

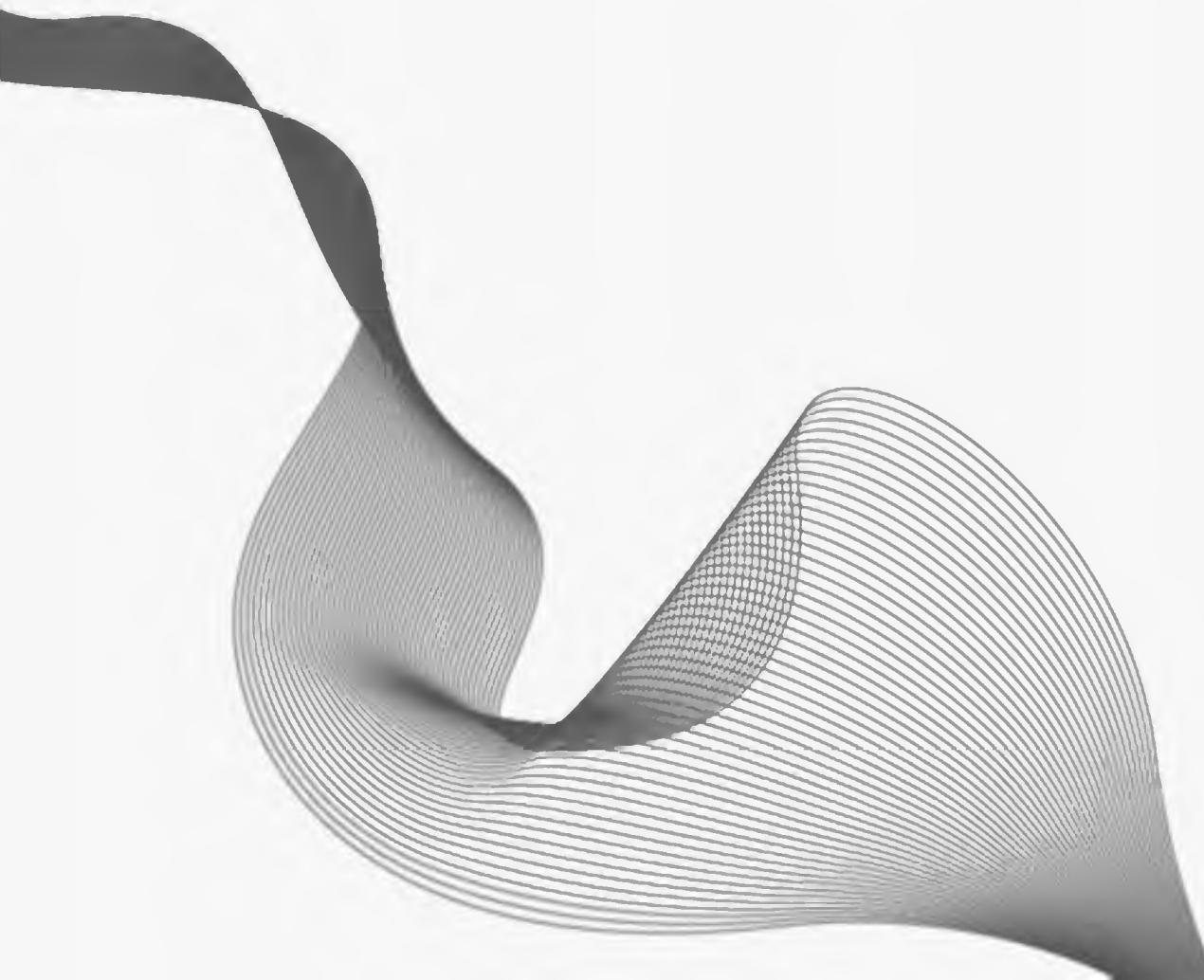


# ANALIZA EKONOMICZNA

Rytuksymab (MabThera®) w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii

Wersja 1.00  
Kraków, wrzesień 2013

Autorzy:



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

[REDAKTOR] opracowanie strategii wyszukiwania, włączanie/wykluczanie pełnych tekstów, ekstrakcja danych, analiza danych i wyników, opracowanie adaptacji modelu, formułowanie treści dokumentu, edycja dokumentu

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

[REDAKTOR] włączanie/wykluczanie pełnych tekstów, ekstrakcja danych, analiza danych

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

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

Roche Polska Sp. z o.o.  
ul. Domanińska 39 B  
02-672 Warszawa

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

# Spis treści

Streszczenie .....	9
1. Wstęp.....	13
1.1. Cel analizy .....	13
1.2. Problem decyzyjny.....	13
1.3. Problem zdrowotny .....	14
1.4. Oceniana interwencja .....	16
1.5. Sposób finansowania ocenianej interwencji.....	18
1.6. [REDACTED] .....	19
2. Metodyka analizy ekonomicznej.....	20
2.1. Strategia analityczna.....	20
2.2. Perspektywa analizy .....	21
2.3. Horyzont czasowy.....	21
2.4. Technika analityczna.....	21
2.5. Dyskontowanie.....	24
2.6. Analiza wrażliwości.....	24
2.7. Próg opłacalności.....	28
3. Model ekonomiczny .....	30
3.1. Struktura modelu.....	30
3.2. Założenia modelu i dane wejściowe.....	33
3.3. Porównywane strategie terapeutyczne.....	35
4. Walidacja .....	36
5. Dane uwzględnione w analizie .....	37
5.1. Dane dotyczące populacji .....	37
5.2. Dane dotyczące wyników zdrowotnych.....	37
5.3. Umieralność ogólna (zgony).....	42
5.4. Wpływ ocenianych stanów zdrowia na jakość życia.....	42

5.5.	Dane dotyczące zużycia zasobów oraz koszty.....	43
6.	Ocena kosztów .....	44
6.1.	Koszt leczenia indukcyjnego I i II linii.....	46
6.2.	Koszt terapii podtrzymującej / obserwacji po I linii leczenia Indukcyjnego.....	67
6.3.	Koszt leczenia nawrotów choroby.....	69
6.4.	Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta.....	72
6.5.	Koszt leczenia działań niepożądanych .....	73
6.6.	Podsumowanie oceny kosztów .....	77
7.	Wyniki analizy ekonomicznej [REDACTED] .....	78
7.1.	Analiza deterministyczna.....	78
7.2.	Analiza probabilistyczna .....	95
8.	Wyniki analizy ekonomicznej [REDACTED] .....	97
8.1.	Analiza deterministyczna.....	97
8.2.	Analiza probabilistyczna .....	111
9.	Podsumowanie wyników analizy oraz wnioski końcowe .....	113
10.	Dyskusja .....	116
11.	Ograniczenia .....	118
12.	Bibliografia.....	119
13.	Spis tabel.....	124
14.	Spis rysunków .....	129
15.	Aneks .....	130
15.1.	Proces selekcji doniesień naukowych i strategie wyszukiwania .....	130
15.2.	Odnalezione analizy ekonomiczne .....	136
15.3.	Doniesienia naukowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia.....	140
15.4.	Wykluczone analizy ekonomiczne wraz z przyczyną wykluczenia .....	141
15.5.	Wykluczone doniesienia naukowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia	
	142	
15.6.	Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości .....	143

