicznej (wariant z uwzględnieniem RSS)

8.1. Analiza cenowa

Jak wykazano w Analizie problemu decyzyjnego, jedyną refundowaną technologią opcjonalną dla rytuksymabu s.c. jest rytuksymab i.v. Oba leki różni wyłącznie droga podania (podanie i.v. vs podanie s.c.). Rytuksymab jest substancją czynną, która, w podaniu dożylnym, jest już dostępna i finansowana ze środków publicznych w Polsce. Analizowana technologia opcjonalna obejmuje, tak jak to wskazano w rozdziale 1.9, całą populację docelową dla technologii wnioskowanej - rytuksymabu s.c.

Cena produktu leczniczego MabThera® s.c. jest niższa niż cena jedynej refundowanej technologii medycznej, dotychczas stosowanej i finansowanej ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu, tj. rytuksymabu i.v. Wykazano, iż koszt RTX s.c. w jednym podaniu (1 cykl terapii) jest niższy niż koszt RTX i.v. w jednym podaniu (Tabela 30), nawet przy założeniu najmniejszej wartości powierzchni ciała pacjentów, która wpływa na koszt leczenia rytuksymabem i.v. (Im mniejsza powierzchnia ciała, tym niższe koszty leczenia rytuksymabem i.v.).

Tabela 30. Analiza cenowa dla produktów MabThera – 1 cykl terapii RTX (warianc uwzględniający RSS dla RTX s.c.)

Produkt	Wielkość opakowania [mg]	BSA [m ²]	Dawka / cykl	Dawka / pacjent / cykl [mg]	Cena hurtowa brutto - cena efektywna dla płatnika publicznego		Koszt RTX / cykl [zł]	Koszt Inkrementalny [zł]	Cena RTX s.c., przy której cena RTX L.V. = cena RTX s.c.	
					1 opak. [zł]	1 mg [zł]			Cena hurtowa brutto [zł]	Cena xbytu netto [zł]
MabThera L.V.	2 x 100	1,740	375 mg / m ²	652,500	2 567,26	12,8363	8 375,69	-	-	-
	500				6 418,15					
MabThera s.c.	1 400	1,819	1 400 mg	1 400	2 567,26	12,8363	8 755,96	-	-	-
	2 x 100				6 418,15					
MabThera L.V.	500	1,819	375 mg / m ²	682,125	2 567,26	12,8363	8 755,96	-	-	-
	2 x 100				6 418,15					
MabThera s.c.	1 400	1,836	1 400 mg	1 400	2 567,26	12,8363	8 837,79	-	-	-
	2 x 100				6 418,15					
MabThera L.V.	500	1,836	375 mg / m ²	689,500	2 567,26	12,8363	8 837,79	-	-	-
	2 x 100				6 418,15					
MabThera s.c.	1 400	1,836	1 400 mg	1 400	2 567,26	12,8363	8 837,79	-	-	-
	2 x 100				6 418,15					

8.2. Analiza deterministyczna

8.2.1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

W horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie całkowity koszt różniący ponoszony na leczenie jednego pacjenta z zastosowaniem RTX s.c. lub RTX i.v. z perspektywy płatnika publicznego został oszacowany na poziomie:

- w przypadku terapii RTX w skojarzeniu z chemioterapią (terapia indukcyjna pierwszej i kolejnych linii u chorych na chłoniaka grudkowego oraz leczenie pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B): ██████████ zł / pacjenta w grupie RTX s.c., natomiast 71 104,39 zł / pacjenta w grupie RTX i.v. (różnica inkrementalna kosztów wynosi ██████████ zł);
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym: ██████████ zł / pacjenta w grupie RTX s.c., natomiast 98 509,45 zł / pacjenta w grupie RTX i.v. (różnica inkrementalna kosztów wynosi ██████████ zł);
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: ██████████ zł / pacjenta w grupie RTX s.c., natomiast 59 376,71 zł / pacjenta w grupie RTX i.v. (różnica inkrementalna kosztów wynosi ██████████ zł).

Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 31. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. (z RSS)

Kategoria wyników	RTX s.c. [zł]	RTX i.v. [zł]	Różnica inkrementalna [zł]
Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią			
Koszt podania leku	2 386,68	3 607,65	-1 220,98
Koszt leku	██████████	67 496,74	██████████
Koszt całkowity	██████████	71 104,39	██████████
Terapia PODTRZYMUJĄCA - 1 linia			
Koszt podania leku	1 499,43	4 998,12	-3 498,68
Koszt leku	██████████	93 511,33	██████████
Koszt całkowity	██████████	98 509,45	██████████

Kategoria wyników	RTX s.c. [zł]	RTX i.v. [zł]	Różnica inkrementalna [zł]
Terapia PODTRZYMUJĄCA – kolejne linie			
Koszt podania leku	903,79	3 012,62	-2 108,83
Koszt leku	████████	56 364,09	████████
Koszt całkowity	████████	59 376,71	████████

8.2.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W tabeli poniżej zestawiono koszty oraz konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych interwencji – rytuksymabu s.c. oraz rytuksymabu i.v. z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Uwzględniono następujące punkty końcowe: stężenie minimalne leku C_{min} (pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w odnalezionych badaniach klinicznych dla RTX s.c.), wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi (AUC) oraz progresję choroby, odpowiedź całkowitą na leczenie i odpowiedź ogółem na leczenie, a także całkowite koszty różniące. W odniesieniu do wyników dotyczących konsekwencji zdrowotnych w niniejszej analizie zestawiono wyniki badania SABRINA (przyjmując podejście zwane *clinical bridging*, wyniki te można odnieść do całej populacji docelowej analizowanej w niniejszej analizie).

Tabela 32. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych RTX s.c. vs RTX i.v. (z RSS)

Kategoria wyników	Rytuksymab s.c.	Rytuksymab i.v.
Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią		
stężenie minimalne leku C_{min} [$\mu\text{g/ml}$] – średnia geometryczna	134,58	83,13
wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi (AUC) [$\mu\text{g}/\text{dobę/ml}$] – średnia geometryczna	3779	2734
Progresja choroby - n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	0/63 (0%)	1/64 (1,6%)
Odpowiedź na leczenie ogółem - n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	57/63 (90,5%)	54/64 (84,4%)
Odpowiedź na leczenie całkowita - n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	29/63 (46,0%)	19/64 (29,7%)
Koszt całkowity [zł]	████████	71 104,39
Terapia PODTRZYMUJĄCA - 1 linia		

Kategoria wyników	Rytuksymab s.c.	Rytuksymab i.v.
stężenie minimalne leku C_{min} [$\mu\text{g/ml}$] – średnia geometryczna	134,58	83,13
wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi (AUC) [$\mu\text{g}/\text{dobę}/\text{ml}$] – średnia geometryczna	3779	2734
Progresja choroby - n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	0/63 (0%)	1/64 (1,6%)
Odpowiedź na leczenie ogółem – n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	57/63 (90,5%)	54/64 (84,4%)
Odpowiedź na leczenie całkowita – n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	29/63 (46,0%)	19/64 (29,7%)
Koszt całkowity [zł]	████████	98 509,45
Terapia PODTRZYMUJĄCA – kolejne linie		
stężenie minimalne leku C_{min} [$\mu\text{g/ml}$] – średnia geometryczna	134,58	83,13
wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi (AUC) [$\mu\text{g}/\text{dobę}/\text{ml}$] – średnia geometryczna	3779	2734
Progresja choroby - n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	0/63 (0%)	1/64 (1,6%)
Odpowiedź na leczenie ogółem – n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	57/63 (90,5%)	54/64 (84,4%)
Odpowiedź na leczenie całkowita – n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	29/63 (46,0%)	19/64 (29,7%)
Koszt całkowity [zł]	████████	59 376,71

8.2.3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany wszystkich parametrów opisanych w rozdziale 2.6 na wyniki analizy ekonomicznej:

- wielkość powierzchni ciała pacjentów,
- odsetek pacjentów otrzymujących terapię rytuksymabem s.c. w trybie ambulatoryjnym,
- długość terapii rytuksymabem - liczba podań leku,
- roczna stopa dyskontowa dla kosztów (w przypadku, gdy horyzont czasowy przekracza 1 rok),
- zużycie leku (według opakowań).

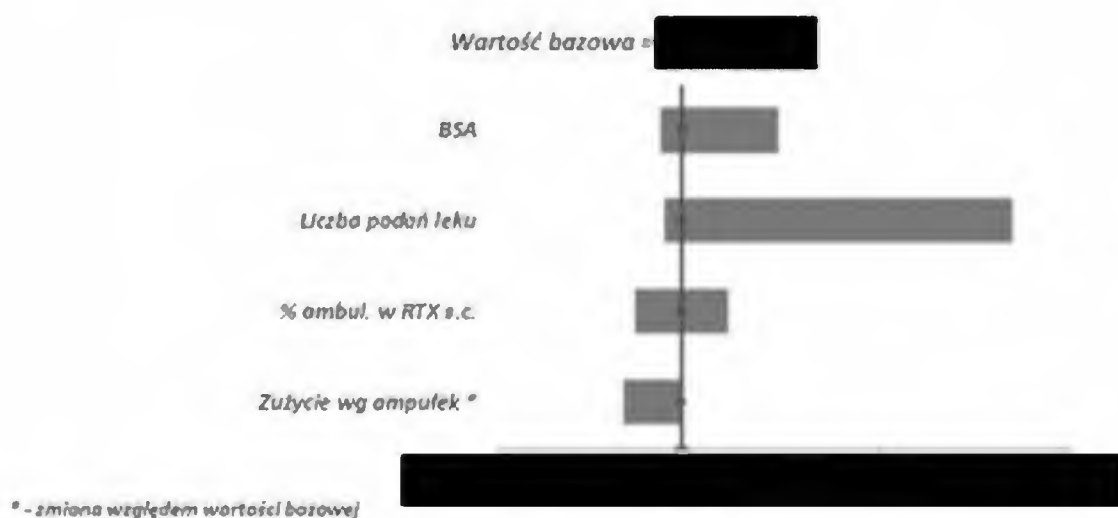
Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej. We wszystkich analizowanych scenariuszach wykazano, że strategia RTX s.c. względem strategii RTX i.v. jest tańszą

opcją terapeutyczną. Największy rozrzut uzyskiwanych wyników obserwowano w przypadku zmiany przyjętej w analizie liczby podań leku. Wynika to z tego, iż w analizie wrażliwości analizowano wyniki przy przyjęciu bardzo skrajnych wartości minimalnych tego parametru. W przypadku pozostałych parametrów koszt inkrementalny wahał się w niewielkim zakresie. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników z analizy podstawowej.

