



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia  
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>⊗ Zdefiniowanie populacji;</li> <li>⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej;</li> <li>⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy;</li> <li>⊗ Aspekty etyczne i społeczne</li> <li>⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy;</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Ocena kosztów;</li> <li>⊗ Wnioski końcowe</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>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Analiza wpływu na budżet .....</b>	<b>14</b>
2.1. Metodyka analizy .....	14
2.2. Horyzont czasowy .....	15
2.3. Perspektywa .....	16
2.4. Scenariusze porównywane .....	16
2.5. Populacja .....	18
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana .....	18
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	19
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	20
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	20
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją .....	22
2.6. Analiza kosztów .....	22
2.6.1. Koszt leków .....	23
2.6.2. Ceny leków .....	24
2.7. Koszt podania leków .....	31
2.8. Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych .....	33
2.8.1. Neutropenia.....	35
2.8.2. Leukopenia.....	37
2.8.3. Całkowity koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych .....	37

---

---

2.9. Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia .....	37
2.10. Koszt po progresji nowotworu .....	41
2.10.1. Koszt kolejnej linii leczenia .....	41
2.10.2. Koszt opieki paliatywnej po zakończeniu leczenia .....	45
2.10.3. Koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej.....	53
2.10.4. Podsumowanie kosztów .....	54
2.11. Podsumowanie danych wejściowych .....	56
2.12. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy .....	58
2.12.1. Aktualne wydatki budżetowe.....	58
2.12.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	59
<b>3. Analiza wrażliwości .....</b>	<b>71</b>
<b>4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....</b>	<b>86</b>
<b>5. Aspekty etyczne i społeczne .....</b>	<b>86</b>
<b>6. Założenia i ograniczenia .....</b>	<b>87</b>
<b>7. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>89</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>91</b>
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	91
8.2. Wastage.....	92
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej .....	97
8.4. Wyniki analizy dla wariantu uwzględniającego udział schematów wielolekowych w ramieniu komparatora.....	97
8.4.1. Koszt leków .....	97
8.4.2. Koszt podania leków.....	103
8.4.3. Aktualne wydatki budżetowe .....	104
8.4.4. Prognozowane wydatki budżetowe.....	104
8.5. Sprawdzenie zgodności analiz z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	110
<b>9. Spis tabel .....</b>	<b>112</b>

---

---



<b>10. Spis rysunków .....</b>	<b>115</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>116</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
Allo-SCT	ang. <i>allogenic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CEOP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, etopozyd, winkrystynę i prednizon
CEPP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, etopozyd, prednizon i prokarbazynę
CHEM	chemioterapia w monoterapii
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
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
ESHAP	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metyloprednizolon, cytarabinę i cisplatynę
GDP	schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę, deksametazon i cisplatynę/karboplatynę
GemOx	schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę i oksapliplatynę
HITT	ang. <i>histologically intent-to-treat</i> – populacja ITT o potwierdzonej histologii
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICE	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, karboplatynę i ifosfamid
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
IVAC	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, ifosfamid, cytarabinę
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
MINE	schemat chemioterapii zawierający mesnę, ifosfamid, mitoksantron i etopozyd
mITT	ang. <i>modified intent-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja ITT
MUGA	ang. <i>multigated radionuclide angiography</i> – wielobramkowej angiografii radioizotopowej
NHL	ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki nieziarnicze
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PEP-C	schemat chemioterapii zawierający prednizon, etopozyd, prokarbazynę i cyklofosfamid
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby

---

PIX	ang. <i>pixantrone</i> – piksantron
R-CHOP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon
R-IVE	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, epirubicyna
	
RTX	ang. <i>rituximab</i> - rytuksymab
TK	tomografia komputerowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

---

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Pixuvri® (piksantron, PIX) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

### METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących ze stanowiska ekspertów klinicznych.

W analizie podstawowej wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której piksantron nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B stosowana jest chemoterapia w monoterapii. W analizie dodatkowej wpływu na budżet uwzględniono możliwość stosowania obok chemioterapii w monoterapii także schematów wielolekowych. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której piksantron stosowany w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności lek dostępny w ramach programu lekowego.

---



W analizie dodatkowej wpływu na budżet uwzględniono możliwość stosowania także schematów wielolekowych

Prognozowane rozpowszechnienie technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych [REDACTED]

[REDACTED] Przyjęto, że udział w rynku komparatora (w analizie podstawowej jest to chemioterapia w monoterapii traktowana łącznie, natomiast w analizie dodatkowej jest to chemioterapia w monoterapii oraz w politerapii traktowana łącznie) będzie stanowił wartość dopełniającą do 100%. Ponadto założono ten sam udział poszczególnych leków chemioterapeutycznych w ramieniu komparatora w kolejnych latach analizy.

Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kosztu związanego z przepisaniem i podaniem leków, kosztu kolejnej linii leczenia, kosztu leczenia działań/zdarzeń niepożądanych oraz kosztu opieki paliatywnej w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej. Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*.

Koszty jednostkowe technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego.

Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) określono w sytuacji braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w uwzględnianym wskazaniu, to jest w przypadku utrzymania obecnej sytuacji na rynku (scenariusz istniejący), a także po uwzględnieniu zakładanego sposobu refundowania technologii wnioskowanej (scenariusz nowy). Finalnie wyznaczono inkrementalne wydatki płatnika publicznego (oraz płatnika publicznego i pacjentów), czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym) a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność: parametrów populacyjnych, kosztów świadczeń opieki medycznej, momentu dyskontynuacji leczenia, ryzyka wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, dawkowania i zużycia leków oraz parametryzacji funkcji przeżycia chorych.

## **WYNIKI**

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] chorych w I roku od objęcia refundacją leku Pixuvri® oraz [REDACTED] chorych w II roku od objęcia refundacją leku Pixuvri®. Prognozowana łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi natomiast [REDACTED] chorych w pierwszym roku refundacji oraz [REDACTED] chorych w drugim roku refundacji.

### **Wydatki inkrementalne – analiza podstawowa**

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych piksantronu nastąpi

[REDACTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Pixuvri® [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

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

### Wydatki inkrementalne – analiza dodatkowa

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych piksantronu nastąpi

[Redacted text block]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Pixuvri®

[Redacted text block]

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

### PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu piksantronu (Pixuvri®) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach

programu lekowego w 3. i/lub 4. linii leczenia dorosłych chorych na agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B.

Zgodnie z analizą podstawową podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje

[REDACTED]

[REDACTED] Podkreślić jednak należy, że finansowanie piksantronu przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego i opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Piksantron jest obecnie jedynym preparatem ze wskazaniem EMA do leczenia w monoterapii chorych w tym wskazaniu [15]. W przeciwieństwie do zarejestrowanych antracyklin i antracenedionów, piksantron w wyniku swojej budowy chemicznej ma mniejszy potencjał wytwarzania reaktywnych form tlenu wiążących żelazo i tworzenia metabolitów alkoholu, co uważa się za działanie kardi toksyczne antracyklin. Dlatego też, stosowanie konwencjonalnych antracyklin jest ograniczone przez dozwoloną skumulowaną dawkę życiową leków z tej grupy [15]. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*). Ponadto, zgodnie z *Analizą ekonomiczną* [3] piksantron we wnioskowanym wskazaniu jest technologią **kosztowo-efektywną** w warunkach polskich w rozumieniu *Ustawy o refundacji*,

[REDACTED]

---

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

---

---

## 1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Pixuvri® (piksantron) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Pixuvri® (piksantron) w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

## 2. Analiza wpływu na budżet

### 2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie stanowiska ekspertów klinicznych.
  2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego.
  3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
  4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (chemioterapia w monoterapii w analizie podstawowej oraz chemioterapia w monoterapii i politerapii w analizie dodatkowej).
-

5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W tym przypadku, wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera i oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

## 2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 20].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, iż na rynku istnieją już alternatywne technologie medyczne, stosowane

w 3. i/lub 4. linii leczenia chorych w populacji docelowej. Na rynku następować będzie zatem głównie podział udziałów pomiędzy technologię wnioskowaną i komparatora. Utworzony *Program lekowy* definiować będzie nową praktykę kliniczną w związku z czym w tej sytuacji stabilizacja rynku powinna nastąpić w okresie 2 lat od wydania pozytywnej decyzji o refundacji. Stanowisko ekspertów klinicznych w zakresie podziału rynku potwierdza to założenie.

Dodatkowo, 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*) [27], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

### 2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, 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 [27])
- ⊗ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [20].

### 2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. 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* [16]).


W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na



leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B w ramach programu lekowego. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.



Analizowane scenariusze (istniejący, nowy),  oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

**Rysunek 1.**  
**Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet**



## 2.5. Populacja

### 2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [1]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Pixuvri®*, piksantron wskazany jest do stosowania w monoterapii w leczeniu wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B (ang. *Non-Hodgkin Lymphoma*, NHL) u osób dorosłych [5].