15.7. Badanie ankietowe .....	212
-------------------------------	-----

## Wykaz skrótów i akronimów

AE	Działanie/działania niepożądane ( <i>Adverse Event(s)</i> )
AK	Analiza Kliniczna ( <i>Clinical Analysis</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych ( <i>Agency for Health Technology Assessment in Poland</i> )
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego ( <i>Decision Problem Analysis</i> )
B	Bendamustyna ( <i>Bendamustine</i> )
bd	Brak danych ( <i>No data available</i> )
CCA	Analiza kosztów-konsekwencji ( <i>Cost-consequences Analysis</i> )
CEA Registry	<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>
CHOP	Cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon ( <i>Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Vincristine, Prednisone</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
CI	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
CR	Odpowiedź całkowita ( <i>Complete Response</i> )
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CRP	Białko C-reaktywne ( <i>C-Reactive Protein</i> )
CUA	Analiza kosztów-użyteczności ( <i>Cost-Utility Analysis</i> )
CVP	Cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon ( <i>Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone</i> )
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B ( <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> )
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
FC	Fludarabina, cyklofosfamid ( <i>Fludarabine, Cyclophosphamide</i> )
FCM	Fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron ( <i>Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
FL	Chłoniak grudkowy ( <i>Follicular Lymphoma</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny ( <i>Central Statistical Office</i> )
HR	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
i.v.	dożylnie ( <i>intravenous</i> )

ICD-10	Międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych ( <i>International Classification of system for surgical, diagnostic and therapeutic procedures</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
JAW	Jednokierunkowa analiza wrażliwości ( <i>One-way sensitivity analysis</i> )
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa ( <i>Lactate Dehydrogenase</i> )
LY	Lata życia ( <i>Life Years</i> )
MZ	Minister Zdrowia ( <i>Ministry of Health</i> )
N	Liczba pacjentów ogółem
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
ND	Nie dotyczy ( <i>Not applicable</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia ( <i>National Health Fund</i> )
NHL	Chłoniak nieziarniczny ( <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i> )
NICE	Brytyjska Agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
NS	Nieistotny Statystycznie ( <i>Not Statistically Significant</i> )
OS	Przeżycie całkowite ( <i>Overall Survival</i> )
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy ( <i>central nervous system</i> )
p	Wartość p ( <i>p-value</i> )
p.c. / BSA	powierzchnia ciała ( <i>Body Surface Area</i> )
PD	Progresja choroby ( <i>Progressive Disease</i> )
PFS1	Stan zdrowia przed progresją choroby w I linii leczenia ( <i>Progression-Free first line</i> )
PFS2	Stan zdrowia przed progresją choroby w II linii leczenia ( <i>Progression-Free second line</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>Progression-Free Survival</i> )
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PKB	Produkt Krajowy Brutto ( <i>Gross Domestic Product</i> )
PL	Program lekowy
p.o.	Doustnie ( <i>per os</i> )
POZ	Podstawowa Opleka Zdrowotna
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości ( <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )
PUO	Polska Unia Onkologii

QALY	Lata życia skorygowane jego jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
RB	Rytuksymab, bendamustyna ( <i>Rituximab, Bendamustine</i> )
RR	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
RSS	Instrument dzielenia ryzyka ( <i>Risk Sharing Scheme</i> )
RTG	Radiografia ( <i>Radiography</i> )
RTX lub R-	Rytuksymab ( <i>Rituximab</i> )
SD	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
SE	Błąd standardowy ( <i>Standard Error</i> )
TK	Tomografia komputerowa ( <i>Computed Tomography</i> )
UE	Unia Europejska ( <i>The European Union</i> )
USG	Badanie ultrasonograficzne ( <i>Ultrasonography</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )



## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego MabThera® (Roche Polska Sp. z o.o.) stosowanego u dorosłych pacjentów w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii. W analizie porównano terapię podtrzymującą z zastosowaniem rytuksymabu (MabThera®) z obecną praktyką kliniczną w Polsce (obserwacja kliniczna) pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych. Dobór komparatorów oparto na przeprowadzonej Analizie problemu decyzyjnego (APD) oraz Analizie klinicznej (AK), w których stwierdzono, iż jedynym komparatorem dla rytuksymabu w określonym powyżej wskazaniu jest obserwacja chorych.

### Metodyka analizy

Ze względu na dostępność wiarygodnej analizy ekonomicznej [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] badającej rozważany problem zdrowotny, przeprowadzenie ekonomicznej analizy ocenianej technologii medycznej polegało na przystosowaniu istniejącego modelu ekonomicznego do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Uwzględniono polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów oraz dane epidemiologiczne.

W celu weryfikacji i ewentualnego ustalenia innych wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, niż te wykorzystane w modelu, przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy danych The CEA Registry. Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego.

Dane kosztowe pochodziły przede wszystkim z publikowanych danych MZ i NFZ oraz od Zamawiającego. Koszty leczenia i monitorowania pacjentów zostały oszacowane na podstawie opinii Ekspertów (wyniki ankiety) dotyczących postępowania w leczeniu nieziarniczego chłoniaka grudekowego. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne. Wyznaczono wartości następujących kategorii kosztowych: koszt leku, koszt podania leku, koszt leczenia działań niepożądanych, koszt leczenia nawrotów choroby oraz koszt monitorowania stanu zdrowia chorego. Całkowity koszt ocenianych technologii medycznych policzono jako sumę wymienionych kosztów. W celu określenia efektów zdrowotnych rytuksymabu względem obserwacji posłużono się przede wszystkim wynikami badania PRIMA 2010 odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego [REDAKTOWANO]

W scenariuszu podstawowym uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%. Dodatkowo przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (35 scenariuszy uwzględniających zmianę 16 parametrów) oraz przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA).

Analiza ekonomiczna składa się z zestawienia kosztów i konsekwencji, a także z analizy kosztów-użyteczności (za jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto uzyskane lata życia skorygowane o jego jakość (*Quality Adjusted Life Years* – QALY)). Wybrano analizę kosztów-użyteczności, ponieważ umożliwia ona uwzględnienie wpływu terapii na jakość życia związaną ze zdrowiem. Podejście to jest zgodne z wymaganiami Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r., zgodnie z którymi w pierwszej kolejności, jeśli jest to możliwe, należy oszacować koszt uzyskania dodatkowego roku życia

skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią.