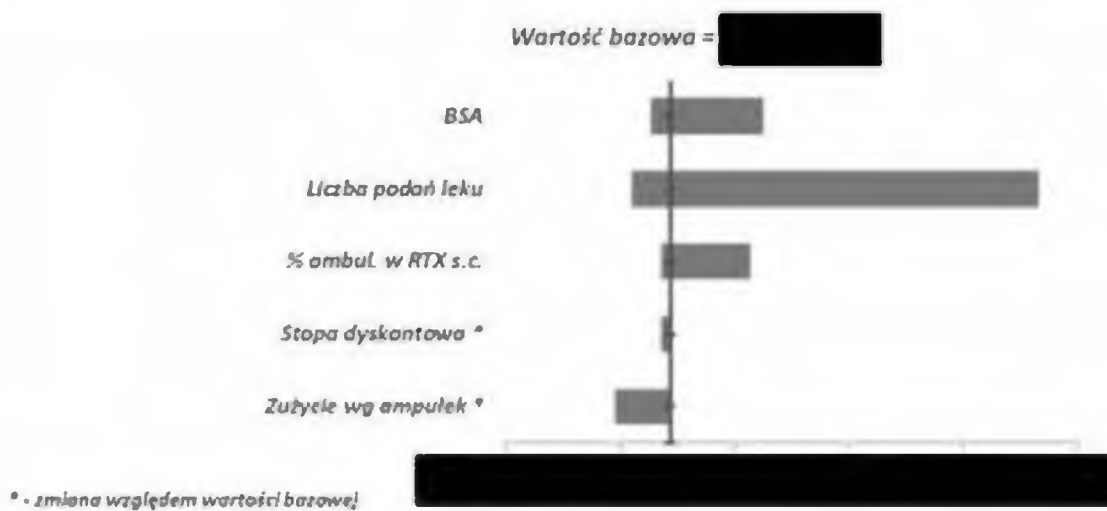
W żadnym z badanych w analizie wrażliwości przypadków koszt inkrementalny nie był równy lub wyższy wartości 0, co oznacza, iż w każdym przypadku oceniana interwencja względem komparatora jest opcją tańszą.

W tabelach poniżej oraz na wykresach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w poszczególnych wskazaniach do stosowania z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Rysunek 1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX i.v. (z RSS) – terapia RTX skojarzona z chemioterapią



Rysunek 2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX l.v. (z RSS) – terapia podtrzymująca (1 linia)



Rysunek 3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX l.v. (z RSS) - terapia podtrzymująca (kolejne linie)

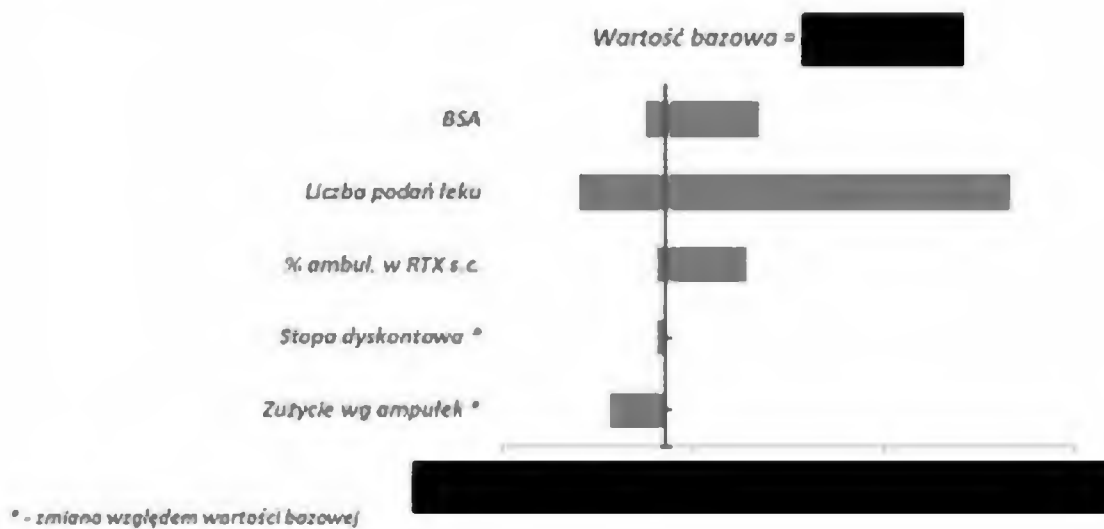


Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wartości RTX s.c. vs RTX l.v. (z NSS) – terapia RTX skojarzona z chemioterapią

Parametr	Zmienność parametru	Wartość parametru	Koszty całkowite [zł]				Zmiana kosztów [%]		Zmiana kosztów inkrementalnych [%]	Prognoza ceny zbytu netto [zł]
			RTX s.c.	RTX l.v.	Koszt inkrementalny	RTX s.c.	RTX l.v.			
Wariant BAZOWY										
BSA [m ²]	MIN	1,740	█	71 104,39	█	x	x	█	█	
	MAX	1,836	█	71 735,20	█	█	0,89%	█	█	
Liczba podań leku	MIN	2	█	18 447,92	█	█	-74,06%	█	█	
	MAX	8	█	73 791,69	█	█	3,78%	█	█	
% ambul. w RTX s.c.	MIN	0%	█	71 104,39	█	█	0,00%	█	█	
	MAX	100%	█	71 104,39	█	█	0,00%	█	█	
Zużyte wg ampulek	█	x	█	72 873,14	█	█	2,49%	█	█	

Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX l.v. (z RSS) – terapia podtrzymująca (1 linia)

Parametr	Zmienność parametru	Wartość parametru	Koszty całkowite [zł]			Zmiana kosztów [%]		Zmiana kosztów inkrementalnych [%]	Prógowa cena zbytu netto [zł]
			RTX s.c.	RTX l.v.	Koszt inkrementalny	RTX s.c.	RTX l.v.		
Wariant BAZOWY			██████████	98 509,45	██████████	x	x	██████████	
BSA [m ²]	MIN	1,740	██████████	94 448,21	██████████	██████████	-4,12%	██████████	
	MAX	1,836	██████████	99 383,38	██████████	██████████	0,89%	██████████	
Liczba podań leku	MIN	1	██████████	9 223,96	██████████	██████████	-90,64%	██████████	
	MAX	12	██████████	108 052,12	██████████	██████████	9,69%	██████████	
	MIN	0%	██████████	98 509,45	██████████	██████████	0,00%	██████████	
% ambul. w RTX s.c.	MAX	100%	██████████	98 509,45	██████████	██████████	0,00%	██████████	
Stopa dyskontowa	x	0%	██████████	100 792,99	██████████	██████████	2,32%	██████████	
Zużycie wrg ampulek	x	x	██████████	100 959,90	██████████	██████████	2,49%	██████████	

Tabela 35. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX l.v. (z RSS) - terapie podtrzymująca (kolejne linie)

Parametr	Zmienność parametru	Wartość parametru	Koszty całkowite [zł]			Zmiana kosztów [%]		Zmiana kosztów inkrementalnych [%]	Prógowa cena zbytu netto [zł]
			RTX s.c.	RTX l.v.	Koszt inkrementalny	RTX s.c.	RTX l.v.		
Wariant BAZOWY									
BSA [m ²]	MIN	1,740	██████████	56 928,79	██████████	x	██████████	██████████	██████████
	MAX	1,836	██████████	59 503,48	██████████	██████████	0,89%	██████████	██████████
Liczba podań leku	MIN	1	██████████	9 223,96	██████████	██████████	-84,47%	██████████	██████████
	MAX	8	██████████	72 034,74	██████████	██████████	21,32%	██████████	██████████
% ambul. w RTX s.c.	MIN	0%	██████████	59 376,71	██████████	██████████	0,00%	██████████	██████████
	MAX	100%	██████████	59 376,71	██████████	██████████	0,00%	██████████	██████████
Stopa dyskontowa	x	0%	██████████	60 666,53	██████████	██████████	2,17%	██████████	██████████
Zużycie wrg ampulek	x	x	██████████	60 853,72	██████████	██████████	2,49%	██████████	██████████

8.2.4. Progowa analiza dla ceny zbytu netto produktu leczniczego MabThera® s.c.

Zgodnie z wymogami §5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa 0 (progowa cena zbytu netto).

W analizie ekonomicznej wykazano, że terapia z zastosowaniem rytuksymabu s.c. (MabThera® s.c.) jest technologią opłacalną kosztowo względem rytuksymabu iv., dlatego progowa cena zbytu netto rytuksymabu s.c. jest wyższa od proponowanej przez podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto.

W perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) progową cenę zbytu netto 1 opakowania produktu leczniczego MabThera® s.c. uzyskuje się przy procentowej podwyżce ceny zbytu netto jednego opakowania tego produktu leczniczego o [REDACTED] w zależności od wskazania do stosowania (wariant bazowy). Dla wszystkich scenariuszy analizowanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości progowa cena zbytu netto jest wyższa niż proponowana cena zbytu netto i różnica pomiędzy tymi cenami wynosi od [REDACTED] w zależności od scenariusza oraz wskazania do stosowania.

Tabela 36. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego MabThera® s.c. (z RSS) - terapia RTX skojarzona z chemioterapią

Scenariusz		Progowa cena zbytu netto [zł]	% zmiana
Cena zbytu netto RTX s.c. według proponowanego RSS		[REDACTED]	1
WARIANT BAZOWY		[REDACTED]	[REDACTED]
BSA (m ²)	MIN	[REDACTED]	[REDACTED]
	MAX	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba podań leku	MIN	[REDACTED]	[REDACTED]
	MAX	[REDACTED]	[REDACTED]
% ambul. w RTX s.c.	MIN	[REDACTED]	[REDACTED]
	MAX	[REDACTED]	[REDACTED]
Zużycie wg ampulek		[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 37. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego MabThera® s.c. (z RSS) - terapia podtrzymująca (I linia)

Scenariusz		Progowa cena zbytu netto [zł]	% zmiana
Cena zbytu netto RTX s.c. według proponowanego RSS		██████	I
WARIANT BAZOWY		██████	██████
BSA [m ²]	MIN	██████	██████
	MAX	██████	██████
Liczba podań leku	MIN	██████	██████
	MAX	██████	██████
% ambuł. W RTX s.c.	MIN	██████	██████
	MAX	██████	██████
Stopa dyskontowa – 0%		██████	██████
Zużycie wg ampulek		██████	██████

Tabela 38. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego MabThera® s.c. (z RSS) - terapia podtrzymująca (kolejne linie)

Scenariusz		Progowa cena zbytu netto [zł]	% zmiana
Cena zbytu netto RTX s.c. według proponowanego RSS		██████	I
WARIANT BAZOWY		██████	██████
BSA [m ²]	MIN	██████	██████
	MAX	██████	██████
Liczba podań leku	MIN	██████	██████
	MAX	██████	██████
% ambuł. W RTX s.c.	MIN	██████	██████
	MAX	██████	██████
Stopa dyskontowa – 0%		██████	██████
Zużycie wg ampulek		██████	██████

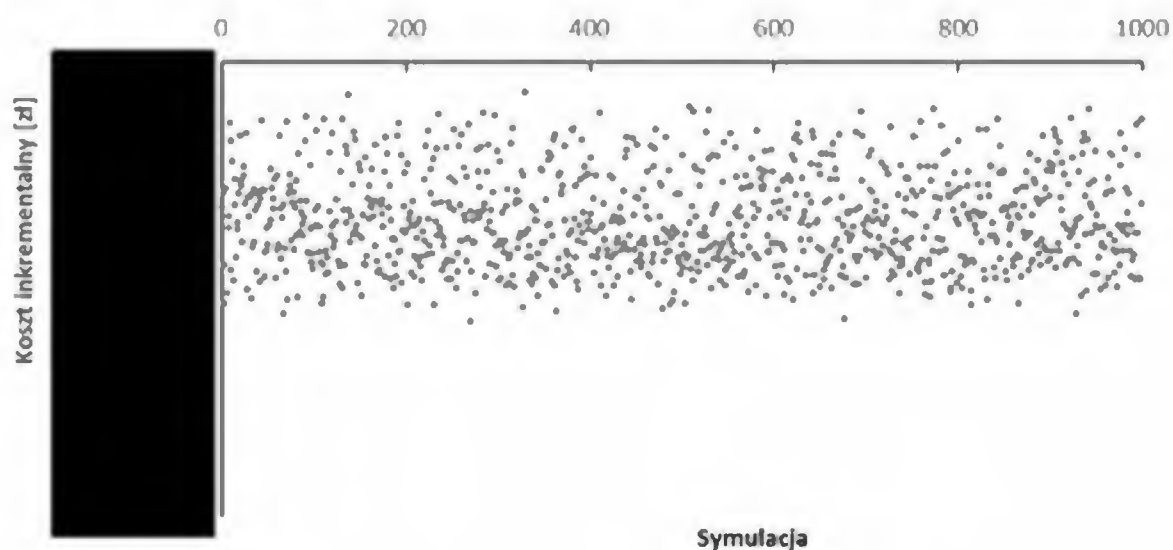
8.3. Analiza probabilistyczna

W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty całkowite.