W ChPL Pixuvri® wskazano również na brak udowodnionych korzyści z leczenia piksantronem w 5. lub linii chemioterapii u chorych z opornością na ostatnio stosowane leczenie, dlatego przyjęto, iż populację docelową dla piksantronu stanowią chorzy leczeni w 3. lub 4. linii farmakoterapii.

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych (odpowiedni załącznik znajduje się w *Analizie ekonomicznej* [3]).

Ponadto, do oszacowania populacji chorych, u których technologia może być zastosowana, posłużono się kryteriami włączenia i wykluczenia chorych z projektu *Programu lekowego* leczenia chłoniaka nieziarniczego z komórek B.

W oparciu o odpowiedzi otrzymane w przeprowadzonej ankiecie wśród ekspertów klinicznych [3] uznano, iż w ramach agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B należy rozpatrywać wskazania określone kodami ICD-10<sup>1</sup>: C83 oraz C85.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych średnia liczba chorych na agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B z udokumentowanym nawrotem po zastosowaniu 2. lub 3. linii leczenia, w stanie sprawności ECOG 0-2 w 2015 roku wynosi [REDACTED]. Liczba chorych w 2015 roku w III linii leczenia wynosi średnio [REDACTED], natomiast w IV linii leczenia średnio [REDACTED]. [REDACTED]

<sup>1</sup> ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

[REDACTED]

Całkowitą liczbę chorych, u których technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli. W analizie zdecydowano przypisać dla minimalnego wariantu populacji najniższą wartość wskazaną przez ekspertów, z kolei dla maksymalnego wariantu populacji wartość najwyższą.

**Tabela 1.**  
**Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana**

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

### 2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie zawiera się w populacji zgodnej z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Pixuvri®* i stanowią ją dorośli chorzy na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B. Do oszacowania populacji chorych, u których technologia wnioskowana może być zastosowana, posłużono się również kryteriami kwalifikacji i wyłączenia chorych z projektu *Programu lekowego*.

<sup>2</sup> [REDACTED]

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych w skład istniejącej praktyki klinicznej w opisywanej populacji, u której technologia wnioskowana może być zastosowana, odsetek chorych stosujących jakąkolwiek formę chemioterapii, czyli terapii będącej komparatorem dla PIX wynosi średnio [redacted]. Dla potrzeb analizy przyporządkowano go jedynie do chorych stosujących chemioterapię w monoterapii tak, aby komparator był spójny z przeprowadzoną *Analizą ekonomiczną* [3]. Mnożąc odsetek przez liczbę chorych, u których technologia wnioskowana może być zastosowana, oszacowano liczbę chorych w populacji docelowej, wskazanej w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Oszacowanie populacji docelowej, wskazanej we wniosku**

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

### **2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana**

Obecnie substancja nie jest w Polsce stosowana.

### **2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją**

Niniejsza analiza wpływu na budżet bazuje na kryteriach:

- ⊕ kwalifikacji,
- ⊕ uniemożliwiających udział w programie,
- ⊕ wykluczenia pacjentów

z projektu *Programu lekowego* dla terapii z wykorzystaniem substancji czynnej piksantron.

Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia przedstawiono w projekcie *Programie lekowym*, w ramach którego finansowana może być technologia wnioskowana.

Biorąc pod uwagę wskazane kryteria kwalifikacji i wyłączenia chorych z projektu *Programu lekowego* oraz na podstawie opinii ekspertów klinicznych oszacowano udziały w rynku technologii wnioskowanej.

### 2.5.4.1. Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. W poniższej tabeli zamieszczono średnie odsetki oszacowane na podstawie odpowiedzi klinicystów (odpowiedzi z ankiet przedstawiono w *Analizie ekonomicznej* [3]). W analizie wrażliwości zdecydowano się przetestować skrajne wartości zaprezentowane w poniższej tabeli jako wariant minimalny i maksymalny. Wariant prawdopodobny uwzględniono w analizie podstawowej.

**Tabela 3.**  
**Udziały w rynku technologii wnioskowanej w scenariuszu nowym**

Technologia	Wariant	Udział w I roku refundacji*	Udział w II roku refundacji*
PIX	Minimalny	██████	██████
	Prawdopodobny	██████	██████
	Maksymalny	██████	██████
CHEM	Minimalny	██████	██████
	Prawdopodobny	██████	██████
	Maksymalny	██████	██████

W scenariuszu istniejącym chemioterapia będąca komparatorem dla PIX ma 100% udziałów w całym horyzoncie analizy.

**Tabela 4.**  
**Udziały w rynku leków w scenariuszu istniejącym**

Technologia	Udział w I roku refundacji	Udział w II roku refundacji
PIX	0%	0%
CHEM	100%	100%

### 2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

**Tabela 5.**

[Redacted content]

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

Wielkość dostaw piksantronu (Pixuvri®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.3.).

### **2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją**

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji PIX, lek ten nie będzie stosowany.

## **2.6. Analiza kosztów**

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [3]. Zauważyć tutaj należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy tutaj zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

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 leków;
- ⊗ koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszty leczenie w kolejnej linii (w tym koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej);
- ⊗ koszty opieki paliatywnej.

---

## 2.6.1. Koszt leków

### 2.6.1.1. 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 niezziarniczego 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 [5]. 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>3</sup> [19]. Dawkę tę (z uwzględnieniem wstęgi tj. straty leku spowodowanej niewykorzystaniem pozostałej po iniekcji substancji – patrz rozdział 8.2.) 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.

---

<sup>3</sup> Z uwzględnieniem pominięcia bądź redukcji dawek

---

**Tabela 6.**  
**Dawkowanie leków uwzględnione w analizie**

Substancja	Jednorazowa zalecana dawka leku (mg)	Przeciętna jednorazowa dawka leku uwzględniona w analizie <sup>4</sup> (mg)	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>				
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 pierwsze 21 dni	28
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 piksantronu (85 mg dimaleinianu piksantronu jest równoważne 50 mg piksantronu)

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

## 2.6.2. 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 niezziarniczego z komórek

<sup>4</sup> Z uwzględnieniem pominięcia bądź redukcji dawek



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 8.1. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [28].

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 7.).

**Tabela 7.**  
**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 [16]. Charakterystykę kosztową refundowanych substancji wyznaczono na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [16]. Wyznaczone na tej podstawie ceny leków przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8.**  
**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
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

Nazwa leku	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
<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 do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	64,00	69,12	72,58	72,58	0,00
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	180,00	194,40	204,12	204,12	0,00

Nazwa leku	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
fiol.a 50 ml					
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 fiol.po 10 ml	375,00	405,00	425,25	425,25	0,00

## 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. [34] 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 [12]. Wyznaczony w ten sposób koszt leku przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9.**  
**Ceny leków nier refundowanych 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>5</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) [14]. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
**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

<sup>5</sup> DDD – ang. *Defined Daily Dose* – dzienna dawka leku zalecana przez WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia)

Substancja (zawartość opakowania w mg)	Koszt jednostkowy za opakowanie	
	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego
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 [3] określono udziały poszczególnych substancji w ramieniu komparatora (w analizie podstawowej wzięto pod uwagę jedynie leki stosowane w monoterapii, w rozdziale 8.4. przeprowadzoną dodatkową kalkulację prognozowanych wydatków budżetowych w sytuacji, gdy w skład komparatora zaliczono schematy wielolekowe). Odpowiedzi zostały uśrednione i przeskalowane tak, aby suma udziałów wynosiła 100%. Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**

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

Substancja	Udział
Winorelbina	██████
Oksaliplatyna	██████
Ifosfamid	██████
Ettopozyd i.v.	██████
Ettopozyd 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 8.2.) dla wszystkich leków oszacowano koszt NFZ leków w cyklu. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 12.**  
**Koszt NFZ leków w cyklu (PLN)**

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

## 2.7. 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 [39] 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* [39] 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 [34].

### 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* [34] wynosi 7 punktów tak więc koszt jednego podania leku wyniesie 364 PLN (wycenę punktową równą 52 PLN zaczerpnięto z Informatora o umowach [12]). Koszt podania leków w formie doustnej (etopozyd p.o.) rozliczono w ramach *porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią*, której wartość punktowa równa się 2 pkt [34]. Koszt podania tych leków

wynosi zatem 104 PLN<sup>6</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>7</sup> będzie równy kosztowi podania innych chemioterapeutyków podawanych w formie wlewu dożylnego. Koszt podania leków przyjęty w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**  
**Koszt podania chemioterapeutyków wchodzących w skład komparatora (PLN)**

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

\*p.o., łac. – per os, doustnie

Na podstawie liczby podań poszczególnych leków w cyklu, przedstawionej w tabeli (Tabela 6). oraz udziałów poszczególnych chemioterapeutyków w ramieniu komparatora zamieszczonych w Tabela 11. określono koszt podania leków w cyklu (28 lub 21 dni). Wyniki przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 14.**  
**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	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	

<sup>6</sup> ██████████

<sup>7</sup> Substancja czynna mitoksantron pojawiła się w katalogu chemioterapii wraz z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 grudnia 2015 r.



## 2.8. 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 15.**  
**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

Działanie/zdarzenie niepożądane	PIX (N=70)	CHEM (N=70)
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 16.**  
**Ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych**

Leczenie	Długość leczenia w trakcie badania PIX301 (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.