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

### **Wyniki analizy dla porównania Rytuksymab vs Obserwacja**

#### ***Analiza kosztów-konsekwencji (dożywotni horyzont czasowy)***

W zakresie efektów zdrowotnych wykazano, że terapia podtrzymująca rytuksymabem (MabThera®) stosowana po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii względem obserwacji klinicznej u pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym w dożywotnim horyzoncie czasowym wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi mierzonymi parametrami QALY i LY. Oszacowana w modelu efektywność (średnia uzyskiwana wartość QALY) wynosiła w dożywotnim horyzoncie [REDACTED] QALY dla rytuksymabu oraz [REDACTED] QALY dla obserwacji klinicznej (różnica uzyskanych QALY pomiędzy rytuksymabem a obserwacją wynosiła [REDACTED] QALY na korzyść rytuksymabu) (wartości zdyskontowane).

W analizie ekonomicznej [REDACTED] sumaryczna kwota wydatków płatnika publicznego w kohorcie Rytuksymab została oszacowana na poziomie [REDACTED] zł / pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym, natomiast w grupie Obserwacja [REDACTED] / pacjenta (koszt inkrementalny związany z leczeniem podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na I linię leczenia indukcyjnego, wyniósł [REDACTED] zł). Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy całkowity koszt wynosił natomiast odpowiednio [REDACTED] zł oraz [REDACTED] zł. Wydatki płatnika (bez względu na przyjętą perspektywę analizy) w kohorcie Rytuksymab [REDACTED] ponoszone w grupie Obserwacja [REDACTED]

Nie uwzględniając natomiast [REDACTED] sumaryczna kwota wydatków płatnika publicznego w kohorcie Rytuksymab została oszacowana na poziomie [REDACTED] zł / pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym, natomiast w grupie Obserwacja [REDACTED] zł / pacjenta (różnica inkrementalna kosztów z perspektywy płatnika publicznego wynosi [REDACTED] zł). Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy całkowity koszt wynosił odpowiednio [REDACTED]

#### ***Analiza kosztów-żyteczności (dożywotni horyzont czasowy)***

Porównanie różnic w kosztach i efektach zdrowotnych pozwala stwierdzić, że bez względu na przyjętą perspektywę analizy rytuksymab w terapii podtrzymującej u chorych na nieziarniczego chłoniaka grudkowego stosowany po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii w porównaniu z obserwacją kliniczną jest interwencją [REDACTED] [REDACTED] W perspektywie płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED] koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

(ICUR), wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem, wynosi [ ] zł i jest [ ], który wynosi obecnie w Polsce 105 801,00 zł. Nie uwzględniając natomiast [ ] wartość ICUR dla porównania rytuksymab względem obserwacja [ ] i będzie wynosić [ ] zł z perspektywy płatnika publicznego (wartość ICUR z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy jest [ ] z perspektywy płatnika publicznego).

### **Analiza wrażliwości**

Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów (16 zmiennych) w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej. [ ] rytuksymabu względem obserwacji, z perspektywy zarówno płatnika publicznego, jak również perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy oraz uwzględniając bądź nie uwzględniając założenia [ ] wykazano [ ] analizowanych scenariuszach. [ ] uzyskiwanych wyników (wynoszący około [ ] w zależności od uwzględnienia bądź nie uwzględnienia [ ]) obserwowano w przypadku zmiany przyjętej w analizie wartości [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] W przypadku pozostałych parametrów wartość ICUR [ ] [ ]. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości [ ] analizy podstawowej.

[ ] rytuksymabu względem obserwacji zostało oszacowane w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) na poziomie [ ] zarówno w przypadku analizy wyników [ ], jak również w przypadku analizy wyników [ ]. W przypadku [ ] wyników symulacji strategia Rytuksymab jest [ ] względem strategii Obserwacja.

### **Progowa cena zbytu netto**

W wariantie bazowym analizy w perspektywie płatnika publicznego progowa cena zbytu netto wynosi dla produktu leczniczego MabThera<sup>®</sup> 100 mg oraz MabThera<sup>®</sup> 500 mg odpowiednio [ ] i jest [ ], a także o [ ] ceny zbytu netto zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r.

### **Wnioski końcowe**

W analizie wykazano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu dla porównania terapii podtrzymującej rytuksymabem stosowanej u chorych na niezłaznowy chłoniak grudekowy po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii z obecnie obowiązującą praktyką (obserwacja kliniczna) znajduje się [ ] progę opłacalności kosztowej (wartość ICUR jest [ ] obowiązujący obecnie próg opłacalności kosztowej w Polsce, który wynosi 105 801 zł), co wskazuje, że produkt MabThera<sup>®</sup> jest, w analizowanym wskazaniu, technologią [ ]. Z perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu [ ] koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR), wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem, wynosi [ ]. Zastosowanie produktu leczniczego MabThera<sup>®</sup> w terapii podtrzymującej po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii względem obserwacji klinicznej u pacjentów z chłoniakiem

grudkowym wydłuża okres przeżycia bez progresji choroby, co wpływa na zmniejszenie kosztów leczenia związanych z terapią stosowaną w kolejnych liniach po wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego MabThera® (Roche Polska Sp. z o.o.) stosowanego u dorosłych w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe (*follicular lymphoma* - FL), u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii. W analizie porównano terapię podtrzymującą z zastosowaniem rytuksymabu (MabThera®) z obecną praktyką kliniczną w Polsce (obserwacja kliniczna) pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych. Dobór komparatorów oparto na przeprowadzonej Analizie problemu decyzyjnego (APD) oraz Analizie klinicznej (AK), w których stwierdzono, iż jedynym komparatorem dla rytuksymabu w określonym powyżej wskazaniu jest obserwacja chorych (strategia *watch and wait*).

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

Analiza ekonomiczna została opracowana zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] i spełnia minimalne wymagania dotyczące analiz ekonomicznych zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) [4] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388). [3]

## 1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [6] jasno sprecyzowano badaną interwencję – rytuksymab stosowaną w określonej sytuacji klinicznej. Poniżej przedstawiono zagadnienie kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki):

Populacja:                    dorośli pacjenci chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii

**Interwencja:** rytuksymab – leczenie podtrzymujące z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera® zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania (w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii). Lek podawany w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 2 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.

W analizie założono, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji ze środków publicznych rytuksymabu w ocenianym wskazaniu, lek ten będzie [REDAKTOWANE]

**Komparator:** obserwacja kliniczna – pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii poddawani są wyłącznie obserwacji [REDAKTOWANE]

**Wyniki:** zyskane lata życia skorygowane jakością (QALY),  
zyskane lata życia (LY),  
koszty (koszty leczenia oraz monitorowania stanu zdrowia, w tym koszty leczenia działań niepożądanych),  
koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością.

### 1.3. Problem zdrowotny

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego. Szczegółowe informacje odnośnie do kontekstu klinicznego oraz populacji przedstawiono w Analizie Klinicznej (AK) [7] i Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) [6], będących elementami raportu HTA dla produktu leczniczego MabThera®.