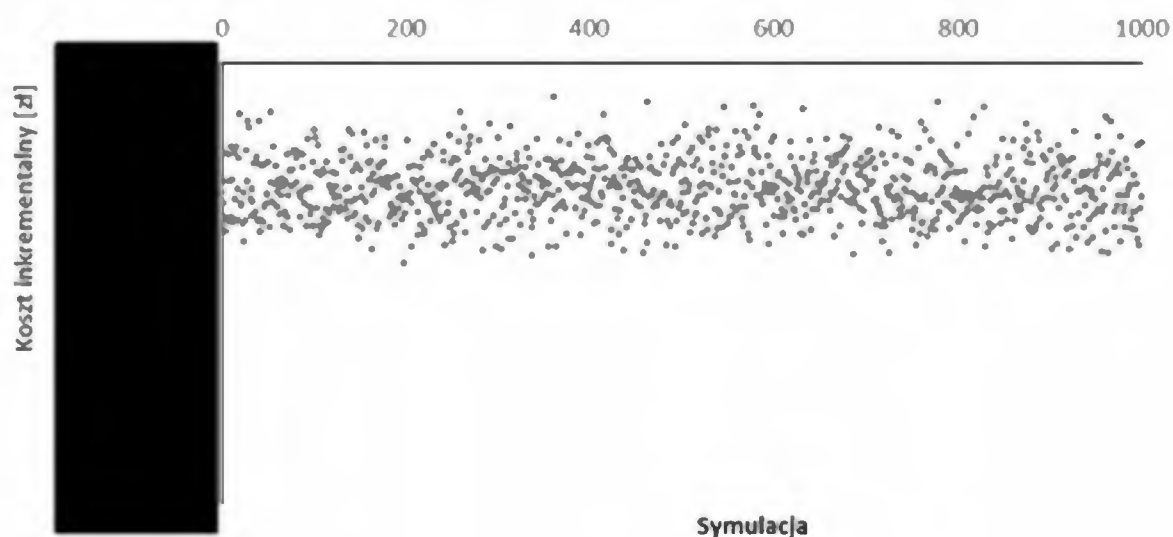
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (rozkład możliwych wyników dla inkrementalnych kosztów całkowitych) z perspektywy płatnika publicznego zaprezentowano na wykresach poniżej. Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

W przypadku wszystkich wyników symulacji strategia RTX s.c. jest kosztowo opłacalna (tańsza) względem strategii RTX l.v. (100% wyników znajduje się poniżej wartości 0).

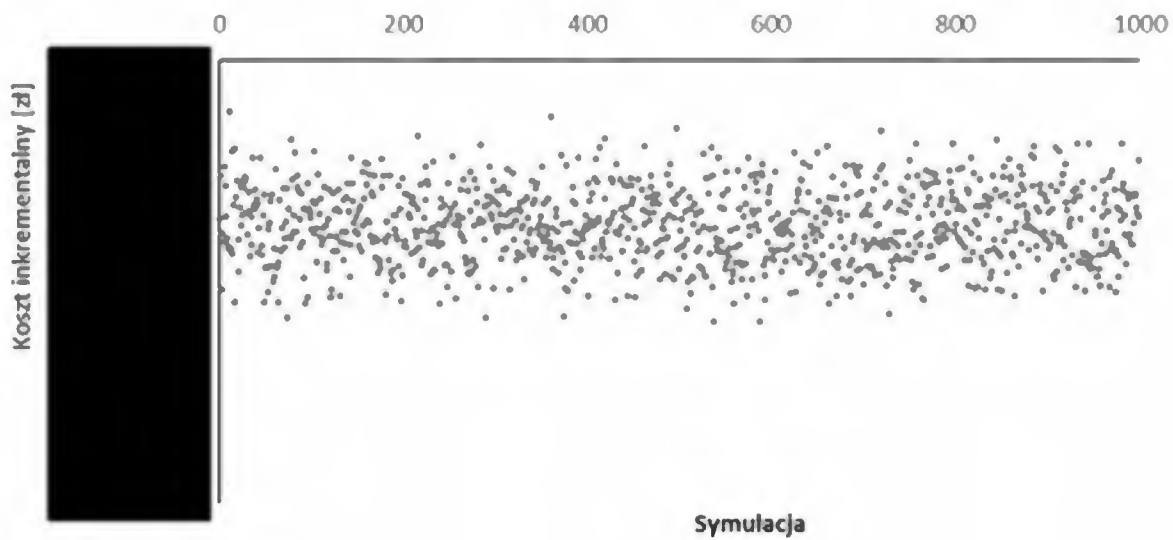
Rysunek 4. Wyniki analizy probabilistycznej – RTX s.c. vs RTX l.v. (z RSS) – terapia RTX skojarzona z chemioterapią



Rysunek 5. Wyniki analizy probabilistycznej – RTX s.c. vs RTX l.v. (z RSS) – terapia podtrzymująca (I linia)



Rysunek 6. Wyniki analizy probabilistycznej – RTX s.c. vs RTX i.v. (z RSS) – terapia podtrzymująca (kolejne linie)



9. Wyniki analizy ekonomicznej (wariant bez uwzględnienia RSS)

9.1. Analiza cenowa

Jak wykazano w Analizie problemu decyzyjnego, jedyną refundowaną technologią opcjonalną dla rytuksymabu s.c. jest rytuksymab i.v. Oba leki różni wyłącznie droga podania (podanie i.v. vs podanie s.c.). Rytuksymab jest substancją czynną, która, w podaniu dożylnym, jest już dostępna i finansowana ze środków publicznych w Polsce. Analizowana technologia opcjonalna obejmuje, tak jak to wskazano w rozdziale 1.9, całą populację docelową dla technologii wnioskowanej - rytuksymabu s.c.

Cena produktu leczniczego MabThera® s.c. jest niższa niż cena jedynej refundowanej technologii medycznej, dotychczas stosowanej i finansowanej ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu, tj. rytuksymabu i.v. Wykazano, iż koszt RTX s.c. w jednym podaniu (1 cykl terapii) jest niższy niż koszt RTX i.v. w jednym podaniu (Tabela 39), nawet przy założeniu najmniejszej wartości powierzchni ciała pacjentów, która wpływa na koszt leczenia rytuksymabem i.v. (Im mniejsza powierzchnia ciała, tym niższe koszty leczenia rytuksymabem i.v.).

Tabela 39. Analiza cenowa dla produktów MabThera – 1 cykl terapii RTX (warient bez uwzględnienia RSS dla RTX s.c.)

Produkt	Wielkość opakowania [mg]	BSA [m ²]	Dawka / cykl	Dawka / pacjent / cykl [mg]	Cena hurtowa brutto - cena efektywna dla płatnika publicznego		Koszt RTX / cykl [zł]	Koszt Inkrementalny [zł]	Cena RTX s.c., przy której cena RTX L.V. = cena RTX s.c.	
					1 opak. [zł]	1 mg [zł]			Cena hurtowa brutto [zł]	Cena xbytu netto [zł]
MabThera L.V.	2 x 100	1,740	375 mg / m ²	652,500	2 567,26	12,8363	8 375,69	■	■	■
	500				6 418,15					
MabThera s.c.	1 400	1,819	1 400 mg	1 400	■	12,8363	■	■	■	■
	2 x 100				2 567,26					
MabThera L.V.	500	1,819	375 mg / m ²	682,125	6 418,15	12,8363	8 755,96	■	■	■
	1 400				■					
MabThera s.c.	1 400	1,836	1 400 mg	1 400	■	12,8363	■	■	■	■
	2 x 100				2 567,26					
MabThera L.V.	500	1,836	375 mg / m ²	689,500	6 418,15	12,8363	8 837,79	■	■	■
	1 400				■					
MabThera s.c.	1 400	1,836	1 400 mg	1 400	■	12,8363	■	■	■	■
	2 x 100				2 567,26					

9.2. Analiza deterministyczna

9.2.1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

W horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie całkowity koszt różniący ponoszony na leczenie jednego pacjenta z zastosowaniem RTX s.c. lub RTX i.v. z perspektywy płatnika publicznego został oszacowany na poziomie:

- w przypadku terapii RTX w skojarzeniu z chemioterapią (terapia indukcyjna pierwszej i kolejnych linii u chorych na chłoniaka grudkowego oraz leczenie pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B): ██████████ zł / pacjenta w grupie RTX s.c., natomiast 71 104,39 zł / pacjenta w grupie RTX i.v. (różnica inkrementalna kosztów wynosi ██████████ zł);
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym: ██████████ zł / pacjenta w grupie RTX s.c., natomiast 98 509,45 zł / pacjenta w grupie RTX i.v. (różnica inkrementalna kosztów wynosi ██████████ zł);
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: ██████████ zł / pacjenta w grupie RTX s.c., natomiast 59 376,71 zł / pacjenta w grupie RTX i.v. (różnica inkrementalna kosztów wynosi ██████████ zł).

Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 40. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. (bez R55)

Kategoria wyników	RTX s.c. [zł]	RTX i.v. [zł]	Różnica inkrementalna [zł]
Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią			
Koszt podania leku	2 386,68	3 607,65	-1 220,98
Koszt leku	██████████	67 496,74	██████████
Koszt całkowity	██████████	71 104,39	██████████
Terapia PODTRZYMUJĄCA - 1 linia			
Koszt podania leku	1 499,43	4 998,12	-3 498,68
Koszt leku	██████████	93 511,33	██████████
Koszt całkowity	██████████	98 509,45	██████████
Terapia PODTRZYMUJĄCA - kolejne linie			

Kategoria wyników	RTX s.c. [zł]	RTX i.v. [zł]	Różnica inkrementalna [zł]
Koszt podania leku	903,79	3 012,62	-2 108,83
Koszt leku	████████	56 364,09	████████
Koszt całkowity	████████	59 376,71	████████

9.2.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W tabeli poniżej zestawiono koszty oraz konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych interwencji – rytuksymabu s.c. oraz rytuksymabu i.v. z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Uwzględniono następujące punkty końcowe: stężenie minimalne leku C_{trough} (pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w odnalezionych badaniach klinicznych dla RTX s.c.), wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi (AUC) oraz progresję choroby, odpowiedź całkowitą na leczenie i odpowiedź ogółem na leczenie, a także całkowite koszty różniące. W odniesieniu do wyników dotyczących konsekwencji zdrowotnych w niniejszej analizie zestawiono wyniki badania SABRINA (przyjmując podejście zwane *clinical bridging*, wyniki te można odnieść do całej populacji docelowej analizowanej w niniejszej analizie).

Tabela 41. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych RTX s.c. vs RTX i.v. (bez RSS)

Kategoria wyników	Rytuksymab s.c.	Rytuksymab i.v.
Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią		
stężenie minimalne leku C_{trough} [$\mu\text{g/ml}$] – średnia geometryczna	134,58	83,13
wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi (AUC) [$\mu\text{g}/\text{dobę/ml}$] – średnia geometryczna	3779	2734
Progresja choroby – n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	0/63 (0%)	1/64 (1,6%)
Odpowiedź na leczenie ogółem – n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	57/63 (90,5%)	54/64 (84,4%)
Odpowiedź na leczenie całkowita – n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	29/63 (46,0%)	19/64 (29,7%)
Koszt całkowity [zł]	████████	71 104,39
Terapia PODTRZYMUJĄCA - 1 linia		

Kategoria wyników	Rytuksymab s.c.	Rytuksymab i.v.
stężenie minimalne leku C_{min} [$\mu\text{g}/\text{ml}$] – średnia geometryczna	134,58	83,13
wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi (AUC) [$\mu\text{g}/\text{dobę}/\text{ml}$] – średnia geometryczna	3779	2734
Progresja choroby - n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	0/63 (0%)	1/64 (1,6%)
Odpowiedź na leczenie ogółem – n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	57/63 (90,5%)	54/64 (84,4%)
Odpowiedź na leczenie całkowita – n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	29/63 (46,0%)	19/64 (29,7%)
Koszt całkowity [zł]	████████	98 509,45
Terapia PODTRZYMUJĄCA – kolejne linie		
stężenie minimalne leku C_{min} [$\mu\text{g}/\text{ml}$] – średnia geometryczna	134,58	83,13
wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi (AUC) [$\mu\text{g}/\text{dobę}/\text{ml}$] – średnia geometryczna	3779	2734
Progresja choroby - n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	0/63 (0%)	1/64 (1,6%)
Odpowiedź na leczenie ogółem – n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	57/63 (90,5%)	54/64 (84,4%)
Odpowiedź na leczenie całkowita – n/N (%) wg oceny analityków zaangażowanych w badanie	29/63 (46,0%)	19/64 (29,7%)
Koszt całkowity [zł]	████████	59 376,71

9.2.3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany wszystkich parametrów opisanych w rozdziale 2.6 na wyniki analizy ekonomicznej:

- wielkość powierzchni ciała pacjentów,
- odsetek pacjentów otrzymujących terapię rytuksymabem s.c. w trybie ambulatoryjnym,
- długość terapii rytuksymabem - liczba podań leku,
- roczna stopa dyskontowa dla kosztów (w przypadku, gdy horyzont czasowy przekracza 1 rok)
- zużycie leku (według opakowań).

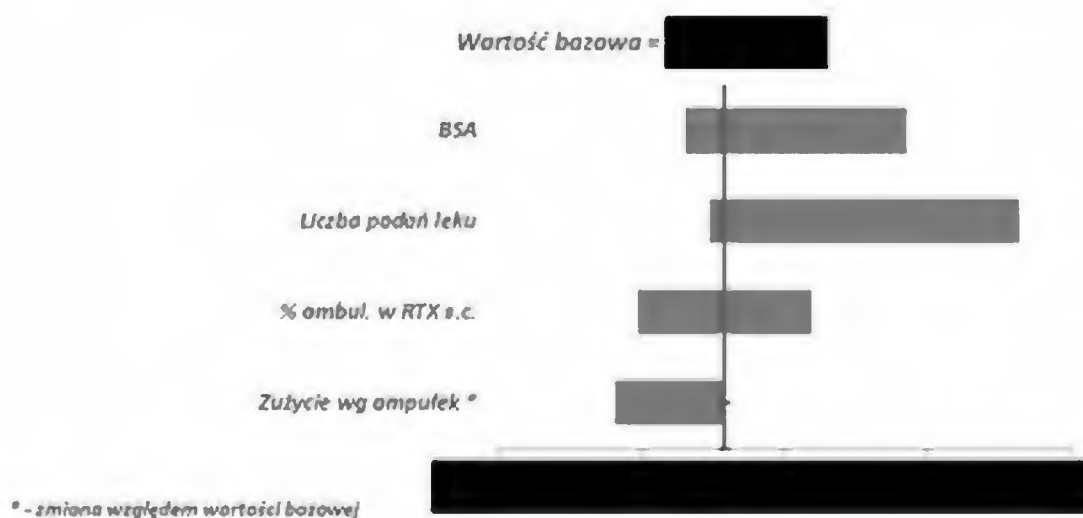
Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej. We wszystkich analizowanych scenariuszach wykazano, że strategia RTX s.c. względem strategii RTX i.v. jest tańszą

opcją terapeutyczną. Największy rozrzut uzyskiwanych wyników obserwowano w przypadku zmiany przyjętej w analizie liczby podań leku. Wynika to z tego, iż w analizie wrażliwości analizowano wyniki przy przyjęciu bardzo skrajnych wartości minimalnych tego parametru. W przypadku pozostałych parametrów koszt inkrementalny wahał się w niewielkim zakresie. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników z analizy podstawowej.

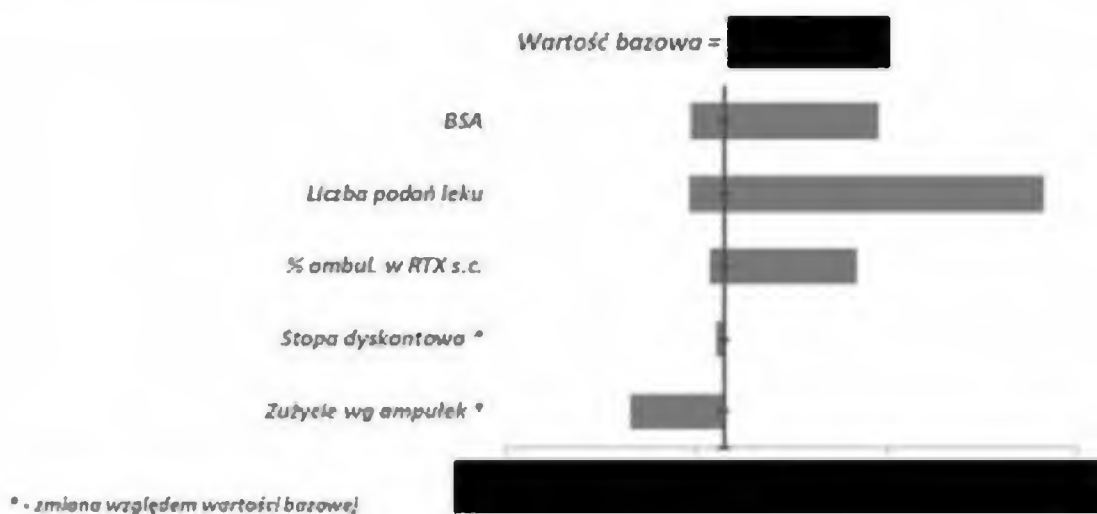
W żadnym z badanych w analizie wrażliwości przypadków koszt inkrementalny nie był równy lub wyższy wartości 0, co oznacza, iż w każdym przypadku oceniana interwencja względem komparatora jest opcją tańszą.

W tabelach poniżej oraz na wykresach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w poszczególnych wskazaniach do stosowania z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Rysunek 7. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX i.v. (bez RSS) – terapia RTX skojarzona z chemioterapią



Rysunek 8. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX l.v. (bez RSS) – terapia podtrzymująca (I linia)



Rysunek 9. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX l.v. (bez RSS) - terapia podtrzymująca (kolejne linie)

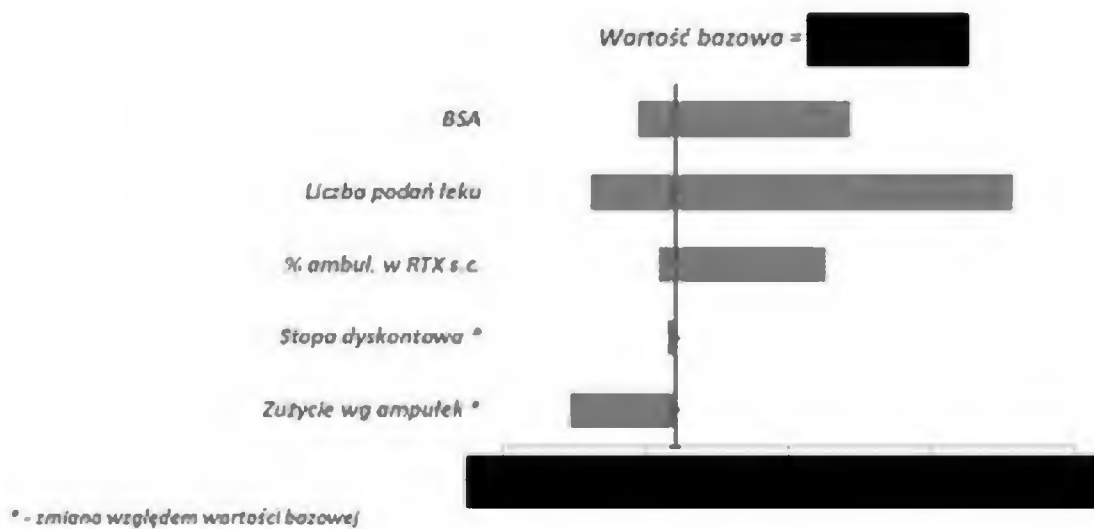


Tabela 42. Wyniki jednokierunkowej analizy wartości RTX s.c. vs RTX i.v. (bez RSS) – terapia RTX skojarzona z chemioterapią

Parametr	Zmienność parametru	Wartość parametru	Koszty całkowite [zł]			Zmiana kosztów [%]		Zmiana kosztów inkrementalnych [%]	Prognoza ceny zbytu netto [zł]
			RTX s.c.	RTX i.v.	Koszt inkrementalny	RTX s.c.	RTX i.v.		
Wariant BAZOWY									
BSA [m ²]	MIN	1,740	█	71 104,39	█	x	x	█	█
	MAX	1,836	█	71 735,20	█	█	0,89%	█	█
Liczba podan leku	MIN	2	█	18 447,92	█	█	-74,06%	█	█
	MAX	8	█	73 791,69	█	█	3,78%	█	█
% ambul. W RTX s.c.	MIN	0%	█	71 104,39	█	█	0,00%	█	█
	MAX	100%	█	71 104,39	█	█	0,00%	█	█
Zużyte wg ampulek	█	x	█	72 873,14	█	█	2,49%	█	█