### 2.8.1. 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 [20, 21] 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 17.**  
**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

Nazwa grupy	Kod JGP	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
Porada ambulatoryjna	n/d	5.08.05.0000173	2	104

W obliczeniach uwzględniono wartość punktu 52 PLN [11]

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 [14] obliczono średni ważony koszt za mg z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej na podstawie udziału zrefundowanych DDD<sup>8</sup> poszczególnych leków w całkowitej wielkości refundacji tych substancji. Na podstawie *ChPL Zarzio*® (filgrastimum) ustalono, że włączone do analizy leki 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 (filgrastimum) [6]. W niniejszej analizie przyjęto, że masa ciała dorosłego człowieka wynosi przeciętnie 72,51 kg [29]. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu chłoniaków przewiduje się, że czas trwania leczenia wyniesie do 14 dni [6]. Poniższe tabela przedstawia koszt całkowity leczenia neutropenii z zastosowaniem leków włączonych do analizy w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

**Tabela 18.**

**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

<sup>8</sup> DDD dla substancji filgrastimum wynosi 0,35 mg zaś dla substancji lipegfilgrastimum i pegfilgrastimum 0,30 mg, zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie WHO [26]

## 2.8.2. 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 [25]. 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.

## 2.8.3. 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 19.**

**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

## 2.9. 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 [39]. 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 [12]. W poniższej tabeli zaprezentowano roczny koszt diagnostyki w *Programie lekowym* oraz koszt w 7-dniowym cyklu.

**Tabela 20.**  
**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 21.**  
**Częstość korzystania przez chorych ze wskazanych świadczeń opieki zdrowotnej**

Świadczenie	W trakcie aktywnego leczenia	Po zakończeniu aktywnego leczenia
<b>Wizyta u specjalisty (w przeliczeniu na 28 dni)</b>		
Wizyta u onkologa/hematologa	■	■
Wizyta u radiologa	■	■
<b>Monitorowanie leczenia (w przeliczeniu na 3 miesiące)</b>		
Tomografia komputerowa	■	■
<b>Monitorowanie leczenia (w przeliczeniu na 28 dni)</b>		
Morfologia krwi	■	■
LDH <sup>9</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>10</sup>	■	■
MUGA <sup>11</sup>	■	■

<sup>9</sup> LDH, ang. *lactate dehydrogenase* – dehydrogenaza mleczanowa

<sup>10</sup> EKG, elektrokardiografia

<sup>11</sup> MUGA, ang. *multigated radionuclide angiography* – wielobramkowa angiografia radioizotopowa

Świadczenie	W trakcie aktywnego leczenia	Po zakończeniu aktywnego leczenia
Tomografia komputerowa	█	█
Rezonans magnetyczny	█	█
PET-CT <sup>12</sup>	█	█
Biopsja szpiku kostnego	█	█
Świadczenie paliatywne (w przeliczeniu na 28 dni)*		
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 [34] 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. [34]. █

█  
 █  
 █  
 █

█ Koszt wizyty u radiologa określony został w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**  
**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	█	█

<sup>12</sup> PET-CT, ang. *positron emission tomography* – pozytonowa tomografia emisyjna z wielorzędownym tomografem komputerowym

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 [34]. 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 [12]. Zgodnie z informacjami przekazanymi w drodze ankiety klinicznej badania odbywać się będą [REDACTED] w trakcie aktywnego leczenia oraz [REDACTED] po zakończeniu aktywnego leczenia. Całkowity koszt badań zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**  
**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* [38]. 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 [12]. W poniższej tabeli zaprezentowano koszt hospitalizacji chorych w trakcie aktywnego leczenia oraz po zakończeniu aktywnego leczenia.



**Tabela 24.**  
**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	■	■	■	■

## 2.10. Koszt po progresji nowotworu

### 2.10.1. 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 [3]. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**  
**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* [38] wynosi 7 punkty tak więc koszt jednego podania leku wyniesie 364 PLN. Koszt terapii (z uwzględnieniem wstąge) zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 26.**  
**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* [7]. 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 27.**  
**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* [16]. 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 2.6.2. Na podstawie załącznika nr 1 do zarządzenia nr 87/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. [34] 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 [12].

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

**Tabela 28.**  
**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 29.**  
**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* [34] 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 (2.10.2).

### 2.10.2. 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 30.**  
**Częstość korzystania przez chorych ze wskazanych świadczeń opieki zdrowotnej**

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

Świadczenie	Opieka paliatywna
<b>Monitorowanie leczenia (w przeliczeniu na 3 miesiące)</b>	
Tomografia komputerowa	■
<b>Monitorowanie leczenia (w przeliczeniu na 28 dni)</b>	
Morfologia krwi	■
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	■

Wycenę poszczególnych świadczeń przedstawiono szczegółowo w rozdziale 2.9.

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.

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

<sup>14</sup> EKG, elektrokardiografia

<sup>15</sup> MUGA, ang. *multigated radionuclide angiography* – wielobramkowej angiografii radioizotopowej

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

**Tabela 31.**  
**Technologie medyczne stosowane w Polsce w populacji docelowej w ramach opieki paliatywnej**

Technologia medyczna	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię
Leczenie żywieniowe	██████
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 [40]. Wycenę punktową świadczenia określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [12]. 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 32.**  
**Koszt leczenia żywieniowego w warunkach domowych (PLN)**

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa za osobodzień (PLN)	Wycena punktu	Koszt dzienny
Żywnienie 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. [36] 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 33.**  
**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)
-------------------	-----------------	--------------------------------------	---------------	-------------------	-----------------------

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 – [REDACTED])	5.52.01.0001440	3,00	52,00	156,00	[REDACTED]

Na podstawie publikacji *Jarosz 2002* [13] 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* [4], 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>17</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 34.**  
**Liczba DDD poszczególnych opioidów w ramach leczenia bólu nowotworowego**

Substancja	DDD (mg)	Droga podania
Morfina	100,00	Doustna

<sup>17</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).



Substancja	DDD (mg)	Droga podania
	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

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 [16]. 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* [34]. Koszt podania (31,50 PLN, przy wycenie punktowej równej 3,5 pkt.

oraz koszcie punktu równym 9,00 PLN [11]) 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 35.**  
**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* [33]. Zgodnie z informacjami uzyskanymi drogą ankiety wśród ekspertów klinicznych wizyty odbywają się ■■■■■■■■■■ Wycenę punktową świadczenia określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [12]. Z każdego oddziału NFZ wybrano losowo po jednym świadczeniodawcy i zapisano średnią cenę produktu. Wycenę świadczenia opieki psychologa przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 36.**  
**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	■■■■■	■■■■■

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. [37]) 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* [12]. 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 37.**  
**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. [32]) 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* [12]. 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 leczeniu przeciwdoleźynowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 38.**  
**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	■

Biorąc pod uwagę odsetek chorych przyjmujących konkretne świadczenia (patrz Tabela 31.) 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 39.**  
**Łączny koszt świadczeń w ramach opieki paliatywnej (PLN)**

■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■		
■	■	■		
■	■	■		
■	■	■		
■	■	■		
■				

Łączny koszt opieki paliatywnej w 7-dniowym cyklu, z założeniem, iż zgodnie z odsetkami zawartymi w tabeli (Tabela 25.), ■ 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 40.**  
**Łączny koszt opieki paliatywnej w cyklu (PLN)**

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

### 2.10.3. 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 [3] zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 41.**  
**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* [36]. Wycena punktowa świadczenia wynosi 10 pkt za osobodzień. Wycenę punktu zaczerpnięto z *Informatora o umowach NFZ* [12]. Koszt świadczenia wynosi zatem ■.

■. Średni koszt świadczeń wyceniono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [12]. 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 42.**

**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 43.**

**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 ok. ████████. W poniższej tabeli zamieszczono także koszt pełnej terminalnej fazy choroby nowotworowej.

**Tabela 44.**

**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	██████	██████



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

Koszty w poszczególnych cyklach naliczono zgodnie z prawdopodobieństwem przejścia między kolejnymi stanami zgodnie ze strukturą modelu opracowanego w ramach *Analizy ekonomicznej* [3]. 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* [19]. Z kolei prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu ZGON zostało określone jako różnica pomiędzy jednością a czasem przeżycia całkowitego chorych (OS), który również modelowano w oparciu o dane pochodzące z badania *PIX301*. Dodatkowe funkcje parametryczne zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.

W ten sposób oszacowanie wydatków płatnika publicznego (oraz płatnika publicznego i pacjenta) jest przeprowadzony w sposób bardziej precyzyjny, uwzględniając przy tym stopniowe włączanie chorych do leczenia.

