



IGNORANTIA NOCET

# Pixuvri® (piksantron) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.0

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Przygotowano dla:**

Servier Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 25 lutego 2016 r.

[Redacted signature block]

[Redacted signature block]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Modelowanie;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja;</li> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Analiza wrażliwości;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted].

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Servier Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>16</b>
<b>2. Strategia analityczna .....</b>	<b>19</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>20</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>20</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>21</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	21
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	22
5.3. Jakość życia.....	24
5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej .....	24
5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i> .....	24
5.3.3. Jakość życia w modelu Markowa .....	24
5.3.4. Obniżka jakości życia związana z działaniami/zdarzeniami niepożądanymi ....	26
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>29</b>
<b>7. Analiza kosztów.....</b>	<b>29</b>
7.1. Koszt leków .....	31
7.1.1. Dawkowanie leków.....	31
7.1.2. Ceny leków .....	32

---

---

7.2. Koszt podania leków .....	39
7.3. Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych.....	40
7.3.1. Neutropenia .....	43
7.3.2. Leukopenia .....	44
7.3.3. Całkowity koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych .....	44
7.4. Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia .....	45
7.5. Koszt po progresji nowotworu .....	49
7.5.1. Koszt kolejnej linii leczenia .....	49
7.5.2. Koszt opieki paliatywnej po zakończeniu leczenia .....	52
7.5.3. Koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej .....	59
7.6. Całkowity koszt różniący .....	61
<b>8. Modelowanie.....</b>	<b>63</b>
8.1. Struktura modelu.....	63
8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu .....	66
8.3. Założenia i dane wejściowe.....	70
8.4. Dyskontowanie.....	71
8.5. Walidacja modelu.....	72
<b>9. Wyniki analizy.....</b>	<b>75</b>
9.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	75
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	78
<b>10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>80</b>

---

---

10.1. Analiza wartości skrajnych .....	80
10.2. Analiza scenariuszy .....	106
<b>11. Analiza progowa .....</b>	<b>110</b>
<b>12. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>116</b>
<b>13. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>118</b>
<b>14. Dyskusja .....</b>	<b>119</b>
<b>15. Załączniki .....</b>	<b>121</b>
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	121
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	121
15.1.2. Strategia wyszukiwania .....	122
15.1.3. Selekcja badań.....	123
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	124
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	124
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	126
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	126
15.2.2. Strategia wyszukiwania .....	127
15.2.3. Selekcja badań.....	128
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	129
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	129

---



---

15.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	130
15.4. Wastage.....	131
15.5. Dane odczytane z krzywych Kaplana – Meiera (badanie PIX301).....	136
15.6. Parametry funkcji dopasowujących – OS i PFS.....	139
15.7. Wyniki badania ankietowego.....	140
15.7.1. Ekspert 1.....	141
15.7.2. Ekspert 2.....	148
15.7.3. Ekspert 3.....	154
15.7.4. Ekspert 4.....	160
15.7.5. Ekspert 5.....	166
15.7.6. Ekspert 6.....	172
15.8. Wyniki analizy dla wariantu uwzględniającego udział schematów wielolekowych w ramieniu komparatora .....	172
15.8.1. Koszt leków.....	172
15.8.2. Koszt podania leków .....	177
15.8.3. Wyniki dodatkowej analizy kosztów-użyteczności .....	178
15.8.4. Dodatkowa analiza progowa .....	182
15.9. Sprawdzenie zgodności analiz z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	182
<b>16. Spis tabel .....</b>	<b>186</b>
<b>17. Spis rysunków .....</b>	<b>192</b>
<b>18. Bibliografia.....</b>	<b>194</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
Allo-SCT	ang. <i>allogenic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CEOP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, etopozyd, winkrystynę i prednizon
CEPP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, etopozyd, prednizon i prokarbazynę
CHEM	chemioterapia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DHAP	schemat chemioterapii zawierający deksametazon, cytarabinę i cisplatynę
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z komórek B
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ESHAP	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metyloprednizolon, cytarabinę i cisplatynę
FACT-G	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i> , kwestionariusz oceny jakości życia u chorych z nowotworami
FL	ang. <i>follicular lymphoma</i> , chłoniak grudkowy
GDP	schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę, deksametazon i cisplatynę/karboplatynę
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICE	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, karboplatynę i ifosfamid
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
IVAC	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, ifosfamid, cytarabinę

Skrót	Rozwinięcie
LVEF	ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa lewej komory serca
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
MINE	schemat chemioterapii zawierający mesnę, ifosfamid, mitoksantron i etopozyd
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki nieziarnicze
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ORR	ang. <i>overall response rate</i> , całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PEP-C	schemat chemioterapii zawierający prednizon, etopozyd, prokarbazynę i cyklofosfamid
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PfLY	ang. <i>progression free life years</i> – lata życia bez progresji choroby
PIX	ang. <i>pixantrone</i> – piksantron
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PUO	Polska Unia Onkologii
	
RTX	ang. <i>rituximab</i> - rytuksymab
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
TK	tomografia komputerowa
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia



---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce piksantronu (Pixuvri®) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego i opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego.

### METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W analizie porównano piksantron z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. chemioterapią podawaną w monoterapii.

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (zwanym dalej *Wytycznymi AOTMiT*) dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji. W niniejszej analizie uwzględniono również oszacowanie inkrementalnego kosztu za uzyskany rok życia (ang. *life year gained*, LYG).

---

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Odnaleziono randomizowane, otwarte badanie III fazy (badanie *PIX301*) porównujące bezpośrednio piksantron względem chemioterapii (w analizie podstawowej są to różne rodzaje chemioterapeutyków podawanych tylko w monoterapii, w analizie dodatkowej zaś różne rodzaje chemioterapeutyków podawanych w monoterapii lub politerapii). Główne wyniki do tego badania dla wszystkich włączonych chorych zostały opublikowane w 2012 roku (publikacja *Pettengell 2012*). W celu przedstawienia wyników dla populacji najbardziej odpowiadającej populacji badanej, włączono również materiały konferencyjne (abstrakt + poster) *Pettengell 2013a* zawierające dodatkowe wyniki w podziale na podgrupy, w tym podgrupę chorych leczonych w 3. lub w 4. linii, a także dane zawarte w rekomendacji NICE z 2014 roku i w raporcie EMA z 2012 roku, w których uwzględniono dodatkowe, nieopublikowane dotychczas dane dla tej podgrupy chorych.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykorzystano dostarczony przez Zamawiającego model Markowa (model globalny, który został poddany analizie przez NICE) oraz opublikowany. W modelu Markowa dostosowano dane kosztowe, dane dotyczące jakości życia oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*), lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality adjusted life years*). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytocznych AOTMiT*.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych zawartych w ankiecie przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 roku* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*). Cenę jednostkową piksantronu uzyskano od Zamawiającego.



[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących).

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz w analizie wykonanej z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

1. koszty leków podawanych w 3. lub 4. linii leczenia, 2. koszty przepisania i podania leków, 3. koszty leczenia zdarzeń/działań niepożądanych, 4. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, 5. Koszt opieki paliatywnej, 6. Koszt kolejnej linii leczenia (w tym koszt terminalnej fazy choroby).

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości wraz z analizą scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z *Wytycznymi AOTM* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

## **WYNIKI**

### **Wyniki analizy ekonomicznej dla schematu piksantron (PIX) vs. chemioterapia (CHEM):**

Średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi 1,76 QALY w ramieniu PIX i 1,15 QALY w ramieniu CHEM (różnica wynosi 0,61 QALY na korzyść PIX).

#### Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego – analiza podstawowa

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego PIX [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania PIX zamiast CHEM [REDACTED]

[REDACTED]. Piksantron w wnioskowanym wskazaniu **jest zatem technologią kosztowo-efektywną w warunkach polskich** w rozumieniu *Ustawy o refundacji*, [REDACTED]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla opakowania PIX, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest równy założonemu progowi opłacalności, [REDACTED]

#### Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej – analiza podstawowa

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony z perspektywy wspólnej na leczenie jednego chorego PIX [REDACTED]

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania PIX zamiast CHEM [REDACTED]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto za opakowanie PIX, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast CHEM jest równy założonemu progowi opłacalności, [REDACTED]

Prezentowane wyniki analizy podstawowej uwzględniają jedynie monoterapię w ramieniu komparatora, a zatem mają charakter konserwatywny, poprzez zaniżenie realnego kosztu terapii opcjonalnej.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego – analiza dodatkowa

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego PIX [REDACTED]

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania PIX zamiast CHEM [REDACTED]

[REDACTED] Piksantron w wnioskowanym wskazaniu **jest zatem technologią kosztowo-efektywną w warunkach polskich** w rozumieniu *Ustawy o refundacji*, [REDACTED]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla opakowania PIX, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest równy założonemu progowi opłacalności, [REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej – analiza dodatkowa

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony z perspektywy wspólnej na leczenie jednego chorego PIX [REDACTED]

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania PIX zamiast CHEM [REDACTED]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto za opakowanie PIX, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast CHEM jest równy założonemu progowi opłacalności, [REDACTED]

### Wyniki analizy wrażliwości – analiza podstawowa i analiza dodatkowa

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania PIX z CHEM mają: współczynnik dyskontynuacji leczenia w ramieniu PIX, wartości użyteczności dla stanów przyjętych w modelu oraz koszt podania CHEM.

Wyniki przeprowadzonej analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania PIX z CHEM mają: dopasowanie krzywych OS i PFS za pomocą alternatywnych funkcji parametrycznych, wprowadzenie alternatywnych wartości użyteczności dla stanów przyjętych w modelu oraz zmiana stopy dyskonta dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Przeprowadzone analizy wrażliwości wskazują na wysoką stabilność uzyskiwanych wyników w zakresie oszacowania współczynnika ICUR, w zależności od testowanych założeń i wartości parametrów wejściowych.

### **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie piksantronu zamiast chemioterapii (w analizie podstawowej<sup>1</sup> są to różne rodzaje chemioterapeutyków podawanych w monoterapii, w analizie dodatkowej zaś różne rodzaje chemioterapeutyków podawanych w monoterapii lub politerapii) jest technologią kosztowo-efektywną w warunkach polskich z perspektywy płatnika, [REDACTED] Koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu PIX zamiast

---

<sup>1</sup> Prezentowane wyniki analizy podstawowej uwzględniają jedynie monoterapię w ramieniu komparatora, a zatem mają charakter konserwatywny, poprzez zaniżenie realnego kosztu terapii opcjonalnej.

---

CHEM są niższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 125 955 PLN).

Należy stwierdzić, że zastosowanie piksantronu zamiast chemioterapii jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia skorygowanego jakością oraz opcją wyjątkowo efektywną kosztowo, szczególnie biorąc pod uwagę ograniczenia QALY w wyrażeniu korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania terapii onkologicznych, szczególnie w odniesieniu do zaawansowanej postaci choroby nowotworowej oraz sposób podejścia do ich oceny efektywności kosztowej przez NICE, PBAC, CADTH nie uwzględniający sztywnego progu opłacalności na poziomie 3\*PKB.

W kontekście tych ograniczeń uwzględniono w niniejszej analizie również oszacowanie inkrementalnego kosztu za uzyskany rok życia (ang. *life year gained*, LYG) co znajduje uzasadnienie w świetle *Ustawy o refundacji*; wyniki tej analizy potwierdzają wnioskowanie z analizy podstawowej.

Finansowanie piksantronu w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu tej choroby. Ponadto, finansowanie piksantronu wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu oszacowania efektywności kosztowej stosowania w Polsce piksantronu (nazwa handlowa Pixuvri®) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego. Obecnie piksantron nie jest finansowany przez płatnika publicznego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ Dorośli chorzy na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B (leczeni w 3. lub 4. linii leczenia<sup>2</sup>).

Interwencja:

- ⊕ piksantron (PIX).

Komparatory:

- ⊕ chemioterapia podawana w monoterapii<sup>3</sup> (CHEM) – analiza podstawowa,
- ⊕ chemioterapia podawana w monoterapii lub politerapii<sup>4</sup> (CHEM) – analiza dodatkowa,

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
  - lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wielokrotnie

---

<sup>2</sup> Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Pixuvri® [7]

<sup>3</sup> Zgodnie z badaniem PIX301 [34]

<sup>4</sup> Zgodnie z odpowiedziami ekspertów klinicznych (załącznik, rozdział 15.7.)



nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B [19].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [19]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla piksantronu zdefiniowano leki chemioterapeutyczne (substancje czynne podawane w monoterapii lub w schemacie wielolekowym) obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu. Uznano w niej, iż stosowane obecnie liczne opcje w ramach chemioterapii stanowią swego rodzaju „klasę terapeutyczną” [22].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- ⊕ [REDACTED]
  - ⊕ [REDACTED]
  - ⊕ [REDACTED]
  - ⊕ [REDACTED]
  - ⊕ [REDACTED]
  - ⊕ [REDACTED]

- ⊕ [REDACTED]
  - ⊕ [REDACTED]
  - ⊕ [REDACTED]
  - ⊕ [REDACTED]
  - ⊕ [REDACTED]
  - ⊕ [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Odnalezione randomizowane, otwarte badanie III fazy (badanie *PIX301*) porównuje bezpośrednio piksantron względem chemioterapii tj. względem różnych chemioterapeutyków podawanych w monoterapii. Jest to jedyne odnalezione badanie RCT (ang. *randomized control trial*, randomizowane badanie kontrolne) porównujące PIX względem chemioterapii. Z tego powodu w ramach niniejszej analizy uwzględniono jeden komparator jakim jest chemioterapia w postaci różnych leków podawanych w monoterapii. Podejście to spełnia minimalne wymagania, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu [41], ponadto porównanie z lekami chemioterapeutycznymi podawanymi w monoterapii zapewnia jednocześnie porównanie technologii wnioskowanej z najtańszym komparatorem, w związku z czym możliwe jest w raporcie przedstawienie wiarygodnych wniosków odnośnie opłacalności PIX w rozważanym wskazaniu.

W analizie dodatkowej (załącznik, rozdział 15.8.) uwzględniono w ramieniu komparatora także możliwość stosowania schematów wielolekowych, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych (załącznik, rozdział 15.7.)

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu Markowa (model otrzymano od Zamawiającego), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla piksantronu względem chemioterapeutyków stosowanych w Polsce w 3. lub 4. linii leczenia agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia do progresji (PFS), lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [19] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Należy podkreślić, że w ramach *Analizy klinicznej* [22] nie zidentyfikowano badań ani wytycznych sugerujących przewagę skuteczności lub profilu bezpieczeństwa konkretnego chemioterapeutyku względem pozostałych. W badaniu klinicznym włączonym do *Analizy klinicznej* wyniki skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii nie obejmowały wyszczególnienia konkretnych leków. Istniejąca literatura nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków wskazujących optymalną terapię. W związku z tym w analizie podstawowej zdecydowano się uwzględnić komparator złożony ze wszystkich chemioterapeutyków podawanych w monoterapii<sup>5</sup> (w analizie dodatkowej uwzględniono również możliwość podawania chemioterapeutyków w politerapii), które wskazali eksperci kliniczni oraz dokonać wyceny poprzez wyznaczenie średniego kosztu ważonego chemioterapii. Zgodnie z opisanym wnioskowaniem przyjęto (zarówno w analizie podstawowej jak i w analizie dodatkowej), że skuteczność wycenianych chemioterapeutyków (wskazanych przez klinicystów) jest równoważną pod względem skuteczności chemioterapeutynom stosowanym w badaniu klinicznym. Dodać należy, iż żaden z komparatorów (w monoterapii bądź w schematach) nie ma wykazanej w badaniu EBM (ang. *evidence based medicine*, medycyna oparta na faktach) skuteczności (oraz rejestracji) we wnioskowanym wskazaniu.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości i scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

---

<sup>5</sup> Zgodnie z komparatorem w próbie PIX301

---

### 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (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)*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [51])
- ⊕ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [41].

### 4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 41].

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych wynikowych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 23-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 8.1.

---

---

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

W porównaniu bezpośrednim piksantronu z komparatorem skuteczność terapii dla chorych w 3. lub 4. linii leczenia była oceniana na podstawie badań klinicznych dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ czas przeżycia całkowitego;
- ⊕ czas przeżycia wolnego od progresji choroby;
- ⊕ odpowiedź na leczenie:
  - ORR – całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (odpowiedź całkowita i odpowiedź częściowa);
  - CR/CRu – potwierdzona lub niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie;
  - CR – potwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie.

W publikacji głównej do badania – *Pettengell 2012*, nie zaprezentowano wyników z wyszczególnieniem konkretnych linii leczenia, w tym dla chorych leczonych w 3. lub 4. linii leczenia.

W abstrakcie i posterze konferencyjnym *Pettengell 2013a* oraz rekomendacji *NICE 2014*, wyniki przedstawiono dla podgrup populacji mITT (histologia agresywnego chłoniaka B-komórkowego potwierdzona na podstawie powtórnej lokalnej oceny badaczy) oraz populacji HITT (histologia agresywnego chłoniaka B-komórkowego potwierdzona na podstawie niezależnej oceny centralnej), natomiast w raporcie wydanym przez EMA w 2012 roku dla podgrup populacji ITT (wszyscy zrandomizowani chorzy do badania).

W raporcie wydanym przez EMA w 2012 roku oraz w abstrakcie *Pettengell 2013a*, podano osobno wyniki dla chorych po 2 lub po 3 uprzednich liniach leczenia, co oznaczało, że są to chorzy leczeni w ramach 3 i/lub 4 linii terapeutycznej.

Spośród powyższych, czas przeżycia wolnego od progresji i całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie okazały się punktami różniącymi porównywane interwencje w sposób istotny statystycznie. Ze względu na pierwszoplanowy cel próby *PIX301* i liczebność próby nastawioną na wykazanie efektu dla tego celu, tj. odpowiedzi na leczenie, nie dla wszystkich ocenianych kryteriów wykazano istotność statystyczną. Niemniej jednak podkreślić należy,

żę numeryczne oszacowanie efektu leczenia dla całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) wskazuje na istotność kliniczną według opublikowanych stanowisk eksperckich [42] – redukcja hazardu zgonu z dowolnej przyczyny o ponad 20 punktów procentowych.

Na podstawie badania *PIX301* stwierdzono, iż stosowanie PIX w ramach 3. i/lub 4. linii leczenia w porównaniu z CHEM wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku analizowanej grupy chorych ogółem. W badaniu *PIX301* różnica częstości uzyskania odpowiedzi ogólnej w czasie ocenianego okresu obserwacji między porównywanymi grupami była znamienna statystycznie w tak określonej podgrupie.

Porównanie skuteczności PIX vs. CHEM oparto w niniejszej analizie na populacji ITT leczonej w ramach 3 lub 4 linii terapeutycznej (wyniki dla tej subpopulacji przedstawiono w *rekomendacji NICE 2014*) ponieważ najbardziej odpowiada wskazaniu refundacyjnemu, określone w projekcie *Programu Lekowego*. Co więcej jest to także populacja rozpatrywana w scenariuszu bazowym analizy kosztów-użyteczności poddanej ocenie NICE [23] i opartej na tym samym modelu ekonomicznym co niniejsza analiza [27].

W analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatorów wykorzystano punkty końcowe:

- ⊕ czas przeżycia całkowitego;
- ⊕ czas przeżycia wolnego od progresji choroby.

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [19] wykazała istnienie istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy badaną technologią a komparatorem. Znamieną statystycznie przewagę na korzyść CHEM odnotowano w odniesieniu do następujących działań niepożądanych:

- ⊕ działania niepożądane ogółem;
- ⊕ zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem;
- ⊕ leukopenia;
- ⊕ neutropenia;
- ⊕ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem;
- ⊕ przebarwienia skóry;

- ⊗ zapalenie błon śluzowych;
- ⊗ zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem;
- ⊗ obniżenie LVEF.

W odniesieniu do częstości występowania pozostałych raportowanych działań, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PIX i CHEM.

W badaniu *PIX301* raportowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events) w 3. lub 4. stopniu nasilenia w czasie około 21-miesięcznego okresu obserwacji. Znamienne statystycznie przewagę na korzyść PIX (niższy odsetek zdarzeń względem grupy CHEM) odnotowano w odniesieniu do następujących zdarzeń:

- ⊗ progresja nowotworu ogółem;
- ⊗ biegunka ogółem;
- ⊗ niewydolność nerek ogółem.

Natomiast istotną statystycznie przewagę na korzyść CHEM (wyższy odsetek zdarzeń w grupie PIX) odnotowano w odniesieniu do następujących zdarzeń:

- ⊗ zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem;
- ⊗ leukopenia ogółem oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia;
- ⊗ neutropenia ogółem oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia;
- ⊗ zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem;
- ⊗ kaszel ogółem;
- ⊗ przebarwienia skóry ogółem (przy czym przebarwienia ustępowały po kilku dniach lub tygodniach po całkowitym usunięciu leku z krwi);
- ⊗ zapalenie błon śluzowych ogółem.

Spośród zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu *PIX301*, osobne wyniki przedstawiono dla ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie leczenia (ang. *serious adverse events related*). Znamienne statystycznie przewagę na korzyść PIX odnotowano w odniesieniu do następujących zaburzeń:

- ⊗ progresja nowotworu;
- ⊗ trombocytopenia.

W ramach *Analizy klinicznej* w przypadku oceny bezpieczeństwa analizowano wyniki badania *PIX301* niezależnie od linii leczenia – brak danych w podziale na linie leczenia.

Pomimo ograniczenia związanego z rozbieżnościami w populacji ocenianej pod względem profilu bezpieczeństwa w *Analizie klinicznej* (ITT bez względu na liczbę przyjmowanych terapii) i populacji uwzględnianej w scenariuszu podstawowym niniejszej analizy (ITT w 3. i/lub 4. linii leczenia) zdecydowano się uwzględnić koszty jedynie tych działań/zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4., dla których w *Analizie klinicznej* wykazano istotną statystycznie różnicę w występowaniu pomiędzy oboma porównywanymi technologiami (zgodnie ze stopniami ciężkości definiowanymi w załączniku nr 9 do Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [61]).

Znamienną statystycznie przewagę na korzyść CHEM odnotowano w odniesieniu do następujących zaburzeń w stopniu 3. lub 4.:

- ⊗ leukopenia;
- ⊗ neutropenia.

## **5.3. Jakość życia**

### **5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej**

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie jedną publikację raportującą dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym dla uwzględnianych w modelu stanów zdrowotnych. Badanie to opisano w rozdziale 15.1.5.

### **5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w *Analizie klinicznej***

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* nie odnaleziono badań, w których oceniano jakość życia chorych

### **5.3.3. Jakość życia w modelu Markowa**

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 8.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku



---

z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [30]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Ostatecznie w analizie podstawowej jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie wyników badania *Pettengell 2008* [33] (jedyne odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badanie do oceny jakości życia), które umożliwiają mapowanie (przeniesienie) wyników skali FACT-G (ang. *Function Assessment of Chronic Illness Therapy – General*) na EQ-5D. Mapowanie zostało wykonane na podstawie wyników FACT-G dla chorych z chłoniakiem nieziarnicznym grudkowym (ang. *follicular lymphoma, FL*), a więc populacji zbliżonej od populacji docelowej, co należy uznać za ograniczenie analizy. Wykorzystanie wyników omawianej publikacji jest uzasadnione brakiem odnalezienia innych publikacji raportujących jakość życia chorych z rozpatrywanej populacji. Założenia dotyczące przyjmowanych wartości jakości życia w poszczególnych stanach były testowane w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

Autorzy publikacji *Pettengell 2008* dowodzą statystycznie istotnej różnicy w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza FACT-G we wszystkich pięciu uwzględnianych stanach zdrowotnych (choroba aktywna – nowozdiagnozowani, choroba aktywna – chorzy progresujący, częściowa odpowiedź na leczenie, całkowita odpowiedź na leczenie (remisja), brak choroby (choroba nie wykryta po upływie follow-up)) Wyniki mapowania wartości dotyczących jakości życia na skalę EQ-5D w stanie PF (ang. *progression-free*, brak progresji choroby, odpowiednik stanu PFS) oraz w stanie PD (ang. *progressed disease*, progresja choroby) przedstawiono w publikacji *Soini 2011* [44]. Nie został w niej opisany sposób

---

wykonania mapowania (nie odnaleziono funkcji mapującej), należy jednak uznać, że sposób wykonania mapowania jest zgodny z metodyką opisaną w wytycznych NICE [24], z uwagi na liczne doniesienia przedstawiające algorytm przeniesienia wyników pomiędzy skalami FACT-G i EQ-5D [9, 55].

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

### 5.3.4. Obniżka jakości życia związana z działaniami/zdarzeniami niepożądanymi

Obniżkę jakości życia związaną z działaniami/zdarzeniami niepożądanymi określono na podstawie danych udostępnionych przez Zamawiającego [14]. Uwzględniono tylko te działania/zdarzenia w stopniu od 2. do 4., które pojawiały się u więcej niż 5% populacji w każdym z ramion uwzględnionym w badaniu. Uznano, iż działania/zdarzenia pojawiające się rzadziej nie miały wpływu na jakość życia chorych. Dane dotyczące obniżek qol zostały zebrane spośród literatury obejmującej inne wskazania onkologiczne. Obniżki jakości życia (w ujęciu rocznym) odnoszące się do wszystkich działań/zdarzeń niepożądanych w stopniu od 2. do 4. wraz z literaturą źródłową zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 1.). W przypadku trudności w odnalezieniu odpowiedniego źródła przyjmowano wartość maksymalną wśród wszystkich występujących działań/zdarzeń (osobno w stopniu 2. i w stopniu 3./4.) co jest założeniem konserwatywnym. Listę działań/zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie badania *PIX301* w rozpatrywanej populacji chorych (ITT leczonych w ramach 3. lub 4. linii) przedstawiono także w rozdziale 7.3. Długość trwania poszczególnych działań/zdarzeń zaczerpnięto z badania *PIX301*.