#### 1.3.1. Definicja

Chłoniaki to grupa nowotworów wywodząca się z układu limfatycznego. Chłoniaki nieziarnicze klasyfikowane są jako nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych (według klasyfikacji ICD-10 kody C82-85). Charakteryzują się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych. Z powodu morfologicznej i funkcjonalnej heterogenności

komórek limfoidalnych, a także ich obecności w wielu narządach, NHL są zróżnicowane pod względem histopatologicznym i klinicznym. [9]

Istnieje kilka podziałów nowotworów układu krwiotwórczego i limfoidalnego. Według klasyfikacji WHO i zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2011 roku, w grupie tej możemy wyodrębnić nowotwory z dojrzałych komórek B (chłoniaki B-komórkowe), do których należy chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*). [11]

Chłoniak grudkowy jest klasyfikowany według ICD-10 jako C82 – chłoniak niezłarniczny guzkowaty (grudkowy) i jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków niezłarnicznych (INHL, *Indolent Non-Hodgkin Lymphoma*). Chłoniak grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek, a nie z ich nadprodukcją. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację chłoniaka niezłarnicznego guzkowego (grudkowego) – kod C82 - według klasyfikacji ICD-10. [10]

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania C82 - chłoniak niezłarniczny guzkowy (grudkowy) [10]

Kod ICD-10	Opis
C82.0	Z małych wpuklonych (szczelinowatych = <i>cleaved</i> ) komórek, guzkowy
C82.1	Mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = <i>cleaved</i> ) i wielkich komórek, guzkowy
C82.3	Wielkomórkowy, guzkowy
C82.7	Inne postacie chłoniaka niezłarnicznego guzkowego
C82.9	Chłoniak niezłarniczny, nie określony

### 1.3.2. Epidemiologia

Chłoniak grudkowy będący jednym z typów chłoniaka niezłarnicznego występuje najczęściej u osób dorosłych w średnim wieku – mediana wieku wynosi 60 lat. Proporcja płci wynosi 1:1. Na podstawie danych Centrum Onkologii w 2010 roku w Polsce na niezłarnicznego chłoniaka grudkowego zachorowały 343 osoby, w tym 181 kobiet i 162 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zachorowań wynosił odpowiednio 0,5 i 0,6 / 100 000), co stanowiło 0,26% i 0,23% zachorowań na wszystkie choroby nowotworowe odpowiednio u kobiet i mężczyzn oraz 13,71% i 11,43% zachorowań na wszystkie chłoniaki niezłarniczne (kody C82-C85 według ICD-10) odpowiednio u kobiet i mężczyzn. W tym samym roku z powodu niezłarnicznego chłoniaka grudkowego zmarło w Polsce 141 osób, w tym 70 kobiet i 71 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zgonów wynosił odpowiednio 0,2 i 0,3 / 100 000) (od niedawna dostępne są dane Centrum Onkologii dotyczące zgonów w 2011 roku – w roku tym odnotowano 132 zgony z powodu chłoniaka grudkowego, z tego 73 przypadki wśród kobiet i 59 przypadki wśród mężczyzn; brak danych dotyczących zapadalności dla 2011 roku). [7]

## 1.4. Oceniana interwencja

Poniżej (Tabela 2) przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące ocenianej interwencji (MabThera®) opracowane głównie na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [8].

Tabela 2. Zestawienie charakterystyki produktu leczniczego MabThera® [8]

Cecha	MabThera® (rytuksymab) [8]®
Nazwa produktu leczniczego	MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Nazwy handlowe	MabThera®, Rituxan®
Skład jakościowy i ilościowy	<p>Każdy ml zawiera 10 mg rytuksymabu.</p> <p>Każda fiolka do jednorazowego użytku zawiera 100 mg rytuksymabu.</p> <p>Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne.</p> <p>Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.</p>
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
Wskazania do stosowania	<p>Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (NHL), przewlekłej białaczki limfocytowej oraz reumatoidalnego zapalenia stawów.</p> <p>W leczeniu NHL produkt MabThera stosuje się w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.</li> <li>• Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.</li> <li>• Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.</li> <li>• Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).</li> </ul>
Dawkowanie	<p>Wlew produktu MabThera powinien być prowadzony pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.</p> <p><u>Dawkowanie w leczeniu NHL:</u></p> <p><i>Zmiana dawkowania w trakcie leczenia</i></p> <p>Nie zaleca się redukcji dawek produktu MabThera. W przypadku, gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy stosować standardy zmniejszenia dawek dla chemioterapeutycznych produktów leczniczych.</p> <p><i>Nieziarnicze chłoniaki grudkowe</i></p> <p>Terapia skojarzona:</p> <p>Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli.</p> <p>Produkt MabThera powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem chemioterapii, w stosownych przypadkach.</p> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <p><i>Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe</i></p>



Cecha	MabThera® (rytuksymab) [8]*
	<p>Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p><i>Chorzy na niezłośliwe chłoniaki grudek w fazie nawrotu lub oporności na leczenie</i></p> <p>Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p><b>Monoterapia:</b></p> <p><i>Chorzy na niezłośliwe chłoniaki grudek w fazie nawrotu lub oporności na leczenie</i></p> <p>Zalecana dawka produktu MabThera w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki niezłośliwe typu grudekowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożyłnej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.</p> <p>W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki niezłośliwe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem MabThera w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożyłnej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie.</p> <p><i>Chłoniaki niezłośliwe rozlane z dużych komórek B</i></p> <p>Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków niezłośliwych rozlanych z dużych komórek B.</p>
Sposób podania	<p>Przed każdym wlewem produktu MabThera należy zawsze podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego, np. paracetamolu i difenhydraminy.</p> <p>Należy rozważyć premedykację glikokortykoidami, jeśli produkt MabThera nie jest podawany w skojarzeniu ze schematem chemioterapii zawierającym glikokortykoidy w leczeniu chorych na chłoniaki niezłośliwe lub przewłokłą białaczkę limfocytową.</p> <p><u>Pierwsze podanie</u></p> <p>Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz, co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz.</p> <p><u>Kolejne podania</u></p> <p>Kolejne dawki produktu MabThera można podawać z szybkością początkową 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.</p> <p>Przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.</p>
Właściwości farmakodynamiczne	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> przeciwciała monoklonalne <b>kod ATC:</b> L01XC02</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Roche Registration Limited</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (UE) zgodnie z ChPL	<p>Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej dla preparatu MabThera® wydano w dniu 2 VI 1998 roku. Data przedłużenia pozwolenia: 2 VI 2008 r. Numer pozwolenia: EU/1/98/067/001</p>
Data zezbrobowania produktu leczniczego przez FDA	<p>26 listopad 1997 r. (Rituxan®)</p>

Cecha	MabThera® (rytuksymab) [8]*
Dostępność i stan finansowania w Polsce	Obecnie produkt MabThera® jest refundowany w Polsce ze środków publicznych w ramach dwóch programów lekowych: „Leczenie chłoniaków złośliwych” (załącznik B.12 Obwieszczenia MZ) oraz „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” (załącznik B.33 Obwieszczenia MZ), a także w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.51 do Obwieszczenia MZ i jest wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie.