## 2.11. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 46.**  
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja docelowa	Minimalny	■
		Ankiety przeprowadzone wśród



Parametr		Wartość	Źródło
	Prawdopodobny	■	ekspertów klinicznych [3]
	Maksymalny	■	
Udziały w rynku technologii wnioskowanej	I rok refundacji	■	Ankiety przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych [3]
	II rok refundacji	■	
Odsetek chorych stosujący chemioterapię w populacji docelowej		■	Ankiety przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych [3]
Horyzont czasowy analizy		2 lata	Założenie
Dawka na podanie – PIX		71,65 mg/m <sup>2</sup>	Dane z badania PIX301 [19]
Dawka dobową - CHEM	Winorelbina	13,77 mg/m <sup>2</sup>	
	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 w analizie podstawowej*	Winorelbina	■	Ankiety przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych [3]
	Oksaliplatyna	■	
	Ifosfamid	■	
	Etopozyd i.v.	■	
	Etopozyd p.o.	■	
	Mitokstantron	■	
	Gemcytabina	■	
	Rytuksymab	■	
■		■	Dane dostarczone przez Zamawiającego [9]
■		■	dane dostarczone przez Zamawiającego [9]

Parametr		Wartość	Źródło
Udział terapii w ramach leczenia po progresji nowotworu	Gemcytabina	██████	Opinia eksperta klinicznego [3]
	PEP-C	██████	
	Opieka paliatywna	██████	
	Udział w badaniach klinicznych	██████	
Średnia powierzchnia ciała	Mężczyźni	1,86 m <sup>2</sup>	Dane z badania PIX301 [19]
	Kobiety	1,67 m <sup>2</sup>	
Udział wśród chorych w populacji docelowej	Mężczyźni	61,4%	Dane z badania PIX301 [19]
	Kobiety	38,6%	
Ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych w stopniu 2. (na tydzień)	PIX	1,42%	Dane z badania PIX301 [19]
	CHEM	2,50%	
Ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych w stopniu 3./4. (na tydzień)	PIX	12,24%	Dane z badania PIX301 [19]
	CHEM	9,86%	

\*udziały w analizie dodatkowej przedstawiono w rozdziale 8.4.

## 2.12. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowana wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne). Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

### 2.12.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczbę chorych na agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B z udokumentowanym nawrotem po zastosowaniu 2. lub 3. linii leczenia, w stanie sprawności ECOG 0-2 zamieszczonej w tabeli (Tabela 1.). Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla

---

scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 47.**  
**Aktualne wydatki budżetowe (mln PLN)**

Rok	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
I rok refundacji	5,30	5,33
II rok refundacji	8,02	8,08

Pomimo przyjęcia jednakowej rocznej liczby chorych w kolejnych latach horyzontu analizy wydatki budżetowe znacznie różnią się między sobą. Spowodowane jest to tym, iż w obliczeniach niniejszej analizy założono stopniową kwalifikację chorych do leczenia. Przyjęto stopniową kwalifikację co jeden tydzień gdyż taki okres przyjęto jako cykl w modelowaniu przedstawionym w *Analizie ekonomicznej* [3]. Prowadzi to do sytuacji, w której płatnik w danym roku poniesie większy koszt leczenia chorych rozpoczynających leczenie we wcześniejszej części roku niż chorych rozpoczynających leczenie w późniejszej części roku. Koszty leczenia chorych rozpoczynających leczenie w pierwszym roku i kontynuujących leczenie w drugim roku refundacji będą częściowo naliczane już w drugim roku refundacji.

Ponadto koszty w poszczególnych cyklach naliczono zgodnie z prawdopodobieństwem przejścia między kolejnymi stanami zgodnie ze strukturą modelu opracowanego w ramach *Analizy ekonomicznej* [3]. 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* [19]. Z kolei prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu ZGON zostało określone jako różnica pomiędzy jednością a czasem przeżycia całkowitego chorych (OS), który również modelowano w oparciu o dane pochodzące z badania *PIX301*. Dodatkowe, alternatywne funkcje parametryczne zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.


W ten sposób oszacowanie wydatków płatnika publicznego (oraz płatnika publicznego i pacjenta) jest przeprowadzony w sposób bardziej precyzyjny, uwzględniając przy tym stopniowe włączanie chorych do leczenia.

Obecnie PIX nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt refundacji leku jest zatem zerowy.

### 2.12.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono [REDACTED]

---

 oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

---

**Tabela 48.**  
**Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy 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]

**Tabela 49.**  
**Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy 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]						



















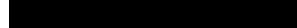



[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]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

---

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych piksantronu 

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Pixuvri® 

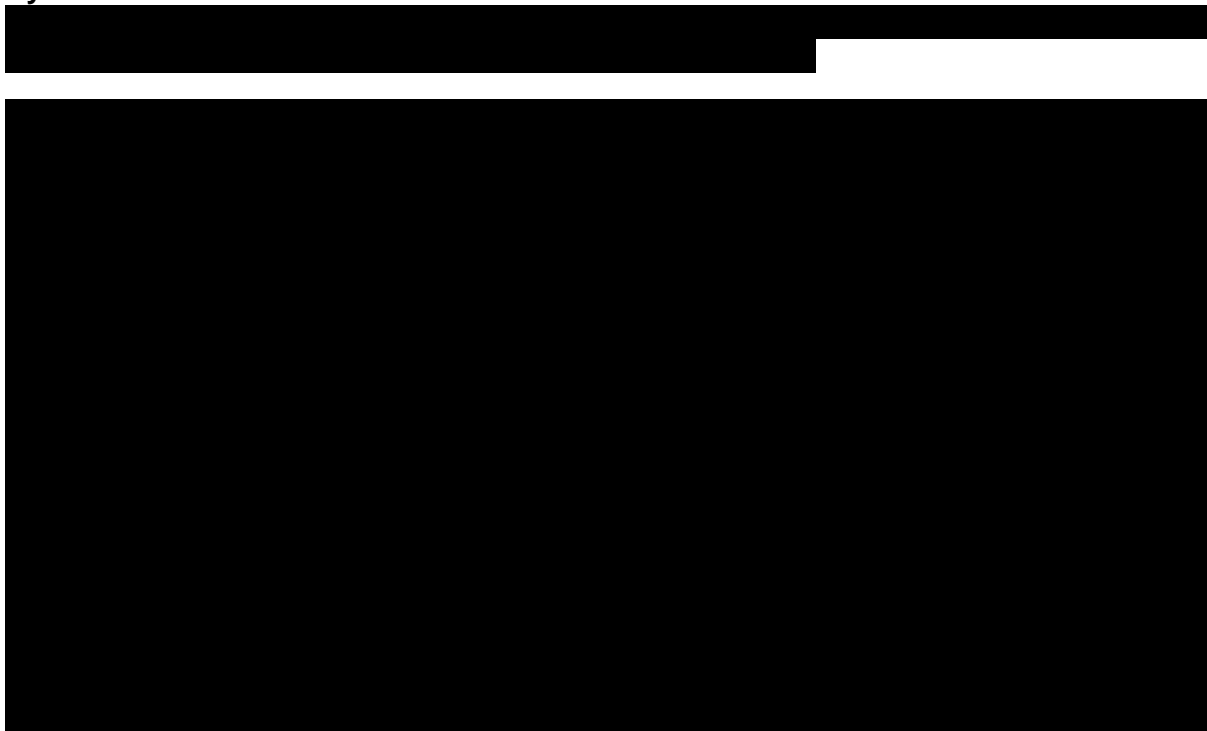
Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