**Tabela 1.**  
**Obniżka jakości życia związana z działaniami/zdarzeniami niepożądanymi oraz długość trwania poszczególnych działań/zdarzeń**

Działanie/zdarzenie	Średnia obniżka QoL	Odchylenie standardowe	Średnia długość trwania (dni)	Odchylenie standardowe	Źródło
<b>W stopniu 2.</b>					
Neuropatia	0,115	0,016	35,33	14,41	Założenie
Ból brzucha	0,069	0,012	17,00	5,39	Doyle 2008 [15]
Wymioty	0,103	0,016	2,33	1,45	Lloyd 2006 [23]
Astenia	0,115	0,024	35,33	14,41	Lloyd 2006 [23]

Działanie/zdarzenie	Średnia obniżka QoL	Odchylenie standardowe	Średnia długość trwania (dni)	Odchylenie standardowe	Źródło
Ból nowotworowy	0,069	0,015	18,00	1,84	Doyle 2008 [15]
Zmęczenie	0,115	0,024	31,50	5,50	Lloyd 2006 [23]
<b>W stopniu 3. i 4.</b>					
Ból brzucha	0,069	0,012	17,00	5,39	Doyle 2008 [15]
Anemia	0,119	0,026	16,07	8,51	Swinburn 2010 [48]
Jadłowstręt	0,371	0,038	35,00	7,00	Założenie
Astenia	0,115	0,024	35,33	14,41	Lloyd 2006 [23]
Ból pleców	0,069	0,012	18,00	1,84	Swinburn 2010 [48]
Zapalenie oskrzeli	0,371	0,038	24,00	2,45	Założenie
Cellulitis	0,371	0,038	12,50	5,85	Założenie
Odwodnienie	0,103	0,024	8,00	3,00	Doyle 2008 [15]
Duszność	0,050	0,012	12,72	5,68	Doyle 2008 [15]
Dysfunkcja lewej komory serca	0,371	0,038	11,50	3,50	Założenie
Zmęczenie	0,115	0,024	31,50	5,50	Lloyd 2006 [23]
Gorączka neutropeniczna	0,150	0,021	7,14	1,65	Lloyd 2006 [23]
Niedociśnienie	0,371	0,038	8,00	2,04	Założenie
Leukopenia	0,371	0,038	13,96	2,74	Założenie
Lymfocytopenia	0,371	0,038	34,00	27,00	Założenie
Progresja nowotworu	0,371	0,038	11,00	1,12	Założenie
Zapalenie błony śluzowej	0,371	0,038	4,00	0,41	Swinburn 2010 [48]
Nudności	0,048	0,016	6,00	0,61	Nafees 2008 [28]

Działanie/zdarzenie	Średnia obniżka QoL	Odchylenie standardowe	Średnia długość trwania (dni)	Odchylenie standardowe	Źródło
Neutropenia	0,090	0,015	15,09	4,16	Nafess 2008 [28]
Ból nowotworowy	0,069	0,012	3,00	0,31	Doyle 2008 [15]
Małopłytkowość	0,108	0,011	16,50	10,31	Tolley 2010 [49]
Płyn w jamie opłucnej	0,371	0,038	3,00	0,31	Swinburn 2010 [48]
Zapalenie płuc	0,200	0,020	14,00	2,80	Beusterien 2010 [4]
Gorączka	0,110	0,020	12,30	6,46	Beusterien 2010 [4]
Niewydolność nerek	0,159	0,028	29,75	4,82	Poole 2009 [36]
Trombocytopenia	0,108	0,011	23,23	9,96	Tolley 2010 [49]
Wymioty	0,100	0,016	2,33	1,45	Nafees 2008 [28]
Obniżenie wagi ciała	0,370	0,012	55,33	36,74	Sinno 2011 [43]

Na podstawie liczby poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie całego okresu leczenia (patrz Tabela 12.) oraz długości trwania poszczególnych działań/zdarzeń oszacowano średnią ważoną obniżkę jakości życia spowodowaną tymi działaniami/zdarzeniami w ujęciu rocznym (oraz w cyklu) w zależności od stopnia ciężkości działań/zdarzeń oraz stosowanej interwencji. Każdą obniżkę związaną z działaniem/zdarzeniem przemnożono przez okres ich trwania (w ujęciu rocznym) i policzono średnią gdzie jako wagi przyjęto liczby poszczególnych działań/zdarzeń raportowanych w trakcie całego okresu leczenia. Obniżka jakości życia manifestuje się do czasu zakończenia aktywnego leczenia w ramach 3. i/lub 4. linii. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Średnia ważona obniżka jakości życia przyjęta w modelu**

Leczenie	Obniżka jakości życia (w ujęciu rocznym)	Obniżka jakości życia (w cyklu)
W stopniu 2.		
PIX	0,0075	0,00101
CHEM	0,0066	0,00088

Leczenie	Obniżka jakości życia (w ujęciu rocznym)	Obniżka jakości życia (w cyklu)
W stopniu 3./4.		
PIX	0,0078	0,00105
CHEM	0,0072	0,00097

## 6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*<sup>6</sup> (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [41, 52].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTM* [1, 41], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

## 7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania

<sup>6</sup> Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

technologii medycznych: koszt leku, koszt podania leku, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszt leczenia zdarzeń i działań niepożądanych, koszt kolejnej linii leczenia (w tym koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej) oraz koszt opieki paliatywnej.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia, w analizie z perspektywy płatnika publicznego (oraz z perspektywy wspólnej) uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków podawanych w 3. i/lub 4. linii leczenia;
- ⊗ koszty przepisania i podania leku;
- ⊗ koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszt opieki paliatywnej;
- ⊗ koszt kolejnej linii leczenia (w tym koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. W przypadku dawkowania technologii wnioskowanej i komparatora wykorzystano dane zawarte w publikacji *Pettengel 2012* włączonej do *Analizy klinicznej* dotyczące rzeczywistych dawek leków przyjmowanych przez chorych w próbie klinicznej (średnia wartość zużytych dawek na podanie, z uwzględnieniem redukcji i pominięcia dawek). W analizie scenariuszy uwzględniono dawkowanie zalecane, zgodne z protokołem badania *PIX301*.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [57, 58, 59, 60, 64, 32]. Cenę jednostkową PIX uzyskano od Zamawiającego [14].

## 7.1. Koszt leków

### 7.1.1. Dawkowanie leków

#### PIKSANTRON

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Pixuvri®* określono, że w leczeniu wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B u osób dorosłych piksantron podawany jest w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (co jest równoważne dawce 85 mg/m<sup>2</sup> dimaleinianu piksantronu) w dniach 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli [7]. Analogiczne dawkowanie zostało przedstawione w badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym *Analizy klinicznej*. Średnia dawka na podanie stosowana przez chorych w badaniu *Pettengel 2012* wyniosła 71,65 mg/m<sup>2</sup> dimaleinianu piksantronu<sup>7</sup>. Dawkę tę (z uwzględnieniem wastage tj. straty leku spowodowanej niewykorzystaniem pozostałej po iniekcji substancji – patrz rozdział 15.4.) wzięto pod uwagę w analizie podstawowej.

#### CHEMIOTERAPIA

Dawkowanie substancji wchodzących w skład chemioterapii określono na podstawie badania *PIX301* opisanego w publikacji *Pettengel 2012*. W analizie uwzględniono przeciętne wartości dawek na podanie poszczególnych chemioterapeutyków stosowanych w monoterapii, w analizie scenariuszy zaś wykorzystano pełne dawkowanie zgodnie z zaleceniami klinicznymi. Schematy dawkowania poszczególnych substancji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Dawkowanie leków uwzględnione w analizie**

Substancja	Jednorazowa zalecana dawka leku	Przeciętna jednorazowa dawka leku uwzględniona w analizie <sup>8</sup>	Dzień stosowania leku w cyklu	Długość cyklu (dni)
<b>Technologia wnioskowana</b>				
Piksantron	85,00 mg/m <sup>2</sup> *	71,65 mg/m <sup>2</sup> *	1., 8. i 15.	28
<b>Komparator</b>				

<sup>7</sup> Z uwzględnieniem pominięcia bądź redukcji dawek

<sup>8</sup> Z uwzględnieniem pominięcia bądź redukcji dawek

Substancja	Jednorazowa zalecana dawka leku	Przeciętna jednorazowa dawka leku uwzględniona w analizie <sup>8</sup>	Dzień stosowania leku w cyklu	Długość cyklu (dni)
Winorelbina	30,00 mg/m <sup>2</sup>	13,77 mg/m <sup>2</sup>	1., 8., 15. i 22.	28
Oksaliplatyna	100,00 mg/m <sup>2</sup>	89,76 mg/m <sup>2</sup>	1.	21
Ifosfamid	3 000,00 mg/m <sup>2</sup>	2 613,76 mg/m <sup>2</sup>	1. i 2.	28
Etopozyd i.v.	100,00 mg/m <sup>2</sup>	100,30 mg/m <sup>2</sup>	1., 2., 3., 4. i 5.	28
Etopozyd p.o.	50,00 mg/m <sup>2</sup>	29,62 mg/m <sup>2</sup>	Codziennie przez 21 dni	21
Mitoksantron	14,00 mg/m <sup>2</sup>	13,02 mg/m <sup>2</sup>	1.	21
Gemcytabina	1 250,00 mg/m <sup>2</sup>	984,61 mg/m <sup>2</sup>	1., 8. i 15.	28
Rytuksymab	375,00 mg/m <sup>2</sup>	375,00 mg/m <sup>2</sup>	1., 8. i 15. w cyklu pierwszym oraz 1. w cyklu drugim	21

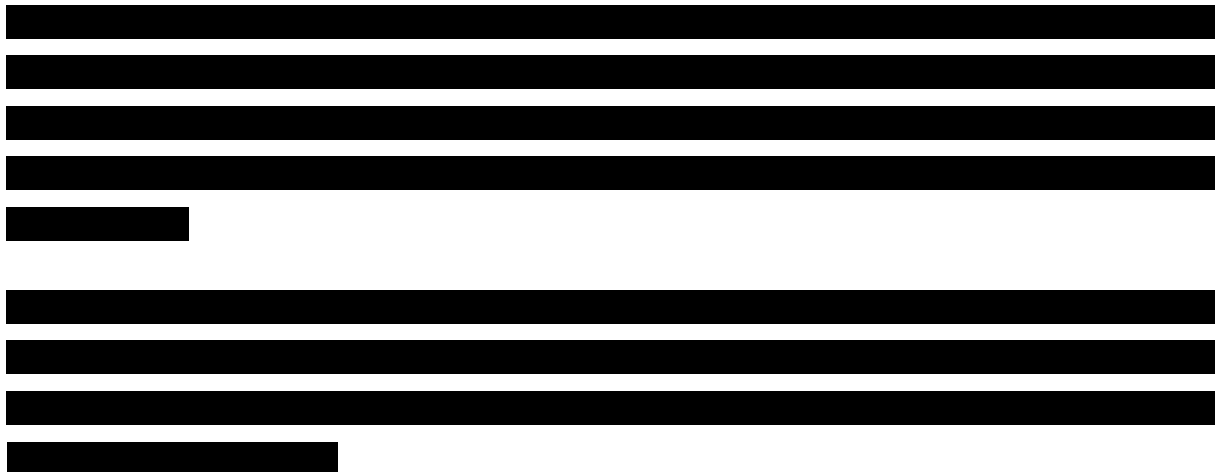
\*wartości dawek odnoszą się do dimaleinianu pikstantronu (85 mg dimaleinianu piksantronu jest równoważne 50 mg piksantronu)

i.v. ang. *intravenous* – dożylnie; p.o. – łac. *per os* - doustnie

## 7.1.2. Ceny leków

### PIKSANTRON

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania piksantronu w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.3. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [52].





Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 4.).

**Tabela 4.**  
**Cena leku Pixuvri® uwzględniona w analizie (PLN)**

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

### CHEMIOTERAPIA – LEKI REFUNDOWANE

Większość substancji wchodzących w skład komparatora jest obecnie finansowanych w ramach katalogu chemioterapii i wydawanych świadczeniobiorcy bezpłatnie [32]. Charakterystykę kosztową refundowanych substancji wyznaczono na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]. Wyznaczone na tej podstawie ceny leków przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5.**  
**Ceny leków refundowanych wchodzących w skład komparatora uwzględnione w analizie (PLN)**

Nazwa leku	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
<b>Winorelbina</b>					
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml	490,00	529,20	555,66	555,66	0,00
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml	2 450,00	2 646,00	2 778,30	2 778,30	0,00
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml	600,00	648,00	680,40	567,00	0,00
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml	1 200,00	1 296,00	1 360,80	1 360,80	0,00
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml	50,00	54,00	56,70	56,70	0,00
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	250,00	270,00	283,50	283,50	0,00
<b>Oksaliplatyna</b>					
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml	30,00	32,40	34,02	34,02	0,00
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml	60,00	64,80	68,04	68,04	0,00
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.a 40 ml	125,00	135,00	141,75	141,75	0,00

Nazwa leku	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit	Wysokość opłaty świadczeni obiorcy
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml	35,00	37,80	39,69	39,69	0,00
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml	65,00	70,20	73,71	73,71	0,00
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.a 40 ml	129,00	139,32	146,29	146,29	0,00
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	35,00	37,80	39,69	39,69	0,00
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	65,00	70,20	73,71	73,71	0,00
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 40 ml	130,00	140,40	147,42	147,42	0,00
<b>Ifosfamid</b>					
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.	111,50	120,42	126,44	126,44	0,00
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g, 1 fiol.	201,50	217,62	228,50	228,50	0,00
<b>Etopozyd i.v.</b>					
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 2,5 ml	12,00	12,96	13,61	8,51	0,00
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 5 ml	20,00	21,60	22,68	17,01	0,00
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 10 ml	40,00	43,20	45,36	34,02	0,00
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol.a 20 ml	80,00	86,40	90,72	68,04	0,00
Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	15,00	16,20	17,01	17,01	0,00
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	13,00	14,04	14,74	14,74	0,00
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 12,5 ml	32,50	35,10	36,86	36,86	0,00
<b>Gemcytabina</b>					
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml	18,00	19,44	20,41	20,41	0,00
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu	64,00	69,12	72,58	72,58	0,00

Nazwa leku	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit	Wysokość opłaty świadczeni obiorcy
do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml					
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol.a 2 g	125,00	135,00	141,75	141,75	0,00
Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.	17,00	18,36	19,28	19,28	0,00
Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.	65,00	70,20	73,71	73,71	0,00
Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg, 1 fiol.	115,00	124,20	130,41	130,41	0,00
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	18,00	19,44	20,41	20,41	0,00
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml	90,00	97,20	102,06	102,06	0,00
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	180,00	194,40	204,12	204,12	0,00
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml	16,50	17,82	18,71	18,71	0,00
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml	78,00	84,24	88,45	88,45	0,00
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml	130,00	140,40	147,42	147,42	0,00
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml	156,00	168,48	176,90	176,90	0,00
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 5 ml	25,00	27,00	28,35	20,41	0,00
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 25 ml	100,00	108,00	113,40	102,06	0,00
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg, 1 fiol.a 50 ml	200,00	216,00	226,80	204,12	0,00
<b>Rytuksymab</b>					
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol.a 10 ml	2 263,90	2 445,01	2 567,26	2 567,26	0,00
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 50 ml	5 659,74	6 112,52	6 418,15	6 418,15	0,00
<b>Mitoksantron</b>					
Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1	375,00	405,00	425,25	425,25	0,00

Nazwa leku	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit	Wysokość opłaty świadczeni obiorcy
fiol.po 10 ml					

### CHEMIOTERAPIA – LEKI NIEREFUNDOWANE W RAMACH WYKAZU LEKÓW

Jeden z leków wchodzących w skład komparatora – etopozyd w formie doustnej - nie widnieje obecnie w Polsce na Wykazie leków refundowanych. Określono, iż lek ten jest finansowany w Polsce jedynie w ramach importu docelowego. Na podstawie załącznika nr 1 do zarządzenia nr 87/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. [65] skalkulowano cenę za mg substancji w ramach świadczenia *Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (etoposidum) p.o. – 100 mg*. Wycenę punktową zaczerpnięto z Informatora o Umowach [19]. Wyznaczony w ten sposób koszt leku przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6.**  
Ceny leków nierefundowanych w ramach Wykazu leków, wchodzących w skład komparatora uwzględnione w analizie (PLN)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia (za mg substancji)
5.08.05.0000 178	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (etoposidum) p.o. - 100 mg	2,3077	52,00	1,20

### PODSUMOWANIE

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono średni ważony koszt leków w zależności od zawartości opakowania. Za wagi przyjęto wielkość refundacji uwzględniając DDD<sup>9</sup> dla poszczególnych substancji (tylko dla substancji refundowanych w Polsce). Wielkość refundacji określono na podstawie danych refundacyjnych NFZ za okres styczeń – wrzesień 2015 (najbardziej aktualne dane) [21]. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

<sup>9</sup> DDD – ang. *Defined Daily Dose* – dzienna dawka leku zalecana przez WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia)

**Tabela 7.**  
**Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)**

Substancja (zawartość opakowania w mg)	Koszt jednostkowy za opakowanie	
	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego
██████████	██████████	██████████
Winorelbina (10 mg)	56,70	56,70
Winorelbina (50 mg)	283,50	283,50
Winorelbina (100 mg)	557,25	557,25
Winorelbina (500 mg)	2 272,37	2 272,37
Oksaliplatyna (50 mg)	39,69	39,69
Oksaliplatyna (100 mg)	73,70	73,70
Oksaliplatyna (200 mg)	146,81	146,81
Ifosfamid (1 000 mg)	126,44	126,44
Ifosfamid (2 000 mg)	228,50	228,50
Etopozyd i.v. (50 mg)	8,51	8,51
Etopozyd i.v. (100 mg)	16,93	16,93
Etopozyd i.v. (200 mg)	34,02	34,02
Etopozyd i.v. (250 mg)	36,86	36,86
Etopozyd i.v. (400 mg)	68,04	68,04
Etopozyd p.o. (50 mg)*	60,00	60,00
Mitoksantron (20 mg)	425,25	425,25
Gemcytabina (200 mg)	19,29	19,29
Gemcytabina (1 000 mg)	93,66	93,66
Gemcytabina (2 000 mg)	198,19	198,19
Gemcytabina (380 mg)	20,41	20,41
Gemcytabina (1 500 mg)	147,42	147,42
Gemcytabina (1 900 mg)	72,58	72,58
Rytuksymab (100 mg)	2 567,26	2 567,26
Rytuksymab (500 mg)	6 418,15	6 418,15

\*Średni koszt kalkulowany za mg, nie za opakowanie

Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych (załącznik, rozdział 15.7.) określono udziały poszczególnych substancji w ramieniu komparatora (w analizie podstawowej wzięto pod uwagę jedynie leki stosowane w monoterapii, w analizie dodatkowej – patrz rozdział 15.8. – wzięto również pod uwagę schematy chemioterapeutyczne). W analizie podstawowej odpowiedzi zostały uśrednione i przeskalowane tak, aby suma udziałów wynosiła 100%. Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Udziały poszczególnych substancji w ramieniu komparatora na podstawie badania ankietowego**

Substancja	Udział
Winorelbina	████
Oksaliplatyna	████
Ifosfamid	████
Etopozyd i.v.	████
Etopozyd p.o.	████
Mitoksantron	████
Gemcytabina	████
Rytuksymab	████

Wykorzystując dane zawarte w powyższej tabeli oraz uwzględniając pełne zużycie fiolek (stratę leku spowodowaną niewykorzystaniem pozostałej we fiołce substancji, ang. *wastage*, patrz rozdział 15.4.) dla wszystkich leków oszacowano koszt NFZ leków w cyklu. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Koszt NFZ leków w cyklu (PLN)**

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

## 7.2. Koszt podania leków

### PIKSANTRON

Zgodnie z *ChPL Pixuvri®* lek ten podaje się we wlewie dożylnym w dniu 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu przez okres do 6 cykli. Wlew trwa około 1 godzinę. Koszt podania leku określono na podstawie odpowiedniego Zarządzenia Prezesa NFZ [63] dla terapii w ramach *Programu lekowego*. Przyjęto, że ich podanie rozliczane będzie w ramach świadczenia *hospitalizacji związanej z wykonaniem programu*. Koszt podania oszacowano zatem na 468 PLN (wartość świadczenia zgodnie z *Zarządzeniem nr 36/2015/DGL* [63] wynosi 9 punktów). W analizie wrażliwości testowano koszt jednego podania PIX wynoszący 104 PLN – wartość świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* wynosi 2 punkty [62].

### CHEMIOTERAPIA

Koszt podania chemioterapeutyków został określony na podstawie właściwego Zarządzenia Prezesa NFZ dla chemioterapii standardowej. Dla większości leków przyjęto, iż podanie rozliczane będzie w ramach *hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z katalogu 1n część A*. Wartość świadczenia zgodnie z *Zarządzeniem nr 19/2015/DGL* [62] wynosi 7 punktów tak więc koszt jednego podania leku wyniesie 364 PLN (wycenę punktową równą 52 PLN zaczerpnięto z Informatora o umowach [19]). Koszt podania leków w formie doustnej (etopozyd p.o.) rozliczono w ramach *porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią*, której wartość punktową równa się 2 pkt [62]. Koszt podania tych leków wynosi zatem 104 PLN<sup>10</sup>. Założono, iż koszt podania mitoksantronu, nie ujętego jak do tej pory w katalogu 1n część A zgodnie z *Zarządzeniem nr 19/2015/DGL*<sup>11</sup> będzie równy kosztowi podania innych chemioterapeutyków podawanych w formie wlewu dożylnego. Koszt podania leków przyjęty w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
**Koszt podania chemioterapeutyków wchodzących w skład komparatora (PLN)**

Substancja	Koszt jednego podania
------------	-----------------------

<sup>10</sup> Częstotliwość rozliczania tego kosztu nie ma to wpływu na wyniki analizy gdzie lek ma zerowy udział w ramieniu komparatora

<sup>11</sup> Substancja czynna mitoksantron pojawiła się w katalogu chemioterapii wraz z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 grudnia 2015 r.

Substancja	Koszt jednego podania
Winorelbina	364,00
Oksaliplatyna	364,00
Ifosfamid	364,00
Etopozyd i.v.	364,00
Etopozyd p.o.*	104,00
Mitoksantron	364,00
Gemcytabina	364,00
Rytuksymab	364,00

\*łac. per os - doustnie

Na podstawie liczby podań poszczególnych leków w cyklu, przedstawionej w Tabeli 3. oraz udziałów poszczególnych chemioterapeutyków w ramieniu komparatora zamieszczonych w Tabeli 8. określono koszt podania leków w cyklu (28 lub 21 dni). Wyniki przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 11.**  
**Koszt podania leków w cyklu (PLN)**

Leczenie	1. tydzień	2. tydzień	3. tydzień	4. tydzień	Łącznie w cyklu
Piksantron	468,00	468,00	468,00	0,00	1 404,00
Chemioterapia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	

### 7.3. Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych wynikających z różnic w profilu bezpieczeństwa dla PIX vs CHEM.

W analizie podstawowej zdecydowano się na uwzględnienie w kosztach istotnych działań/zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego (tj. wymagających leczenia) raportowanych w trakcie badania klinicznego opisanego w publikacji *Pettengel 2012*, które pojawiały się u więcej niż 5% populacji w każdym z ramion uwzględnionych w badaniu.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie całego okresu obserwacji w zależności od przyjmowanego leczenia w populacji mITT (bez wymogu centralnego potwierdzenia histologicznego) leczonej w 3. lub 4. linii leczenia.



**Tabela 12.**  
**Liczba działań/zdarzeń niepożądanych raportowana w całym horyzoncie badania PIX301 – populacja mITT 3./4. linia leczenia**

Działanie/zdarzenie niepożądane	PIX (N=70)	CHEM (N=70)
<b>W stopniu 2.</b>		
Ból brzucha	3	3
Wymioty	2	4
Astenia	6	3
Zmęczenie	2	6
<b>W stopniu 3. i 4.</b>		
Ból brzucha	3	1
Anemia	2	8
Jadłowstę	3	1
Astenia	3	2
Zapalenie oskrzeli	1	0
Cellulitis	1	4
Odwodnienie	2	0
Duszność	2	2
Dysfunkcja lewej komory serca	2	0
Zmęczenie	1	0
Gorączka neutropeniczna	4	2
Niedociśnienie	2	1
Leukopenia	19	3
Lymfocytopenia	2	0
Zapalenie śluzówki	0	1
Neutropenia	52	16
Ból nowotworowy	0	1
Małopłytkowość	1	1
Płyn w jamie opłucnej	1	0
Zapalenie płuc	1	1
Gorączka	3	6
Niewydolność nerek	0	4
Trombocytopenia	7	5
Wymioty	0	3
Obniżenie wagi ciała	0	1

Na podstawie całkowitego czasu leczenia chorych w populacji uwzględnianej w scenariuszu bazowym określono prawdopodobieństwo wystąpienia działania/zdarzenia niepożądanego w ciągu tygodnia. Te wartości podzielono przez liczbę dni w tygodniu, a następnie podstawiono

do niniejszego wzoru w celu określenia ryzyka wystąpienia działania/zdarzenia niepożądanego w cyklu przyjętym w modelu (7 dni):

$$r_c = 1 - e^{-(r_d * \text{liczba dni w cyklu})}$$

Gdzie  $r_c$  oznacza ryzyko wystąpienia działania/zdarzenia niepożądanego w cyklu,  $r_d$  oznacza ryzyko wystąpienia działania/zdarzenia niepożądanego na dzień, liczba dni w cyklu przyjęta w modelu wynosi 7.

Odpowiednie wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**  
**Ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych**

Leczenie	Długość leczenia w trakcie badania EXTEND (tygodnie) – populacja mITT 3. lub 4. linia	Ryzyko wystąpienia DN/ZN* (na tydzień)	Ryzyko wystąpienia DN/ZN (na dzień)	Ryzyko wystąpienia DN/ZN (na cykl w modelu – 7 dni)
<b>w stopniu 2.</b>				
PIX	915	1,42%	0,20%	1,41%
CHEM	639	2,50%	0,36%	2,47%
<b>w stopniu 3./4.</b>				
PIX	915	12,24%	1,75%	11,52%
CHEM	639	9,86%	1,41%	9,39%

\*DN/ZN – działanie/zdarzenie niepożądane

W ramach *Analizy klinicznej* w przypadku oceny bezpieczeństwa analizowano wyniki badania PIX301 niezależnie od linii leczenia – brak danych w podziale na linie leczenia. Pomimo ograniczenia związanego z rozbieżnościami w populacji ocenianej pod względem profilu bezpieczeństwa w *Analizie klinicznej* (ITT bez względu na liczbę przyjmowanych terapii) i populacji uwzględnianej w scenariuszu podstawowym niniejszej analizy (mITT w 3. lub 4. linii leczenia) zdecydowano się uwzględnić koszty jedynie tych działań/zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia, dla których w *Analizie klinicznej* wykazano istotną statystycznie różnicę występowania pomiędzy porównywanymi technologiami.