\* - na podstawie CHPL chyba, że określono inaczej

## 1.5. Sposób finansowania ocenianej interwencji

Aktualnie rytuksymab (MabThera®) w leczeniu chłoniaków niezłazniczych jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych” (03.0000.312.02) [5] w następujących wskazaniach i schematach dawkowania:

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




W analizie założono, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji ze środków publicznych rytuksymabu w ocenianym wskazaniu, lek ten będzie

W obliczeniach przeprowadzonych w niniejszej analizie uwzględniono zasady refundacji leków zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 112 poz. 696 z późn. zm.). [4]

W tabeli poniżej przedstawiono

dla produktu leczniczego MabThera® (rituximabum), zgodnie z

Tabela 3. dla produktu leczniczego MabThera®

Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Obwieszczenie MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r.					
		Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	
5909990418817	MabThera 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 amp.	2 445,01	2 591,71	2 591,71	bezpłatny	0,00	
5909990418824	MabThera 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 amp.	6 112,52	6 479,27	6 479,27	bezpłatny	0,00	

## 2. Metodyka analizy ekonomicznej

### 2.1. Strategia analityczna

Ze względu na dostępność wiarygodnej analizy ekonomicznej [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] badającej rozważany problem zdrowotny, przeprowadzenie analizy ekonomicznej ocenianej technologii medycznej (rytuksymab w leczeniu podtrzymującym pacjentów z niezaiarcnym chłoniakiem grudkowym, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii) polegało na przystosowaniu istniejącego modelu ekonomicznego (zachowując oryginalną strukturę oraz część założeń i wartości parametrów modelu centralnego) do polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Uwzględniono polskie dane dotyczące: zużycia zasobów opieki zdrowotnej przypadających na przeciętnego pacjenta w skali roku, wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej (kalkulacji kosztów jednostkowych) oraz polskie dane epidemiologiczne.

Model ten został wykorzystany w raporcie HTA dla rytuksymabu stosowanego w pierwszej linii terapii podtrzymującej (NICE STA Rytuksymab 2010 [41]), na podstawie którego NICE wydała pozytywną rekomendację odnośnie zasadności finansowania rytuksymabu w tym wskazaniu (rekomendacje NICE - TA226 2010).

Szczegółowy opis modelu wraz z prawdopodobieństwami przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami przedstawiono w rozdziale 3.

Analiza ekonomiczna poprzedzona została przeglądem systematycznym, w którym oceniono skuteczność oraz profil bezpieczeństwa rytuksymabu w porównaniu do obserwacji klinicznej [7]. Parametry kliniczne przyjęte w modelu oceniono pod kątem zgodności z przeprowadzoną analizą kliniczną oraz przeglądem systematycznym badań użyteczności stanów zdrowia (rozdział 5.4). W analizie uwzględniono również założenia programu lekowego dla rytuksymabu („Leczenie chłoniaków złośliwych”) w leczeniu pacjentów z niezaiarcnym chłoniakiem grudkowym.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna jest zgodna z Wytycznymi AOTM [1] oraz spełnia minimalne wymagania określone dla analiz ekonomicznych zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3].

## 2.2. Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi AOTM odnośnie do przeprowadzania oceny technologii medycznych analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez świadczeniobiorcę (dopłata do leków stosowanych w trakcie leczenia działań niepożądanych) oraz płatnika publicznego (chemioterapia i immunoterapia oraz diagnostyka i monitorowanie leczenia pacjentów z FL, a także leczenie działań niepożądanych).

Leczenie chłoniaków złośliwych w Polsce finansowane jest ze środków publicznych przez płatnika publicznego (NFZ). [REDACTED]

[REDACTED]

## 2.3. Horyzont czasowy

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

Mając powyższe na uwadze, horyzont czasowy analizy ekonomicznej dla rytuksymabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii został ustalony do zgonu pacjentów (dożywotni horyzont czasowy). W modelu przyjęto horyzont [REDACTED] odpowiadający horyzontowi dożywotniemu. Okres ten był wystarczający, by skumulowany współczynnik zgonów osiągnął wartość 1 (cała kohorta poddana modelowaniu zmarła).

## 2.4. Technika analityczna

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy Klinicznej wykazano, że u pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym terapia podtrzymująca rytuksymabem

stosowana po 1 linii leczenia indukcyjnego pozwala na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jak również czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (progresji choroby, nawrotu choroby, zgonu niezależnie od przyczyny lub potrzeby kolejnej terapii niezależnie od powodów). Zastosowanie terapii rytuksymabem zmniejsza także zapotrzebowanie na kolejne terapie. Dodatkowo istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo całkowitej odpowiedzi na leczenie w 2-letnim horyzoncie czasowym, jak również zmniejsza ryzyko utraty pacjenta z badania z powodu braku skuteczności leczenia. [7]

W badaniu PRIMA nie wykazano istotnego statystycznie wpływu terapii rytuksymabem na przeżycie całkowite, aczkolwiek nie było to celem odnalezionego badania klinicznego. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 36 miesięcy, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup (zmarło ogółem 5,1% pacjentów w grupie rytuksymabu oraz 5,8% pacjentów w grupie kontrolnej).

. Wszystkie z tych przesłanek mają zastosowanie w analizowanym w niniejszej pracy problemie zdrowotnym. [7]

W pracy PRIMA nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do jakości życia związanej ze zdrowiem podczas i po zakończeniu terapii podtrzymującej. Autorzy badania interpretują te wyniki jako brak pogorszenia jakości życia w związku z obciążeniem, jakim jest konieczność przyjmowania regularnych infuzji leczenia podtrzymującego rytuksymabem czy też nie pogorszenie się jakości życia pacjentów leczonych rytuksymabem mimo występujących częściej w tej grupie działań niepożądanych.

Profil bezpieczeństwa rytuksymabu należy uznać za akceptowalny. W porównaniu do obserwacji w grupie leczonych rytuksymabem wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka utraty pacjenta z badania z powodu toksyczności i przerwania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem. Zastosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem zwiększa także ryzyko wystąpienia neutropenii oraz infekcji w 3 lub 4 stopniu nasilenia objawów, w tym infekcji górnych dróg oddechowych, zatok oraz oskrzeli. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu takich jak nowotwory, gorączka neutropeniczna, zaburzenia OUN i zaburzenia pracy serca. [7]

Ze względu na to, iż wykazano istotne statystycznie różnice w efektywności klinicznej porównywanych technologii medycznych, analiza ekonomiczna składa się z:

- zestawienia kosztów i konsekwencji,
- analizy kosztów-użyteczności.