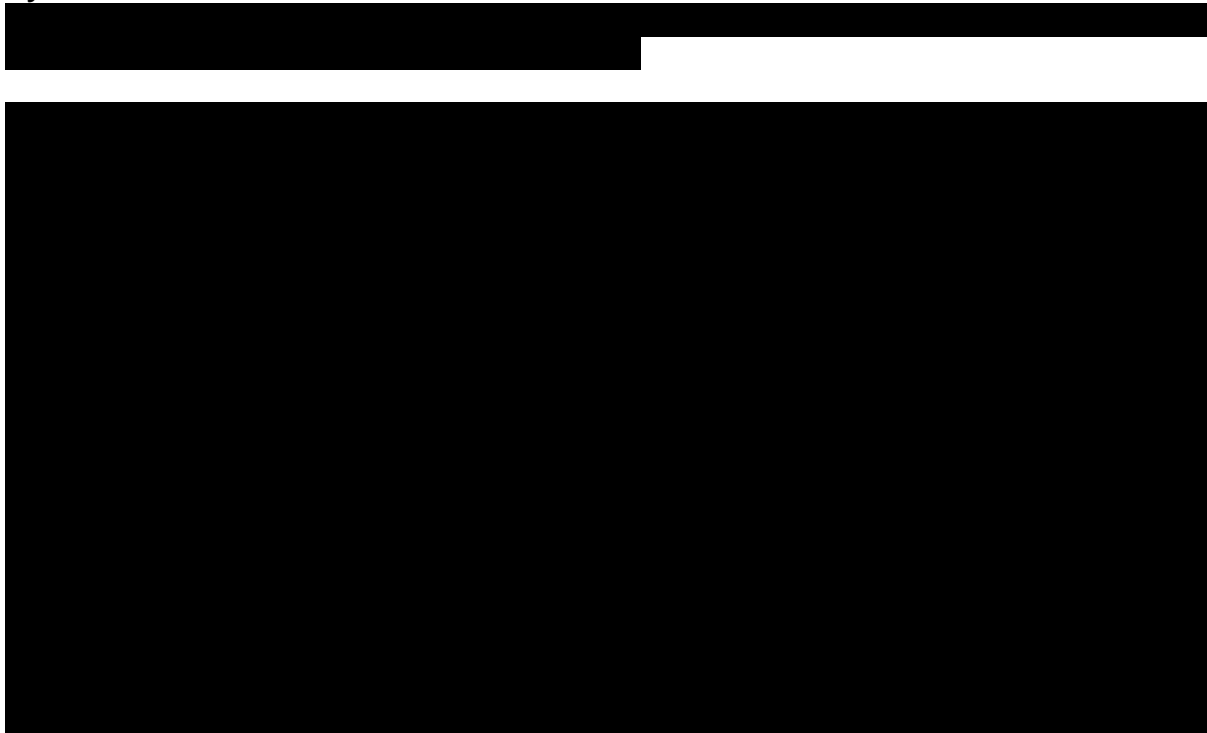
---

---

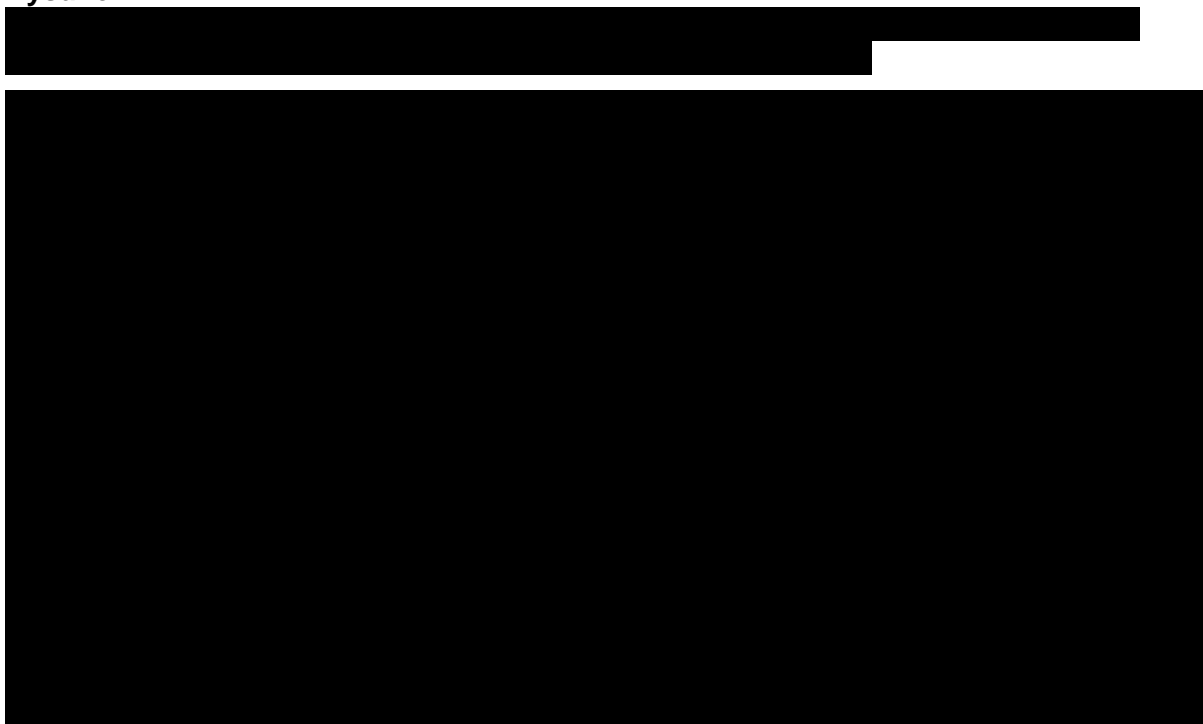
**Rysunek 2.**



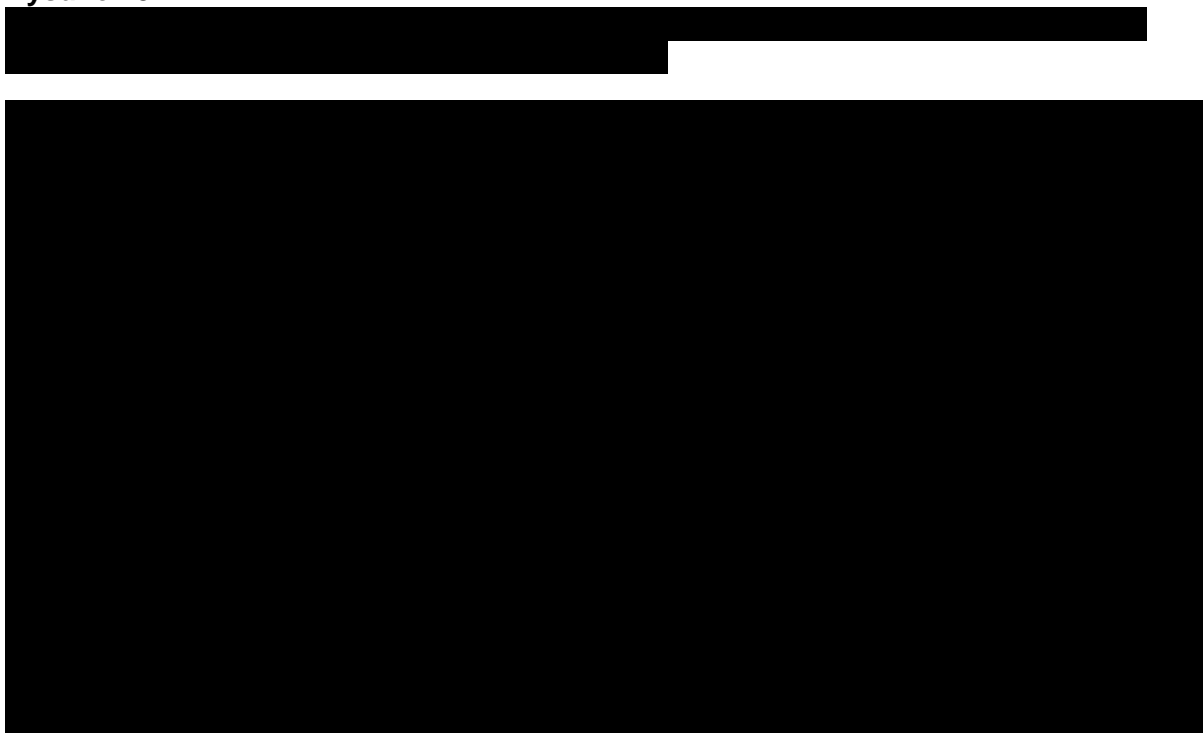
**Rysunek 3.**



**Rysunek 4.**



**Rysunek 5.**



### 3. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 52.**

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

Parametr	Zakres zmienności – perspektywa płatnika publicznego (perspektywa wspólna)		Źródło danych
	min	max	
Ryzyko wystąpienia działania/zdarzenia niepożądanego w stopniu 3./4. – PIX (na tydzień)	6,37%	22,05%	Założenie na podstawie danych z badania PIX301
Ryzyko wystąpienia działania/zdarzenia niepożądanego w stopniu 3./4. – CHEM (na tydzień)	3,25%	21,80%	Założenie na podstawie danych z badania PIX301
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych w stopniu 3./4. w cyklu 7-dniowym – PIX (PLN)	██████	██████	Założenie analogiczne jak w <i>Analizie ekonomicznej</i> [3]
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych w stopniu 3./4. w cyklu 7-dniowym – CHEM (PLN)	██████	██████	Założenie analogiczne jak w <i>Analizie ekonomicznej</i> [3]
Koszt opieki paliatywnej w cyklu 7-dniowym (PLN)	██████	██████	Założenie analogiczne jak w <i>Analizie ekonomicznej</i> [3]
Koszt diagnostyki i monitorowania w trakcie aktywnego leczenia w cyklu 7-dniowym – CHEM (PLN)	██████	██████	Założenie analogiczne jak w <i>Analizie ekonomicznej</i> [3]
Koszt diagnostyki i monitorowania po zakończeniu aktywnego leczenia w cyklu 7-dniowym (PLN)	██████	██████	Założenie analogiczne jak w <i>Analizie ekonomicznej</i> [3]
Koszt podania chemioterapeutyków – 1. podanie (PLN)	104,00	520,00	Założenie na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 19/2015/DGL [38]
Koszt podania PIX (PLN)	104,00	520,00	Założenie na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 19/2015/DGL [38]
Koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej (pełny koszt)	██████	██████	Na podstawie opinii ekspertów klinicznych [3]
Koszt podania chemioterapeutyków – kolejne podania (PLN)	104,00	520,00	Założenie na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 19/2015/DGL [38]
Współczynnik ryzyka dyskontynuacji leczenia – PIX	0,8	1,2	Założenie analogiczne jak w <i>Analizie ekonomicznej</i> [3]
Współczynnik ryzyka dyskontynuacji leczenia - CHEM	0,8	1,2	Założenie analogiczne jak w <i>Analizie ekonomicznej</i> [3]
Czas leczenia PIX	Dyskontynuacja leczenia po maksymalnie 6		ChPL Pixuvri [5]



Parametr	Zakres zmienności – perspektywa płatnika publicznego (perspektywa wspólna)	Źródło danych
	miesiącach	
Odsetek chorych przyjmujących chemioterapię	■      ■	Na podstawie opinii ekspertów klinicznych [3]
Udział w rynku PIX – I rok	■      ■	Na podstawie opinii ekspertów klinicznych [3]
Udział w rynku PIX – II rok	■      ■	
Funkcja parametryczna dla PFS i OS	■	Założenie analogiczne jak w <i>Analizie ekonomicznej</i> [3]
	■	Założenie analogiczne jak w <i>Analizie ekonomicznej</i> [3]
	■	Założenie analogiczne jak w <i>Analizie ekonomicznej</i> [3]
Wastage	Brak wastage	Założenie analogiczne jak w <i>Analizie ekonomicznej</i> [3]
Dawka zalecana	Dawkowanie PIX i CHEM zgodne z zaleceniami (brak pominięcia bądź redukcji dawek)	Założenie na podstawie danych z badania <i>PIX301</i>

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.