Znamienną statystycznie przewagę na korzyść CHEM odnotowano w odniesieniu do następujących zaburzeń w stopniu 3. lub 4.:

- ⊕ leukopenia;
- ⊕ neutropenia.

### 7.3.1. Neutropenia

W leczeniu neutropenii założono, że zamyka się ono w jednym cyklu leczenia, następnie możliwa jest profilaktyka, której koszt z uwagi na nieznaczną wysokość uznano za pomijalny w niniejszej analizie. Na podstawie charakterystyk produktów leczniczych dla leków stosowanych w leczeniu tego działania niepożądanego, publikacji *Potemski, Krzakowski 2013* oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej dla leku filigrastim [37, 39] określono, że u chorych cierpiących na neutropenię wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów oraz czynników wzrostu granulocytów i makrofagów. W analizie uwzględniono koszt hospitalizacji chorego oraz założono, że rozliczona zostanie ona w obrębie grupy JGP *Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni* lub jako wizyta ambulatoryjna (przyjęto odsetki na poziomie odpowiednio 50% i 50%). Poniższa tabela zawiera dodatkowe szczegóły na temat kosztu hospitalizacji występującej w leczeniu neutropenii.

**Tabela 14.**  
**Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii**

Nazwa grupy	Kod JGP	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	S07	5.51.01.0016007	6	312
Porada ambulatoryjna	n/d	5.08.05.0000173	2	104

W obliczeniach uwzględniono wartość punktu 52 PLN [19]

Koszt leczenia farmakologicznego neutropenii obliczony został na podstawie cen detalicznych leków odnalezionych na liście aptecznej aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia o wykazie leków refundowanych (oraz na podstawie wysokości limitów finansowania i wysokości dopłaty świadczeniobiorcy) leków w grupie limitowej 133.0, *Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – immunostymulujące – czynniki stymulujące wzrost granulocytów*. Na podstawie danych dotyczących liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków na okres styczeń – wrzesień 2015 [21] obliczono średni ważony koszt za mg z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej na podstawie udziału zrefundowanych DDD<sup>12</sup> poszczególnych leków w całkowitej wielkości refundacji tych substancji. Na podstawie *ChPL Zarzio®* (filigrastimum) ustalono, że włączone do analizy leki

<sup>12</sup> DDD dla substancji filigrastimum wynosi 0,35 mg zaś dla substancji lipegfilgrastimum i pegfilgrastinum 0,30 mg, zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie WHO [47]

podawane są głównie poza okresem hospitalizacji chorego. Dawkowanie leków w analizie ustalono na podstawie informacji zawartej w *ChPL Zarzio*® tj. leku stosowanego w leczeniu neutropenii (filigrastimum) [8]. W niniejszej analizie przyjęto, że masa ciała dorosłego człowieka wynosi przeciętnie 72,51 kg [53]. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu chłoniaków przewiduje się, że czas trwania leczenia wyniesie do 14 dni [8]. Poniższe tabela przedstawia koszt całkowity leczenia neutropenii z zastosowaniem leków włączonych do analizy w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

**Tabela 15.**  
**Koszt całkowity leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej**

	Całkowity koszt leczenia (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt leczenia (perspektywa wspólna)
Koszt łączny (PLN)	2 595,15	2 612,12

### 7.3.2. Leukopenia

**Leukopenia** jest chorobą charakteryzującą się obniżoną liczbą białych krwinek. Najczęściej występującą formą leukopenii jest neutropenia cechująca się niskim poziomem neutrofilii – najliczniejszym podtypem białych krwinek [45]. Założono, że w uogólnionej postaci choroby tj. leukopenii stosowany jest ten sam schemat leczenia co w przypadku neutropenii. Łączny koszt leczenia leukopenii przyjęto na tym samym poziomie co koszt leczenia neutropenii, równym 2 595,15 PLN w perspektywie płatnika publicznego i 2 612,12 PLN w perspektywie wspólnej.

### 7.3.3. Całkowity koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono łączny koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia dla obu porównywanych technologii w przeliczeniu na chorego, biorąc pod uwagę prawdopodobieństwa wystąpienia wycenianych działań/zdarzeń w poszczególnych ramionach wśród wszystkich zaobserwowanych zaburzeń.

**Tabela 16.**  
**Koszt całkowity leczenia działań/zdarzeń niepożądanych w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)**

Technologia	Całkowity koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych (perspektywa wspólna)
PIX	1 645,14	1 655,90
CHEM	782,66	787,78

## 7.4. Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia PIX podawanego w ramach *Programu lekowego* wyceniono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 85/2015/DGL [63]. Ustalono, że monitorowanie i ocena skuteczności leczenia będzie odbywać się w ramach diagnostyki ustalonej w projekcie *Programu lekowego*. Wycenę punktową określono na poziomie 62,40 punktu tj. na poziomie wyceny diagnostyki w obecnie obowiązującym *Programie leczenia chłoniaków złośliwych*, a wycenę punktu zaczerpnięto z Informatora o umowach NFZ [19]. W poniższej tabeli zaprezentowano roczny koszt diagnostyki w *Programie lekowym* oraz koszt w 7-dniowym cyklu.

**Tabela 17.**  
**Wycena monitorowania i oceny skuteczności leczenia PIX**

Świadczenie	Wartość punktowa świadczenia	Wycena jednego punktu (PLN)	Roczny koszt świadczenia (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych	62,40	52,00	3 244,80	62,19

Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w trakcie trwania aktywnego leczenia (dla CHEM) oraz po zakończeniu aktywnego leczenia (dla PIX i CHEM) zostały oszacowania w oparciu o odpowiedzi ekspertów klinicznych zebranych w ramach badania ankietowego. W poniższej tabeli zaprezentowano częstości korzystania przez chorych w populacji docelowej w Polsce ze świadczeń opieki zdrowotnej wyrażone jako średnia z wartości wskazanych przez wszystkich klinicystów.

**Tabela 18.**  
**Częstość korzystania przez chorych ze wskazanych świadczeń opieki zdrowotnej**

Świadczenie	W trakcie aktywnego leczenia	Po zakończeniu aktywnego leczenia
Wizyta u specjalisty (w przeliczeniu na 28 dni)		
Wizyta u onkologa/hematologa	■	■
Wizyta u radiologa	■	■
Monitorowanie leczenia (w przeliczeniu na 3 miesiące)		
Tomografia komputerowa	■	■
Monitorowanie leczenia (w przeliczeniu na 28 dni)		
Morfologia krwi	■	■

Świadczenie	W trakcie aktywnego leczenia	Po zakończeniu aktywnego leczenia
LDH <sup>13</sup>	■	■
Badania funkcji wątroby	■	■
Badania funkcji nerek	■	■
Immunoglobuliny	■	■
Fosforan wapnia	■	■
Poziom glukozy	■	■
<b>Hospitalizacja (w roku)</b>		
Liczba dni hospitalizacji	■	■
<b>Koszt po progresji choroby (jednorazowo po progresji choroby)*</b>		
EKG <sup>14</sup>	■	■
MUGA <sup>15</sup>	■	■
Tomografia komputerowa	■	■
Rezonans magnetyczny	■	■
PET-CT <sup>16</sup>	■	■
Biopsja szpiku kostnego	■	■
<b>Świadczenie paliatywne (w przeliczeniu na 28 dni)*</b>		
Dom pomocy społecznej	■	■
Oddział szpitalny	■	■
Hospicjum domowe	■	■
Hospicjum stacjonarne	■	■

Wizyta u onkologa/hematologa odbywać się będzie w ramach dodatkowego świadczenia *porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią*. Wartość świadczenia zgodnie z *Zarządzeniem nr 19/2015/DGL* [62] wynosi 2 punkty tak więc koszt jednej wizyty wyniesie 104 PLN.

Przyjęto, iż wizyta u radiologa będzie odbywać się w ramach świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* wycenionego według Załącznika nr 1j do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. [60].

<sup>13</sup> LDH, ang. *lactate dehydrogenase* – dehydrogenaza mleczanowa

<sup>14</sup> EKG, elektrokardiografia

<sup>15</sup> MUGA, ang. *multigated radionuclide angiography* – wielobramkowa angiografia radioizotopowa

<sup>16</sup> PET-CT, ang. *positron emission tomography* – pozytonowa tomografia emisyjna z wielorzędowym tomografem komputerowym

Koszt wizyty u radiologa określony został w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**  
**Koszt wizyty u radiologa**

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Częstość świadczenia w ciągu 3 miesięcy	Koszt wizyty (PLN)
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	5,00	■	■

Wszystkim badaniom wykonywanym w ramach monitorowania leczenia (morfologia krwi, LDH, badanie funkcji wątroby, badanie funkcji nerek, immunoglobuliny, fosforan wapnia oraz poziom glukozy) przyporządkowano koszty w oparciu o wycenę świadczeń wykonywanych w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS). W poniższej tabeli przedstawiono wycenę, regulowaną Zarządzeniem Nr 79/2014 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [59]. Wszystkie badania zakwalifikowano w ramach W12 Świadczenia specjalistycznego 2-go typu, wycena punktowa świadczenia zgodnie z załącznikiem nr 5a do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ wynosi 7. Koszt punktu na podstawie Informatora o umowach wynosi 9 PLN [19]. Zgodnie z informacjami przekazanymi w drodze ankiety klinicznej badania odbywać się będą ■ w trakcie aktywnego leczenia oraz ■ po zakończeniu aktywnego leczenia. Całkowity koszt badań zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
**Koszt badań obserwacyjnych**

Badanie	Świadczenie specjalistyczne	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Łączny koszt świadczenia (PLN)
Morfologia krwi 8-parametrowa	W12	7,00	9,00	63,00
Dehydrogenaza mleczanowa (LDH)				
Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT)				
Aminotransferaza asparaginianowa (AST)				
Badanie ogólne moczu (profil)				
Kreatynina				
Immunoglobuliny				
Fosforan nieograniczony				
Wapń całkowity				

Jeden dzień pobytu w szpitalu w ramach hospitalizacji został wyceniony na podstawie Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 19/2015/DGL w ramach świadczenia *hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie* [62]. Wycena punktowa świadczenia wynosi 10 pkt za pierwsze 3 dni pobytu w szpitalu oraz 9 pkt za kolejne dni (za osobodzień). Wycenę punktu zaczerpnięto z Informatora o umowach NFZ [19]. W poniższej tabeli zaprezentowano koszt hospitalizacji chorych w trakcie aktywnego leczenia oraz po zakończeniu aktywnego leczenia.

**Tabela 21.**  
**Koszt hospitalizacji chorych**

Świadczenie	Wycena punktowa (pierwsze 3 dni)	Wycena punktowa (4. dzień i kolejne)	Liczba dni hospitalizacji w roku (w trakcie aktywnego leczenia)	Liczba dni hospitalizacji w roku (po zakończeniu aktywnego leczenia)	Koszt roczny hospitalizacji (w trakcie aktywnego leczenia)	Koszt roczny hospitalizacji (po zakończeniu aktywnego leczenia)
Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10,00	9,00	■	■	■	■

## 7.5. Koszt po progresji nowotworu

### 7.5.1. Koszt kolejnej linii leczenia

W ramach kolejnej linii leczenia po progresji choroby chory kierowany jest na terapię paliatywną bądź stosuje leczenie z wykorzystaniem doustnych chemioterapeutyków lub gemcytabiny stosowanej w monoterapii. Odsetki chorych stosujących poszczególne rodzaje leczenia zaczerpnięto z odpowiedzi eksperta klinicznego (załącznik, rozdział 15.7.). Wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**  
**Odsetek chorych stosujących poszczególne leczenie po progresji nowotworu**

Terapia	Odsetek chorych stosujących terapię
Gemcytabina w monoterapii	■
Schemat chemioterapii PEP-C	■
Opieka paliatywna	■
Udział w badaniach klinicznych	■

Schemat dawkowania **gemcytabiny w monoterapii** ustalono na tym samym poziomie co zalecany schemat przyjmowania leku przyjęty w ramieniu komparatora w 3. lub 4. linii tj.



1 250 mg/m<sup>2</sup> podawane 3 razy w cyklu 28-dniowym (w pierwszym dniu każdego z pierwszych trzech tygodni cyklu). Długość leczenia nie przekracza 6 cykli. Podanie leku rozliczane będzie w ramach *hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z katalogu 1n część A*. Wartość świadczenia zgodnie z *Zarządzeniem nr 19/2015/DGL [62]* wynosi 7 punkty tak więc koszt jednego podania leku wyniesie 364 PLN. Koszt terapii (z uwzględnieniem wastage) zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**

**Koszt terapii z wykorzystaniem gemcytabiny po progresji nowotworu**

Terapia	Cykl leczenia (tygodnie)	Liczba podań w cyklu	Długość leczenia (w cyklach)	Koszt leku na podanie (PLN)	Koszt leku w cyklu (PLN)	Koszt podania w cyklu (PLN)
Gemcytabina w monoterapii	4,0	3,0	6,0	217,55	652,65	1 092,00

Dawkowanie leków wchodzących w skład schematu **PEP-C** określono na podstawie publikacji *Coleman 2008 [10]*. Wszystkie leki wchodzące w skład schematu PEP-C podaje się doustnie. Chorzy z opornym na leczenie, nawracającym chłoniakiem stosowali prednizon w dawce 20 mg dziennie, cyklofosfamid w dawce 50 mg dziennie, etopozyd w dawce 50 mg dziennie oraz prokarbazynę w dawce 50 mg dziennie. Zgodnie z publikacją chorzy stosowali leki codziennie w trakcie wstępnej fazy leczenia, której mediana długości wynosiła 3 tygodnie. Po tym okresie, chorzy przyjmowali lek jeszcze przez 2-3 tygodnie, przy zmniejszonej częstotliwości podania leków. Część chorych w dalszym ciągu stosowała leki w ustalonych dawkach codziennie, część przez 5 dni w tygodniu, część co drugi dzień, część 2 dni w tygodniu a część raz w tygodniu (założono równy udział poszczególnych grup chorych). Przeciętnie w trakcie trwania leczenia trwającego średnio 5,5 tygodnia chorzy przyjmowali leki w ustalonych dawkach przez ok. 33 dni. W niniejszej analizie założono, że chorzy nie będą stosować tego schematu przez dłużej niż jeden cykl. Podsumowanie informacji o dawkowaniu i długości terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**

**Dawkowanie i długość terapii PEP-C**

Terapia	Składnik schematu	Cykl leczenia (tygodnie)	Liczba podań w cyklu	Długość leczenia (w cyklach)
PEP-C	Prednizon	5,5	33	1,0
	Prokarbazyna		33	
	Cyklofosfamid		33	
	Etopozyd		33	

---

Charakterystykę kosztową refundowanych substancji wchodzących w skład schematu PEP-C tj. prednizonu i cyklofosfamidu wyznaczono na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]. Dla obu substancji obliczono średni ważony koszt za mg z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej na podstawie udziału zrefundowanych DDD poszczególnych leków w całkowitej wielkości refundacji tych substancji.

Prokarbazyna i etopozyd nie są obecnie w Polsce refundowane. Określono, iż leki te są finansowane w Polsce jedynie w ramach importu docelowego. Koszt etopozydu został przedstawiony w rozdziale 7.1.2. Na podstawie załącznika nr 1 do zarządzenia nr 87/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. [65] skalkulowano cenę za mg substancji prokarbazyba w ramach świadczenia *Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Procarbazinum) – 100 mg*. Wycenę punktową zaczerpnięto z Informatora o Umowach [19].

Koszt (w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej) poszczególnych składników schematu PEP-C zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**  
**Koszt składników terapii PEP-C**

Składnik schematu	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt w perspektywie płatnika publicznego za mg	Koszt w perspektywie wspólnej za mg	Średni ważony koszt za mg (perspektywa płatnika publicznego)	Średni ważony koszt za mg (perspektywa wspólna)
Prednizon	Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	1,43	6,96	0,072	0,420	0,071	0,095
	Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	7,15	5,26	0,072	0,124		
	Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	30,32	0,00	0,061	0,061		
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	14,29	6,49	0,071	0,104		
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	28,58	0,00	0,071	0,071		
Cyklofosfamid	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	76,15	0,00	0,030	0,030	0,030	0,030
Etopozyd	n/d	n/d	n/d	n/d	1,20	1,20	1,20	1,20
Prokarbazyna	n/d	n/d	n/d	n/d	0,36	0,36	0,36	0,36

Biorąc pod uwagę dawkowanie poszczególnych składników oraz koszt substancji oszacowano koszt poszczególnych leków na podanie oraz łączny koszt w całym cyklu (5,5 tygodnia). Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 26.**  
**Koszt poszczególnych substancji w schemacie PEP-C oraz łączny koszt w cyklu**

Terapia	Składnik schematu	Koszt na podanie (PLN) – perspektywa płatnika publicznego	Koszt na podanie (PLN) – perspektywa wspólna	Łączny koszt w cyklu (PLN) – perspektywa płatnika publicznego	Łączny koszt w cyklu (PLN) – perspektywa wspólna
PEP-C	Prednizon	1,43	1,90	2 643,48	2 658,77
	Prokarbazyna	17,89	17,89		
	Cyklofosfamid	1,52	1,52		
	Etopozyd	60,00	60,00		

Koszt podania chemioterapeutyków w schemacie PEP-C został określony na podstawie właściwego Zarządzenia Prezesa NFZ dla chemioterapii standardowej. Założono, iż doustne leki stosowane w ramach schematu PEP-C będą wydawane choremu raz na 3 tygodnie. Dla wszystkich leków przyjęto, iż podanie (wydanie leków) rozliczane będzie w ramach *porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią*. Wartość świadczenia zgodnie z *Zarządzeniem nr 19/2015/DGL* [62] wynosi 2 punkty tak więc koszt jednego podania wszystkich leków wyniesie 104 PLN. Łączny koszt w całym cyklu (5,5 tygodnia) wyniesie zatem 191 PLN.

Koszt **opieki paliatywnej** zaprezentowano w kolejnym rozdziale (7.5.2).

### 7.5.2. Koszt opieki paliatywnej po zakończeniu leczenia

Koszty opieki paliatywnej po zakończeniu leczenia zostały oszacowane w oparciu o odpowiedzi ekspertów klinicznych zebranych w ramach badania ankietowego. W poniższej tabeli zaprezentowano częstości korzystania przez chorych w populacji docelowej w Polsce ze świadczeń w ramach opieki paliatywnej wyrażone jako średnia z wartości wskazanych przez wszystkich ankietowych klinicystów.

**Tabela 27.**  
**Częstość korzystania przez chorych ze wskazanych świadczeń opieki zdrowotnej**

Świadczenie	Opieka paliatywna
Wizyta u specjalisty (w przeliczeniu na 28 dni)	
Wizyta u onkologa/hematologa	■

Świadczenie	Opieka paliatywna
Wizyta u radiologa	■
Monitorowanie leczenia (w przeliczeniu na 3 miesiące)	
Tomografia komputerowa	■
Monitorowanie leczenia (w przeliczeniu na 28 dni)	
Morfologia krwi	■
LDH <sup>17</sup>	■
Badania funkcji wątroby	■
Badania funkcji nerek	■
Immunoglobuliny	■
Fosforan wapnia	■
Poziom glukozy	■
Hospitalizacja (w roku)	
Liczba dni hospitalizacji	■
Koszt po progresji choroby (jednorazowo po progresji choroby)	
EKG <sup>18</sup>	■
MUGA <sup>19</sup>	■
Tomografia komputerowa	■
Rezonans magnetyczny	■
PET-CT <sup>20</sup>	■
Biopsja szpiku kostnego	■

Wycenę poszczególnych świadczeń przedstawiono szczegółowo w rozdziale 7.4.

Ponadto, wedle wskazań ekspertów klinicznych, zidentyfikowano technologie medyczne stosowane w Polsce w ramach opieki paliatywnej. Wskazane przez ekspertów odsetki chorych (wyrażone jako średnia arytmetyczna ze wszystkich odpowiedzi) stosujących terapie przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28.**  
**Technologie medyczne stosowane w Polsce w populacji docelowej w ramach opieki paliatywnej**

Technologia medyczna	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię
Leczenie żywieniowe	■

<sup>17</sup> LDH, ang. *lactate dehydrogenase* – dehydrogenaza mleczanowa

<sup>18</sup> EKG, elektrokardiografia

<sup>19</sup> MUGA, ang. *multigated radionuclide angiography* – wielobramkowej angiografii radioizotopowej

<sup>20</sup> PET-CT, ang. *positron emission tomography* – pozytonowa tomografia emisyjna z wielorzędowym tomografem komputerowym

Technologia medyczna	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię
Radioterapia paliatywna	██████
Leczenie przeciwbólowe	██████
Opieka psychologa	██████
Rehabilitacja	██████
Leczenie przeciwoleżynowe	██████

Średni czas trwania **leczenia żywieniowego** wskazany przez ankietowych klinicystów wynosi ██████. Przyjęto, iż chory może zostać zaklasyfikowany do leczenia z zastosowaniem wyłącznego żywienia dojelitowego (przez zgłębnik) w warunkach domowych. Świadczenie to rozliczane jest według wartości punktowych i kosztów określonych w ramach katalogu zakresu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie [64]. Wycenę punktową świadczenia określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [19]. Z każdego oddziału NFZ wybrano losowo po trzech świadczeniodawców i zapisano sumaryczną liczbę kontraktu oraz kwotę kontraktu. Na tej podstawie wyznaczono średni koszt tego produktu.

**Tabela 29.**  
**Koszt leczenia żywieniowego w warunkach domowych (PLN)**

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa za osobodzień (PLN)	Wycena punktu	Koszt dzienny
Żywienie dojelitowe w warunkach domowych	5.10.00.0000050	8,00	10,81	86,50

W przypadku **radioterapii paliatywnej** koszt całkowity został obliczony jako suma średniej wyceny punktowej świadczenia zawartego w załączniku nr 4 do Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [61] i hospitalizacji w ramach radioterapii zgodnie z załącznikiem nr 2 tegoż Zarządzenia. Zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych, liczba dni związanych z radioterapią wynosi ██████. Łączny koszt radioterapii paliatywnej określony został w poniższej tabeli.

**Tabela 30.**  
**Całkowity koszt radioterapii paliatywnej (wraz z hospitalizacją w ramach radioterapii)**

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa za osobodzień (PLN)	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt całkowity (PLN)
Radioterapia paliatywna	5.07.01.0000021	52,00	52,00	2 704,00	██████
Hospitalizacja po teleradioterapii (za osobodzień – ██████ hospitalizacji)	5.52.01.0001440	3,00	52,00	156,00	

Na podstawie publikacji *Jarosz 2002* [20] określono, że **ból nowotworowy** może być skutecznie leczony farmakologicznie u 80-90% chorych. Zgodnie z publikacją dokonano wyceny leków przyjmowanych przez chorych w trakcie leczenia bólu nowotworowego. Według założeń drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO, należy stosować analgezję właściwą dla danego stopnia bólu, po czym zwiększać ją, aż do jego opanowania. Zgodnie z publikacją *Boon 2009* [5], gdy ból jest silny lub gdy nadal nie udaje się go uśmierzyć w sposób zadowalający, sięga się po silne opioidy. W niniejszej analizie, ze względu na leczenie w ramach opieki paliatywnej przyjęto, że chorzy w ramach farmakoterapii przeciwbólowej leczeni są silnymi opioidami, z których refundowane w Polsce są:

- ⊗ morfina doustna i pozajelitowa,
- ⊗ fentanyl przezskórny i przezśluzówkowy,
- ⊗ metadon doustny,
- ⊗ oksykodon doustny,
- ⊗ buprenorfina doustna i przezskórna<sup>21</sup>.

Ze względu na brak dokładnych oszacowań dotyczących wielkości zużywanych dawek poszczególnych opioidów (bardzo szerokie przedziały podawane w *Charakterystykach produktów leczniczych*), przyjęto, że chorzy zużywają 1 DDD dziennie. Wartości te przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 31.**  
**Liczba DDD poszczególnych opioidów w ramach leczenia bólu nowotworowego**

Substancja	DDD (mg)	Droga podania
Morfina	100,00	Doustna
	30,00	Pozajelitowa
Oksykodon	75,00	Doustna
Fentanyl	0,60	Nosowa
	1,20	Przezskórna
Buprenorfina	1,20	Podjęzykowa
	1,20	Przezskórna
Metadon	25,00	Doustna

<sup>21</sup> Przy obecnym stanie wiedzy trudno jest jednoznacznie umiejscowić buprenorfinę w schematach leczenia. Wytyczne Europejskiego Stowarzyszenia Opieki Paliatywnej lokują przezskórną buprenorfinę na równi z fentanylem (leki alternatywne dla opioidów podawanych doustnie).

W celu wyznaczenia ceny za miligram poszczególnych leków posłużono się następującym schematem: dokonano przybliżenia odsetka chorych przyjmujących dane substancje na podstawie liczby zrefundowanych DDD za okres od stycznia 2015 r. do września 2015 r. Obliczono średnią ważoną udziału zrefundowanych DDD w całkowitej wielkości refundacji wziętych pod uwagę substancji. Wszystkie leki przyjmowane w ramach leczenia bólu są obecnie finansowane w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* i wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową bądź bezpłatnie [32]. Wyznaczone na tej podstawie średnie ceny leków, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w kalkulatorze załączonym do raportu.