Ponieważ zależna od zdrowia jakość życia jest jednym z istotnych wyników analizowanych technologii medycznych, w ramach analizy, zgodnie z wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu MZ [3], przeprowadzono analizę techniką kosztów-użyteczności (CUA) i oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej (obserwacja kliniczna) wnioskowaną technologią (rytuksymab). W ramach tej analizy efekty zdrowotne mierzone są za pomocą parametru QALY wyrażającego lata życia skrygowane o jakość zyskane w wyniku zastosowania danej technologii medycznej zamiast technologii opcjonalnej. W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę kosztów-użyteczności dla analizowanego porównania (rytuksymab vs obserwacja kliniczna). Dodatkową miarą efektu zdrowotnego były zyskane lata życia (LY, *life-years*).

Wyniki analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR (koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem). Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] w analizie zestawiono również koszty i konsekwencje analizowanych technologii medycznych - analiza kosztów-konsekwencji (CCA).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] oszacowano cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią jest równy

trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca (rozdział 2.7), który w chwili obecnej wynosi 105 801 zł.

## 2.5. Dyskontowanie

Zgodnie z wymogami Wytycznych AOTM [1] w analizie podstawowej przyjęto wysokość stopy dyskontowej na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, natomiast w analizie wrażliwości:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Koszty i konsekwencje zdrowotne dyskontowano po każdym cyklu (długość jednego cyklu w modelu ekonomicznym wynosiła 1 miesiąc).

## 2.6. Analiza wrażliwości

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

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością oszacowania i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która oceniła wpływ przyjęcia przez parametry wartości ekstremalnych, a więc maksymalne oraz minimalne scenariusze.

Do określenia zakresu zmienności wartości parametrów przedstawionych w analizie wrażliwości wyznaczono 95% przedziały ufności tych parametrów (w przypadku wartości użyteczności stanów zdrowia) lub też wartości skrajne - minimalne i maksymalne (w przypadku pozostałych parametrów). W odniesieniu do zakresu zmienności wartości użyteczności stanów zdrowia, przyjęto taki jego poziom, opierając się na wynikach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego doniesień naukowych dotyczących oceny wartości użyteczności analizowanych w niniejszej pracy stanów zdrowia (rozdział 5.4). W odniesieniu natomiast do większości pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, przyjęto najszerszy poziom ich zmienności zgodnie z wynikami przeprowadzonego badania ankietowego, uwzględniając wartość minimalną oraz maksymalną oszacowania parametru (przyjęto tak szerokie zakresy zmienności ocenianych



parametrów, by móc ocenić potencjalny wpływ niepewności ich oszacowania na uzyskiwane w analizie wyniki).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- wartość użyteczności stanów zdrowia PFS1, PFS2 oraz PD (dolna i górna granica 95% przedziału ufności) (rozdział 5.4),
- wielkość powierzchni ciała pacjentów (wartość minimalna i maksymalna na podstawie wyników badania ankietowego) (rozdział 5.1),
- miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan bez progresji choroby (I linia - obserwacja) (wartość minimalna i maksymalna na podstawie wyników badania ankietowego w zależności od liczby wizyt kontrolnych) (rozdział 6.4),
- koszt podania leku w fazie podtrzymania (wartość minimalna i maksymalna na podstawie wyników badania ankietowego w zależności od średniej liczby dni hospitalizacji związanej z podaniem leku) (rozdział 6.2),
- koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej (wartość minimalna i maksymalna na podstawie wyników badania ankietowego) (rozdział 6.5),
- liczba cykli dla terapii indukcyjnej (wartość minimalna i maksymalna na podstawie wskazań do stosowania) (rozdział 6.1),
- koszt leczenia nawrotów choroby (wartość minimalna i maksymalna na podstawie wyników badania ankietowego w zależności od schematów leczenia stosowanych po niepowodzeniu II linii leczenia) (rozdział 6.3),
- rodzaj rozkładu dla oceny skuteczności terapii dopasowanego do danych empirycznych dotyczących prawdopodobieństw wystąpienia stanu PFS1 (rozkłady: eksponencjalny, gamma, logarytmiczno-logistyczny, logarytmiczno-normalny, Weibulla) (rozdział 5.2)
- horyzont czasowy analizy (██████████) (założenie analizy),
- koszt substancji czynnych stosowanych w ramach terapii (liczony według zużycia opakowań) (rozdział 6.1.4),
- wysokość marży hurtowej: 5% (rozdział 5.5),
- roczna stopa dyskontowa równa:
  - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
  - 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
  - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (Wytyczne AOTM oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia [1, 3]).

Tabela 4. Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Parametr	Zmienność parametru	Scenariusz	Źródło
Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS1	MIN	Scenariusz 1	rozdział 5.4
	MAX	Scenariusz 2	
Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS2	MIN	Scenariusz 3	rozdział 5.4
	MAX	Scenariusz 4	
Wartość użyteczności stanu zdrowia PD	MIN	Scenariusz 5	rozdział 5.4
	MAX	Scenariusz 6	
BSA	MIN	Scenariusz 7	rozdział 5.1
	MAX	Scenariusz 8	
Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (I linia - obserwacja)	MIN	Scenariusz 9	rozdział 6.4
	MAX	Scenariusz 10	
Koszt podania leku w I linii terapii podtrzymującej	MIN	Scenariusz 11	rozdział 6.2
	MAX	Scenariusz 12	
Koszt podania leku w II linii terapii podtrzymującej	MIN	Scenariusz 13	rozdział 6.2
	MAX	Scenariusz 14	
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytuksymab	MIN	Scenariusz 15	rozdział 6.5
	MAX	Scenariusz 16	
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja	MIN	Scenariusz 17	rozdział 6.5
	MAX	Scenariusz 18	
Liczba cykli dla terapii indukcyjnej	MIN	Scenariusz 19	rozdział 6.1
	MAX	Scenariusz 20	
Koszt leczenia nawrotów choroby	MIN	Scenariusz 21	rozdział 6.3
	MAX	Scenariusz 22	
Roczna stopa dyskontowa	5% dla kosztów oraz wyników zdrowotnych	Scenariusz 23	Wytyczne AOTM oraz Rozp. MZ [1, 3]
	0% dla kosztów oraz wyników zdrowotnych	Scenariusz 24	
	5% dla kosztów 0% dla wyników zdrowot.	Scenariusz 25	
Rodzaj dopasowanego rozkładu	Rozkład eksponencjalny	Scenariusz 26	rozdział 5.2
	Rozkład gamma	Scenariusz 27	

Parametr	Zmienność parametru	Scenariusz	Źródło
	Rozkład logarytmiczno-logistyczny	Scenariusz 28	
	Rozkład logarytmiczno-normalny	Scenariusz 29	
	Rozkład Weibulla	Scenariusz 30	
Horyzont czasowy	■	Scenariusz 31	Założenie analizy
	■	Scenariusz 32	
	■	Scenariusz 33	
Zużycie leków	po opakowaniach	Scenariusz 34	rozdział 6.1.4
Wysokość marży hurtowej	5%	Scenariusz 35	rozdział 5.5

Niezależnie od jednokierunkowej analizy wrażliwości w analizie przedstawiono wyniki modelu w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza ta polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich dla nich rozkładów, a następnie wielokrotne powtarzanie symulacji dla zestawów parametrów zgodnie z nimi wylosowanych. W probabilistycznej analizie wrażliwości wykorzystano program Excel 2003 z wykorzystaniem makr w celu przetestowania niepewności wyników w modelu ekonomicznym.