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











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

---

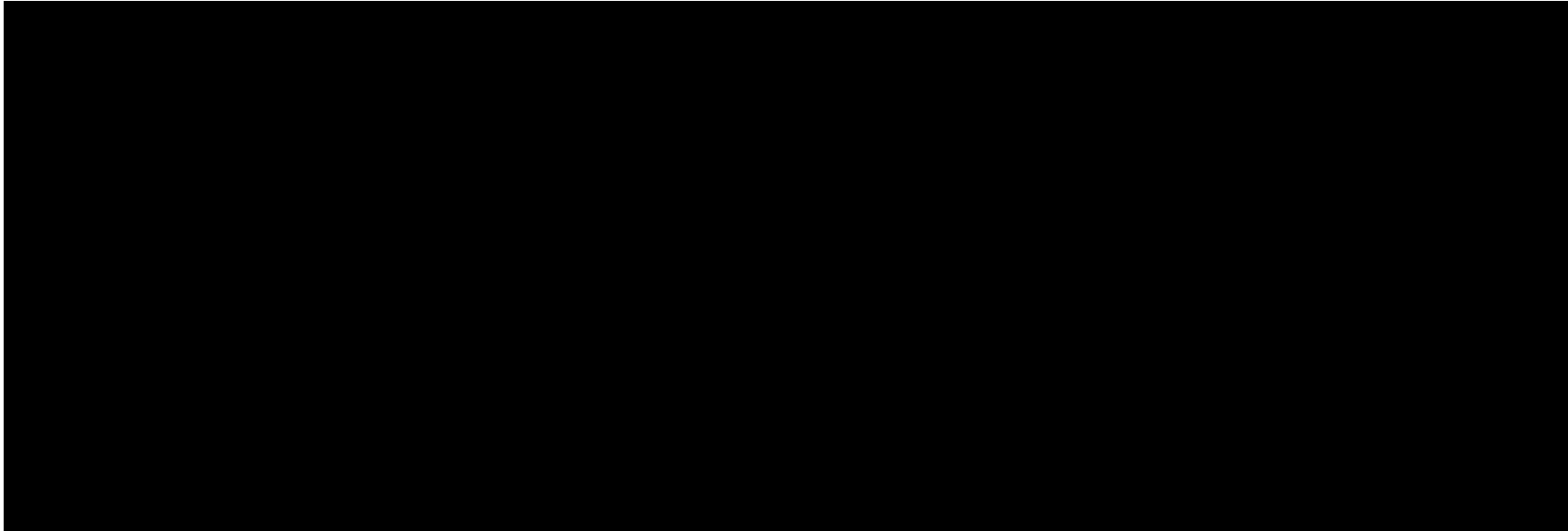
Na podstawie analizy wrażliwości sporządzono wykresy TORNADO, na podstawie których wnioskować można, o wpływie na wyniki analizy poszczególnych parametrów. Na wykresach zaprezentowano 6 parametrów które miały największy wpływ na wartości wydatków inkrementalnych w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED].

---

**Rysunek 6.**



**Rysunek 7.**



---

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

Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

## 4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu Pixuvri® (piksantron) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka niezziarniczego z komórek B, w ramach *Programu lekowego*, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

## 5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Pixuvri® w ramach *Programu lekowego*, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego [15], generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanej w praktyce klinicznej tj. chemioterapii. W zakresie profilu bezpieczeństwa stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy technologią PIX a CHEM [15].

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

---

Poniższa tabela (Tabela 57.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

**Tabela 57.**  
**Aspekty społeczne i etyczne**

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Nie
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
<b>Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:</b>	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
<b>Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:</b>	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
<b>Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:</b>	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

## 6. Założenia i ograniczenia

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych w skład istniejącej praktyki klinicznej w opisywanej populacji, u której technologia wnioskowana może być zastosowana odsetek chorych stosujących chemioterapię, czyli terapię będącą komparatorem dla PIX wynosi ██████████ ██████████ Łączny odsetek dotyczy zarówno chemioterapii podawanej w monoterapii jak i chemioterapii podawanej w schematach wielolekowych. Dla potrzeb analizy



przyporządkowany go jedynie do chorych stosujących chemioterapię w monoterapii tak, aby komparator był spójny z przeprowadzoną *Analizą ekonomiczną* [3]. Mnożąc odsetek przez liczbę chorych, u których technologia wnioskowana może być zastosowana, oszacowano liczbę chorych w populacji docelowej.

W ramach *Analizy klinicznej* w przypadku oceny bezpieczeństwa analizowano wyniki badania 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 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.

Założono, że w uogólnionej postaci choroby tj. leukopenii stosowany jest ten sam schemat leczenia co w przypadku neutropenii.

W obliczeniach niniejszej analizy założono stopniową kwalifikację chorych do leczenia. Przyjęto stopniową kwalifikację co jeden tydzień gdyż taki okres przyjęto jako cykl w modelowaniu przedstawionym w *Analizie ekonomicznej* [3]. Prowadzi to do sytuacji, w której płatnik w danym roku poniesie większy koszt leczenia chorych rozpoczynających leczenie we wcześniejszej części roku niż chorych rozpoczynających leczenie w późniejszej części roku. Koszty leczenia chorych rozpoczynających leczenie w pierwszym roku będą przerzucane na drugi rok refundacji.

Ponadto koszty w poszczególnych cyklach naliczono zgodnie z prawdopodobieństwem przejścia między kolejnymi stanami zgodnie ze strukturą modelu opracowanego w ramach *Analizy ekonomicznej* [3]. 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*[19]. Z kolei prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu ZGON zostało

określone jako różnica pomiędzy jednością a czasem przeżycia całkowitego chorych (OS), który również modelowano w oparciu o dane pochodzące z badania *PIX301*.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Pixuvri® w postaci fiołki zawierającej 29 mg piksantronu (odpowiednik 50 mg dimaleinianu piksantronu). Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

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 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.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

## 7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy dokonano oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Pixuvri® (piksantron) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności: *lek dostępny w ramach programu lekowego*.

Prognozowana łączna liczba chorych kwalifikujących się do leczenia PIX wynosi w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] chorych w I roku od objęcia refundacją leku Pixuvri® oraz [REDACTED] chorych w II roku od objęcia refundacją leku Pixuvri®. Prognozowana łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi natomiast [REDACTED] chorych w pierwszym roku refundacji oraz [REDACTED] chorych w drugim roku refundacji.

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych piksantronu nastąpi

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Pixuvri® [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Finansowanie piksantronu w ramach kategorii dostępności: *lek dostępny w ramach programu lekowego*, przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór sposobu podania leku najkorzystniejszy dla określonego chorego. Z innowacyjnej terapii skorzysta nawet do 350 chorych rocznie. Piksantron jest obecnie jedynym preparatem ze wskazaniem EMA do leczenia w monoterapii chorych w tym wskazaniu [15]. W przeciwieństwie do zarejestrowanych antracyklin i antracenedionów, piksantron w wyniku swojej budowy chemicznej ma mniejszy potencjał wytwarzania reaktywnych form tlenu wiążących żelazo i tworzenia metabolitów alkoholu, co uważa się za działanie kardi toksyczne antracyklin. Dlatego też, stosowanie konwencjonalnych antracyklin jest ograniczone przez dozwoloną skumulowaną dawkę życiową leków z tej grupy [15].

Ponadto zgodnie z *Analizą ekonomiczną* [3] piksantron we wnioskowanym wskazaniu jest technologią **kosztowo-efektywną** w warunkach polskich w rozumieniu *Ustawy o refundacji*,

[REDACTED]

---

## 8. Załączniki

### 8.1. 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 [16]. 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*.