W celu oszacowania ilości miligramów substancji w każdym opakowaniu leku zawierającego fentanyl podawany przezskórnie, posłużono się następującym algorytmem:

- ⊗ wyznaczono maksymalną liczbę godzin stosowania jednego plastra (w przypadku fentanylu 48 godzin);
- ⊗ wyznaczono maksymalną liczbę plastrów stosowanych jednocześnie (1 w przypadku fentanylu), a następnie na tej podstawie wyznaczono rzeczywistą liczbę plastrów w opakowaniu;
- ⊗ wyznaczono liczbę miligramów uwalnianą przez godzinę w przypadku każdego plastra;
- ⊗ wyznaczono rzeczywistą zawartość opakowania w miligramach, jako iloczyn powyższych wartości (uwalnianej liczby miligramów przez godzinę, średniej liczby godzin użycia jednego plastra oraz rzeczywistej liczby plastrów w opakowaniu).

Dodatkowo w analizie uwzględniono koszt podania morfiny pozajelitowo (świadczenie P68 wśród świadczeń specjalistycznych W1) i wyceniono na podstawie *Zarządzeniem Prezesa NFZ 79/2014/DSOZ* [59]. Koszt podania (31,50 PLN, przy wycenie punktowej równej 3,5 pkt. oraz koszcie punktu równym 9,00 PLN [19]) został doliczony do kosztu morfiny podawanej pozajelitowo.

Fentanyl w postaci podjęzykowej jest stosowany w leczeniu bólów przebijających (ostrych, gwałtownych bólów). W niniejszej analizie wyceniano leczenie bólu przewlekłego, występującego z większą częstością wśród chorych na nowotwory, stąd pominięcie takiego rodzaju preparatów.

W poniższej tabeli zaprezentowano dobowy koszt leczenia bólu w ramach opieki paliatywnej przyjęty w analizie, szacowany zgodnie z powyższym opisem.



**Tabela 32.**  
**Koszt leczenia bólu w ramach opieki paliatywnej uwzględniony w analizie**

Leczenie	Średni koszt za dzień leczenia (PLN) – perspektywa wspólna	Średni koszt NFZ za dzień leczenia (PLN)
Farmakoterapia przeciwbólowa (opioidy)*	7,43	5,88

\* Koszty uwzględniające koszt podania morfiny pozajelitowej

**Opieka psychologa** została wyceniona na podstawie świadczenia psychologicznego w postaci sesji psychoterapii indywidualnej wykonywanej przez wykwalifikowanego psychoterapeutę. Świadczenie finansowane jest zgodnie z *Zarządzeniem Nr 78/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 listopada 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień* [57]. Zgodnie z informacjami uzyskanymi drogą ankiety wśród ekspertów klinicznych wizyty odbywają się [redacted]. Wycenę punktową świadczenia określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [19]. Z każdego oddziału NFZ wybrano losowo po jednym świadczeniodawcy i zapisano średnią cenę produktu. Wycenę świadczenia opieki psychologa przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 33.**  
**Koszt opieki psychologa (PLN)**

Kod zakresu świadczeń gwarantowanych	Nazwa zakresu świadczeń	Nazwa świadczeń jednostkowych	Waga punktowa świadczenia	Cena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)	Koszt miesięczny (PLN)
04.1790.007.02	Świadczenia psychologiczne	Sesja psychoterapii indywidualnej - wykonywana przez psychoterapeutę	14,00	8,20	[redacted]	[redacted]

Koszt związany z **rehabilitacją** wyznaczono w oparciu o odpowiednie Zarządzenie Prezesa NFZ (załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 90/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2014 r. [60]) dotyczące zakresu świadczeń związanych z rehabilitacją leczniczą. Rehabilitacji przypisano koszt świadczenia kontraktowanego *Rehabilitacja ogólnoustrojowa w warunkach stacjonarnych*. Wartość punktowa za osobodzień w rehabilitacji ogólnoustrojowej w szpitalu wynosi 110 pkt, z kolei wartość punktowa za osobodzień w rehabilitacji ogólnoustrojowej w zakładzie rehabilitacji leczniczej wynosi 80 pkt. Założono, że 50% chorych korzysta ze świadczenia w szpitalu, drugie 50% zaś w zakładzie rehabilitacji leczniczej. Wycenę punktową świadczenia określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [19]. Z każdego oddziału NFZ wybrano losowo po jednym świadczeniodawcy i zapisano średnią cenę

produktu. Zgodnie z odpowiedziami ekspertów klinicznych średnio chory uczęszcza na [REDACTED]. Koszt rehabilitacji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 34.**  
**Koszt rehabilitacji (PLN)**

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wartość punktowa (rehabilitacja w warunkach ambulatoryjnych)	Wartość punktowa (rehabilitacja w warunkach szpitalnych)	Wycena punktu (PLN)	Średni koszt zabiegu (PLN)
Rehabilitacja ogólnoustrojowa w warunkach stacjonarnych	05.4300.300.02	80,00	110,00	1,13	107,59

Koszt związany z **leczeniem przeciwdoleźynowym** wyznaczono w oparciu o odpowiednie Zarządzenie Prezesa NFZ (załącznik nr 1m do Zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 16 grudnia 2013 r. [58]) dotyczące zakresu świadczeń związanych z rehabilitacją leczniczą. Leczeniu przeciwdoleźynowemu przypisano koszt świadczenia kontraktowanego w ramach kinezyterapii jako zabieg *indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje)* – nie mniej niż 30 min. Wartość punktowa za osobodzień w warunkach ambulatoryjnych wynosi 25 pkt, z kolei wartość punktowa za osobodzień w warunkach szpitalnych wynosi 50 pkt. Założono, że 50% chorych korzysta ze świadczenia w ambulatorium, drugie 50% zaś w szpitalu. Wycenę punktową świadczenia określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [19]. Z każdego oddziału NFZ wybrano losowo po jednym świadczeniodawcy i zapisano średnią cenę produktu. Zgodnie z odpowiedziami ekspertów klinicznych średnio chory uczęszcza na [REDACTED]. Koszt leczenia przeciwdoleźynowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35.**  
**Koszt leczenia przeciwdoleźynowego (PLN)**

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wartość punktowa (rehabilitacja w warunkach ambulatoryjnych)	Wartość punktowa (rehabilitacja w warunkach szpitalnych)	Wycena punktu (PLN)	Średni koszt zabiegu (PLN)	Koszt miesięczny (PLN)
indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne...)	5.11.01.0000073	25,00	50,00	1,13	42,27	[REDACTED]

Biorąc pod uwagę odsetek chorych przyjmujących konkretne leczenie (patrz Tabela 28.) oszacowano łączny koszt świadczeń w ramach opieki paliatywnej w ujęciu 3-miesięcznym z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 36.**  
**Łączny koszt świadczeń w ramach opieki paliatywnej (PLN)**



\*koszt średni na chorego, czyli z uwzględnieniem wykorzystania świadczeń przez odpowiedni odsetek chorych

Łączny koszt opieki paliatywnej w 7-dniowym cyklu, z założeniem, iż zgodnie z odsetkami zawartymi w tabeli (Tabela 22.), chorych po progresji nowotworu otrzymuje świadczenia w ramach opieki paliatywnej oraz przyjmuje świadczenia związane z poradą specjalistyczną, okresową diagnostyką oraz hospitalizacją. Pozostali chorzy przyjmują jedynie świadczenia związane z poradą specjalistyczną, okresową diagnostyką i hospitalizacją. Łączny koszt opieki paliatywnej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 37.**  
**Łączny koszt opieki paliatywnej w cyklu (PLN)**

Terapia	Łączny koszt w cyklu - perspektywa płatnika publicznego	Łączny koszt w cyklu - perspektywa wspólna
Opieka paliatywna		

### 7.5.3. Koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej

Dodatkowo dokonano wyceny świadczeń paliatywnych stosowanych w terminalnej fazie choroby nowotworowej. Częstość stosowania poszczególnych świadczeń (w przeliczeniu na 28 dni), zgodnie z opinią ekspertów klinicznych (załącznik, rozdział 15.7.) zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 38.**  
**Świadczenia paliatywne stosowane w terminalnej fazie choroby nowotworowej**

Świadczenie	Częstość (w dniach) w trakcie progresji choroby (w przeliczeniu na 28 dni)
Dom pomocy społecznej	■
Oddział szpitalny	■
Hospicjum domowe	■
Hospicjum stacjonarne	■

Chory w terminalnej fazie choroby nowotworowej przebywa w przeliczeniu na 28 dni średnio ■ w szpitalu. Założono, iż jeden dzień pobytu w szpitalu w ramach hospitalizacji odpowiadać będzie wycenie na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 81/2014/DSOZ w ramach świadczenia *hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej* [61]. Wycena punktowa świadczenia wynosi 10 pkt za osobodzień. Wycenę punktu zaczerpnięto z *Informatora o umowach NFZ* [19]. Koszt świadczenia wynosi zatem ■.

■ Średni koszt świadczeń wyceniono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [19]. Na podstawie otrzymanej wyceny punktowej wyznaczono średni koszt jednego świadczenia w warunkach polskich, zaprezentowany w poniższej tabeli. Koszt hospicjum domowego i hospicjum stacjonarnego rozliczany jest codziennie. Koszt świadczeń opieki paliatywnej w całości finansowany jest przez płatnika publicznego.

**Tabela 39.**  
**Koszt jednorazowy świadczeń paliatywnych w ramach hospicjum domowego i stacjonarnego**

Świadczenie	Średni jednorazowy koszt świadczenia (PLN)
Hospicjum domowe	42,29
Hospicjum stacjonarne	217,16

Na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych określono udział poszczególnych rodzajów terapii przyjmowanych przez chorych w ramach terminalnej fazy choroby nowotworowej. Wartości wyrażone jako średnie z odpowiedzi wszystkich ekspertów zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 40.**  
**Rodzaje terapii terminalnej fazy choroby nowotworowej**

Świadczenie	Udział
Dom pomocy społecznej	████
Oddział szpitalny	████
Hospicjum domowe	████
Hospicjum stacjonarne	████

Biorąc pod uwagę odsetki przedstawione w powyższej tabeli oraz koszty wszystkich rodzajów świadczeń udzielanych podczas terminalnej fazy choroby nowotworowej oszacowano łączny koszt opieki zdrowotnej w 7-dniowym cyklu u chorych po progresji choroby. Wynik zamieszczono w poniższej tabeli. Ponadto, na podstawie średniej z odpowiedzi ekspertów klinicznych, czas trwania terminalnej fazy choroby nowotworowej wynosi ██████████. W poniższej tabeli zamieszczono także koszt pełnej terminalnej fazy choroby nowotworowej.

**Tabela 41.**  
**Łączny koszt świadczeń paliatywnych w ramach terapii terminalnej fazy choroby nowotworowej (PLN)**


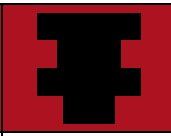

































































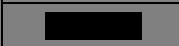

















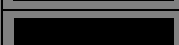
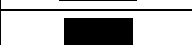


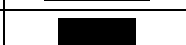
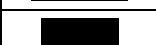












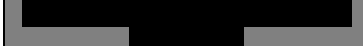

















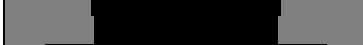






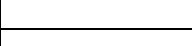
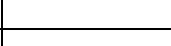
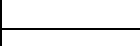
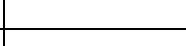
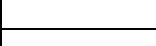
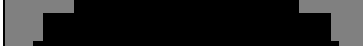






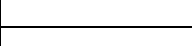
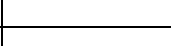
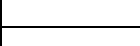
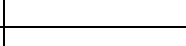
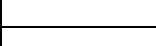
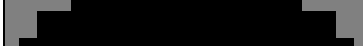






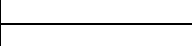
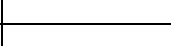
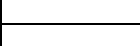
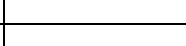
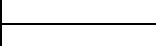
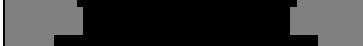

















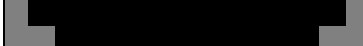











Leczenie	Łączny koszt w cyklu (7 dni)	Pełny koszt (z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej)
Opieka zdrowotna w ramach terapii terminalnej fazy choroby nowotworowej	████	████

## 7.6. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli (Tabela 42).

**Tabela 42.**  
**Koszty całkowite różniące z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe w cyklu leczenia, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (PLN)**

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

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

## 8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania PIX vs. CHEM w rozpatrywanym wskazaniu dostosowano do warunków polskich niejednorodny model Markowa (model otrzymano od Zamawiającego), który został poddany analizie przez NICE [23] oraz opublikowany<sup>22</sup> [27]). Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [19] stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowo wyznaczono liczbę lat życia bez progresji choroby (PfLY, ang. *progression-free life years*) oraz oczekiwaną długość życia (LY, ang. *life years*).

### 8.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 1 175 cyklom. Przyjęto więc czas modelowania równy 1 175 cyklom, co przekłada się na 23-letni horyzont czasowy (przy czym

<sup>22</sup> Zgodnie z wnioskami autorów analizy piksantron w leczeniu chorych z wielokrotnie nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarnicznym z komórek B jest technologią efektywną klinicznie i ekonomicznie oraz stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby zdrowotne w tej jednostce chorobowej

1 rok to 365,25 dni<sup>23</sup>). W ramieniu PIX przeżycie po tym okresie wyniosło ok. 2%, w ramieniu komparatora ok. 1%. W *Analizie klinicznej* [22] wskazano, że odsetek 5-letniego przeżycia dla chorych na DLBCL w stopniu zaawansowania choroby III-IV według Ann Arbor wynosi 50-60%.. Odsetek 5-letniego przeżycia dla chorych na podstawie modelu wynosi odpowiednio ok. 15% i ok. 9%. Mniejsze wartości uzyskane na podstawie modelu wynikają z tego, iż rozpatrywana w niniejszej analizie populacja chorych leczona jest w dalszych liniach, znajduje się więc późniejszej fazie rozwoju nowotworu. Wyniki tego porównania przemawiają za wysoką wiarygodnością przyjętego czasu modelowania.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

W modelu uwzględniono trzy stany:

1. brak progresji choroby (PFS),
2. progresja choroby (PROG),
3. zgon (ZGON).

W ramach stanu PFS chory może pozostawać w trakcie aktywnego leczenia przeciwnowotworowego lub zakończyć to leczenie z powodu braku odpowiedzi, działań/zdarzeń niepożądanych bądź zakończenia leczenia z wykorzystaniem PIX po 6 cyklach. Chory pozostaje wtedy w stanie PFS jednak otrzymuje świadczenia w ramach opieki paliatywnej świadczone aż do czasu progresji choroby.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić może w cyklach tygodniowych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia), w horyzoncie dożywotnym. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem tygodnia. Aby to uwzględnić, w modelu, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

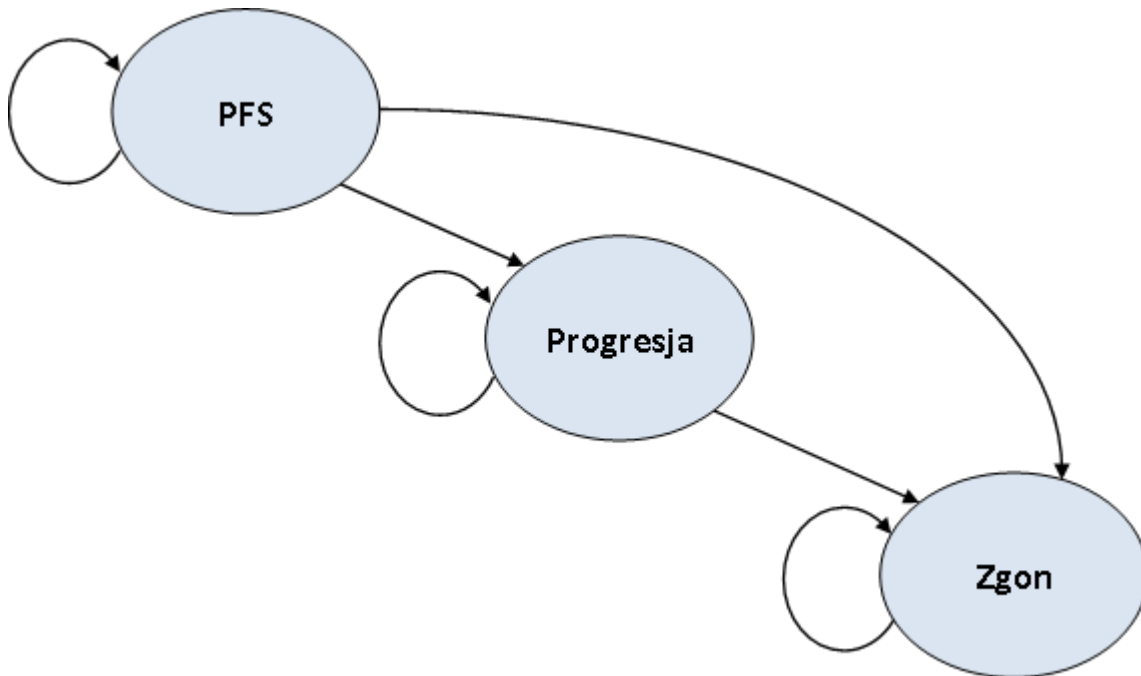
Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

---

<sup>23</sup> Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny  $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$ .

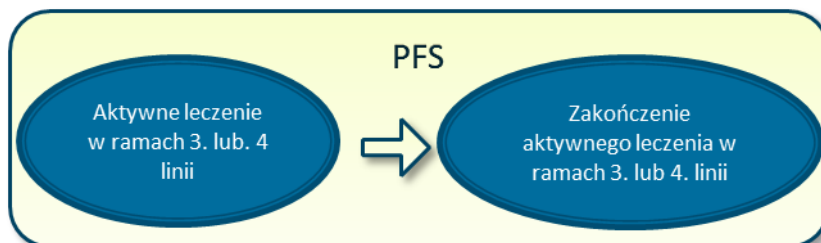


**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej**



Dodatkowo w stanie PFS wyodrębniono podstany zaprezentowane na poniższym rysunku.

**Rysunek 2.**  
**Podstany wyodrębnione w stanie PFS**



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w których chory pojawia się w modelu jest stan PFS. Stan ten nie jest stanem powracającym. Oznacza to, że chory, po opuszczeniu tego stanu, nie może do niego powrócić. W stanie PFS chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi do stanu PROG) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON). W ramach stanu PFS chory może pozostawać w trakcie aktywnego leczenia w ramach 3. lub 4. linii lub zakończyć to leczenie wskutek braku odpowiedzi, działań/zdarzeń niepożądanych bądź zakończenia leczenia z wykorzystaniem

PIX po 6 cyklach. Do momentu gdy chory nie osiągnie progresji choroby pozostaje w stanie PFS.

Stan PROG jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. [REDACTED]

[REDACTED] jako jedyne wciąż dostępne dla nich terapie refundowane w Polsce przez płatnika publicznego (NFZ).

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. z PFS, oraz PROG.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY), a także dodatkowo uzyskane lata życia (LYG) oraz lata życia bez progresji choroby (PfLY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.3.3.

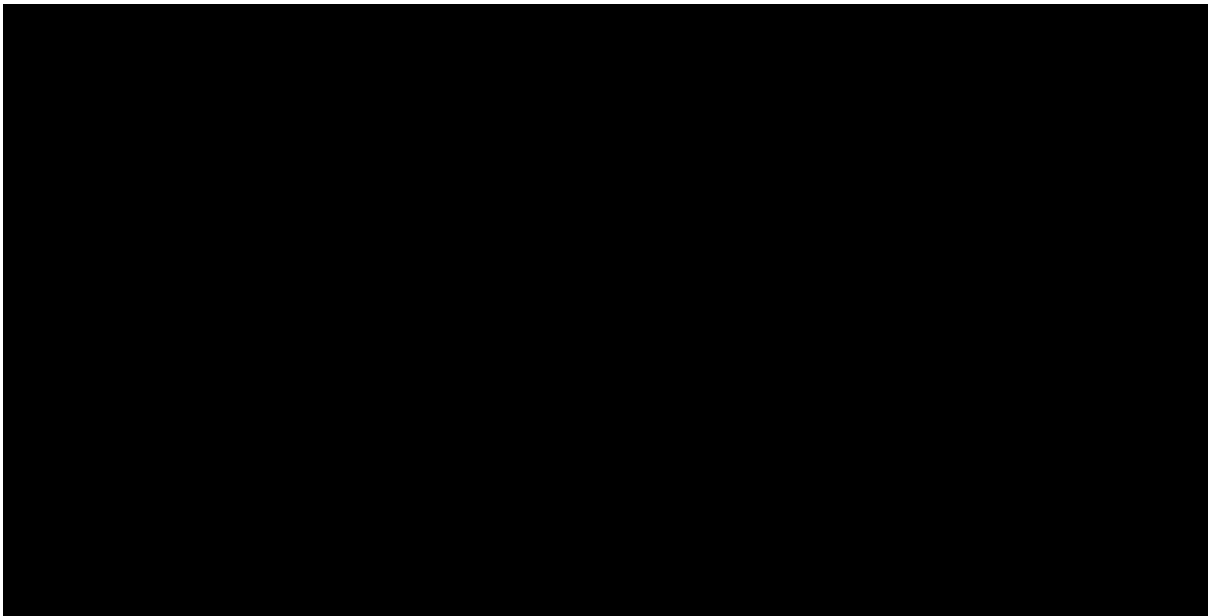
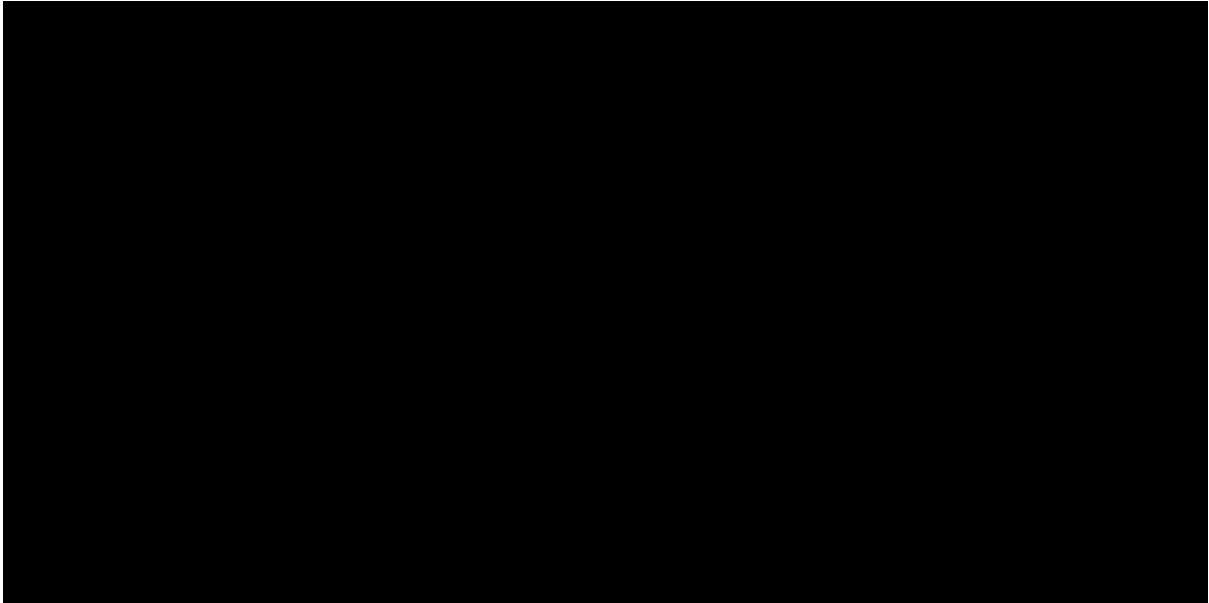
Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

## **8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu**

### **PFS**

Prawdopodobieństwo pozostania pacjenta (otrzymującego leczenie przy pomocy PIX albo CHEM) w stanie PFS zostało określone za pomocą dopasowania do rozkładu parametrycznego czasu w jakim chory pozostawał w stanie PFS w badaniu *PIX301* [34]. Użycie funkcji parametrycznej wymaga oszacowania nieznanymi parametrów tej funkcji. Parametry te zostały wyznaczone w oparciu o dokładność dopasowania wartości funkcji do danych empirycznych przy użyciu kryteriów informacyjnych Akaike (AIC) oraz bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC). Do rozważanych funkcji parametrycznych zaliczono: Weibulla, Logarytmiczno-logistyczną, Logarytmiczno-normalną oraz Gamma. Najlepsze dopasowanie do danych empirycznych uzyskano dla rozkładu Logarytmiczno-normalnego – wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych funkcji

parametrycznych wskazano w rozdziale 15.4. w załączniku. Najlepiej dopasowane funkcje parametryczne czasu przeżycia wolnego od progresji choroby do danych empirycznych przedstawiono na poniższych wykresach.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Za pomocą funkcji parametrycznej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera określono prawdopodobieństwa pozostania w stanie bez progresji w kolejnym z cykli w modelu. W określeniu prawdopodobieństwa pozostania w trakcie aktywnego leczenia posłużono się krzywymi Kaplana-Meiera dotyczącymi prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia w ramach 3. i/lub 4. linii leczenia. Dane te zostały udostępnione przez Zamawiającego (załącznik, rozdział 15.4.).

### **PROG**

Prawdopodobieństwo pozostania w stanie PROG równe jest jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo pozostania w stanie PFS i o prawdopodobieństwo zgonu chorego.

### **ZGON**

Prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu ZGON zostało określone jako różnica pomiędzy jednością a czasem przeżycia całkowitego chorych (OS). Czas przeżycia całkowitego chorego modelowano w oparciu o dane pochodzące z badania *PIX301*. Użycie funkcji parametrycznych wymaga oszacowania nieznanymi parametrów tych funkcji. Parametry te zostały wyznaczone w oparciu o dokładność dopasowania wartości funkcji do danych empirycznych przy użyciu kryteriów informacyjnych Akaike (AIC) i bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC). Do rozważanych funkcji parametrycznych zaliczono: Weibulla, Logarytmiczno-logistyczną, Logarytmiczno-normalną oraz Gamma. Najlepsze dopasowanie do danych empirycznych uzyskano dla rozkładu Logarytmiczno-normalnego – wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych funkcji parametrycznych wskazano w rozdziale 15.6. w załączniku.