Tabela 43. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX l.v. (bez RSS) – terapia podtrzymująca (1 linia)

Parametr	Zmienność parametru	Wartość parametru	Koszty całkowite [zł]			Zmiana kosztów [%]		Zmiana kosztów inkrementalnych [%]	Prógowa cena zbytu netto [zł]
			RTX s.c.	RTX l.v.	Koszt inkrementalny	RTX s.c.	RTX l.v.		
Wariant BAZOWY									
BSA [m ²]	MIN	1,740	██████████	98 509,45	██████████	x	x	██████████	██████████
	MAX	1,836	██████████	99 383,38	██████████	██████████	0,89%	██████████	██████████
Liczba podań leku	MIN	1	██████████	9 223,96	██████████	██████████	-90,64%	██████████	██████████
	MAX	12	██████████	108 052,12	██████████	██████████	9,69%	██████████	██████████
% ambul. w RTX s.c.	MIN	0%	██████████	98 509,45	██████████	██████████	0,00%	██████████	██████████
	MAX	100%	██████████	98 509,45	██████████	██████████	0,00%	██████████	██████████
Stopa dyskontowa	x	0%	██████████	100 792,99	██████████	██████████	2,32%	██████████	██████████
Zużycie wrg ampulek	x	x	██████████	100 959,90	██████████	██████████	2,49%	██████████	██████████

Tabela 44. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX l.v. (bez RSS) - terapia poduszynująca (kolejne linie)

Parametr	Zmienność parametru	Wartość parametru	Koszty całkowite [zł]			Zmiana kosztów [%]		Zmiana kosztów inkrementalnych [%]	Prógowa cena zbytu netto [zł]
			RTX s.c.	RTX l.v.	Koszt inkrementalny	RTX s.c.	RTX l.v.		
Wariant BAZOWY									
BSA [m ²]	MIN	1,740	██████████	56 928,79	██████████	x	██████████	██████████	██████████
	MAX	1,836	██████████	59 503,48	██████████	██████████	0,89%	██████████	██████████
Liczba podan lek	MIN	1	██████████	9 223,96	██████████	██████████	-84,47%	██████████	██████████
	MAX	8	██████████	72 034,74	██████████	██████████	21,32%	██████████	██████████
% ambul. W RTX s.c.	MIN	0%	██████████	59 376,71	██████████	██████████	0,00%	██████████	██████████
	MAX	100%	██████████	59 376,71	██████████	██████████	0,00%	██████████	██████████
Stopa dyskontowa	x	0%	██████████	60 666,53	██████████	██████████	2,17%	██████████	██████████
Zużycie wrg ampułek	x	x	██████████	60 853,72	██████████	██████████	2,49%	██████████	██████████

9.2.4. Progowa analiza dla ceny zbytu netto produktu leczniczego MabThera® s.c.

Zgodnie z wymogami §5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa 0 (progowa cena zbytu netto).

W analizie ekonomicznej wykazano, że terapia z zastosowaniem rytuksymabu s.c. (MabThera® s.c.) jest technologią opłacalną kosztowo względem rytuksymabu iv., dlatego progowa cena zbytu netto jest wyższa od proponowanej przez podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto.

W perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) progową cenę zbytu netto 1 opakowania produktu leczniczego MabThera® s.c. uzyskuje się przy procentowej podwyżce ceny zbytu netto jednego opakowania tego produktu leczniczego o ██████ w zależności od wskazania do stosowania (wariant bazowy). Dla wszystkich scenariuszy analizowanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości progowa cena zbytu netto jest wyższa niż proponowana cena zbytu netto i różnica pomiędzy tymi cenami wynosi od ██████ w zależności od scenariusza oraz wskazania do stosowania.

Tabela 45. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego MabThera® s.c. (bez RSS) - terapia RTX skojarzona z chemioterapią

Scenariusz		Progowa cena zbytu netto [zł]	% zmiana
Cena zbytu netto RTX s.c. bez RSS		█████	█
WARIANT BAZOWY		█████	█████
BSA (m ²)	MIN	█████	█████
	MAX	█████	█████
Liczba podań leku	MIN	█████	█████
	MAX	█████	█████
% ambul. w RTX s.c.	MIN	█████	█████
	MAX	█████	█████
Zużycie wg ampulek		█████	█████

Tabela 46. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego MabThera® s.c. (bez RSS) - terapia podtrzymująca (I linia)

Scenariusz		Progowa cena zbytu netto [zł]	% zmiana
Cena zbytu netto RTX s.c. bez RSS		██████	I
WARIANT BAZOWY		██████	██████
BSA [m ²]	MIN	██████	██████
	MAX	██████	██████
Liczba podań leku	MIN	██████	██████
	MAX	██████	██████
% ambul. W RTX s.c.	MIN	██████	██████
	MAX	██████	██████
Stopa dyskontowa – 0%		██████	██████
Zużycie wg ampulek		██████	██████

Tabela 47. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego MabThera® s.c. (bez RSS) - terapia podtrzymująca (kolejne linie)

Scenariusz		Progowa cena zbytu netto [zł]	% zmiana
Cena zbytu netto RTX s.c. bez RSS		██████	I
WARIANT BAZOWY		██████	██████
BSA [m ²]	MIN	██████	██████
	MAX	██████	██████
Liczba podań leku	MIN	██████	██████
	MAX	██████	██████
% ambul. W RTX s.c.	MIN	██████	██████
	MAX	██████	██████
Stopa dyskontowa – 0%		██████	██████
Zużycie wg ampulek		██████	██████

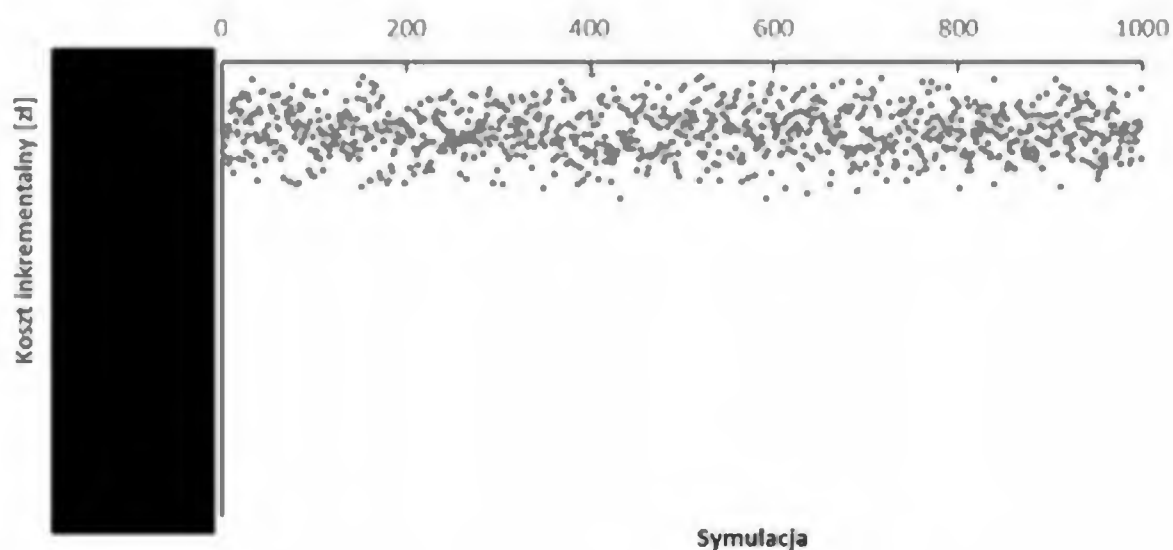
9.3. Analiza probabilistyczna

W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty całkowite.

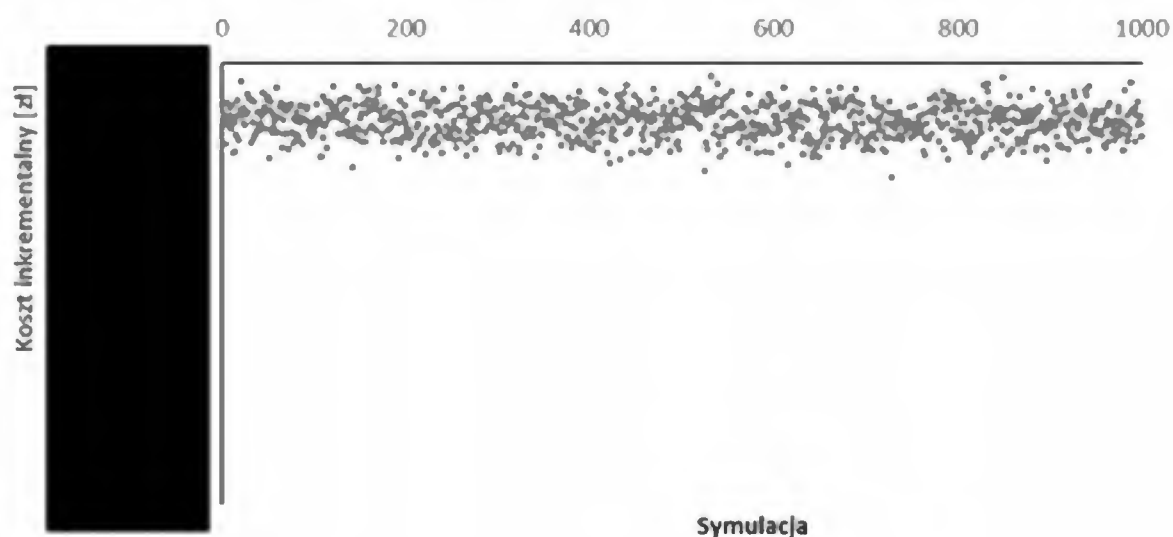
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (rozkład możliwych wyników dla inkrementalnych kosztów całkowitych) z perspektywy płatnika publicznego zaprezentowano na wykresach poniżej. Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

W przypadku wszystkich wyników symulacji strategia RTX s.c. jest kosztowo opłacalna (tańsza) względem strategii RTX i.v. (100% wyników znajduje się poniżej wartości 0).