## 8.2. 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>18</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 58.**  
**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 6.) oszacowano liczbę mg poszczególnych substancji przyjmowanych przez chorych w trakcie jednego podania. Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 59.**  
**Liczba zużytych mg poszczególnych leków w trakcie jednego podania**

Substancja	Przeciętna dawka na podanie	Liczba zużytych mg w trakcie podania
DImaleinian 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>18</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. lub 4. linii, maksymalnie do szóstego cyklu. Łącznie zebrano w ten sposób 473 obserwacje powierzchni ciała chorych. Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 60.**  
**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
Łącznie	<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
Łącznie	<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 m<sup>2</sup> ( $\pm 0,217$  m<sup>2</sup>) oraz dla kobiet 1,650 m<sup>2</sup> ( $\pm 0,191$  m<sup>2</sup>).

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 opakowaniem zamieszczono w Tabeli 10. Chory przyjmujący w trakcie jednego podania 128,01 mg dimaleinianu piksantronu (patrz Tabela 59.) musi użyć 3 pełne fiołki leku ponieważ w każdej z nich znajduje się 50 mg dimaleinianu piksantronu ( $3 \times 50 \text{ mg} = 150 \text{ mg}$  jest najniższą wielokrotnością liczby mg w opakowaniu potrzebną do zaspokojenia zapotrzebowania na lek). W obliczeniach z uwzględnieniem wstęgi 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 60.). 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 użyje jedynie dwie fiołki leku (powierzchnia ciała niższa niż  $1,396 \text{ m}^2$  czyli wartość graniczna definiująca zapotrzebowanie na mniej niż 100 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 użyje 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 61.**

**Średnie ważone liczby opakowań leków użytych w trakcie jednego podania**

Opakowanie (liczba mg substancji czynnej w opakowaniu)	Liczba zużytych opakowań
<b>Dimaleinian piksantronu</b>	
29 mg piksantronu (równoważne 50 mg dimaleinianu piksantronu)	3,010
<b>Winorelbina</b>	
10 mg/ml, 1 fioł.a 1 ml (10 mg)	2,965
10 mg/ml, 1 fioł.a 5 ml (50 mg)	-
10 mg/ml, 10 fioł.a 1 ml (100 mg)	-

Opakowanie (liczba mg substancji czynnej w opakowaniu)				Liczba zużytych opakowań	
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 lub 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml (100 mg)	1,000	1,052	1,002	1,617	1,010
200 mg, 1 fiol.a 10	-	-	-	-	-



Opakowanie (liczba mg substancji czynnej w opakowaniu)				Liczba zużytych opakowań	
ml (200 mg)					
20 mg/ml, 1 fiol.a 12,5 ml (250 mg)	-	0,000	-	0,135	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>lfosfamid</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	
<b>Metylprednizolon</b>				<b>ESHAP</b>	

Opakowanie (liczba mg substancji czynnej w opakowaniu)	Liczba zużytych opakowań
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 wrażliwości uwzględniono sytuację, w której wystąpi możliwość podziału fiolek leku między chorymi (ang. *no wastage*, brak straty leku).

### 8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 62.

Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku

Wariant	I rok refundacji PIX	II rok refundacji PIX
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■

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

#### 8.4.1. Koszt leków

W ramach analizy dodatkowej oszacowano prognozowane wydatki płatnika publicznego 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 [3] będą zaliczone w skład komparatora. Odsetki chorych stosujących daną terapię zostały oszacowane jako średnia z odpowiedzi wszystkich ekspertów. Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 63.**  
**Udziały poszczególnych substancji w ramieniu komparatora w analizie dodatkowej na podstawie badania ankietowego**

Substancja	Udział
Winorelbina	██████
Oksaliplatyna	██████
Ifosfamid	██████
Etopozyd i.v.	██████
Etopozyd p.o.	██████
Mitoksantron	██████
Gemcytabina	██████
Rytuksymab	██████
CEOP	██████
CEPP	██████
DHAP	██████
ESHAP	██████
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 64.**  
**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		

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
	Prokarbazyna	p.o.	60 mg	10		
	Prednizon	p.o.	100 mg	10		
DHAP	Deksametazon	p.o.	40 mg	4	3 tygodnie	PUO 2013 [29], Velasquez 1988 [31]
	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 [29], Martin 2008 [16]
	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 [8]
	Deksametazon	p.o.	40 mg	4		
	Cisplatyna	i.v.	75 mg/m <sup>2</sup>	1		
ICE	Ilofosamid	i.v.	5 000 mg/m <sup>2</sup>	1	2 tygodnie	PUO 2013 [29], Zelenetz 2003 [42]
	Karboplatyna	i.v.	800 mg/m <sup>2</sup>	1		
	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 [11]
	Ilofosamid	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 [7]
	Prokarbazyna	p.o.	50 mg	33		
	Cyklofosamid	p.o.	50 mg	33		
	Etopozyd	p.o.	50 mg	33		
IVAC	Ilofosamid	i.v.	1 500 mg/m <sup>2</sup>	5	4 tygodnie	Mead 2002 [17]
	Etopozyd	i.v.	60 mg/m <sup>2</sup>	5		
	Mesna	i.v.	2 880 mg/m <sup>2</sup>	5		
	Cytarabina	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 [11]
	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 [16]. Charakterystykę kosztową refundowanych substancji wyznaczono na

---

podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [16]. Charakterystykę kosztową substancji zaprezentowano w rozdziale 2.6.2. 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 65.**  
**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
	Karboplatyna	367,87	1,0	0,0	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.
	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				
PEPC*	Prednizon	1,43	4,7	4,7	4,7	4,7	377,64	377,64	377,64	377,64
	Prokarbazyna	17,89	4,7	4,7	4,7	4,7				
	Cyklofosfamid	1,52	4,7	4,7	4,7	4,7				
	Etopozyd	60,00	4,7	4,7	4,7	4,7				
IVAC	Ifosfamid	364,74	5,0	0,0	0,0	0,0	3 413,73	0,00	0,00	0,00
	Etopozyd	22,44	5,0	0,0	0,0	0,0				
	Mesna	168,80	5,0	0,0	0,0	0,0				
	Cytarabina	316,93	2,0	0,0	0,0	0,0				
M+E**	Mitoksantron	699,29	1,0	0,0	0,0	n/d	771,86	0,00	0,00	n/d
	Etopozyd	24,19	3,0	0,0	0,0	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 8.2.) dla wszystkich leków oszacowano koszt NFZ komparatora z uwzględnieniem chemioterapii wielolekowej. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 66.**  
**Koszt NFZ komparatora z uwzględnieniem chemioterapii wielolekowej**



#### 8.4.2. 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* [34] wynosi 7 punktów tak więc koszt jednego podania leku wyniesie 364 PLN (wycenę punktową równą 52 PLN zaczerpnięto z Informatora o umowach [12]). Koszt podania leków w formie doustnej rozliczono w ramach *porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią*, której wartość punktowa równa się 2 pkt [34]. Koszt podania tych leków wynosi zatem 104 PLN. Założono, iż wlew łączony kilku chemioterapeutyków nie spowoduje dodatkowego naliczenia kosztu podania leków.

**Tabela 67.**  
**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



Schemat	Koszt podania w każdym tygodniu cyklu			
	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.
MINE	1 092,00	0,00	0,00	n/d
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 2.10.1.

Na podstawie liczby podań poszczególnych leków w cyklu, przedstawionej w tabelach (Tabela 6. i Tabela 65.) oraz udziałów poszczególnych chemioterapeutyków w ramieniu komparatora zamieszczonych w tabeli (Tabela 63.) określono koszt podania leków wchodzących w skład komparatora (w tym schematy wielolekowe) w cyklu (28 lub 21 dni). Wyniki przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 68.**  
**Koszt podania leków w cyklu (PLN)**



### 8.4.3. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe w analizie dodatkowej przedstawiono w poniższej tabeli. Sposób oszacowania jest tożsamy z tym zaprezentowanym w rozdziale 2.12.1. przy zmienionych udziałach poszczególnych opcji terapeutycznych w ramieniu komparatora.

**Tabela 69.**  
**Aktualne wydatki budżetowe w analizie dodatkowej (mln PLN)**

Rok	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
I rok refundacji	6,04	6,11
II rok refundacji	8,84	8,95

### 8.4.4. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy dodatkowej wpływu na budżet przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono [redacted] oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny). W tabelach nie przedstawiono

---

inkrementalnych kosztów monitorowania i diagnostyki, kolejnej linii leczenia, opieki paliatywnej i leczenia działań/zdarzeń niepożądanych z uwagi na to, iż w analizie dodatkowej te wartości nie ulegną zmianie w stosunku do analizy podstawowej. Wliczają się jednak one do zaprezentowanych w poniższych tabelach wartości inkrementalnego kosztu różniącego.

W przypadku uwzględnienia schematów wielolekowych w koszcie komparatora szacowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego są mniejsze o [REDACTED]

[REDACTED] w stosunku do wydatków inkrementalnych szacowanych w analizie podstawowej. Przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, wnioski z analizy dodatkowej nie ulegają zmianie.