Dopasowaną funkcję parametryczną czasu przeżycia całkowitego do danych empirycznych przedstawiono na poniższym wykresie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 8.3. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 43.**  
**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr		Wartość	Źródło
Horyzont czasowy		23 lata (dożywotni)	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu		7 dni	Założenie
Dawka na podanie - PIX		71,65 mg/m <sup>2</sup>	Dane z badania PIX301 [34]
Dawka dobową - CHEM	Winorelbina	13,77 mg/m <sup>2</sup>	Dane z badania PIX301 [34]
	Oksaliplatyna	89,76 mg/m <sup>2</sup>	
	Ifosfamid	2 613,76 mg/m <sup>2</sup>	
	Etopozyd i.v.	100,30 mg/m <sup>2</sup>	
	Etopozyd p.o.	29,62 mg/m <sup>2</sup>	
	Mitokstantron	13,02 mg/m <sup>2</sup>	
	Gemcytabina	984,61 mg/m <sup>2</sup>	
	Rytuksymab	375,00 mg/m <sup>2</sup>	
Udział substancji w ramieniu komparatora*	Winorelbina	██████	Ankieta wśród ekspertów klinicznych (załącznik, rozdział 15.7.)
	Oksaliplatyna	██████	
	Ifosfamid	██████	
	Etopozyd i.v.	██████	
	Etopozyd p.o.	██████	
	Mitokstantron	██████	
	Gemcytabina	██████	
	Rytuksymab	██████	
████████████████████		████████████████████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [14]
████████████████████		████████████████████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [14]
Udział terapii w ramach leczenia po progresji nowotworu	Gemcytabina	██████	Opinia ekspertów klinicznych (załącznik, rozdział 15.7.)
	PEP-C	██████	
	Opieka paliatywna	██████	

Parametr		Wartość	Źródło
	Udział w badaniach klinicznych	██████	
Populacja docelowa		mlTT 3./4. linia leczenia	Założenie (rozdział 5.1.)
Średnia powierzchnia ciała	Mężczyźni	1,86 m <sup>2</sup>	Dane z badania PIX301 [34]
	Kobiety	1,67 m <sup>2</sup>	
Udział wśród chorych w populacji docelowej	Mężczyźni	61,4%	Dane z badania PIX301 [34]
	Kobiety	38,6%	
Funkcja parametryczna dla krzywych OS i PFS		██████████	Oszacowanie własne
Ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych w stopniu 2. (na tydzień)	PIX	1,42%	Dane na podstawie badania PIX301 [34]
	CHEM	2,50%	
Ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych w stopniu 3./4. (na tydzień)	PIX	12,24%	Dane na podstawie badania PIX301 [34]
	CHEM	9,86%	
Użyteczność w stanie przed progresją		0,805	Soini 2011 [44]
Użyteczność w stanie po progresji		0,618	
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego		0,035	AOTMiT [1]
Stopa dyskonta kosztów		0,05	AOTMiT [1]

\*w analizie dodatkowej uwzględniono udziały schematów wielolekowych (załącznik, rozdział 15.8.)

## 8.4. Dyskontowanie


W decyzji odnośnie finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.


Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 41].

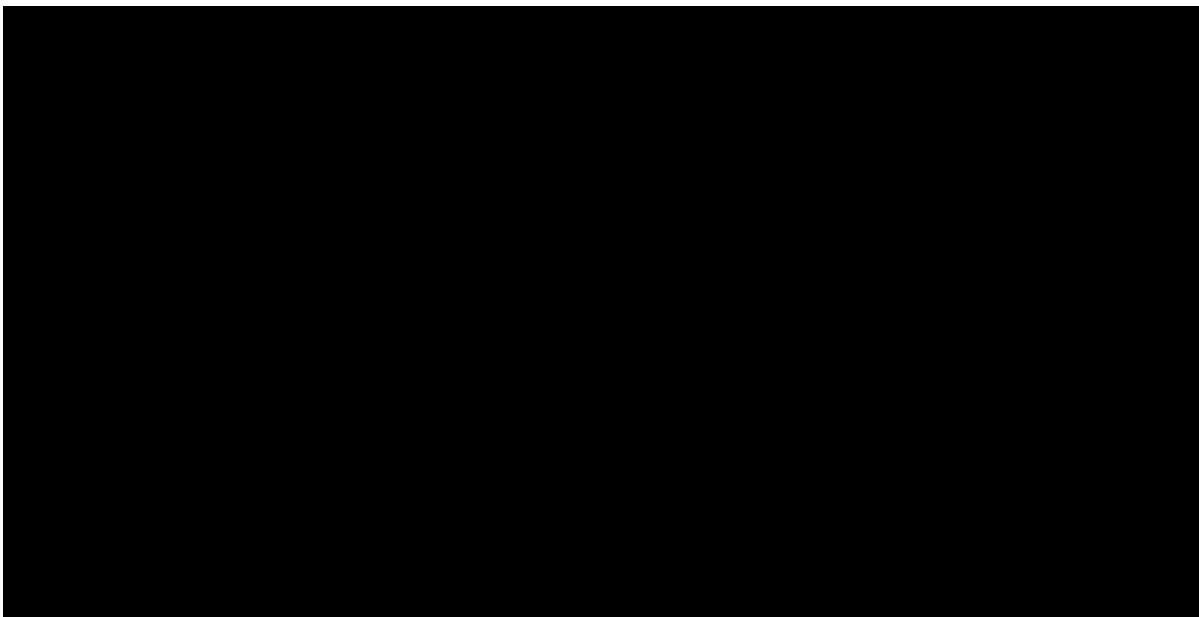
## 8.5. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości oraz analiza scenariuszy, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

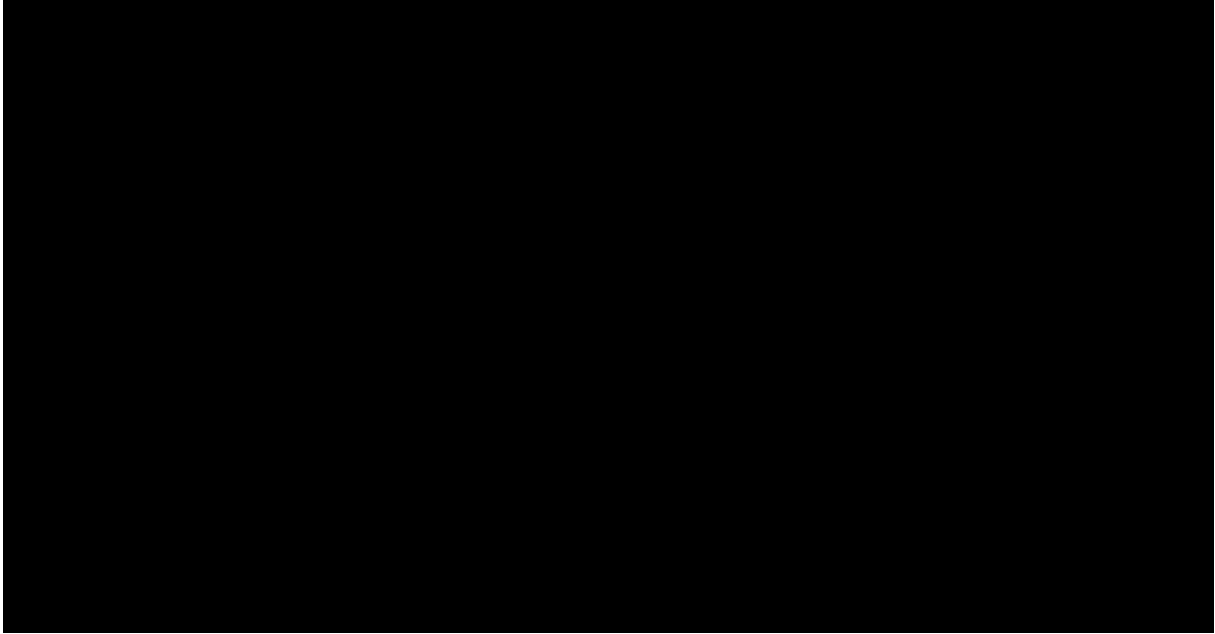
Ponadto model globalny został poddany szczegółowej ocenie przez NICE. Analitycy zwrócili uwagę, iż model jest zgodny z obecną praktyką kliniczną, ponadto jest prawidłowo skonstruowany i wysoce transparentny. W ocenie zwrócono uwagę na bardzo starannie i obszernie przeprowadzoną analizę wrażliwości i analizę scenariuszy.


W ramach walidacji modelu rozpatrywano alternatywne funkcje dopasowania do rozkładu parametrycznego czasu w jakim chory pozostawał w stanie PFS. 


 Na poniższych rysunkach przedstawiono wszystkie dopasowane funkcje parametryczne czasu przeżycia wolnego od progresji choroby do danych empirycznych.







Podobnie rozpatrywano alternatywne funkcje dopasowania do rozkładu parametrycznego czasu przeżycia całkowitego (OS). 

 Na poniższych rysunkach przedstawiono wszystkie dopasowane funkcje parametryczne czasu przeżycia całkowitego do danych empirycznych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto także próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

## 9. Wyniki analizy

### 9.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Skuteczność kliniczną wyrażono dodatkowo w latach życia (ang. *life years*, LY) i latach życia bez progresji choroby (ang. *progression-free life years*, PfLY). W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w obu perspektywach (płatnika publicznego i wspólnej) [REDACTED]

Tabela 44.

Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych (w PLN) w analizowanym wskazaniu

	PIX	CHEM
Wartość LY	2,42	1,71
Wartość PflY	1,41	0,48
Wartość QALY	1,76	1,15
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>		
Całkowity koszt różniący	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leku	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leku	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania chorych	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia po progresji choroby	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opieki paliatywnej	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna</b>		
Całkowity koszt różniący	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leku	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leku	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania chorych	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia po progresji choroby	[REDACTED]	[REDACTED]

	PIX	CHEM
Koszt opieki paliatywnej	██████	██████
Koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej	██████	██████
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>		
Całkowity koszt różniący	██████	██████
Koszt leku	██████	██████
Koszt podania leku	██████	██████
Koszt monitorowania chorych	██████	██████
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	██████	██████
Koszt leczenia po progresji choroby	██████	██████
Koszt opieki paliatywnej	██████	██████
Koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej	██████	██████
<b>Perspektywa wspólna</b>		
Całkowity koszt różniący	██████	██████
Koszt leku	██████	██████
Koszt podania leku	██████	██████
Koszt monitorowania chorych	██████	██████
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	██████	██████
Koszt leczenia po progresji choroby	██████	██████
Koszt opieki paliatywnej	██████	██████
Koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej	██████	██████

Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY (oraz dodatkowo LY i PfLY) dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY. Dodatkowo oszacowano wartość inkrementalnego współczynnika kosztów do lat życia (w PLN/LY) oraz inkrementalnego współczynnika kosztów do lat życia bez progresji choroby (w PLN/PfLY).

**Tabela 45.**

**Inkrementalne wartości QALY, LY, PfLY i kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, inkrementalnego współczynnika kosztów do lat życia oraz inkrementalnego współczynnika kosztów do lat życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym**

	PIX vs CHEM
Inkrementalna wartość LY	0,71

	PIX vs CHEM
Inkrementalna wartość PfLY	0,93
Inkrementalna wartość QALY	0,61
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN)	
Wartość współczynnika kosztów do lat życia (PLN/LY)	
Wartość współczynnika kosztów do lat życia bez progresji choroby (PLN/PfLY)	
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY)	
<b>Perspektywa wspólna</b>	
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN)	
Wartość współczynnika kosztów do lat życia (PLN/LY)	
Wartość współczynnika kosztów do lat życia bez progresji choroby (PLN/PfLY)	
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY)	
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN)	
Wartość współczynnika kosztów do lat życia (PLN/LY)	
Wartość współczynnika kosztów do lat życia bez progresji choroby (PLN/PfLY)	
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY)	
<b>Perspektywa wspólna</b>	
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN)	
Wartość współczynnika kosztów do lat życia (PLN/LY)	
Wartość współczynnika kosztów do lat życia bez progresji choroby (PLN/PfLY)	
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY)	

Zastosowanie u chorych PIX wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują 0,61 lat życia w pełnym zdrowiu). Ponadto chorzy zyskują 0,71 lat życia oraz 0,93 lat życia bez progresji choroby przy zastosowaniu terapii PIX. Koszt zastosowania PIX jest wyższy niż koszt CHEM w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED]. Tym samym współczynnik ICUR w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED] co oznacza, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu technologii opcjonalnej technologią wnioskowaną wynosi [REDACTED]

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej jest analogiczne.

## **9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji**

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu [REDACTED]

Tabela 46.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania PIX vs CHEM – ██████████

Parametr	PIX		CHEM	
	Wartość z analizy podstawowej	Zakres zmienności (min; max)	Wartość z analizy podstawowej	Zakres zmienności (min; max)
Wynik zdrowotny LY [lata]	2,42	2,42 2,42	1,71	1,71 1,71
Wynik zdrowotny PfLY [lata]	1,41	1,41 1,41	0,48	0,48 0,48
Wynik zdrowotny QALY	1,76	1,64 1,87	1,15	1,01 1,28
██████████				
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>				
Całkowity koszt różniący (PLN)	██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████
<b>Perspektywa wspólna</b>				
Całkowity koszt różniący (PLN)	██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████
██████████				
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>				
Całkowity koszt różniący (PLN)	██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████
<b>Perspektywa wspólna</b>				
Całkowity koszt różniący (PLN)	██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████

---

## 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

### 10.1. Analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.



**Tabela 47.**  
**Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych**

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Ryzyko wystąpienia działania/zdarzenia niepożądanego w stopniu 3./4. – PIX (na tydzień)	Min	6,37%	Dolny 95% CI rozkładu Gamma liczby wystąpień poszczególnych działań/zdarzeń	Założenie na podstawie danych z badania PIX301
	Max	22,05%	Górny 95% CI rozkładu Gamma liczby wystąpień poszczególnych działań/zdarzeń	
Ryzyko wystąpienia działania/zdarzenia niepożądanego w stopniu 2. – PIX (na tydzień)	Min	0,36%	Dolny 95% CI rozkładu Gamma liczby wystąpień poszczególnych działań/zdarzeń	Założenie na podstawie danych z badania PIX301
	Max	3,28%	Górny 95% CI rozkładu Gamma liczby wystąpień poszczególnych działań/zdarzeń	
Ryzyko wystąpienia działania/zdarzenia niepożądanego w stopniu 3./4. – CHEM (na tydzień)	Min	3,25%	Dolny 95% CI rozkładu Gamma liczby wystąpień poszczególnych działań/zdarzeń	Założenie na podstawie danych z badania PIX301
	Max	21,80%	Górny 95% CI rozkładu Gamma liczby wystąpień poszczególnych działań/zdarzeń	
Ryzyko wystąpienia działania/zdarzenia niepożądanego w stopniu 2. – CHEM (na tydzień)	Min	0,71%	Dolny 95% CI rozkładu Gamma liczby wystąpień poszczególnych działań/zdarzeń	Założenie na podstawie danych z badania PIX301
	Max	5,46%	Górny 95% CI rozkładu Gamma liczby wystąpień poszczególnych działań/zdarzeń	
Obniżka jakości życia związana z występowaniem działań/zdarzeń niepożądanych w stopniu 2. – PIX (roczna)	Min	0,0022	Dolny 95% CI rozkładu Beta obniżek użyteczności w związku z poszczególnymi działaniami/zdarzeniami; Górny 95% CI rozkładu Gamma czasu trwania poszczególnych działań/zdarzeń	Założenie na podstawie danych z badania PIX301
	Max	0,0180	Górny 95% CI rozkładu Beta obniżek użyteczności w związku z poszczególnymi działaniami/zdarzeniami; Górny 95% CI rozkładu Gamma czasu trwania poszczególnych działań/zdarzeń	

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Obniżka jakości życia związana z występowaniem działań/zdarzeń niepożądanych w stopniu 2. – CHEM (roczna)	Min	0,0026	Dolny 95% CI rozkładu Beta obniżek użyteczności w związku z poszczególnymi działaniami/zdarzeniami; Górny 95% CI rozkładu Gamma czasu trwania poszczególnych działań/zdarzeń	Założenie na podstawie danych z badania PIX301
	Max	0,0152	Górny 95% CI rozkładu Beta obniżek użyteczności w związku z poszczególnymi działaniami/zdarzeniami; Górny 95% CI rozkładu Gamma czasu trwania poszczególnych działań/zdarzeń	
Obniżka jakości życia związana z występowaniem działań/zdarzeń niepożądanych w stopniu 3./4. – PIX (roczna)	Min	0,0028	Dolny 95% CI rozkładu Beta obniżek użyteczności w związku z poszczególnymi działaniami/zdarzeniami; Górny 95% CI rozkładu Gamma czasu trwania poszczególnych działań/zdarzeń	Założenie na podstawie danych z badania PIX301
	Max	0,0190	Górny 95% CI rozkładu Beta obniżek użyteczności w związku z poszczególnymi działaniami/zdarzeniami; Górny 95% CI rozkładu Gamma czasu trwania poszczególnych działań/zdarzeń	
Obniżka jakości życia związana z występowaniem działań/zdarzeń niepożądanych w stopniu 3./4. – CHEM (roczna)	Min	0,0018	Dolny 95% CI rozkładu Beta obniżek użyteczności w związku z poszczególnymi działaniami/zdarzeniami; Górny 95% CI rozkładu Gamma czasu trwania poszczególnych działań/zdarzeń	Założenie na podstawie danych z badania PIX301
	Max	0,0194	Górny 95% CI rozkładu Beta obniżek użyteczności w związku z poszczególnymi działaniami/zdarzeniami; Górny 95% CI rozkładu Gamma czasu trwania poszczególnych działań/zdarzeń	
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych w stopniu 3./4. w cyklu 7-dniowym – PIX (PLN)	Min	██████	Min/max koszt za mg substancji stosowanej w trakcie leczenia farmakologicznego	Założenie (rozdział 7.3.1.)
	Max	██████		
Koszt leczenia	Min	██████	Min/max koszt za mg substancji stosowanej w trakcie	Założenie (rozdział

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
działañ/zdarzeń niepożądanych w stopniu 3./4. w cyklu 7-dniowym – CHEM (PLN)	Max	■	leczenia farmakologicznego	7.3.1.)
Koszt opieki paliatywnej w cyklu 7-dniowym (PLN)	Min	■	±20% zakres zmienności, co zgodnie z założeniem twórców modelu jest zakresem wystarczającym do określenia czy wyniki analizy są wrażliwe na wartość parametru	Założenie autorów modelu globalnego
	Max	■		
Koszt diagnostyki i monitorowania w trakcie aktywnego leczenia w cyklu 7-dniowym – CHEM (PLN)	Min	■	±20% zakres zmienności, co zgodnie z założeniem twórców modelu jest zakresem wystarczającym do określenia czy wyniki analizy są wrażliwe na wartość parametru	Założenie autorów modelu globalnego
	Max	■		
Koszt diagnostyki i monitorowania po zakończeniu aktywnego leczenia w cyklu 7-dniowym (PLN)	Min	■	±20% zakres zmienności, co zgodnie z założeniem twórców modelu jest zakresem wystarczającym do określenia czy wyniki analizy są wrażliwe na wartość parametru	Założenie autorów modelu globalnego
	Max	■		
Użyteczność w stanie przed progresją	Min	0,77	Dolny 95% CI rozkładu Beta wartości użyteczności dla stanu przed progresji zamieszczonej w publikacji <i>Soini 2011</i>	Założenie na podstawie danych z publikacji <i>Soini 2011</i> [44]
	Max	0,84	Górny 95% CI rozkładu Beta wartości użyteczności dla stanu przed progresji zamieszczonej w publikacji <i>Soini 2011</i>	
Użyteczność w stanie przed progresją	Min	0,51	Dolny 95% CI rozkładu Beta wartości użyteczności dla stanu po progresji zamieszczonej w publikacji <i>Soini 2011</i>	Założenie na podstawie danych z publikacji <i>Soini 2011</i> [44]
	Max	0,72	Górny 95% CI rozkładu Beta wartości użyteczności dla stanu po progresji zamieszczonej w publikacji <i>Soini 2011</i>	
Koszt podania chemioterapeutyków – 1. podanie w cyklu (PLN)	Min	104,00	Podanie w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią lub hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	Zarządzenie nr 19/2015/DGL [62]
	Max	520,00		
Koszt podania PIX (PLN)	Min	104,00	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z	Zarządzenie nr

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Koszt podania chemioterapeutyków – kolejne podania w cyklu (PLN)	Max	520,00	wykonaniem programu lub hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	19/2015/DGL [62]
	Min	104,00	Podanie w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią lub hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	Zarządzenie nr 19/2015/DGL [62]
Max	520,00			
Współczynnik ryzyka dyskontynuacji leczenia - PIX	Min	0,8	±20% zakres zmienności (wolne/szybsze zakończenie leczenia o 20%), co zgodnie z założeniem twórców modelu jest zakresem wystarczającym do określenia czy wyniki analizy są wrażliwe na wyjściową wartość parametru	Założenie autorów modelu globalnego
	Max	1,2		
Współczynnik ryzyka dyskontynuacji leczenia - CHEM	Min	0,8	±20% zakres zmienności (wolne/szybsze zakończenie leczenia o 20%), co zgodnie z założeniem twórców modelu jest zakresem wystarczającym do określenia czy wyniki analizy są wrażliwe na wyjściową wartość parametru	Założenie autorów modelu globalnego
	Max	1,2		
Koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej (pełny koszt)	Min	██████	Oszacowanie na podstawie wartości skrajnych czasu trwania terminalnej fazy choroby nowotworowej, podanych przez ekspertów klinicznych	Na podstawie opinii ekspertów klinicznych (załącznik, rozdział 15.7.)
	Max	██████		













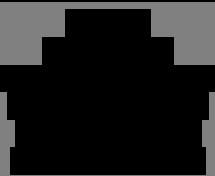





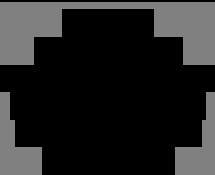

















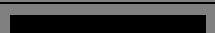





---

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-  
użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, [REDACTED]  
[REDACTED] zebrano w poniższych tabelach.

---

Tabela 48.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PIX vs CHEM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy -   
 w perspektywie płatnika publicznego

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





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



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

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

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



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

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



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

**Tabela 51.**

**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PIX vs CHEM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - [REDACTED] w perspektywie wspólnej**

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



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



---

Na podstawie analizy wrażliwości sporządzono wykresy TORNADO, na podstawie których wnioskować można, o wpływie na wyniki analizy poszczególnych parametrów. Na wykresach zaprezentowano 6 parametrów które miały największy wpływ na wartości kosztu inkrementalnego, inkrementalnego wyniku zdrowotnego oraz inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) w perspektywie płatnika publicznego XXXXXXXXXX.

---

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted content]

Poziom zmienności parametrów mających największy wpływ na wartości inkrementalne jest bardzo zbliżony w perspektywie wspólnej [REDACTED].

## 10.2. Analiza scenariuszy

W tym rozdziale uwzględniono dodatkowe scenariusze, do których realizacji zachodzi potrzeba zmiany kilku parametrów jednocześnie. Szczegółowe informacje zawiera poniższa tabela.

**Tabela 52.**  
**Opis dodatkowych scenariuszy uwzględnianych w analizie**

Scenariusz	Opis testowanego scenariusza	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych	Wytyczne AOTM	Wytyczne AOTM [1]
	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie
Użyteczności z modelu globalnego	Wartości użyteczności w stanie przed progresją = 0,76, po progresji = 0,68 (scenariusz bazowy modelu globalnego ocenianego przez NICE – II linia raka nerki)	Scenariusz bazowy modelu globalnego	Rekomendacja NICE [29]
	Wartości użyteczności w stanie przed progresją = 0,85, po progresji = 0,73 (II linia przewlekłej białaczki szpikowej)	Scenariusze alternatywne modelu globalnego	NICE TA 241 [12]
	Wartości użyteczności w stanie przed progresją = 0,65, po progresji = 0,47 (III linia przewlekłej białaczki limfatycznej)		Hoyle 2010 [18]
	Wartości użyteczności w stanie przed progresją = 0,80, po progresji = 0,76 (III linia czerniaka złośliwego)		Bagust 2011 [3]
Dawka zalecana	Dawkowanie PIX i CHEM zgodne z zaleceniami (brak pominięcia bądź redukcji dawek)	Alternatywna wartość dawek	Badanie PIX301 [34]
Brak wastage	Koszt leków bez uwzględnienia wastage – brane pod uwagę tylko faktyczne zużycie mg substancji leków	Faktyczne zużycie dawek	Założenie
Czas leczenia	Kontynuowanie aktywnego leczenia maksymalnie przez 6 miesięcy	PIX podawany maksymalnie przez sześć 28-dniowych cykli leczenia	ChPL Pixuvri [7]

Wyniki analizy scenariuszy, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej, [redacted] zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 53.**  
**Wyniki analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego**

[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Tabela 54.**  
Wyniki analizy scenariuszy – perspektywa wspólna

## 11. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [41] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [52]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [50]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013* [31] PKB per capita wyniosło w Polsce 41 985 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **125 955 PLN**.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 55.**

**Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej**

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

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.1.









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



## 12. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, powierzchnia ciała) dla chorych na podstawie badania *PIX301* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Przyjęto, że uwzględniona w modelu kolejna linia leczenia nie będą miały wpływu na PFS i OS prezentowany w *Analizie klinicznej* (jedynie dane z badań klinicznych uwzględnionych w *Analizie klinicznej* posłużyły do modelowania wyników zdrowotnych w modelu). Dzięki temu, wyniki modelu są bardziej elastyczne (możliwa jest łatwa modyfikacja kolejnej linii leczenia) oraz nie podlegają one dodatkowemu ograniczeniu, jakie wiąże się z synteza wyników zdrowotnych dla poszczególnych linii leczenia. Przyjęto, iż korzyść zdrowotna wynikająca z kolejnych linii leczenia została już uwzględniona w kształtach krzywych PFS i OS.

Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach projektu *Programu lekowego dla substancji czynnej piksantron* nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach *Programu lekowego leczenia chłoniaków złośliwych* [32] przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia będzie identyczny w przypadku leczenia w ramach *Programu lekowego leczenia chłoniaków złośliwych*.