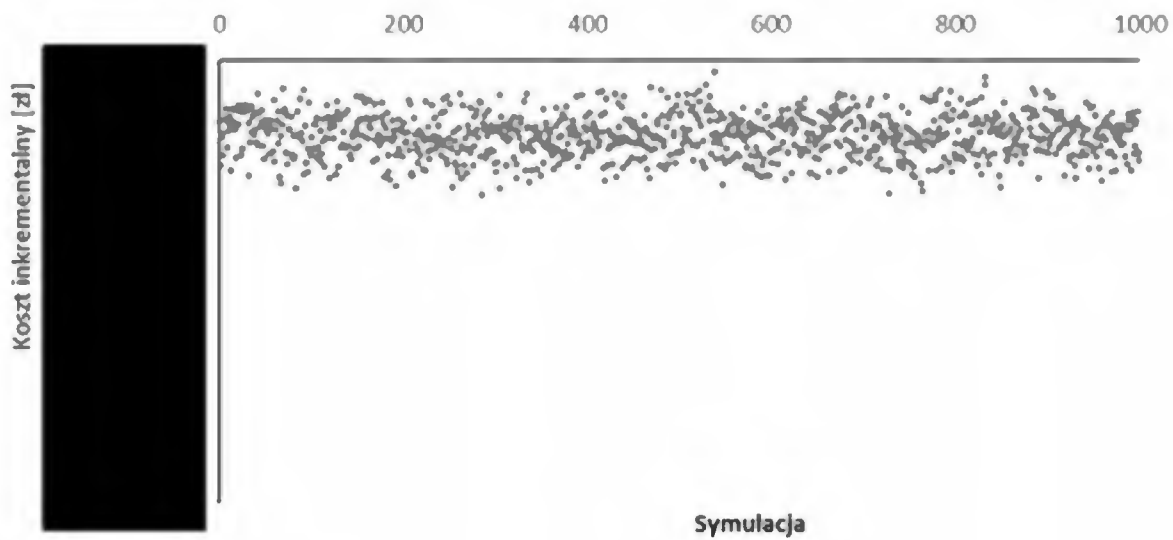
Rysunek 10. Wyniki analizy probabilistycznej – RTX s.c. vs RTX i.v. (bez RSS) – terapia RTX skojarzona z chemioterapią



Rysunek 11. Wyniki analizy probabilistycznej – RTX s.c. vs RTX i.v. (bez RSS) – terapia podtrzymująca (I linia)



Rysunek 12. Wyniki analizy probabilistycznej – RTX s.c. vs RTX l.v. (bez RSS) – terapia podtrzymująca (kolejne linie)



10. Podsumowanie wyników analizy oraz wnioski końcowe

Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy Klinicznej wykazano, iż rytuksymab s.c. jest nie mniej skuteczny od rytuksymabu i.v. (*non-inferiority*) w leczeniu pacjentów z niezłośliwym chłoniakiem grudkowym oraz chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, a profil bezpieczeństwa obu interwencji jest zbliżony.

Porównanie całkowitych kosztów różniących obu interwencji (rytuksymab s.c. oraz rytuksymab i.v.) pozwala stwierdzić, że bez względu na przyjętą perspektywę analizy rytuksymab s.c. u chorych na niezłośliwego chłoniaka grudkowego lub chłoniaka rozlanego z dużych komórek B jest interwencją opłacalną kosztowo (jest tańszy względem rytuksymabu i.v.).

W perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka całkowity koszt inkrementalny wynosi (wariant z RSS):

- w przypadku terapii RTX w skojarzeniu z chemioterapią (terapia indukcyjna pierwszej i kolejnych linii u chorych na chłoniaka grudkowego oraz leczenie pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B): ██████████ zł;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym: ██████████ zł;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: ██████████ zł.

Nie uwzględniając natomiast proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka całkowity koszt inkrementalny wynosi natomiast (wariant bez RSS):

- w przypadku terapii RTX w skojarzeniu z chemioterapią (terapia indukcyjna pierwszej i kolejnych linii u chorych na chłoniaka grudkowego oraz leczenie pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B): ██████████ zł;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym: ██████████ zł;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: ██████████ zł.

Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej. We wszystkich analizowanych scenariuszach wykazano, że strategia RTX s.c. względem strategii RTX i.v. jest tańszą

opcją terapeutyczną. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników z analizy podstawowej.

Prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej rytuksymabu s.c. względem rytuksymabu i.v. zostało oszacowane w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) na poziomie 100%, zarówno w przypadku analizy wyników z uwzględnieniem RSS, jak również w przypadku analizy wyników bez uwzględnienia RSS.

W wariancie bazowym analizy progowa cena zbytu netto (cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa 0) wynosi dla produktu leczniczego MabThera® s.c.:

- w przypadku terapii RTX w skojarzeniu z chemioterapią: █████ zł i jest wyższa o █████ od proponowanej w ramach RSS ceny zbytu netto, a także o █████ od ceny zbytu netto rytuksymabu s.c. bez uwzględnienia proponowanego RSS;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym: █████ zł i jest wyższa o █████ od proponowanej w ramach RSS ceny zbytu netto, a także o █████ od ceny zbytu netto rytuksymabu s.c. bez uwzględnienia proponowanego RSS;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: █████ zł i jest wyższa o █████ od proponowanej w ramach RSS ceny zbytu netto, a także o █████ od ceny zbytu netto rytuksymabu s.c. bez uwzględnienia proponowanego RSS.

Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Wnioski końcowe

W analizie wykazano, że całkowity koszt różniący dla porównania terapii rytuksymabem s.c. względem terapii rytuksymabem i.v. stosowanej u chorych na nieziarniczego chłoniaka grudkowego lub chłoniaka rozlanego z dużych komórek B jest niższy, co wskazuje na to, że produkt MabThera® s.c. jest technologią opłacalną kosztowo.

11. Dyskusja i ograniczenia

Chłoniak grudkowy oraz chłoniak rozlany z dużych komórek B, będące typami chłoniaka nieziarniczego, występują najczęściej u osób dorosłych w średnim wieku – mediana wieku wynosi około 60 lat. Na podstawie danych Centrum Onkologii w 2011 roku w Polsce na nieziarniczego chłoniaka grudkowego zachorowało 310 osób, natomiast chłoniaka rozlanego z dużych komórek B rozpoznano u 1 483 osób. Standardem terapeutycznym, zgodnie z wytycznymi i rekomendacjami klinicznymi, stosowanym u chorych z chłoniakiem nieziarniczym jest terapia rytuksymabem w podaniu dożylnym. W odniesieniu do terapii indukcyjnej chłoniaka grudkowego najczęściej zaleca się stosowanie różnych schematów chemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem (w tym najczęściej schemat R-CHOP oraz R-CVP), natomiast w przypadku pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B terapia schematem R-CHOP wskazywana jest jako leczenie z wyboru. W przypadku terapii podtrzymującej stosowanej, u chorych z chłoniakiem grudkowym, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne, zaleca się stosowanie monoterapii rytuksymabem do czasu wystąpienia progresji choroby lub przez maksymalnie okres 2 lat. Rytuksymab w podaniu dożylnym jest lekiem dostępnym w Polsce i, w odniesieniu do leczenia chłoniaków nieziarniczych, finansowanym ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.

W niniejszej analizie porównano dwie strategie (rytuksymab s.c. oraz rytuksymab i.v.), oceniając koszty różniące związane z zastosowaniem obu strategii. Przeprowadzono analizę z uwzględnieniem proponowanego przez podmiot odpowiedzialny mechanizmu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia tego mechanizmu. W przypadku obu wariantów wykazano, iż strategia uwzględniająca terapię rytuksymabem s.c. jest opłacalna kosztowo w porównaniu ze strategią uwzględniającą terapię rytuksymabem i.v.. Wyniki modelu wskazują, że koszty związane z terapią rytuksymabem s.c. są niższe niż koszty związane z terapią rytuksymabem i.v. niezależnie od wartości przyjętych w analizie parametrów. Opłacalność kosztową ocenianej interwencji potwierdzają wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wskazują one na 100% prawdopodobieństwo osiągnięcia przez ocenianą technologię opłacalności kosztowej.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego oraz interwencji. W odnalezionej pracy, tak jak w niniejszej analizie, wykazano, iż terapia rytuksymabem s.c. w porównaniu do terapii rytuksymabem i.v. jest opłacalna kosztowo i może przynieść oszczędności dla systemu ochrony zdrowia.

W niniejszej analizie założono, iż badania diagnostyczne wykonywane u pacjenta leczonego rytuksymabem s.c. będą takie jak w przypadku rytuksymabu i.v., a zatem koszt monitorowania pacjenta i oceny skuteczności leczenia w obu programach nie będzie kosztem różniącym.

W odniesieniu do bezpieczeństwa obu analizowanych opcji terapeutycznych wykazano, iż profil bezpieczeństwa rytuksymabu s.c. oraz rytuksymabu i.v. jest zbliżony. Zastosowanie rytuksymabu s.c. w porównaniu do rytuksymabu i.v. nie zwiększa istotnie statystycznie ryzyka utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych, ani wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych (w tym ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem), a także poważnych działań niepożądanych. Terapia rytuksymabem s.c. istotnie statystycznie zwiększa ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz reakcji związanych z podaniem leku, jednak zdecydowana większość tych reakcji to zdarzenia miejscowe, odwracalne o łagodnym nasileniu w obu porównywanych grupach (najczęstszą reakcją związaną z podaniem rytuksymabu s.c. był rumień w miejscu podania). W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ większość z nich nie miała charakteru zdarzeń poważnych i wymagających leczenia, a co za tym idzie, nie generowała kosztów ani dla płatnika publicznego ani dla świadczeniobiorcy. Zatem koszty leczenia działań niepożądanych również nie są kosztami różniącymi i nie analizowano ich w niniejszej analizie.

Długość horyzontu czasowego przyjęto jako średnią długość trwania terapii dla poszczególnych wskazań do stosowania. W przypadku, gdy długość terapii została oszacowana na więcej niż 1 rok, dyskontowano koszty z uwzględnieniem 5% stopy dyskontowania. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia bez dyskontowania kosztów (0% stopa dyskontowania).

Jedynymi ograniczeniami zastosowanego modelu ekonomicznego związane są z przyjętymi w analizie założeniami dotyczącymi wartości danych wejściowych.

W odniesieniu do powierzchni ciała pacjentów w scenariuszu podstawowym przyjęto wartość tego parametru na podstawie wyników badania SABRINA, które dotyczy oceny efektywności klinicznej rytuksymabu s.c. względem rytuksymabu i.v. w grupie pacjentów z chłoniakiem grudkowym, którzy nie byli wcześniej leczeni. Jest to tylko jedna z subpopulacji analizowanych w niniejszej pracy. Parametr powierzchni ciała był testowany w analizie wrażliwości. Wartości skrajne ustalono na podstawie wyników ankiety oraz danych GUS. Na podstawie wyników badania ankietowego ocenia się, iż średnia powierzchnia ciała pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym jest zbliżona do średniej powierzchni ciała przeciętnego dorosłego w populacji polskiej. Jak wykazano w analizie wrażliwości, przyjęcie skrajnych wartości parametru nie zmienia kierunku wnioskowania i ma niewielki wpływ na szacowane całkowite koszty inkrementalne.