W PSA uwzględniono wpływ zmiany wartości następujących parametrów na wartość ICUR:

- koszt podania leku,
- koszt monitorowania stanu zdrowia chorego,
- koszt leczenia działań niepożądanych,
- koszt leczenia w stanie progresji choroby,
- wartość użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia.

Wymienione zmienne modelowano przy użyciu następujących rozkładów:

- normalnego,
- beta,
- trójkątnego,
- gamma.

Rozkład beta zastosowano do modelowania odsetków, zaś do modelowania kosztów posłużono się rozkładem trójkątnym lub gamma.

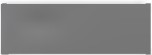
Rozkłady, za pomocą których modelowano poszczególne zmienne wykorzystane w wielokierunkowej analizie wrażliwości oraz parametry tych rozkładów, przedstawiono w tabeli poniżej. Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo.

Tabela 5. Parametry rozkładów dla zmiennych użytych w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Rozkład	Parametry rozkładu
Użyteczność w stanie PFS1	Beta	[REDACTED]
Użyteczność w stanie PFS2	Beta	[REDACTED]
Użyteczność w stanie PD	Beta	[REDACTED]
Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego/ Stan bez progresji choroby (I linia - obserwacja)	Gamma	[REDACTED]
Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego/ Stan bez progresji choroby (II linia)	Gamma	[REDACTED]
Koszt leczenia w stanie progresji choroby (Rytuksymab)	Gamma	[REDACTED]
Koszt leczenia w stanie progresji choroby (Obserwacja)	Gamma	[REDACTED]
Koszt podania leku w I linii terapii podtrzymującej	Gamma	[REDACTED]
Koszt podania leku w II linii terapii podtrzymującej	Gamma	[REDACTED]
Koszt jednostkowy leczenia AE - rytuksymab w I linii leczenia podtrzymującego (perspektywa płatnika publicznego)	Trójkątny	[REDACTED]
Koszt jednostkowy leczenia AE - obserwacja w I linii leczenia podtrzymującego (perspektywa płatnika publicznego)	Trójkątny	[REDACTED]
Koszt jednostkowy leczenia AE - rytuksymab w terapii podtrzymującej II linii leczenia (perspektywa płatnika publicznego)	Trójkątny	[REDACTED]
Koszt jednostkowy leczenia AE - obserwacja w terapii podtrzymującej II linii leczenia (perspektywa płatnika publicznego)	Trójkątny	[REDACTED]

## 2.7. Próg opłacalności

Zgodnie z informacją Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 105 801 zł (komunikat został wydany zgodnie z art.12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), gdzie wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalono w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca).



Tym samym kwota 105 801 zł jest stosowana w niniejszej analizie ekonomicznej jako punkt odniesienia dla oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej wnioskowaną technologią. [2]

## 3. Model ekonomiczny

### 3.1. Struktura modelu

W analizie wykorzystano [REDAKTOWANE] kohortowy model Markova. Model został przygotowany w programie MS Excel 2003 w celu odzwierciedlenia przejść pomiędzy wzajemnie wykluczającymi się stanami. Wytyczne AOTM wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (dla których możliwe jest wykonanie porównania). Wskazany model spełnia powyżej wskazane warunki.

Stanem wyjściowym w modelu, w którym początkowo znajdują się wszyscy chorzy na niezłaznicze chłoniaki grudkowe rozpoczynający leczenie podtrzymujące po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii, jest okres wolny od progresji choroby (PFS1).

W modelu uwzględniono 4 stany zdrowia:

- **PFS1** (stan bez progresji choroby – 1 linia leczenia) – w tym stanie znajdują się chorzy, którzy uzyskali odpowiedź (całkowitą lub częściową) na I linię terapii indukcyjnej. Chorzy pozostają w tym stanie do momentu wystąpienia progresji choroby, przechodzą wówczas do stanu PFS2 lub stanu Zgon. Prawdopodobieństwa przejścia chorych ze stanu PFS1 do stanu PFS2 lub stanu Zgon określono na podstawie wyników badania PRIMA (czas przeżycia bez progresji choroby - PFS),
- **PFS2** (stan bez progresji choroby – 2 linia leczenia) – do stanu tego mogą przechodzić pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby po zakończeniu leczenia w I linii i uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne II linii. Chorzy pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia progresji choroby (PD) lub zgonu. Prawdopodobieństwa przejścia chorych ze stanu PFS2 do stanu PD lub stanu Zgon określono na podstawie wyników badania EORTC 20981 (czas przeżycia bez progresji choroby - PFS oraz czas przeżycia całkowitego - OS),
- **PD** (stan progresji choroby) – do tego stanu przechodzą pacjenci, u których doszło do progresji choroby po II linii leczenia. Chorzy pozostają w tym stanie do zgonu. Prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie wyników badania EORTC 20981,

- **Zgon** – jest to tzw. stan pochłaniający. Do tego stanu chory może przejść z każdego innego stanu, ale nie można z niego wyjść (pacjenci pozostają w tym stanie do końca okresu modelowania). W analizie przyjęto założenie, że stan ten nie generuje żadnych kosztów.

Model odzwierciedla [REDAKTOWANE] horyzont czasowy w celu uchwycenia występujących w tym czasie odpowiednich kosztów oraz uzyskiwanych stanów zdrowia związanych z leczeniem nleziarniczych chłoniaków grudkowych. Okres ten odpowiada dożytniemu horyzontowi czasowemu (średni wiek rozpoznania choroby i rozpoczęcia leczenia [REDAKTOWANE]).

W modelu przyjęto 1-miesięczną długość poszczególnych cykli. Miesięczne prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami determinują ruch pomiędzy poszczególnymi stanami w każdym kolejnym cyklu. W fazie leczenia podtrzymującego chorzy mogą pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej. Dodatkowo, chorzy mogą pozostawać w danym stanie.

Każdemu stanowi przypisany jest odpowiedni koszt oraz wartość użyteczności (w zakresie od 0 do 1). Zarówno koszty, jak również użyteczności stanów zdrowia są połączone z czasem przebywania w danym stanie. Na końcu modelu sumowane są koszty i użyteczności w celu oszacowania wyników w okresie do zgonu (QALY, lata życia, odsetek pacjentów z progresją choroby) dla całej kohorty. (Rysunek 1)

Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego



Model został zaadoptowany do warunków polskich poprzez:

- wprowadzenie polskich danych dotyczących śmiertelności (zgonów) ogółem,
- określenie średniej powierzchni ciała pacjentów z chłoniakiem grudkowym w Polsce,
- uwzględnienie polskiej praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia,
- uwzględnienia polskich danych kosztowych, w tym danych o:
  - kosztach schematów chemioterapeutycznych stosowanych w terapii indukcyjnej I linii i II linii oraz kosztach leczenia nawrotów choroby,
  - kosztach terapii podtrzymującej,
  - kosztach monitorowania stanu zdrowia pacjenta,
  - kosztach działań niepożądanych,
- uwzględnienie dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych zgodnie z Wytycznymi AOTM.