Porównanie skuteczności PIX vs. CHEM oparto w niniejszej analizie na populacji mITT leczonej w ramach 3 i/lub 4 linii terapeutycznej (wyniki dla tej subpopulacji przedstawiono w *rekomendacji NICE 2014*) ponieważ najbardziej odpowiada wskazaniu refundacyjnemu, określone w projekcie *Programu lekowego*. Co więcej jest to także populacja rozpatrywana w scenariuszu bazowym analizy kosztów-użyteczności poddanej ocenie NICE i opartej na tym samym modelu ekonomicznym co niniejsza analiza [29].

W analizie podstawowej jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie wyników badania *Pettengell 2008* [33], które umożliwiają mapowanie (przeniesienie) wyników skali FACT-G (ang. *Function Assessment of Chronic Illness Therapy – General*) na EQ-5D. Mapowanie zostało wykonane na podstawie wyników FACT-G dla

chorych z chłoniakiem nieziarniczym grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), a więc populacji odbiegającej od populacji docelowej, co należy uznać za ograniczenie analizy. Autorzy publikacji *Pettengell 2008* dowodzą statystycznie istotnej różnicy w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza FACT-G we wszystkich pięciu uwzględnianych stanach zdrowotnych (choroba aktywna – nowozdiagnozowani, choroba aktywna – chorzy progresujący, częściowa odpowiedź na leczenie, całkowita odpowiedź na leczenie (remisja), brak choroby (choroba nie wykryta po upływie follow-up)) Wyniki mapowania wartości dotyczących jakości życia na skalę EQ-5D w stanie PF (ang. *progression-free*, brak progresji choroby) oraz w stanie PD (ang. *progressed disease*, progresja choroby) przedstawiono w publikacji *Soini 2011* [44]. Nie został w niej opisany sposób wykonania mapowania (nie odnaleziono funkcji mapującej), należy jednak uznać, że sposób wykonania mapowania jest zgodny z metodyką opisaną w wytycznych NICE [24], z uwagi na liczne doniesienia na temat przeniesienia wyników pomiędzy skalami FACT-G i EQ-5D [9, 55].

Obniżkę jakości życia związaną z działaniami/zdarzeniami niepożądanymi określono na podstawie danych udostępnionych przez Zamawiającego [14]. Uwzględniono tylko te działania/zdarzenia, które pojawiały się u więcej niż 5% populacji włączonej do badania. Uznano iż działania/zdarzenia pojawiające się rzadziej nie miały wpływu na jakość życia chorych. Dane zostały zebrane spośród literatury obejmującej inne wskazania onkologiczne. W przypadku trudności w odnalezieniu odpowiedniego źródła przyjmowano wartość maksymalną wśród wszystkich występujących działań/zdarzeń (osobno w stopniu 2. i w stopniu 3./4.) co jest założeniem konserwatywnym.

W analizie podstawowej do oszacowania kosztu porównywanych technologii medycznych zastosowano opcję polegającą na tym, iż w terapii rzeczywistemu zużyciu podlegają pełne fiołki leku, nie natomiast dokładna liczba mg jako dawka związana z powierzchnią ciała (ang. *wastage*, strata leku). Wszystkie uwzględniane w analizie porównawczej leki są dawkowane na powierzchnię ciała (BSA<sup>24</sup>) chorego. Średnią ważoną powierzchnię ciała chorego oszacowano na podstawie charakterystyki chorych biorących udział w badaniu *PIX301*.

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, iż jedynie leki chemioterapeutyczne podawane w monoterapii wejdą w skład komparatora, zgodnie z próbą *PIX301*. Udział poszczególnych substancji przeskalowano z odpowiedzi ekspertów klinicznych tak, aby

---

<sup>24</sup> ang. *body surface area* – powierzchnia ciała

sumowały się do 100%. Z kolei w analizie dodatkowej przedstawiono wyniki dla wariantu, w którym wszystkie opcje terapeutyczne wskazane przez ekspertów klinicznych stosowane w obecnej praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu zaliczono do kosztu komparatora. Udział poszczególnych opcji (leki podawane w monoterapii oraz schematy wielolekowe) oszacowano jako średnia z odpowiedzi wszystkich ekspertów.

W ramach *Analizy klinicznej* w przypadku oceny bezpieczeństwa analizowano wyniki badania PIX301 niezależnie od linii leczenia – brak danych w podziale na linie leczenia. Pomimo ograniczenia związanego z rozbieżnościami w populacji ocenianej pod względem profilu bezpieczeństwa w *Analizie klinicznej* (ITT bez względu na liczbę przyjmowanych terapii) i populacji uwzględnianej w scenariuszu podstawowym niniejszej analizy (mITT w 3. lub 4. linii leczenia) zdecydowano się uwzględnić koszty jedynie tych działań/zdarzeń niepożądanych, dla których w *Analizie klinicznej* wykazano istotną statystycznie różnicę w występowaniu pomiędzy oboma porównywanymi technologiami.

Znamienną statystycznie przewagę na korzyść CHEM odnotowano w odniesieniu do następujących zaburzeń w stopniu 3. lub 4.:

- ⊕ leukopenia;
- ⊕ neutropenia.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

## 13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie schematu PIX zamiast CHEM jest droższe, co wynika z różnic w kosztach leków ocenianych schematów postępowania terapeutycznego, jak również z dłuższego czasu wolnego od progresji wygenerowanego dla PIX. Z kolei terapia PIX jest skuteczniejsza i pozwala na uzyskanie dodatkowej korzyści zdrowotnej w postaci uzyskanych lat życia skorygowanych jakością.

W analizie wykazano, że koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu PIX zamiast CHEM są, w perspektywie płatnika publicznego, niższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 125 955 PLN). Biorąc pod uwagę ograniczenia QALY w wyrażeniu korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania terapii onkologicznych, szczególnie w odniesieniu do zaawansowanej postaci choroby nowotworowej oraz sposób podejścia do ich oceny efektywności kosztowej przez

---

NICE (*end-of-life guidance*), PBAC, CADTH nie uwzględniający sztywnego progu opłacalności na poziomie 3XPKB – należy stwierdzić, że zastosowanie PIX zamiast CHEM jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia skorygowanego jakością oraz opcją wyjątkowo efektywną kosztowo [6].

Finansowanie PIX u chorych w 3. i/lub 4. linii leczenia dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu tej choroby. Ponadto, finansowanie PIX wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.* [40]).

## 14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację – *Muszbeek 2016* [27].

Celem analizy *Muszbeek 2016* było bezpośrednie porównanie kosztów i efektywności piksantronu względem leków chemioterapeutycznych podawanych w monoterapii w trzeciej lub czwartej linii leczenia dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B w populacji brytyjskiej. Porównanie przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *PIX301*, wykorzystanego także w niniejszej analizie. W ramach analizy *Muszbeek 2016* wykorzystano ten sam model globalny, który zaadoptowano do warunków polskiej praktyki klinicznej. Wyniki analizy w scenariuszu bazowym przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 58.**  
**Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej**

Porównanie	Koszt inkrementalny (£)	Inkrementalny efekt zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-użyteczności (£/QALY)
Piksantron vs. leki chemioterapeutyczne podawane w monoterapii	18 494 (104 953)*	0,56	33 272 (188 818)*

\*wartości przeliczone na PLN po kursie 5,6767 GBP/PLN z dnia 12.02.2016

Zgodnie z wnioskami autorów analizy *Muszbeek 2016* piksantron w leczeniu chorych z wielokrotnie nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym z komórek B jest technologią efektywną klinicznie i ekonomicznie oraz stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby zdrowotne w tej jednostce chorobowej.

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

W przypadku porównania PIX vs. CHM [REDACTED] na podstawie analizy wrażliwości i analizy scenariuszy stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności ma [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Istotny wpływ na wynik analizy ma również [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W **perspektywie wspólnej** wnioskowanie jest analogiczne a wartości tylko nieznacznie różnią się od tych wskazanych dla perspektywy płatnika publicznego.



Wykonano analizę progową, która wykazała, że w perspektywie **płatnika publicznego ICUR** osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Pixuvri® jest niższa niż:

- ⊕ [REDACTED], porównującym PIX vs CHEM;
- ⊕ [REDACTED], porównującym PIX vs CHEM.

W przypadku **perspektywy wspólnej** analiza progowa wykazała, że ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Pixuvri® jest niższa niż:

- ⊕ [REDACTED], porównującym PIX vs CHEM;
- ⊕ [REDACTED], porównującym PIX vs CHEM.

W odniesieniu do zaawansowanej postaci choroby nowotworowej należy rozważyć odmienne podejście do oceny efektywności kosztowej leków, które dopuściłoby na odejście od sztywnego progu opłacalności na poziomie 3\*PKB. W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony.

## 15. Załączniki

### 15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

#### 15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

## 15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania<sup>25</sup>, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 59.**

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR HRQoL OR QoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR VAS OR "visual analogue scale" OR HUI OR "health utilities index"	125 364
#2	"non-hodgkin's lymphoma" OR "non-hodgkin lymphoma" OR "non-hodgkins lymphoma" OR "B-cell carcinoma" OR NHL	52 474
#3	#1 AND #2	186

Data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2016 r.

<sup>25</sup> Podkreślić należy, że w analizowanym problemie zdrowotnym dostępnych jest bardzo dużo publikacji poglądowych, w których nie jest analizowana jakość życia chorych. Dlatego w niniejszej analizie zdecydowano się na zastosowanie bardziej swoistej strategii, w wyniku której poszukiwano badań oceniających jakość życia chorych.

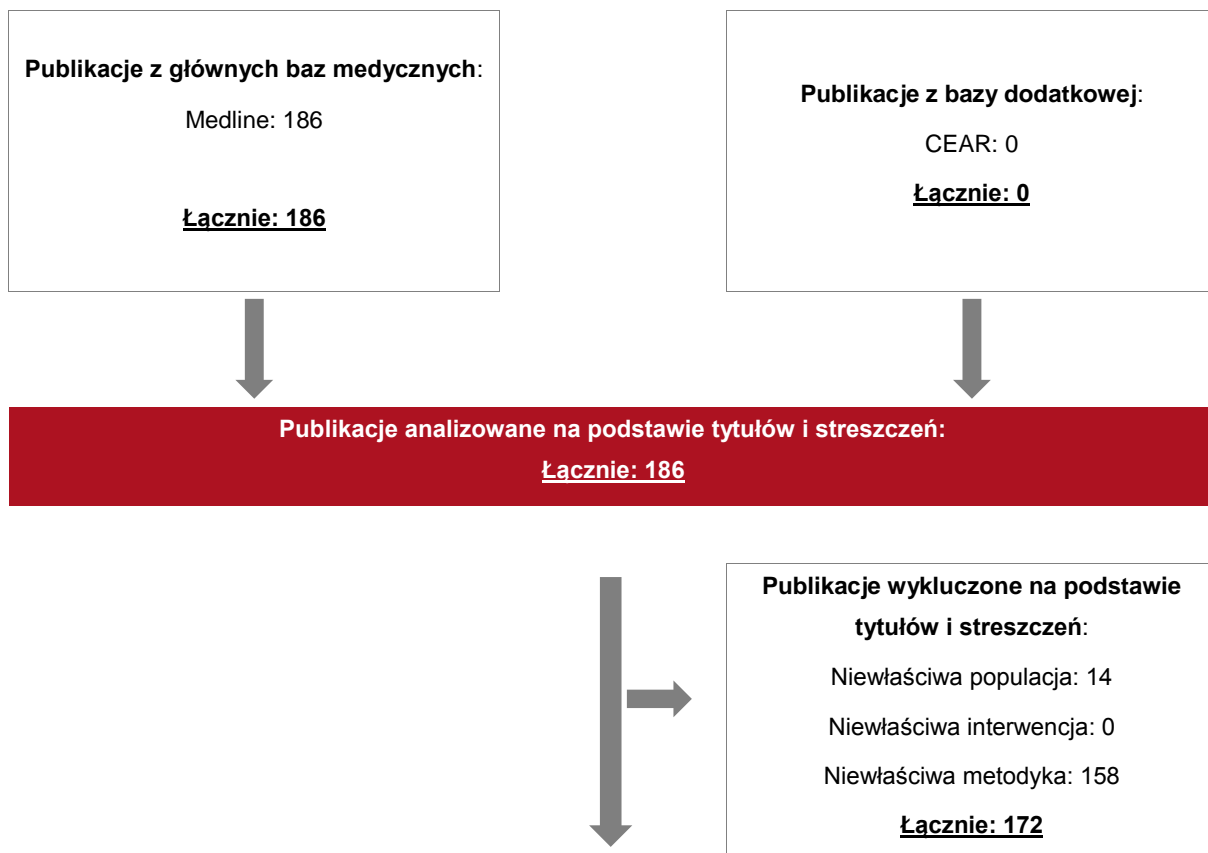
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

### 15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

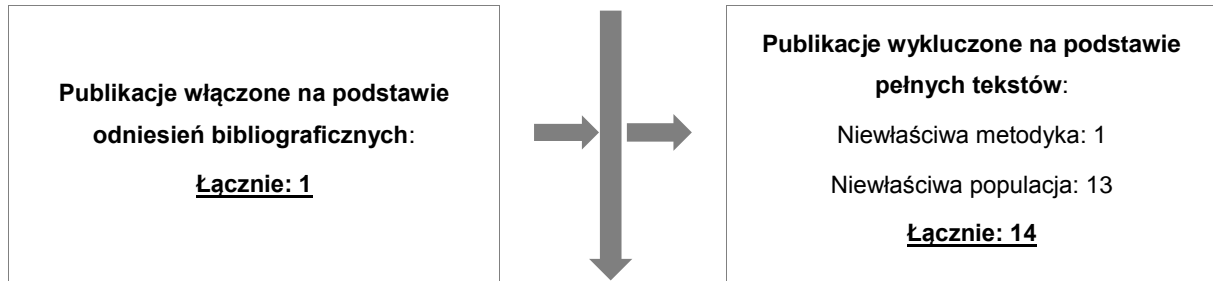
Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

**Rysunek 14.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**



**Publikacje włączone do analizy pełnych tekstów:**

**Łącznie: 14**



**Publikacje włączone do analizy:**

**Łącznie: 1**

#### **15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 186 publikacje w formie tytułów i abstraktów w bazie Medline.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 14 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację do oceny jakości życia chorych, pojawiającą się w odniesieniach bibliograficznych w publikacjach włączonych do analizy pełnych tekstów.

#### **15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych**

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono jedną publikację do oceny jakości życia chorych: *Soini 2011* [44].

W publikacji *Soini 2011* przytoczono wartości użyteczności określone w skali EQ-5D mierzone wśród chorych uczestniczących w brytyjskim badaniu (*Pettengell 2008* [33]) na grupie 222 pacjentów na chłoniaka nieziarniczego grudkowego (klasyfikowany według

Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 w kodzie C82). W uwagi na brak publikacji zawierających podobne dane dla chłoniaka nieziarniczego rozlanego z komórek B (kod C83 lub C85) zdecydowano się wykorzystać w niniejszej analizie wartości użyteczności zgodne ze stanami uwzględnionymi w modelu zawarte w publikacji *Soini 2011* dla chłoniaka z innej grupy limfatycznych nowotworów złośliwych.

W publikacji *Soini 2011* dla stanu wolnego od progresji (ang. *progression free*, PF) przypisano wartość użyteczności 0,805, z kolei do stanu po progresji (ang. *progressed disease*, PD) przypisano wartość 0,618. Dla stanu zgon przyjęto wartość 0.

Ponieważ wśród uczestników badania *Pettengell 2008* nie przeprowadzono oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D istniała konieczność mapowania wartości jakości życia z wartości uzyskanych za pomocą kwestionariusza FACT-G (ang. *Function Assessment of Chronic Illness Therapy – General*). Wartości po konwersji na preferowaną przez NICE skalę EQ-5D zostały zamieszczone w publikacji *Soini 2011*.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

**Tabela 60.**

**Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych**

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakość życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Pettengell 2008</i> (wartości zamieszczone w publikacji <i>Soini 2011</i> )	EQ-5D (mapowanie z kwestionariusza FACT-G)	<b>Brak progresji</b>	0,805	±0,018	222
		<b>Progresja choroby</b>	0,618	±0,056	
		<b>Zgon</b>	0,000	n/d	

## 15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

### 15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka niezziarniczego z komórek B;
- ⊕ **interwencja:** piksantron;
- ⊕ **komparatory:** chemioterapia w monoterapii;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

## 15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 61.**

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	888 639
2	Pixantrone OR Pixuvri OR Pixolti OR BBR2778 OR "BBR 2778" OR "BBR-2778"	104
3	1 AND 2	3

Data ostatniego wyszukiwania: 11.02 2016

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 62.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR
1	Pixantrone	0
2	Pixuvri	0

Data ostatniego wyszukiwania: 11.06 2016

Źródło: opracowanie własne

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

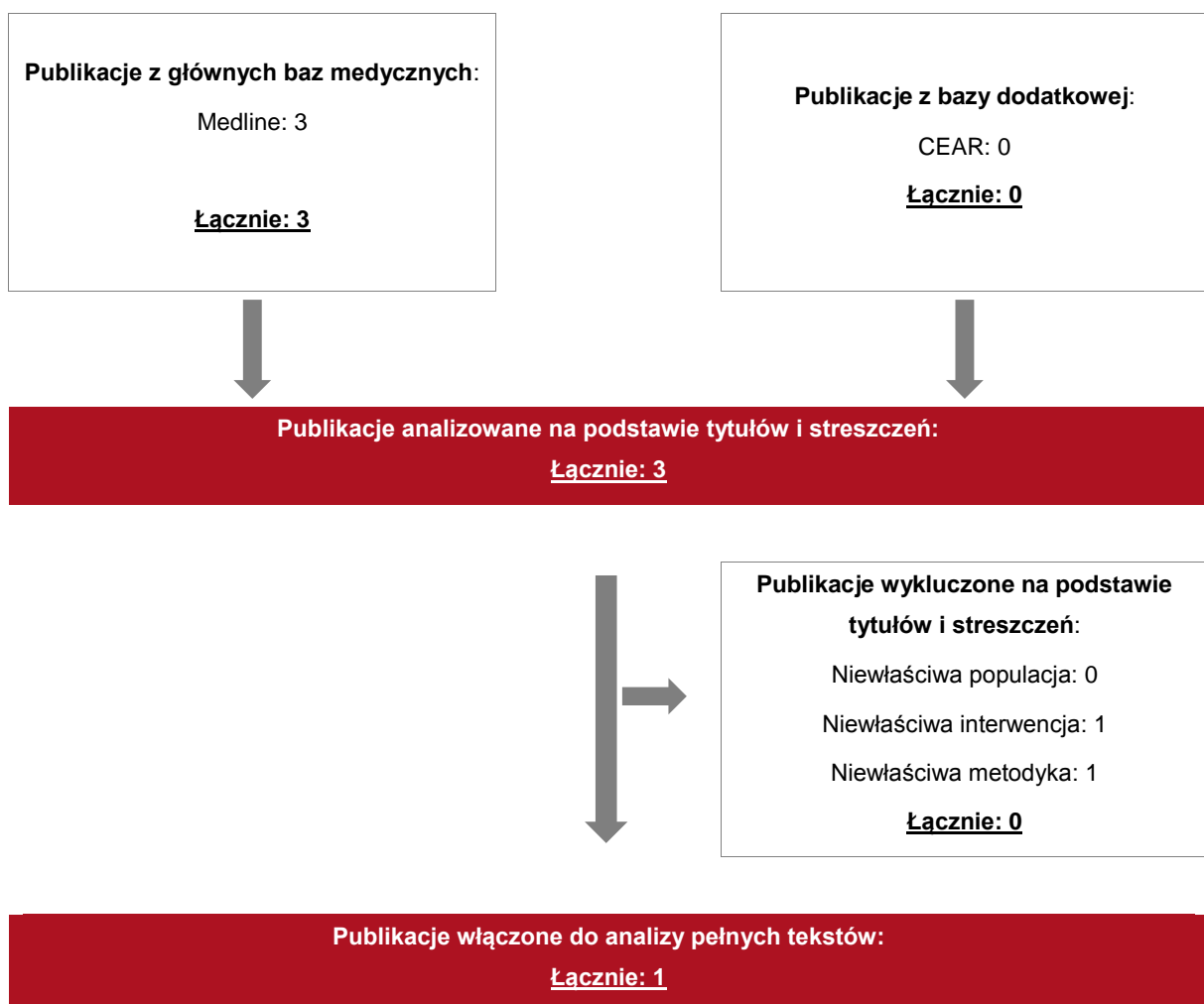
### 15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED] W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

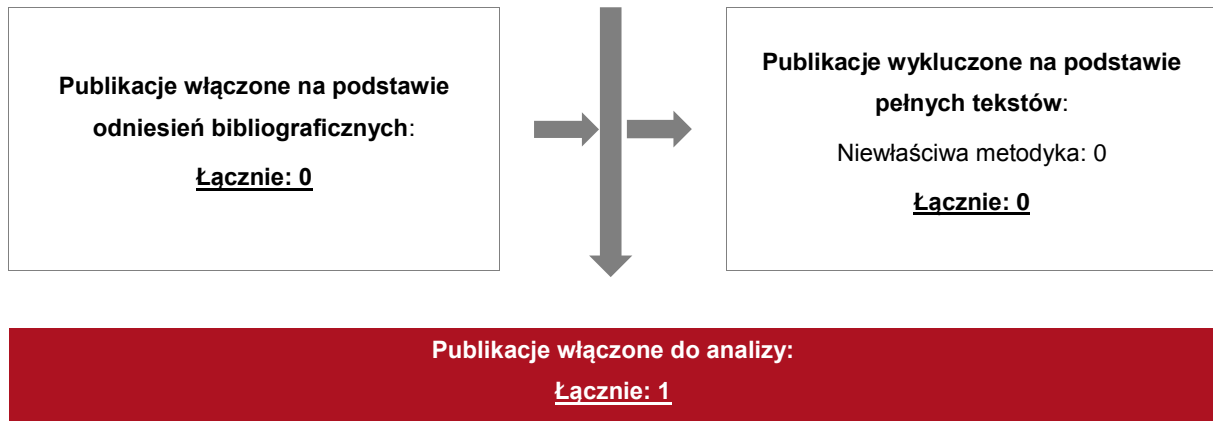
Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

#### Rysunek 15.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą







#### **15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 2 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 1 publikację;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji;

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

#### **15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania piksantronu w porównaniu z chemioterapią w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B. Wyniki analizy przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

---

### **15.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej**

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Pixuvri® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych wraz z lekami obecnie finansowanymi w *Programie lekowym leczenia chłoniaków złośliwych* [32]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją substancja może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Pixuvri® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

## 15.4. Wastage

W analizie podstawowej do oszacowania kosztu porównywanych technologii medycznych zastosowano opcję polegającą na tym, iż w terapii rzeczywistemu zużyciu podlegają pełne fiołki leku, nie natomiast dokładna liczba mg jako dawka związana z powierzchnią ciała (ang. *wastage*, strata leku).

Wszystkie uwzględniane w analizie porównawczej leki są dawkowane na powierzchnię ciała (BSA<sup>26</sup>) chorego. Na podstawie charakterystyki chorych biorących udział w badaniu *PIX301* oszacowano średnią ważoną powierzchnię ciała chorego na początku badania. Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 63.**  
**Średnia ważona powierzchnia ciała chorego na początku badania**

Płeć	Średni BSA (odchylenie standardowe)	Udział w grupie badanej	Średni ważony udziałem BSA
Mężczyźni	1,86 m <sup>2</sup> (0,02 m <sup>2</sup> )	61,4%	1,7867 m <sup>2</sup>
Kobiety	1,67 m <sup>2</sup> (0,03 m <sup>2</sup> )	38,6%	

Biorąc pod uwagę średnią ważoną powierzchnię ciała oraz dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej (patrz Tabela 3.) oszacowano liczbę mg poszczególnych substancji przyjmowanych przez chorych w trakcie jednego podania. Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 64.**  
**Liczba zużytych mg poszczególnych leków w trakcie jednego podania**

Substancja	Przeciętna dawka na podanie	Liczba zużytych mg w trakcie podania
Dlmaleinian piksantronu	71,65 mg/m <sup>2</sup>	128,01
Winorelbina	13,77 mg/m <sup>2</sup>	24,60
Oksaliplatyna	89,76 mg/m <sup>2</sup>	160,37
Ifosfamid	2 613,76 mg/m <sup>2</sup>	4 669,90
Etopozyd i.v.	100,30 mg/m <sup>2</sup>	179,20

<sup>26</sup> ang. *body surface area* – powierzchnia ciała

Substancja	Przeciętna dawka na podanie	Liczba zużytych mg w trakcie podania
Etopozyd p.o.*	29,62 mg/m <sup>2</sup>	52,92
Mitoksantron	13,02 mg/m <sup>2</sup>	23,26
Gemcytabina	984,61 mg/m <sup>2</sup>	1 759,16
Rytuksymab	375,00 mg/m <sup>2</sup>	670,00

Wszyscy uczestnicy badania *PIX301* zostali poddani obserwacji pod względem zmiany wartości powierzchni ciała w 28-dniowych cyklach, aż do momentu zaprzestania otrzymywania aktywnego leczenia w 3. i/lub 4. linii, maksymalnie do szóstego cyklu. Łącznie zebrano w ten sposób 473 obserwacje powierzchni ciała chorych. Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 65.**  
**Podsumowanie obserwacji powierzchni ciała u chorych biorących udział w badaniu PIX301**

Cykl (28 dni)	Liczba obserwacji	Średni BSA (m <sup>2</sup> )	Odchylenie standardowe
<b>Mężczyźni</b>			
1.	81	1,846	0,225
2.	68	1,827	0,201
3.	52	1,840	0,213
4.	42	1,846	0,225
5.	29	1,790	0,220
6.	25	1,796	0,225
<b>Łącznie</b>	<b>297</b>	<b>1,831</b>	<b>0,217</b>
<b>Kobiety</b>			
1.	53	1,666	0,185
2.	41	1,652	0,177
3.	29	1,630	0,190
4.	21	1,630	0,198
5.	16	1,652	0,211
6.	16	1,648	0,217
<b>Łącznie</b>	<b>176</b>	<b>1,650</b>	<b>0,191</b>

Na podstawie obserwacji powierzchni ciała chorego w trakcie terapii ustalono, że średnia powierzchnia ciała w horyzoncie terapii wynosi dla mężczyzn  $1,831 \text{ m}^2 (\pm 0,217 \text{ m}^2)$  oraz dla kobiet  $1,650 \text{ m}^2 (\pm 0,191 \text{ m}^2)$ .