Kolejnym parametrem, w przypadku którego można mówić o pewnym stopniu niepewności oszacowania, jest odsetek pacjentów, którzy mogliby otrzymywać rytuksymab s.c. w trybie ambulatoryjnym. Przyjęte wartości oparto na wynikach analizy IOOM oraz wynikach badania PrefHer, które nie dotyczyły oceny terapii z zastosowaniem rytuksymabu. Nie odnaleziono jednak prac oceniających preferencje pacjentów lub personelu medycznego dotyczące stosowania rytuksymabu s.c. ani danych umożliwiających oszacowanie w inny sposób tego parametru. Również ten parametr został przetestowany w ramach analizy wrażliwości. W odniesieniu do wartości skrajnych przyjęto najszerszy możliwy zakres parametru (0% oraz 100%). Koszt podania leku jest dużo niższy od kosztu leku, dlatego nawet przy przyjęciu wartości skrajnych dotyczących prognozowanego odsetka pacjentów, którzy będą otrzymywać terapię rytuksymabem s.c. w warunkach ambulatoryjnych, kierunek wnioskowania nie zmienia się, a całkowite koszty inkrementalne zmieniają się w nieznacznym stopniu.

Na wyniki analizy mają również wpływ przyjęte wartości dotyczące liczby podań leku dla poszczególnych wskazań do stosowania. Terapia skojarzona rytuksymabu z chemioterapią, zgodnie z ChPL MabThera, powinna obejmować do 8 cykli leczenia, jednak może się zdarzyć, iż pacjent otrzyma tylko jedną dawkę leku. W przypadku terapii podtrzymującej sytuacja jest podobna. Terapia ta powinna być prowadzona do czasu wystąpienia progresji choroby lub przez maksymalny okres 2 lat, jednak nie jest wykluczone, że chory otrzyma tylko jedno podanie leku. Parametr ten także uwzględniono w analizie wrażliwości, oceniając bardzo skrajne wartości i w przypadku tego parametru otrzymano największy rozrzut uzyskiwanych wyników. Wynika to z tego, iż minimalna wartość (w scenariuszu tym założono, iż chory przyjmuje tylko jeden cykl rytuksymabu s.c.) jest znacznie niższa od najbardziej prawdopodobnej wartości parametru. Mimo przyjęcia tak skrajnych wartości ocenianego parametru, wnioskowanie analizy nie zmienia się i w każdym przypadku rytuksymab s.c. względem rytuksymabu i.v. jest opcją opłacalną kosztowo.

12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 2.1; Warszawa, kwiecień 2009; <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13>
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera® - http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/mabthera__.pdf
3. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014 Mar;15(3):343-52.
4. Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
5. GUS - Podstawowe dane z zakresu ochrony zdrowia w 2009 roku - http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1899_PLK_HTML.htm
6. GUS – Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. - http://stat.gov.pl/gus/5840_658_PLK_HTML.htm
7. Informator o umowach NFZ - <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx>
8. Klasyfikacja ICD-10 - http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70
9. Krzakowski M, Warzocha K (red.); Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom II. Via Medica; Gdańsk 2013 - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
10. Małgorzata Gałązka-Sobolka (red.), IOOZ Uczelni Łazarskiego. Analiza dostępności do leczenia onkologicznego oraz finansowania świadczeń z zakresu chemioterapii w 2012 roku ze szczególnym uwzględnieniem nowych terapii onkologicznych. Uczelnia Łazarskiego; Warszawa 2013
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. - <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
12. Pivot X, Gligorov J, Müller V et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 962–70
13. Pracownia HTA. Analiza Kliniczna – Rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek oraz chłoniaki niezłośliwe rozlane z dużych komórek B – przegląd systematyczny; wersja 1.00, Kraków, kwiecień 2014 r.
14. Pracownia HTA. Analiza problemu decyzyjnego. Rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek oraz chłoniaki niezłośliwe rozlane z dużych komórek B; wersja 1.00, Kraków, kwiecień 2014 r.
15. Projekt planu finansowego NFZ na 2014 r. - <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5550>
16. Rekomendacja nr 107/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Prezesa AOTM - <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2014/558-zlc-039-2014/2404-zlecenie-039-2014>
17. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
18. Salles G, Seymour JF, Offner F et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumor burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42-51.

19. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122, poz. 696 z późn. zm.)
20. van Oers M.H., Van Glabbeke M., Giurgea L., i in., Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study, *Journal of Clinical Oncology* 2010, Jun 10;28(17):2853-8
21. Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii - <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4910>
22. Zarządzenie Nr 5/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) - <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5927>

Analizy ekonomiczne i kosztowe uwzględnione w analizie

23. Bax P, Postma MJ. Cost-minimization of Mabthera intravenous versus subcutaneous administration. *Value in Health* (2013): 16:7 (A390-A391).
24. De Cock E, Kritikou P, Tao S, Wiesner C, Waterboer T, Carella AM. Time savings with rituximab subcutaneous (SC) injection vs rituximab intravenous (IV) infusion: Final analysis from a time-and-motion study in 8 countries. *Blood* (2013) 122:21; 1724.
25. De Cock E, Carella AM, Tao S, Wiesner C. Potential time savings with rituximab subcutaneous (SC) injection versus rituximab intravenous (IV) infusion: Results from interviews at 13 European sites as part of a time and motion study (T&M). *Value in Health* (2012) 15:7 (A533).
26. De Cock E, Kritikou P, Tao S, et al. Time and resource savings with rituximab subcutaneous injection versus rituximab intravenous infusion: first results from a time-and-motion study (T&M). *EHA Congress Abstracts* 2013:P507.
27. Pereira C, Santos A. Resource consumption evaluation associated with rituximab administration in Portugal. *Value in Health* (2013): 16:7 (A386).

13. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania: C82, C83 i C85 [8]	14
Tabela 2. Zestawienie dotyczące charakterystyki produktu leczniczego MabThera® s.c.	15
Tabela 3. Program lekowy „Rytuksymab s.c. w leczeniu chłoniaki niezłarnicze” (ICD 10: C.82, C.83) – proponowany zakres nowego programu lekowego.....	18
Tabela 4. Cena leku oraz proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego MabThera® s.c.	19
Tabela 5. Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83)	22
Tabela 6. Warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających rytuksymab [11]	24
Tabela 7. Rozpoznanie według ICD-10, w których rituksymab jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.51 do Obwieszczenia MZ) [11].....	25
Tabela 8. Zestawienie wskazań zarejestrowanych oraz refundowanych dla RTX s.c. oraz RTX i.v. (ChPL, obecny i proponowany program lekowy oraz Rekomendacja Prezesa AOTM nr 107/2014)	27
Tabela 9. Parametry użyte w analizie wrażliwości.....	32
Tabela 10. Zakresy zmienności parametrów oraz rozkład dla zmiennych użytych w analizie wrażliwości.....	33
Tabela 11. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w wariancie podstawowym analizy ...	34
Tabela 12. Charakterystyka analizy ekonomicznej Bax 2013	38
Tabela 13. Czas wymagany od personelu medycznego związany z podaniem RTX na podstawie badania De Cock 2013 [26]	39
Tabela 14. Czas wymagany od pacjenta związany z podaniem RTX (czas przebywania na krześle do infuzji) na podstawie badania De Cock 2013 [26]	39
Tabela 15. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. (badanie SABRINA).....	43
Tabela 16. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. (badanie SparkThera).....	43
Tabela 17. Wartość średniej powierzchni ciała (BSA) przyjęta w analizie	45

Tabela 18. Długość terapii rytuksymabem (liczba podań leku) w zależności od wskazania do stosowania	46
Tabela 19. Źródła danych kosztowych wykorzystane w analizie do wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej	48
Tabela 20. Rytuksymab i.v. – dane o produkcie leczniczym.....	49
Tabela 21. Rytuksymab i.v. – koszt jednostkowy.....	49
Tabela 22. Koszt rytuksymabu i.v. w jednym podaniu.....	49
Tabela 23. Rytuksymab s.c. – koszt jednostkowy	50
Tabela 24. Koszt rytuksymabu s.c. w jednym podaniu	50
Tabela 25. Koszt świadczenia związanego z podaniem rytuksymabu i.v. w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych”	51
Tabela 26. Tryb podania rytuksymabu i.v.	52
Tabela 27. Średni koszt podania rytuksymabu i.v.....	53
Tabela 28. Tryb podania rytuksymabu s.c.....	54
Tabela 29. Średni koszt podania rytuksymabu s.c.	54
Tabela 30. Analiza cenowa dla produktów MabThera – 1 cykl terapii RTX (warłant uwzględniający RSS dla RTX s.c.)	56
Tabela 31. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. (z RSS)	57
Tabela 32. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych RTX s.c. vs RTX i.v. (z RSS)	58
Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX i.v. (z RSS) – terapia RTX skojarzona z chemioterapią.....	62
Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX i.v. (z RSS) – terapia podtrzymująca (I linia)	63
Tabela 35. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX i.v. (z RSS) - terapia podtrzymująca (kolejne linie).....	64
Tabela 36. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego MabThera® s.c. (z RSS) - terapia RTX skojarzona z chemioterapią.....	65
Tabela 37. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego MabThera® s.c. (z RSS) - terapia podtrzymująca (I linia)	66

Tabela 38. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego MabThera® s.c. (z RSS) - terapia podtrzymująca (kolejne linie).....	66
Tabela 39. Analiza cenowa dla produktów MabThera – 1 cykl terapii RTX (wariant bez uwzględnienia RSS dla RTX s.c.)	70
Tabela 40. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. (bez RSS)	71
Tabela 41. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych RTX s.c. vs RTX i.v. (bez RSS)	72
Tabela 42. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX i.v. (bez RSS) – terapia RTX skojarzona z chemioterapią	76
Tabela 43. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX i.v. (bez RSS) – terapia podtrzymująca (I linia).....	77
Tabela 44. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX i.v. (bez RSS) - terapia podtrzymująca (kolejne linie).....	78
Tabela 45. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego MabThera® s.c. (bez RSS) - terapia RTX skojarzona z chemioterapią	79
Tabela 46. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego MabThera® s.c. (bez RSS) - terapia podtrzymująca (I linia).....	80
Tabela 47. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego MabThera® s.c. (bez RSS) - terapia podtrzymująca (kolejne linie).....	80
Tabela 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie Medline (przez Pubmed).....	94
Tabela 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie The Cochrane Library.....	95
Tabela 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie Embase (Elsevier Science BV).....	95
Tabela 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie CRD.....	96
Tabela 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie CEA Registry.....	96
Tabela 53. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej.....	96
Tabela 54. Informacja o ekspertach uczestniczących w badaniu ankietowym.....	98
Tabela 55. Odpowiedzi na pytanie dotyczące BSA	98

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX i.v. (z RSS) – terapia RTX skojarzona z chemioterapią.....	60
Rysunek 2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX i.v. (z RSS) – terapia podtrzymująca (I linia)	61
Rysunek 3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX i.v. (z RSS) - terapia podtrzymująca (kolejne linie).....	61
Rysunek 4. Wyniki analizy probabilistycznej – RTX s.c. vs RTX i.v. (z RSS) – terapia RTX skojarzona z chemioterapią	67
Rysunek 5. Wyniki analizy probabilistycznej – RTX s.c. vs RTX i.v. (z RSS) – terapia podtrzymująca (I linia)	67
Rysunek 6. Wyniki analizy probabilistycznej – RTX s.c. vs RTX i.v. (z RSS) – terapia podtrzymująca (kolejne linie).....	68
Rysunek 7. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX i.v. (bez RSS) – terapia RTX skojarzona z chemioterapią.....	74
Rysunek 8. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX i.v. (bez RSS) – terapia podtrzymująca (I linia)	75
Rysunek 9. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości RTX s.c. vs RTX i.v. (bez RSS) - terapia podtrzymująca (kolejne linie).....	75
Rysunek 10. Wyniki analizy probabilistycznej – RTX s.c. vs RTX i.v. (bez RSS) – terapia RTX skojarzona z chemioterapią	81
Rysunek 11. Wyniki analizy probabilistycznej – RTX s.c. vs RTX i.v. (bez RSS) – terapia podtrzymująca (I linia)	81
Rysunek 12. Wyniki analizy probabilistycznej – RTX s.c. vs RTX i.v. (bez RSS) – terapia podtrzymująca (kolejne linie).....	82
Rysunek 13. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji analiz ekonomicznych i kosztowych.....	97