---

**Tabela 70.**

**Wyniki analizy dodatkowej wpływu na budżet z perspektywy 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]

**Tabela 71.**  
**Wyniki dodatkowej analizy wpływu na budżet z perspektywy 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]						

**Tabela 72.**

**Wyniki dodatkowej analizy wpływu na budżet z perspektywy 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]

**Tabela 73.**  
**Wyniki dodatkowej analizy wpływu na budżet z perspektywy 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]						

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

**Tabela 74.**

**Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.12.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.12.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.12.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.12.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.12.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.12.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.12.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.12.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.12.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.12.2.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.11.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <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
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej)</li> <li>• w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej)</li> </ul>	TAK, rozdział 8.1.



## 9. Spis tabel

Tabela 1. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana .....	19
Tabela 2. Oszacowanie populacji docelowej, wskazanej we wniosku.....	20
Tabela 3. Udziały w rynku technologii wnioskowanej w scenariuszu nowym .....	21
Tabela 4. Udziały w rynku leków w scenariuszu istniejącym.....	21
Tabela 5. Liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w kolejnych latach horyzontu analizy .....	22
Tabela 6. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie .....	24
Tabela 7. Cena leku Pixuvri® uwzględniona w analizie (PLN).....	25
Tabela 8. Ceny leków refundowanych wchodzących w skład komparatora uwzględnione w analizie (PLN) .....	26
Tabela 9. Ceny leków nier refundowanych w ramach wykazu leków, wchodzących w skład komparatora uwzględnione w analizie (PLN).....	29
Tabela 10. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN) ....	29
Tabela 11. Udziały poszczególnych substancji w ramieniu komparatora na podstawie badania ankietowego .....	30
Tabela 12. Koszt NFZ leków w cyklu (PLN).....	31
Tabela 13. Koszt podania chemioterapeutyków wchodzących w skład komparatora (PLN)..	32
Tabela 14. Koszt podania leków w cyklu (PLN).....	32
Tabela 15. Liczba działań/zdarzeń niepożądanych raportowana w całym horyzoncie badania PIX301 – populacja mITT 3./4. linia leczenia .....	33
Tabela 16. Ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych.....	34
Tabela 17. Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii .....	36
Tabela 18. Koszt całkowity leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	37
Tabela 19. Koszt całkowity leczenia działań/zdarzeń niepożądanych w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN) .....	37
Tabela 20. Wycena monitorowania i oceny skuteczności leczenia PIX.....	38
Tabela 21. Częstość korzystania przez chorych ze wskazanych świadczeń opieki zdrowotnej.....	38
Tabela 22. Koszt wizyty u radiologa .....	40

Tabela 23. Koszt badań obserwacyjnych .....	40
Tabela 24. Koszt hospitalizacji chorych .....	41
Tabela 25. Odsetek chorych stosujących poszczególne leczenie po progresji nowotworu ...	41
Tabela 26. Koszt terapii z wykorzystaniem gemcytabiny po progresji nowotworu.....	42
Tabela 27. Dawkowanie i długość terapii PEP-C.....	42
Tabela 28. Koszt składników terapii PEP-C.....	44
Tabela 29. Koszt poszczególnych substancji w schemacie PEP-C oraz łączny koszt w cyklu.....	45
Tabela 30. Częstość korzystania przez chorych ze wskazanych świadczeń opieki zdrowotnej.....	45
Tabela 31. Technologie medyczne stosowane w Polsce w populacji docelowej w ramach opieki paliatywnej.....	47
Tabela 32. Koszt leczenia żywieniowego w warunkach domowych (PLN).....	47
Tabela 33. Całkowity koszt radioterapii paliatywnej (wraz z hospitalizacją w ramach radioterapii) .....	48
Tabela 34. Liczba DDD poszczególnych opioidów w ramach leczenia bólu nowotworowego .....	49
Tabela 35. Koszt leczenia bólu w ramach opieki paliatywnej uwzględniony w analizie .....	50
Tabela 36. Koszt opieki psychologa (PLN) .....	50
Tabela 37. Koszt rehabilitacji (PLN).....	51
Tabela 38. Koszt leczenia przeciwoleżynowego (PLN).....	52
Tabela 39. Łączny koszt świadczeń w ramach opieki paliatywnej (PLN) .....	52
Tabela 40. Łączny koszt opieki paliatywnej w cyklu (PLN) .....	53
Tabela 41. Świadczenia paliatywne stosowane w terminalnej fazie choroby nowotworowej.	53
Tabela 42. Koszt jednorazowy świadczeń paliatywnych w ramach hospicjum domowego i stacjonarnego .....	54
Tabela 43. Rodzaje terapii terminalnej fazy choroby nowotworowej .....	54
Tabela 44. Łączny koszt świadczeń paliatywnych w ramach terapii terminalnej fazy choroby nowotworowej (PLN).....	54
Tabela 45. Koszty całkowite różniące z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe w cyklu leczenia, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (PLN).....	55
Tabela 46. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	56
Tabela 47. Aktualne wydatki budżetowe (mln PLN).....	59













Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego 	
 .....	61
Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej 	
 .....	62
Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego 	
 .....	64
Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej 	
 .....	66
Tabela 52. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych .....	71
Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego 	73
Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej 	75
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego 	78
Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej 	80
Tabela 57. Aspekty społeczne i etyczne .....	87
Tabela 58. Średnia ważona powierzchnia ciała chorego na początku badania .....	92
Tabela 59. Liczba zużytych mg poszczególnych leków w trakcie jednego podania .....	92
Tabela 60. Podsumowanie obserwacji powierzchni ciała u chorych biorących udział w badaniu PIX301.....	93
Tabela 61. Średnie ważone liczby opakowań leków zużyte w trakcie jednego podania .....	94
Tabela 62. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku .....	97
Tabela 63. Udziały poszczególnych substancji w ramieniu komparatora w analizie dodatkowej na podstawie badania ankietowego.....	98
Tabela 64. Substancje wchodzące w skład schematów wielolekowych .....	98
Tabela 65. Koszt na podanie substancji wchodzących w skład schematów wielolekowych	101
Tabela 66. Koszt NFZ komparatora z uwzględnieniem chemioterapii wielolekowej .....	103
Tabela 67. Koszt podania schematów wielolekowych wchodzących w skład komparatora (PLN) .....	103
Tabela 68. Koszt podania leków w cyklu (PLN) .....	104

Tabela 69. Aktualne wydatki budżetowe w analizie dodatkowej (mln PLN).....	104
Tabela 70. Wyniki analizy dodatkowej wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] .....	106
Tabela 71. Wyniki dodatkowej analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej [REDACTED] .....	107
Tabela 72. Wyniki dodatkowej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] .....	108
Tabela 73. Wyniki dodatkowej analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej [REDACTED] .....	109
Tabela 74. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	110

## 10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet .....	17
Rysunek 2. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, [REDACTED] (PLN) .....	69
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, [REDACTED] (PLN).....	69
Rysunek 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, [REDACTED] (PLN) .....	70
Rysunek 5. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, [REDACTED] (PLN) .....	70
Rysunek 6. Wykres TORNADO – wydatki inkrementalne w I roku (PLN) .....	84
Rysunek 7. Wykres TORNADO – wydatki inkrementalne w II roku (PLN) .....	85

---

## 11. 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. ██████████ *Pixuvri® (piksantron) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B – analiza ekonomiczna*
  4. 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
  5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pixuvri® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
  6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zarzio® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
  7. 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
  8. Crump M., Baetz T., Couban S. i in., Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin In Patients with Recurrent or Refractory Aggressive Histology B-Cell non-Hodgkin Lymphoma. A Phase II Study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG), *Cancer* October 15, 2004 / Volume 101 / Number 8
  9. Dane dostarczone przez Zamawiającego
  10. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów, <http://85.128.14.124/krn/>
-

- 
11. Dincol D., Buyukcelik A., Dogan M. i in., Long-term outcome of mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide (MINE) regimen as a consolidation in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma responding to CHOP, *Med Oncol* (2010) 27:942-945
  12. Informator o Umowach NFZ za 2015 rok
  13. Jarosz J., Hilgier M., i in., *Leczenie bólów nowotworowych*, Nowa Medycyna 2002
  14. Komunikat DGL: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6791.html>
  15. ██████████ *Pixuvri® (piksantron) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna*
  16. 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
  17. 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
  18. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r., <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2015&act=86>
  19. 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
  20. Potemski P, Krzakowski M. (red.), *Leczenie wspomagające*, Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych
-

21. 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”
22. 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/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf)
23. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na 2013 rok
24. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 rok
25. Strona internetowa: [www.lef.org/protocols/heart\\_circulatory/blood\\_disorders\\_04.htm](http://www.lef.org/protocols/heart_circulatory/blood_disorders_04.htm)
26. Strona internetowa: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L03AA02](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L03AA02)
27. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
28. 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.)
29. Walewski J., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniak z komórek płaszczka*, Polska Unia Onkologii, Warszawa 2013, 889-896
30. Wyniki badań ankietowych na temat: Waga i nadwaga Polaków, Estymator 2006
31. 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

- 
32. 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
  33. 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
  34. 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
  35. Zarządzenie Nr 80/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza
  36. 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
  37. Zarządzenie Nr 90/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza
  38. 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
  39. 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 programy zdrowotne (lekowe)
  40. 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
-



- 
41. 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
  42. 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
-