Na podstawie wszystkich 473 obserwacji (297 dla mężczyzn i 176 dla kobiet) zbudowano rozkład powierzchni ciała w populacji osobno dla mężczyzn i dla kobiet.

Dostępne prezentacje poszczególnych leków wraz z kosztem jednostkowym za opakowanie zamieszczono w Tabeli 7. Chory przyjmujący w trakcie jednego podania  $128,01 \text{ mg}$  dimaleinianu piksantronu (patrz Tabela 64.) musi zużyć 3 pełne fiołki leku ponieważ w każdej z nich znajduje się  $50 \text{ mg}$  dimaleinianu piksantronu ( $3 \times 50 \text{ mg} = 150 \text{ mg}$  jest najniższą wielokrotnością liczby  $\text{mg}$  w opakowaniu potrzebną do zaspokojenia zapotrzebowania na lek). W obliczeniach z uwzględnieniem wastage przyjęto, iż powierzchnia ciała jest zmienną o rozkładzie zaobserwowanym w populacji włączonej do badania *PIX301*. Osobny rozkład zaprojektowano dla powierzchni ciała mężczyzn i kobiet (średnie i odchylenia standardowe przedstawiono w Tabeli 65.). Następnie oszacowano średni ważony udziałami rozkład powierzchni ciała w łącznej populacji kobiet i mężczyzn. Z pewnym prawdopodobieństwem powierzchnia ciała o tak dobranym rozkładzie będzie na tyle niska, iż w trakcie jednego podania chory zużyje jedynie dwie fiołki leku (powierzchnia ciała niższa niż  $1,396 \text{ m}^2$  czyli wartość graniczna definiująca zapotrzebowanie na mniej niż  $100 \text{ mg}$  leku). Z kolei na drugim końcu rozkładu istnieje graniczna wartość powierzchni ciała, przy której chory będzie potrzebował już czterech fiołek leku (powierzchnia ciała powyżej  $2,094 \text{ m}^2$ ). Stosując opisany powyżej schemat oszacowano średnią ważoną prawdopodobieństwem wystąpienia określonej powierzchni ciała liczbę opakowań leku (pełnych fiołek) jaką chory zużyje w trakcie jednego podania.

Podobne rozumowanie zostało zastosowane dla wszystkich chemioterapeutyków.

W poniższej tabeli zaprezentowano średnie ważone liczby zużytych opakowań leków w trakcie jednego podania.

**Tabela 66.**  
**Średnie ważone liczby opakowań leków zużyte w trakcie jednego podania**

Opakowanie (liczba $\text{mg}$ substancji czynnej w opakowaniu)	Liczba zużytych opakowań
Dimaleinian piksantronu	
29 $\text{mg}$ piksantronu (równoważne $50 \text{ mg}$ dimaleinianu piksantronu)	3,010
Winorelbina	

Opakowanie (liczba mg substancji czynnej w opakowaniu)				Liczba zużytych opakowań	
10 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml (10 mg)				2,965	
10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml (50 mg)				-	
10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml (100 mg)				-	
10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml (500 mg)				-	
<b>Oksaliplatyna</b>					
5 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml (50 mg)				0,384	
5 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml (100 mg)				0,359	
5 mg/ml, 1 fiol.a 40 ml (200 mg)				0,641	
<b>Ifosfamid</b>					
1 g, 1 fiol. (1 000 mg)				0,602	
2 g, 1 fiol. (2 000 mg)				2,256	
<b>Etopozyd i.v.</b>					
50 mg, 1 fiol.a 2,5 ml (50 mg)				0,112	
100 mg, 1 fiol.a 5 ml lub 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml (100 mg)				1,606	
200 mg, 1 fiol.a 10 ml (200 mg)				-	
20 mg/ml, 1 fiol.a 12,5 ml (250 mg)				0,142	
400 mg, 1 fiol.a 20 ml (400 mg)				-	
<b>Mitoksantron</b>					
2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml (20 mg)				1,844	
<b>Gemcytabina</b>					
0,04 g/ml, 1 fiol.a 5 ml lub 200 mg, 1 fiol. lub 100 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml (200 mg)				3,694	
38 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml (380 mg)				-	
0,04 g/ml, 1 fiol.a 25 ml lub 1 000 mg, 1 fiol. lub 100 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml (1 000 mg)				1,092	
100 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml (1 500 mg)				-	
38 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml (1 900 mg)				-	
0,04 g/ml, 1 fiol.a 50 ml lub 38 mg/ml, 1 fiol.a 2 g lub 2 000 mg, 1 fiol. lub 100 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml (2 000 mg)				-	
<b>Rytuksymab</b>					
100 mg, 2 fiol.a 10 ml (100 mg)				3,569	
500 mg, 1 fiol.a 50 ml (500 mg)				0,104	
<b>Substancje wchodzące w skład schematów wielolekowych</b>					
<b>Cyklofosfamid</b>				<b>CEOP</b>	<b>CEPP</b>
200 mg, 1 fiol. (200 mg)				1,969	1,644
1 g, 1 fiol. (1 000 mg)				-	-
<b>Etopozyd i.v.</b>	<b>CEOP</b>	<b>CEPP</b>	<b>ESHAP i IVAC</b>	<b>ICE</b>	<b>MINE i M+E</b>
50 mg, 1 fiol.a 2,5 ml (50 mg)	0,135	0,888	0,642	0,115	0,832
100 mg, 1 fiol.a 5 ml	1,000	1,052	1,002	1,617	1,010

Opakowanie (liczba mg substancji czynnej w opakowaniu)				Liczba zużytych opakowań	
lub 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml (100 mg)					
200 mg, 1 fiol.a 10 ml (200 mg)				-	-
20 mg/ml, 1 fiol.a 12,5 ml (250 mg)				-	0,000
400 mg, 1 fiol.a 20 ml (400 mg)				-	-
<b>Gemcytabina</b>				<b>GDP</b>	
0,04 g/ml, 1 fiol.a 5 ml lub 200 mg, 1 fiol. lub 100 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml (200 mg)				3,629	
38 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml (380 mg)				-	
0,04 g/ml, 1 fiol.a 25 ml lub 1 000 mg, 1 fiol. lub 100 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml (1 000 mg)				1,135	
100 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml (1 500 mg)				-	
38 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml (1 900 mg)				-	
0,04 g/ml, 1 fiol.a 50 ml lub 38 mg/ml, 1 fiol.a 2 g lub 2 000 mg, 1 fiol. lub 100 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml (2 000 mg)				-	
<b>Ifosfamid</b>		<b>ICE</b>	<b>MINE</b>	<b>IVAC</b>	
1 g, 1 fiol. (1 000 mg)		0,528	0,832	0,834	
2 g, 1 fiol. (2 000 mg)		4,388	1,010	1,135	
<b>Mitoksantron</b>				<b>MINE i M+E</b>	
2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml (20 mg)				1,644	
<b>Winkrystyna</b>				<b>CEOP</b>	
1 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml (1 mg)				3,350	
1 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml (5 mg)				0,135	
1 mg, 10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml (10 mg)				-	
<b>Cytarabina</b>				<b>DHAP, ESHAP i IVAC</b>	
20 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml lub 100 mg/ml, 1 fiol.po 1 ml lub 100 mg, 1 amp. (+1 rozp.) (100 mg)				1,896	
50 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml lub 100 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml lub 500 mg, 1 fiol. z prosz. (+ rozp.) (500 mg)				0,476	
50 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml lub 100 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml lub 1 g, 1 fiol. z prosz. (1 000 mg)				0,728	
50 mg/ml, 1 fiol.po 40 ml lub 100 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml (2 000 mg)				1,209	
<b>Mesna</b>			<b>MINE</b>	<b>IVAC</b>	
100 mg/ml. 1 amp. 4 ml (400 mg)			6,238*	11,991*	
<b>Cisplatyna</b>		<b>DHAP</b>	<b>ESHAP</b>	<b>GDP</b>	
1 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml (10 mg)		1,918	1,035	2,062	
1 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml (25 mg)		-	-	-	
1 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml (50 mg)		0,680	0,776	0,345	
1 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml (100 mg)		1,279	-	0,996	

Opakowanie (liczba mg substancji czynnej w opakowaniu)	Liczba zużytych opakowań
Metylprednizolon	ESHAP
500 mg, 1 fiol. (+1 rozp.) (500 mg)	2,135
Karboplatyna	ICE
10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml (50 mg)	1,068
10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml (150 mg)	1,345
10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml (450 mg)	2,621
10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml (600 mg)	-

\*liczba zużytych ampulek, nie opakowań

W analizie scenariuszy uwzględniono sytuację, w której wystąpi możliwość podziału fiolek leku między chorymi (ang. *no wastage*, brak straty leku).

## 15.5. Dane odczytane z krzywych Kaplana – Meiera (badanie PIX301)

Tabela 67.

Dane odczytane z krzywych Kaplana – Meiera (1 cykl = 7 dni)

Cykl	PIX			CHEM		
	PFS	OS	Dyskontynuacja leczenia	PFS	OS	Dyskontynuacja leczenia
0,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0.8511
2,000	1,000	1,000	0.898	0.9565	0.9787	0.8511
3,000	0.9796	0.98	0.8367	0.9565	0.9787	0.8511
4,000	0.9796	0.98	0.8367	0.8913	0.9574	0.766
5,000	0.9379	0.94	0.8367	0.8478	0.9362	0.6809
6,000	0.9166	0.94	0.8163	0.8261	0.9149	0.6383
7,000	0.9166	0.92	0.7755	0.7602	0.8723	0.6383
8,000	0.8953	0.9	0.7143	0.6708	0.8723	0.5957
9,000	0.81	0.86	0.6327	0.6004	0.8723	0.5106
10,000	0.7461	0.84	0.5714	0.6004	0.8511	0.4043
11,000	0.7034	0.84	0.5714	0.6004	0.8298	0.383
12,000	0.7034	0.84	0.5714	0.6004	0.8298	0.3617
13,000	0.7034	0.84	0.5714	0.5513	0.766	0.2979
14,000	0.6821	0.8195	0.5102	0.5513	0.7447	0.2979
15,000	0.6601	0.799	0.4694	0.5513	0.7447	0.2979
16,000	0.6601	0.799	0.449	0.4726	0.7447	0.1915



Cykl	PIX			CHEM		
	PFS	OS	Dyskontynuacja leczenia	PFS	OS	Dyskontynuacja leczenia
17,000	0.6601	0.758	0.449	0.4726	0.7447	0.1702
18,000	0.6601	0.758	0.4286	0.4184	0.7021	0.1702
19,000	0.6601	0.758	0.4286	0.3905	0.7021	0.1489
20,000	0.6601	0.758	0.4082	0.3605	0.6809	0.1064
21,000	0.6601	0.758	0.4082	0.3605	0.6809	0.0851
22,000	0.6601	0.758	0.3878	0.3304	0.6809	-
23,000	0.6365	0.7376	0.2041	0.3304	0.6809	-
24,000	0.6365	0.7376	0.1224	0.3304	0.6596	-
25,000	0.5658	0.7171	0.1224	0.3304	0.6596	-
26,000	0.5422	0.6966	0.102	0.3304	0.6596	-
27,000	0.5164	0.6966	0.0204	0.3304	0.617	-
28,000	0.5164	0.6761	0.0204	0.2704	0.5957	-
29,000	0.4648	0.6761	0.0204	0.2704	0.5957	-
30,000	0.4648	0.6556	0.0204	0.2704	0.5957	-
31,000	0.4648	0.6351	0.0204	0.2366	0.5532	-
32,000	0.4648	0.6351	0.0204	0.2366	0.5532	-
33,000	0.4648	0.6146	0.0204	0.2366	0.5319	-
34,000	0.4648	0.5941	-	0.1352	0.4894	-
35,000	0.4648	0.5941	-	0.1352	0.4894	-
36,000	0.4648	0.5737	-	0.1352	0.4681	-
37,000	0.4648	0.5737	-	0.1352	0.4468	-
38,000	0.4648	0.5737	-	0.1352	0.4255	-
39,000	0.4357	0.5737	-	0.1352	0.4255	-
40,000	0.4357	0.5737	-	0.1352	0.4255	-
41,000	0.4357	0.5737		0.1352	0.4043	
42,000	0.4357	0.5737		0.1352	0.4043	
43,000	0.4357	0.5737		0.1352	0.4043	
44,000	0.4357	0.5737		0.1352	0.4043	
45,000	0.4357	0.5524		0.1014	0.383	
46,000	0.4357	0.5524		0.1014	0.383	
47,000	0.4357	0.5524		0.1014	0.383	
48,000	0.4357	0.5524		0.1014	0.383	
49,000	0.4357	0.5524		0.1014	0.383	
50,000	0.4357	0.5524		0.1014	0.383	
51,000	0.4357	0.5524		0.1014	0.383	
52,000	0.4357	0.5099		0.1014	0.383	

Cykl	PIX			CHEM		
	PFS	OS	Dyskontynuacja leczenia	PFS	OS	Dyskontynuacja leczenia
53,000	0.3994	0.5099		0.1014	0.383	
54,000	0.3994	0.5099		0.1014	0.383	
55,000	0.3994	0.5099		0.1014	0.383	
56,000	0.3994	0.5099		0.1014	0.383	
57,000	0.3994	0.5099		0.1014	0.383	
58,000	0.3631	0.5099		0.1014	0.383	
59,000	0.3631	0.5099		0.0676	0.383	
60,000	0.3631	0.5099		0.0676	0.383	
61,000	0.3631	0.4887		0.0676	0.383	
62,000	0.3631	0.4887		0.0676	0.383	
63,000	0.3631	0.4887		0.0676	0.383	
64,000	0.3268	0.4674		0.0676	0.383	
65,000	0.3268	0.4674		0.0676	0.383	
66,000	0.3268	0.4674		0.0676	0.383	
67,000	0.3268	0.4462		0.0676	0.383	
68,000	0.3268	0.4462		0.0676	0.383	
69,000	0.3268	0.4462		0.0676	0.383	
70,000	0.3268	0.4462		0.0676	0.383	
71,000	0.3268	0.4249		0.0676	0.383	
72,000	0.3268	0.4249		0.0676	0.383	
73,000	0.3268	0.4249		0.0676	0.383	
74,000	0.3268	0.4249		0.0676	0.3617	
75,000	0.3268	0.4249		0.0676	0.3617	
76,000	0.3268	0.4249		0.0676	0.3617	
77,000	0.3268	0.4037		0.0676	0.3617	
78,000	0.3268	0.4037		0.0676	0.3617	
79,000	0.3268	0.4037		0.0676	0.3617	
80,000	0.3268	0.4037		0.0676	0.3617	
81,000	0.3268	0.4037		0.0676	0.3617	
82,000	0.3268	0.4037		0.0676	0.3617	
83,000	0.3268	0.4037		0.0676	0.3617	
84,000	0.2905	0.4037		0.0676	0.3617	
85,000	0.2905	0.4037		0.0676	0.3617	
86,000	0.2905	0.4037		0.0676	0.3617	
87,000	0.2905	0.4037		0.0676	0.3617	
88,000	0.2905	0.4037		0.0676	0.3617	

Cykl	PIX			CHEM		
	PFS	OS	Dyskontynuacja leczenia	PFS	OS	Dyskontynuacja leczenia
89,000	0.2905	0.4037		0.0676	0.3617	
90,000	0.2905	0.4037		0.0676	0.3617	
91,000	0.2905	0.4037		0.0676	0.3359	
92,000	0.2905	0.4037		0.0676	0.31	
93,000	0.2905	0.3813		0.0676	0.31	
94,000	0.2905	0.3813		0.0676	0.31	
95,000	0.2905	0.3813		0.0676	0.2818	
96,000	0.2905	0.3813		0.0676	0.2537	
97,000	0.2905	0.3813		0.0676	0.2537	
98,000	0.2905	0.3813		0.0676	0.2537	
99,000	0.2905	0.3813		0.0676	0.2537	
100,000	0.2905	0.3813		0.0676	0.2537	
101,000	0.249	0.3495		0.0676	0.2537	
102,000	0.249	0.3495		0.0676	0.2537	
103,000	0.249	0.3495		0.0676	0.2537	
104,000	0.249	0.3495		0.0676	0.2537	

## 15.6. Parametry funkcji dopasowujących – OS i PFS

Tabela 68.  
Parametry funkcji dopasowujących - OS

Funkcja	Parametr 1 (Intercept/ Location)	Odch. stand.	Parametr 2 (Scale)	Odch. stand.	Parametr 3 (Shape)	Odch. stand.	AIC	BIC
<b>PIX</b>								
Weibull	4,5426	0,2064	1,1231	0,1765	0,8904	0,1399	150,530	154,354
Log-normalna	4,0486	0,2350	1,4910	0,2051	-	-	147,214	151,038
Log-logistyczna	4,0426	0,2300	0,8867	0,1340	-	-	148,556	152,380
Gamma	3,6592	0,5770	1,5852	0,2152	- 0,6411	0,8108	148,607	154,343
<b>CHEM</b>								
Weibull	4,2294	0,1930	1,1238	0,1638	0,8898	0,1297	152,149	155,933
Log-normalna	3,6986	0,2164	1,4051	0,1818	-	-	148,035	151,819
Log-logistyczna	3,6837	0,2154	0,8332	0,1191	-	-	149,051	152,834
Gamma	3,4556	0,4503	1,4570	0,1912	- 0,4075	0,6371	149,636	155,312

**Tabela 69.**  
**Parametry funkcji dopasowujących - PFS**

Funkcja	Parametr 1 (Intercept/ Location)	Odch. stand.	Parametr 2 (Scale)	Odch. stand.	Parametr 3 (Shape)	Odch. stand.	AIC	BIC
<b>PIX</b>								
Weibull	4,5426	0,2064	1,1231	0,1765	0,8904	0,1399	150,530	154,354
Log-normalna	4,0486	0,2350	1,4910	0,2051	-	-	147,214	151,038
Log-logistyczna	4,0426	0,2300	0,8867	0,1340	-	-	148,556	152,380
Gamma	3,6592	0,5770	1,5852	0,2152	- 0,6411	0,8108	148,607	154,343
<b>CHEM</b>								
Weibull	4,2294	0,1930	1,1238	0,1638	0,8898	0,1297	152,149	155,933
Log-normalna	3,6986	0,2164	1,4051	0,1818	-	-	148,035	151,819
Log-logistyczna	3,6837	0,2154	0,8332	0,1191	-	-	149,051	152,834
Gamma	3,4556	0,4503	1,4570	0,1912	- 0,4075	0,6371	149,636	155,312

## 15.7. Wyniki badania ankietowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]			
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]			
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]			
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]			
[REDACTED]		■	
[REDACTED]		■	
[REDACTED]		■	



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

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED] [REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED] [REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED] [REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED] [REDACTED]			■
[REDACTED]			■
[REDACTED]			■
[REDACTED] [REDACTED]			■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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





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

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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





[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			1
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------



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

[REDACTED]  
[REDACTED]



⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 15.8. Wyniki analizy dla wariantu uwzględniającego udział schematów wielolekowych w ramieniu komparatora

### 15.8.1. Koszt leków

W ramach analizy dodatkowej oszacowano wyniki analizy kosztów-użyteczności przy uwzględnieniu alternatywnego udziału poszczególnych sposobów leczenia w ramieniu komparatora. Uznano w niej, iż wszystkie opcje terapeutyczne stosowane w praktyce klinicznej, wskazane przez ekspertów klinicznych (załącznik, rozdział 15.7.) będą zaliczone w skład komparatora. Odsetki chorych stosujących daną terapię zostały oszacowane jako średnia z odpowiedzi wszystkich ekspertów. Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 70.**

**Udziały poszczególnych substancji w ramieniu komparatora w analizie dodatkowej na podstawie badania ankietowego**

Substancja	Udział
Winorelbina	[REDACTED]
Oksaliplatyna	[REDACTED]
Ifosfamid	[REDACTED]
Etopozyd i.v.	[REDACTED]
Etopozyd p.o.	[REDACTED]
Mitoksantron	[REDACTED]
Gemcytabina	[REDACTED]
Rytuksymab	[REDACTED]
CEOP	[REDACTED]
CEPP	[REDACTED]
DHAP	[REDACTED]
ESHAP	[REDACTED]

Substancja	Udział
GDP	█
GemOX	█
ICE	█
MINE	█
PEPC	█
IVAC	█
Mitoksantron + Etopozyd i.v. (M + E)	█

Poniżej przedstawiono dane na temat substancji wchodzących w skład poszczególnego schematu wielolekowego. Uwzględniono tylko te schematy, których udział wyniósł więcej niż 0,00%.

**Tabela 71.**  
**Substancje wchodzące w skład schematów wielolekowych**

Schemat	Substancje wchodzące w skład schematu	Forma podania (i.v. – dożylenie; p.o. – doustnie)	Dawkowanie substancji	Liczba podań w cyklu	Długość trwania cyklu*	Źródło danych
CEOP	Cyklofosfamid	i.v.	750 mg/m <sup>2</sup>	1	3 tygodnie	AHS 2014 [2]
	Etopozyd	i.v.	50 mg/m <sup>2</sup>	3		
	Winkrystyna	i.v.	2 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Prednizon	p.o.	100 mg	5		
CEPP	Cyklofosfamid	i.v.	600 mg/m <sup>2</sup>	2	4 tygodnie	AHS 2014 [2]
	Etopozyd	i.v.	70 mg/m <sup>2</sup>	3		
	Prokarbazyna	p.o.	60 mg	10		
	Prednizon	p.o.	100 mg	10		
DHAP	Deksametazon	p.o.	40 mg	4	3 tygodnie	PUO 2013 [53], Velasquez 1988 [55]
	Cytarabina	i.v.	2 000 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Cisplatyna	i.v.	100 mg/m <sup>2</sup>	1		
ESHAP	Etopozyd	i.v.	60 mg/m <sup>2</sup>	4	3 tygodnie	PUO 2013 [53], Martin 2008 [25]
	Metylprednizolon	i.v.	500 mg/m <sup>2</sup>	4		
	Cytarabina	i.v.	2 000 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Cisplatyna	i.v.	25 mg/m <sup>2</sup>	4		
GDP	Gemcytabina	i.v.	1 000 mg/m <sup>2</sup>	2	3 tygodnie	AHS 2014 [2], Crump 2004 [12]
	Deksametazon	p.o.	40 mg	4		
	Cisplatyna	i.v.	75 mg/m <sup>2</sup>	1		
ICE	Ifosfamid	i.v.	5 000 mg/m <sup>2</sup>	1	2 tygodnie	PUO 2013

Schemat	Substancje wchodzące w skład schematu	Forma podania (i.v. – dożylenie; p.o. – doustnie)	Dawkowanie substancji	Liczba podań w cyklu	Długość trwania cyklu*	Źródło danych
	Karboplatyna	i.v.	800 mg/m <sup>2</sup>	1		[53], Zelenetz 2003 [66]
	Etopozyd	i.v.	100 mg/m <sup>2</sup>	3		
MINE	Mesna	i.v.	1 300 mg/m <sup>2</sup>	3	3 tygodnie	Dincol 2010 [15]
	Ifosfamid	i.v.	1 300 mg/m <sup>2</sup>	3		
	Mitoksanton	i.v.	12 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Etopozyd	i.v.	65 mg/m <sup>2</sup>	3		
PEPC	Prednizon	p.o.	20 mg	33	5,5 tygodnia	Coleman 2008 [10]
	Prokarbazyna	p.o.	50 mg	33		
	Cyklofosfamid	p.o.	50 mg	33		
	Etopozyd	p.o.	50 mg	33		
IVAC	Ifosfamid	i.v.	1 500 mg/m <sup>2</sup>	5	4 tygodnie	Mead 2002 [26]
	Etopozyd	i.v.	60 mg/m <sup>2</sup>	5		
	Mesna	i.v.	2 880 mg/m <sup>2</sup>	5		
	Cytrabina	i.v.	2 000 mg/m <sup>2</sup>	2		
M+E**	Mitoksanton	i.v.	12 mg/m <sup>2</sup>	1	3 tygodnie	Dincol 2010 [15]
	Etopozyd	i.v.	65 mg/m <sup>2</sup>	3		

\*Tam gdzie źródło wskazywało na różne możliwe długości trwania cyklu (najczęściej 3 lub 4 tygodnie) przyjęto konserwatywnie wartość taką, aby cykl powtarzał się częściej

\*\*W uwagi na brak odpowiednich danych, dawkowanie i częstość podawania przyjęto tak jak dla schematu MINE (jest to schemat gdzie mitoksanton i etopozyd są stosowane obok siebie)

Większość substancji wchodzących w skład schematów wielolekowych jest obecnie finansowanych w ramach katalogu chemioterapii i wydawanych świadczeniobiorcy bezpłatnie [32]. Charakterystykę kosztową refundowanych substancji wyznaczono na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]. Charakterystykę kosztową substancji zaprezentowano w rozdziale 7.1.2. Dla części substancji wchodzących w skład schematów wielolekowych, bardziej szczegółowy wykaz leków zaprezentowano w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy.

Koszt na podanie z uwzględnieniem wastage zaprezentowano w poniższej tabeli. Na podstawie ilości podań poszczególnych substancji w każdym tygodniu cyklu oszacowano łączny koszt leków chemioterapeutycznych wchodzących w skład schematów wielolekowych.