15. Aneks

15.1. Proces selekcji doniesień naukowych i strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz kosztowych

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych oraz kosztowych dotyczących badanego w niniejszej pracy problemu zdrowotnego oraz interwencji w bazach informacji medycznej Medline, The Cochrane Library oraz Embase przeprowadzono 16 grudnia 2013 r., natomiast w bazach Centre for Reviews and Dissemination (CRD) oraz CEA Registry i pozostałych źródłach informacji medycznej – 27 stycznia 2014 r., uzyskując 757 doniesień naukowych w bazie Medline, 35 pozycji bibliograficznych w The Cochrane Library (w tym 2 analizy ekonomiczne), 3 564 doniesień bibliograficznych w bazie Embase, 3 prace w bazie CRD oraz 27 rekordów w bazie CEA Registry, a także 147 pozycji w pozostałych źródłach informacji medycznej (wraz z powtórzeniami).

Na podstawie analizy odnalezionych tytułów / abstraktów włączono 1 analizę ekonomiczną (Bax 2013) oraz 4 doniesienia naukowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów, które oceniono pod kątem spełniania kryteriów włączenia (prace te zostały ostatecznie uwzględnione w niniejszej analizie).

Ponowne przeszukanie wybranych baz informacji medycznej z wykorzystaniem tych samych strategii wyszukiwania przeprowadzono 21 marca 2014 roku w celu aktualizacji wyników wyszukiwania, nie odnajdując żadnej nowej analizy ekonomicznej ani analizy kosztowej, spełniającej kryteria włączenia.

Szczegółową strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w poszczególnych bazach oraz proces selekcji prac w postaci diagramu przedstawiono poniżej.

Tabela 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		16.XII.2013	21.III.2014
#15	#13 AND #14	757	801
#14	subcutaneous OR SC OR SQ OR "sub-cu" OR "sub-Q" OR s.c. OR subcut OR subcutaneously OR subcut*	795814	810771
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	12416	12902
#12	mabthera	11626	12067
#11	"CD20 antibody"	835	850
#10	anti-CD20	2617	2686

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		16.XII.2013	21.III.2014
#9	rituksymab	1	1
#8	rituximabum	0	0
#7	rituximabi	0	0
#6	IDEC-102	6	6
#5	IDEC-C2B8	11626	12087
#4	rituxan	11650	12112
#3	rituxin	1	1
#2	rituximab	11619	12080
#1	"rituximab" [Supplementary Concept]	7617	7902

Tabela 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		16.XII.2013	21.III.2014
#14	#12 AND #13 (w tym analizy ekonomiczne)	35 (2)	52 (2)
#13	subcutaneous OR SC OR SQ OR "sub-cu" OR "sub-Q" OR s.c. OR subcut OR subcutaneously OR subcut*	19730	21801
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	807	960
#11	"CD20 antibody"	33	39
#10	anti-CD20	86	95
#9	rituksymab	0	0
#8	rituximabum	1	1
#7	rituximabi	0	0
#6	IDEC-102	1	1
#5	IDEC-C2B8	12	12
#4	rituxan	28	28
#3	rituxin	1	1
#2	mabthera	47	48
#1	rituximab	784	936

Tabela 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie Embase (Elsevier Science BV)

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		16.XII.2013	21.III.2014
#14	#12 AND #13	3,564	3,708
#13	subcutaneous OR SC OR SQ OR "sub-cu" OR "sub-Q" OR s.c. OR subcut OR subcutaneously OR subcut*	660,539	675,563

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		16.XII.2013	21.III.2014
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	38,252	40,642
#11	'cd20 antibody'/exp OR 'cd20 antibody'	3,471	3,582
#10	'anti cd20'	3,901	4,134
#9	rituksymab	1	1
#8	rituximabum	0	0
#7	rituximabi	0	0
#6	'idec 102'	1	1
#5	'idec c2b8'/exp OR 'idec c2b8'	35,623	37,882
#4	'rituxan'/exp OR rituxan	35,641	37,900
#3	'rituxin'/exp OR rituxin	35,616	37,875
#2	'mabthera'/exp OR mabthera	35,625	37,884
#1	'rituximab'/exp OR rituximab	36,412	38,717

Tabela S1. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie CRD

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik	
		27.I.2014	21.III.2014
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	(mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin) AND (subcutaneous OR SC OR SQ OR sub-cu OR sub-Q OR s.c. OR subcut OR subcutaneously OR subcut*)	3	3

Tabela S2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie CEA Registry

Lp.	Zapytanie	Liczba odnalezionych rekordów	
		27.I.2014	21.III.2014
1	rituximab	26	26
2	mabthera	1	1
3	rituxan	0	0
4	rituxin	0	0

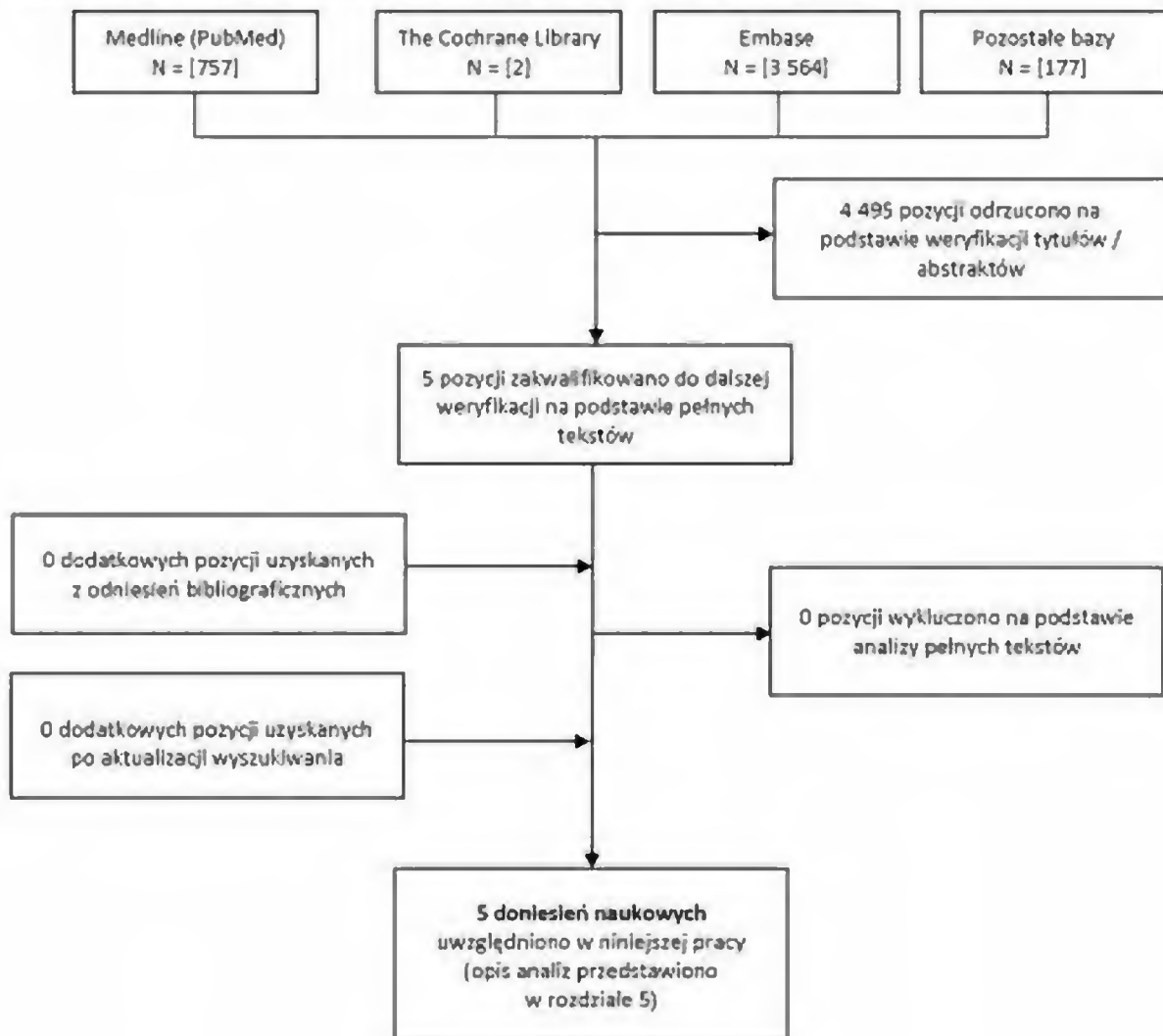
Tabela S3. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik	
		27.I.2014	21.III.2014
INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)	mabthera rituximab rituxan rituxin	1 4 0 0	1 4 0 0

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik	
		27.I.2014	21.III.2014
NETSCC, HTA - NIHR <i>Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>	(mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin) AND (subcutaneous OR SC OR SQ OR sub-cu OR sub-Q OR s.c. OR subcut OR subcutaneously OR subcut*)	0	0
NICE (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)	mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin	111	114
CADTH (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)	mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin	14	14
NIHR-HSC (<i>National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre</i>)	mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin	17	17

* - zastosowano strategię wyszukiwania o niższej czułości ze względu na stosunkowo dużą liczbę pozycji uzyskiwanych przy użyciu strategii wyszukiwania stosowanej w pozostałych bazach informacji medycznej

Rysunek 13. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji analiz ekonomicznych i kosztowych



15.2. Badanie ankietowe

15.2.1. Eksperti biorący udział w badaniu

Tabela 54. Informacja o ekspertach uczestniczących w badaniu ankietowym

Ekspert	Miejsce pracy	Specjalizacja
+		
+		
+		
+		
+		

15.2.2. Wyniki badania ankietowego

Poniżej zamieszczono wyniki badania ankietowego (odpowiedzi na pytanie, które zostało wykorzystane w niniejszej analizie).

Tabela 55. Odpowiedzi na pytanie dotyczące BSA

Ekspert	Jaka jest średnia powierzchnia ciała pacjenta chorego na chłoniaki nieziarnicze? (czy jest ona taka jak średnia powierzchnia ciała dorosłego człowieka – 1,7 m ² , czy niższa/wyższa? jeśli inna, proszę podać orientacyjną wartość)
■	1,7 m ²
■	1,7 m ²
■	1,8 m ²
■	1,8 m ²
■	1,7 m ²
Średnia	1,74 m ²