**Tabela 72.**  
**Koszt na podanie substancji wchodzących w skład schematów wielolekowych**

Schemat	Substancje wchodzące w skład schematu	Koszt na podanie (PLN)	Liczba podań w każdym tygodniu cyklu				Koszt leków ogółem (PLN)			
			Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.
CEOP	Cyklofosfamid	113,61	1,0	0,0	0,0	n/d	1 149,65	0,00	0,00	n/d
	Etopozyd	18,08	3,0	0,0	0,0	n/d				
	Winkrystyna	915,30	1,0	0,0	0,0	n/d				
	Prednizon	13,30	5,0	0,0	0,0	n/d				
CEPP	Cyklofosfamid	94,90	1,0	1,0	0,0	0,0	414,36	199,20	0,00	0,00
	Etopozyd	25,36	3,0	0,0	0,0	0,0				
	Prokarbazyna	21,47	7,0	3,0	0,0	0,0				
	Prednizon	13,30	7,0	3,0	0,0	0,0				
DHAP	Deksametazon	39,45	4,0	0,0	0,0	n/d	602,93	0,00	0,00	n/d
	Cytarabina	316,93	1,0	0,0	0,0	n/d				
	Cisplatyna	128,21	1,0	0,0	0,0	n/d				
ESHAP	Etopozyd	22,44	4,0	0,0	0,0	n/d	804,91	0,00	0,00	n/d
	Metylprednizolon	62,78	4,0	0,0	0,0	n/d				
	Cytarabina	316,93	1,0	0,0	0,0	n/d				
	Cisplatyna	36,78	4,0	0,0	0,0	n/d				
GDP	Gemcytabina	176,31	1,0	1,0	0,0	n/d	432,06	176,31	0,00	n/d
	Deksametazon	39,45	4,0	0,0	0,0	n/d				
	Cisplatyna	97,95	1,0	0,0	0,0	n/d				
ICE	Ifosfamid	1 069,40	1,0	0,0	n/d	n/d	1 537,29	0,00	n/d	n/d

Schemat	Substancje wchodzące w skład schematu	Koszt na podanie (PLN)	Liczba podań w każdym tygodniu cyklu				Koszt leków ogółem (PLN)			
			Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.
	Karboplatyna	367,87	1,0	0,0	n/d	n/d				
	Etopozyd	33,34	3,0	0,0	n/d	n/d				
MINE	Mesna	87,81	3,0	0,0	0,0	n/d	2 043,39	0,00	0,00	n/d
	Ifosfamid	336,03	3,0	0,0	0,0	n/d				
	Mitoksantron	699,29	1,0	0,0	0,0	n/d				
	Etopozyd	24,19	3,0	0,0	0,0	n/d				
	Prednizon	1,43	4,7	4,7	4,7	4,7				
PEPC*	Prokarbazyna	17,89	4,7	4,7	4,7	4,7	377,64	377,64	377,64	377,64
	Cyklofosfamid	1,52	4,7	4,7	4,7	4,7				
	Etopozyd	60,00	4,7	4,7	4,7	4,7				
	Ifosfamid	364,74	5,0	0,0	0,0	0,0				
IVAC	Etopozyd	22,44	5,0	0,0	0,0	0,0	3 413,73	0,00	0,00	0,00
	Mesna	168,80	5,0	0,0	0,0	0,0				
	Cytarabina	316,93	2,0	0,0	0,0	0,0				
	Mitoksantron	699,29	1,0	0,0	0,0	n/d				
M+E**	Etopozyd	24,19	3,0	0,0	0,0	n/d	771,86	0,00	0,00	n/d

\*Przeliczono liczbę podań każdego leku z cyklu trwającego 5,5 tygodnia na cykl trwający 4 tygodnie



Wykorzystując dane zawarte w powyższej tabeli oraz uwzględniając pełne zużycie fiolek (stratę leku spowodowaną niewykorzystaniem pozostałej we fiolce substancji, ang. *wastage*, patrz rozdział 15.4.) dla wszystkich leków oszacowano koszt NFZ komparatora z uwzględnieniem chemioterapii wielolekowej. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 73.**  
**Koszt NFZ komparatora z uwzględnieniem chemioterapii wielolekowej**



### 15.8.2. Koszt podania leków

Koszt podania chemioterapeutyków wykorzystywanych w ramach schematów wielolekowych został określony na podstawie właściwego Zarządzenia Prezesa NFZ dla chemioterapii standardowej. Dla większości leków przyjęto, iż podanie rozliczane będzie w ramach *hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z katalogu 1n część A*. Wartość świadczenia zgodnie z *Zarządzeniem nr 19/2015/DGL* [62] wynosi 7 punktów tak więc koszt jednego podania leku wyniesie 364 PLN (wycenę punktową równą 52 PLN zaczerpnięto z Informatora o umowach [19]). Koszt podania leków w formie doustnej rozliczono w ramach *porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią*, której wartość punktowa równa się 2 pkt [62]. Koszt podania tych leków wynosi zatem 104 PLN. Założono, iż wlew łączony kilku chemioterapeutyków nie spowoduje dodatkowego naliczenia kosztu podania leków.

**Tabela 74.**  
**Koszt podania schematów wielolekowych wchodzących w skład komparatora (PLN)**

Schemat	Koszt podania w każdym tygodniu cyklu			
	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.
CEOP	1 092,00	0,00	0,00	n/d
CEPP	1 092,00	364,00	0,00	0,00
DHAP	364,00	0,00	0,00	n/d
ESHAP	1 456,00	0,00	0,00	n/d
GDP	364,00	364,00	0,00	n/d
ICE	1 092,00	0,00	1 092,00	0,00
MINE	1 092,00	0,00	0,00	n/d

Schemat	Koszt podania w każdym tygodniu cyklu			
	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.
PEPC*	190,67	0,00	0,00	0,00
IVAC	1 820,00	0,00	0,00	0,00
M+E	1 092,00	0,00	0,00	n/d

\*Kalkulacja tak jak w rozdziale 7.5.1.

Na podstawie liczby podań poszczególnych leków w cyklu, przedstawionej w tabelach (Tabela 3 i Tabela 72.) oraz udziałów poszczególnych chemioterapeutyków w ramieniu komparatora zamieszczonych w tabeli (Tabela 70.) określono koszt podania leków wchodzących w skład komparatora (w tym schematy wielolekowe) w cyklu (28 lub 21 dni). Wyniki przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 75.**  
**Koszt podania leków w cyklu (PLN)**



### 15.8.3. Wyniki dodatkowej analizy kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Skuteczność kliniczną wyrażono dodatkowo w latach życia (ang. *life years*, LY) i latach życia bez progresji choroby (ang. *progression-free life years*, PfLY). W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w obu perspektywach (płatnika publicznego i wspólnej) [redacted]. W tabeli podgrubiono wartości, które uległy zmianie w stosunku do analizy podstawowej.

**Tabela 76.**  
**Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych (w PLN) w analizowanym wskazaniu – analiza dodatkowa**

	PIX	CHEM
Wartość LY	2,42	1,71
Wartość PfLY	1,41	0,48
Wartość QALY	1,76	1,15

	PIX	CHEM
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>		
Całkowity koszt różniący	██████	██████
Koszt leku	██████	██████
Koszt podania leku	██████	██████
Koszt monitorowania chorych	██████	██████
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	██████	██████
Koszt leczenia po progresji choroby	██████	██████
Koszt opieki paliatywnej	██████	██████
Koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej	██████	██████
<b>Perspektywa wspólna</b>		
Całkowity koszt różniący	██████	██████
Koszt leku	██████	██████
Koszt podania leku	██████	██████
Koszt monitorowania chorych	██████	██████
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	██████	██████
Koszt leczenia po progresji choroby	██████	██████
Koszt opieki paliatywnej	██████	██████
Koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej	██████	██████
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>		
Całkowity koszt różniący	██████	██████
Koszt leku	██████	██████
Koszt podania leku	██████	██████
Koszt monitorowania chorych	██████	██████
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	██████	██████
Koszt leczenia po progresji choroby	██████	██████
Koszt opieki paliatywnej	██████	██████
Koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej	██████	██████
<b>Perspektywa wspólna</b>		
Całkowity koszt różniący	██████	██████
Koszt leku	██████	██████
Koszt podania leku	██████	██████
Koszt monitorowania chorych	██████	██████
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	██████	██████
Koszt leczenia po progresji choroby	██████	██████
Koszt opieki paliatywnej	██████	██████
Koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej	██████	██████

Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY (oraz dodatkowo LY i PfLY) dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY. Dodatkowo oszacowano wartość inkrementalnego współczynnika kosztów do lat życia (w PLN/LY) oraz inkrementalnego współczynnika kosztów do lat życia bez progresji choroby (w PLN/PfLY).

**Tabela 77.**

**Inkrementalne wartości QALY, LY, PfLY i kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, inkrementalnego współczynnika kosztów do lat życia oraz inkrementalnego współczynnika kosztów do lat życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym – analiza dodatkowa**

	PIX vs CHEM
Inkrementalna wartość LY	0,71
Inkrementalna wartość PfLY	0,93
Inkrementalna wartość QALY	0,61
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN)	██████████
Wartość współczynnika kosztów do lat życia (PLN/LY)	██████████
Wartość współczynnika kosztów do lat życia bez progresji choroby (PLN/PfLY)	██████████
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY)	██████████
<b>Perspektywa wspólna</b>	
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN)	██████████
Wartość współczynnika kosztów do lat życia (PLN/LY)	██████████
Wartość współczynnika kosztów do lat życia bez progresji choroby (PLN/PfLY)	██████████
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY)	██████████
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN)	██████████

	PIX vs CHEM
Wartość współczynnika kosztów do lat życia (PLN/LY)	██████████
Wartość współczynnika kosztów do lat życia bez progresji choroby (PLN/PfLY)	██████████
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY)	██████████
<b>Perspektywa wspólna</b>	
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN)	██████████
Wartość współczynnika kosztów do lat życia (PLN/LY)	██████████
Wartość współczynnika kosztów do lat życia bez progresji choroby (PLN/PfLY)	██████████
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY)	██████████

Zastosowanie u chorych PIX wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują 0,61 lat życia w pełnym zdrowiu). Ponadto chorzy zyskują 0,71 lat życia oraz 0,93 lat życia bez progresji choroby przy zastosowaniu terapii PIX. Koszt zastosowania PIX jest wyższy niż koszt CHEM w perspektywie płatnika publicznego ██████████. Tym samym współczynnik ICUR w perspektywie płatnika publicznego ██████████ ██████████ co oznacza, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu technologii opcjonalnej technologią wnioskowaną wynosi ██████████

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej jest analogiczne.

Wartość inkrementalnego współczynnika ICUR w analizie dodatkowej w perspektywie płatnika publicznego (wspólnej) ulega obniżeniu w stosunku do wartości z analizy podstawowej o ██████████ ██████████

### 15.8.4. Dodatkowa analiza progowa

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu dodatkowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 78.**

**Wyniki analizy progowej dla wariantu dodatkowego analizy ekonomicznej**

[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wartość progowej CZN w analizie dodatkowej w perspektywie płatnika publicznego (wspólnej) ulega podwyższeniu w stosunku do wartości z analizy podstawowej o [Redacted]

### 15.9. Sprawdzenie zgodności analiz z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 79.**

**Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	TAK, rozdział 9.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	<p>wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>• oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1.
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią  (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	TAK, rozdział 9.1.
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 11.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej  (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.3.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK



Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	<p>Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych</p> <p>(jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)</p>	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

## 16. Spis tabel

Tabela 1. Obniżka jakości życia związana z działaniami/zdarzeniami niepożądanymi oraz długość trwania poszczególnych działań/zdarzeń.....	26
Tabela 2. Średnia ważona obniżka jakości życia przyjęta w modelu.....	28
Tabela 3. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie .....	31
Tabela 4. Cena leku Pixuvri® uwzględniona w analizie (PLN).....	33
Tabela 5. Ceny leków refundowanych wchodzących w skład komparatora uwzględnione w analizie (PLN) .....	33
Tabela 6. Ceny leków nier refundowanych w ramach Wykazu leków, wchodzących w skład komparatora uwzględnione w analizie (PLN).....	36
Tabela 7. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN) .....	37
Tabela 8. Udziały poszczególnych substancji w ramieniu komparatora na podstawie badania ankietowego.....	38
Tabela 9. Koszt NFZ leków w cyklu (PLN).....	38
Tabela 10. Koszt podania chemioterapeutyków wchodzących w skład komparatora (PLN).....	40
Tabela 11. Koszt podania leków w cyklu (PLN) .....	40
Tabela 12. Liczba działań/zdarzeń niepożądanych raportowana w całym horyzoncie badania PIX301 – populacja mITT 3./4. linia leczenia.....	41
Tabela 13. Ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych.....	42
Tabela 14. Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii.....	43
Tabela 15. Koszt całkowity leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej .....	44

---

Tabela 16. Koszt całkowity leczenia działań/zdarzeń niepożądanych w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN) .....	45
Tabela 17. Wycena monitorowania i oceny skuteczności leczenia PIX.....	45
Tabela 18. Częstość korzystania przez chorych ze wskazanych świadczeń opieki zdrowotnej.....	46
Tabela 19. Koszt wizyty u radiologa .....	47
Tabela 20. Koszt badań obserwacyjnych.....	48
Tabela 21. Koszt hospitalizacji chorych .....	48
Tabela 22. Odsetek chorych stosujących poszczególne leczenie po progresji nowotworu ...	49
Tabela 23. Koszt terapii z wykorzystaniem gemcytabiny po progresji nowotworu .....	49
Tabela 24. Dawkowanie i długość terapii PEP-C .....	50
Tabela 25. Koszt składników terapii PEP-C.....	51
Tabela 26. Koszt poszczególnych substancji w schemacie PEP-C oraz łączny koszt w cyklu .....	52
Tabela 27. Częstość korzystania przez chorych ze wskazanych świadczeń opieki zdrowotnej.....	52
Tabela 28. Technologie medyczne stosowane w Polsce w populacji docelowej w ramach opieki paliatywnej .....	53
Tabela 29. Koszt leczenia żywieniowego w warunkach domowych (PLN) .....	54
Tabela 30. Całkowity koszt radioterapii paliatywnej (wraz z hospitalizacją w ramach radioterapii) .....	54
Tabela 31. Liczba DDD poszczególnych opioidów w ramach leczenia bólu nowotworowego.....	55
Tabela 32. Koszt leczenia bólu w ramach opieki paliatywnej uwzględniony w analizie .....	57

---

---

Tabela 33. Koszt opieki psychologa (PLN) .....	57
Tabela 34. Koszt rehabilitacji (PLN).....	58
Tabela 35. Koszt leczenia przeciwoleżynowego (PLN).....	58
Tabela 36. Łączny koszt świadczeń w ramach opieki paliatywnej (PLN) .....	59
Tabela 37. Łączny koszt opieki paliatywnej w cyklu (PLN) .....	59
Tabela 38. Świadczenia paliatywne stosowane w terminalnej fazie choroby nowotworowej.....	60
Tabela 39. Koszt jednorazowy świadczeń paliatywnych w ramach hospicjum domowego i stacjonarnego .....	60
Tabela 40. Rodzaje terapii terminalnej fazy choroby nowotworowej .....	61
Tabela 41. Łączny koszt świadczeń paliatywnych w ramach terapii terminalnej fazy choroby nowotworowej (PLN) .....	61
Tabela 42. Koszty całkowite różniące z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe w cyklu leczenia, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (PLN).....	61
Tabela 43. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	70
Tabela 44. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych (w PLN) w analizowanym wskazaniu .....	75
Tabela 45. Inkrementalne wartości QALY, LY, PFLY i kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, inkrementalnego współczynnika kosztów do lat życia oraz inkrementalnego współczynnika kosztów do lat życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym.....	76
Tabela 46. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania PIX vs CHEM – <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> .....	79
Tabela 47. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych .....	81

---

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PIX vs CHEM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego.....	86
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PIX vs CHEM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego.....	90
Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PIX vs CHEM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - [REDACTED] w perspektywie wspólnej.....	94
Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PIX vs CHEM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - [REDACTED] w perspektywie wspólnej.....	98
Tabela 52. Opis dodatkowych scenariuszy uwzględnianych w analizie .....	106
Tabela 53. Wyniki analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego.....	107
Tabela 54. Wyniki analizy scenariuszy – perspektywa wspólna.....	108
Tabela 55. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....	110
Tabela 56. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem – analiza wrażliwości .....	111
Tabela 57. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem – analiza scenariuszy.....	113
Tabela 58. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej.....	120
Tabela 59. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	122
Tabela 60. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych .....	125

---

Tabela 61. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	127
Tabela 62. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	127
Tabela 63. Średnia ważona powierzchnia ciała chorego na początku badania .....	131
Tabela 64. Liczba zużytych mg poszczególnych leków w trakcie jednego podania .....	131
Tabela 65. Podsumowanie obserwacji powierzchni ciała u chorych biorących udział w badaniu PIX301 .....	132
Tabela 66. Średnie ważone liczby opakowań leków zużyte w trakcie jednego podania .....	133
Tabela 67. Dane odczytane z krzywych Kaplana – Meiera (1 cykl = 7 dni) .....	136
Tabela 68. Parametry funkcji dopasowujących - OS .....	139
Tabela 69. Parametry funkcji dopasowujących - PFS .....	140
Tabela 70. Udziały poszczególnych substancji w ramieniu komparatora w analizie dodatkowej na podstawie badania ankietowego .....	172
Tabela 71. Substancje wchodzące w skład schematów wielolekowych .....	173
Tabela 72. Koszt na podanie substancji wchodzących w skład schematów wielolekowych	175
Tabela 73. Koszt NFZ komparatora z uwzględnieniem chemioterapii wielolekowej .....	177
Tabela 74. Koszt podania schematów wielolekowych wchodzących w skład komparatora (PLN) .....	177
Tabela 75. Koszt podania leków w cyklu (PLN) .....	178
Tabela 76. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych (w PLN) w analizowanym wskazaniu – analiza dodatkowa .....	178

---

---

Tabela 77. Inkrementalne wartości QALY, LY, PFLY i kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, inkrementalnego współczynnika kosztów do lat życia oraz inkrementalnego współczynnika kosztów do lat życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym – analiza dodatkowa.....	180
Tabela 78. Wyniki analizy progowej dla wariantu dodatkowego analizy ekonomicznej .....	182
Tabela 79. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	182

---

## 17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	65
Rysunek 2. Podstany wyodrębnione w stanie PFS.....	65
Rysunek 3. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia wolny od progresji choroby - PIX .....	67
Rysunek 4. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia wolny od progresji choroby - CHEM.....	67
Rysunek 5. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia całkowitego - PIX .....	69
Rysunek 6. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia całkowitego - CHEM .....	69
Rysunek 7. Dane empiryczne oraz dopasowane funkcje parametryczne modelujące czas przeżycia wolny od progresji choroby - PIX .....	72
Rysunek 8. Dane empiryczne oraz dopasowane funkcje parametryczne modelujące czas przeżycia wolny od progresji choroby - CHEM.....	73
Rysunek 9. Dane empiryczne oraz dopasowane funkcje parametryczne modelujące czas przeżycia całkowitego - PIX.....	74
Rysunek 10. Dane empiryczne oraz dopasowane funkcje parametryczne modelujące czas przeżycia całkowitego - CHEM .....	74
Rysunek 11. Wykres TORNADO – inkrementalny koszt.....	103
Rysunek 12. Wykres TORNADO – inkrementalny wynik zdrowotny (QALY) .....	104
Rysunek 13. Wykres TORNADO – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) .....	105



- 
- Rysunek 14. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych .....123
- Rysunek 15. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....128
-

## 18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Alberta Health Service, *Lymphoma. Clinical practice guideline LYHE-002 Version 8*, 2014, 1-96
3. Bagust A., Boland A., Davis H. i in., Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma, Liverpool Reviews and Implementation Group, August 19, 2011
4. Beusterien K.M., Davies J., Leach M. i in., Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study, *Health Qual Life Outcomes*, 2010 May 18;8:50
5. Boon N.A., Colledge N.R., Walker B.R., *Choroby wewnętrzne Davidsona*. Tom 1, Opieka paliatywna i leczenie bólu (Oxenham D.), wyd. I polskie, red. F. Kokot, L. Hyla-Klekot 2009, 115-125
6. CESifo DICE Report 2/2012, *End of life drug policies in the UK, Australia and Germany*
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pixuvri® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zarzio® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
9. Cheung Y-B., Thumboo J., Gao F. i in., Mapping the English and Chinese Versions of the Functional Assessment of Cancer Therapy-General to the EQ-5D Utility Index, Volume 12, Number 2, 2009, *Value In Health*
10. Coleman M., Martin P., Ruan J. i in., Prednisone, Etoposide, Procarbazine, and Cyclophosphamide (PEP-C) Oral Combination Chemotherapy Regimen for Recurring/Refractory Lymphoma: Low-Dose Metronomic, Multidrug Therapy, *Cancer* 2008;112:2228-32
11. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 24.11.2015 r.)
12. Crump M., Baetz T., Couban S. i in., Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin In Patients with Recurrent or Refractory Aggressive Histology B-Cell non-Hodgkin



- 
24. Longworth L., Rowen D., NICE DSU Technical Support Document 10: The Use of Mapping Methods to Estimate Health State Utility Values, Report by the Decision Support Unit, April 2011, <http://www.nicedsu.org.uk/TSD%2010%20mapping%20FINAL.pdf>
  25. Martin A., Conde E., Arnan M. i in., R-ESHAP As Salvage Therapy For Patients With Relapsed Or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Influence Of Prior Exposure To Rituximab On Outcome. A GEL/TAMO Study, *Haematologica* December 2008 93: 1829-1836
  26. Mead G.M., Sydes M.R., Walewski J. i in., An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study, *Annals of Oncology* 13: 1264-1274, 2002
  27. Muszbek N., Kadambi A., Lanitis T. i in., The cost-effectiveness of pixantrone for third-/fourth-line treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Ther.* 2016. In press
  28. Nafees B., Stafford M., Gavriel S. i in., Health state utilities for non small cell lung cancer. Health and Quality of Life Outcomes, *Health Qual Life Outcomes*, 2008 Oct 21;6:84
  29. National Institute for Health and Care Excellence, *Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma. NICE technology appraisal guidance 306*, 2014, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta306/resources/guidance-pixantrone-monotherapy-for-treating-multiply-relapsed-or-refractory-aggressive-nonhodgkins-bcell-lymphoma-pdf> (data dostępu 07.10.2015)
  30. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
  31. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013; M.P. 2015 poz. 1070, <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WMP20150001070>
  32. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 roku, <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2015&act=86>
  33. Pettengell R., Donatti C., Hoskin P. i in., The impact of follicular lymphoma on health related quality of life, *Ann Oncol* 2008; 19: 570-576.
-

- 
34. Pettengell R., Coiffier B., Narayanan G. i in., *Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial*, *The Lancet Oncology* 2012; 13: 696–706
  35. Pettengell R., Theocharous P., Cernohous P. i in., *Pixantrone monotherapy in histologically confirmed, relapsed or refractory aggressive B-cell non-hodgkin lymphoma: Post hoc analysis from a phase III trial*, *Haematologica*. Conference: 18th Congress of the European Hematology Association Stockholm Sweden. Conference Start: 20130613 Conference End: 20130616. Conference Publication: (var.pagings). 98 (pp 132-133)
  36. Poole C.D., Nielsen S.K., Currie C.J. i in. Quality of life (health-related utility) in adults with ulcerative colitis in remission vs. mild/moderate and severe relapse: Findings from the Podium study, *Gastroenterology* 2009 136:5 SUPPL. 1 (A203)
  37. Potemski P, Krzakowski M. (red.), *Leczenie wspomagające*, Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych
  38. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
  39. Rekomendacja nr 3/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „filigrastim (Neupogen®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”
  40. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
  41. 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, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 25.07.2015 r.)
-

- 
42. Saad E. D., Research D., Paulo S. i in., *Overall Survival: Patient Outcome, Therapeutic Objective, Clinical Trial End Point, or Public Health Measure?*, *Journal of Clinical Oncology* 2012, 30(15): 1750-1754
  43. Sinno H., Thibaudeau S., Tahiri Y. i in., *Utility assessment of body contouring after massive weight loss*, *Aesthetic Plast Surg* 2011 Oct;35(5):724-30
  44. Soini E.J., Martikainen J.A., Nousiainen T., *Treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma with or without rituximab: cost-effectiveness and value of information based on a 5-year follow-up*, *Annals of Oncology* 22: 1189-1197, 2011
  45. Strona internetowa: [www.lef.org/protocols/heart\\_circulatory/blood\\_disorders\\_04.htm](http://www.lef.org/protocols/heart_circulatory/blood_disorders_04.htm)
  46. Strona internetowa: [http://www.przetargi.edu.pl/przetarg/dostawa\\_produkow\\_leczniczych/646298](http://www.przetargi.edu.pl/przetarg/dostawa_produkow_leczniczych/646298)
  47. Strona internetowa: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L03AA02](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L03AA02)
  48. Swinburn P., Lloyd A., Nathan P. i in., *Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma*, *Current Medical Research & Opinion* Vol. 26, No. 5, 2010, 1091–1096
  49. Tolley K., Goad C., Yi Y. i in., *Utility elicitation study in the UK general public for late stage chronic lymphocytic leukemia*, *Value in Health* 2010 13:7 (A273-A274)
  50. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
  51. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
  52. 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 poz. zm.)
  53. Walewski J., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniak z komórek płaszczka*, *Polska Unia Onkologii*, Warszawa 2013, 889-896
  54. Wyniki badań ankietowych na temat: Waga i nadwaga Polaków, *Estymator* 2006
  55. Velasquez W., Cabanillas F., Salvador P. i in., *Effective Salvage Therapy for Lymphoma With Cisplatin in Combination With High-Dose Ara-C and Dexamethasone*, *Blood*, Vol 71, No 1 (January), 1988: pp 117-122
-

- 
56. Young T.A., Mukuria C., Rowen D. i in., Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping from Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L, *Med Decis Making* 2015;35:912-926
  57. Zarządzenie Nr 78/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień
  58. Zarządzenie Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza
  59. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
  60. Zarządzenie Nr 80/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza
  61. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
  62. Zarządzenie Nr 19/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 24 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
  63. Zarządzenie Nr 85/2015/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotnego (lekowe)
  64. Zarządzenia Nr 63/2015/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 września 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
  65. Zarządzenie Nr 87/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
  66. Zelenetz A.D., Hamlin P., Kewalramani T. i in., Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second line chemotherapy for the management of relapsed and refractory
-

---

aggressive non-Hodgkin's lymphoma, Annals of Oncology 14 (Supplement 1): i5-i10, 2003

---