Model pozwala oszacować liczbę uzyskanych QALY oraz liczbę lat życia w horyzoncie życia badanej kohorty. Umożliwia również oszacowanie inkrementalnych kosztów i efektów zdrowotnych oraz współczynnika ICUR dla porównania ocenianych interwencji.

### 3.2. Założenia modelu i dane wejściowe

W analizie ekonomicznej zaktualizowano i zaadaptowano do warunków polskich model [REDACTED]. Do modelowania danych posłużono się ogólnie akceptowalnymi metodami biostatystycznymi i epidemiologicznymi. Dla kluczowych oraz charakteryzujących się niepewnością oszacowania danych przeprowadzono analizę wrażliwości (rozdział 2.6).

Przyjęte w analizie założenia modelu ekonomicznego oraz dane wejściowe dla wariantu podstawowego (bazowego) zestawiono poniżej. (Tabela 6)

Tabela 6. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w wariantcie podstawowym analizy (wariantcie najbardziej prawdopodobnym)

Parametr		Wartość	Źródło
Horyzont czasowy		Dożywni	Założenie modelu
Oszacowania parametrów funkcji przeżycia chorych otrzymujących rytuksymab w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego, modelowanej rozkładem Gompertza dla punktu końcowego PFS	Lambda	[REDACTED]	Obliczenia na podstawie badania PRIMA 2010
	Gamma	[REDACTED]	Obliczenia na podstawie badania PRIMA 2010
Oszacowania parametrów funkcji przeżycia chorych poddanych obserwacji w po I linii terapii indukcyjnej, modelowanej rozkładem Gompertza dla punktu końcowego PFS	Lambda	[REDACTED]	Obliczenia na podstawie badania PRIMA 2010
	Gamma	[REDACTED]	Obliczenia na podstawie badania PRIMA 2010
Użyteczność chorych w poszczególnych stanach zdrowotnych	PFS1	[REDACTED]	Rozdział 5.4
	PFS2	[REDACTED]	
	PD	[REDACTED]	
	Zgon	[REDACTED]	Założenie analizy
Miesięczny koszt monitorowania leczenia w PL (chorzy otrzymujący rytuksymab w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego, w stanie bez progresji choroby)		[REDACTED]	Obliczenia (rozdział 6.4.1)
Miesięczny koszt diagnostyki poza PL (chorzy poddani obserwacji w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego, w stanie bez progresji choroby)		[REDACTED]	Obliczenia (rozdział 6.4.2)
Stopa dyskontowa dla kosztów		5%	Wytyczne AOTM [1];

Parametr	Wartość	Źródło
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	3,5%	Rozporządzenie MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. [3]
Średnia powierzchnia ciała chorego	██████	Opinia ekspertów (rozdział 15.7.2) pytanie 12 ankiety
Koszt związany z podaniem rytuksymabu w ramach PL (jedno podanie)	██████	Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 42/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 9 sierpnia 2013, opinia ekspertów
Częstość występowania poważnego zapalenia oskrzeli w grupie chorych leczonych za pomocą rytuksymabu w ramach I linii terapii podtrzymującej	██████	Badanie <i>PRIMA 2010</i> (publikacja <i>Salfes 2010</i> )
Częstość występowania poważnego zapalenia oskrzeli w grupie chorych poddanych obserwacji w ramach I linii terapii podtrzymującej	██████	Badanie <i>PRIMA 2010</i> (publikacja <i>Salfes 2010</i> )
Częstość występowania poważnych infekcji górnych dróg oddechowych w grupie chorych leczonych za pomocą rytuksymabu w ramach I linii terapii podtrzymującej	██████	Badanie <i>PRIMA 2010</i> (publikacja <i>Salfes 2010</i> )
Częstość występowania poważnych infekcji górnych dróg oddechowych w grupie chorych poddanych obserwacji w ramach I linii terapii podtrzymującej	██████	Badanie <i>PRIMA 2010</i> (publikacja <i>Salfes 2010</i> )
Częstość występowania poważnego zapalenia zatok w grupie chorych leczonych za pomocą rytuksymabu w ramach I linii terapii podtrzymującej	██████	Badanie <i>PRIMA 2010</i> (publikacja <i>Salfes 2010</i> )
Częstość występowania poważnego zapalenia zatok w grupie chorych poddanych obserwacji w ramach I linii terapii podtrzymującej	██████	Badanie <i>PRIMA 2010</i> (publikacja <i>Salfes 2010</i> )
Częstość występowania poważnej neutropenii w grupie chorych leczonych za pomocą rytuksymabu w ramach I linii terapii podtrzymującej	██████	Badanie <i>PRIMA 2010</i> (publikacja <i>Salfes 2010</i> )
Częstość występowania poważnej neutropenii w grupie chorych poddanych obserwacji w ramach I linii terapii podtrzymującej	██████	Badanie <i>PRIMA 2010</i> (publikacja <i>Salfes 2010</i> )
Częstość występowania poważnych infekcji w grupie chorych leczonych za pomocą rytuksymabu w ramach I linii terapii podtrzymującej	██████	Badanie <i>PRIMA 2010</i> (publikacja <i>Salfes 2010</i> )
Częstość występowania poważnych infekcji w grupie chorych poddanych obserwacji w ramach I linii terapii podtrzymującej	██████	Badanie <i>PRIMA 2010</i> (publikacja <i>Salfes 2010</i> )
Częstość występowania ciężkich infekcji w grupie chorych leczonych za pomocą rytuksymabu w ramach terapii podtrzymującej	██████	badanie <i>EORTC 20981</i> (publikacja <i>van Oers 2010</i> )
Częstość występowania ciężkich infekcji w grupie chorych poddanych obserwacji w ramach terapii podtrzymującej	██████	badanie <i>EORTC 20981</i> (publikacja <i>van Oers 2010</i> )
Średni koszt jednostkowy leczenia poważnych infekcji związanych z niezłazniczym chłoniakiem grudkowym	██████	Opinia ekspertów (rozdział 6.5)
Średni koszt jednostkowy leczenia poważnej neutropenii związanej z niezłazniczym chłoniakiem grudkowym	██████	Opinia ekspertów (rozdział 6.5)
Średni koszt leczenia indukcyjnego I linii	██████	Opinia ekspertów (rozdział 6.1.5)
Średni koszt leczenia indukcyjnego II linii	██████	Opinia ekspertów (rozdział 6.1.5)
Średni koszt leczenia nawrotów choroby	██████	Opinia ekspertów (rozdział 6.3)

### 3.3. Porównywane strategie terapeutyczne

Czynnikami różnicującymi analizowane scenariusze jest podanie terapii podtrzymującej z zastosowaniem rytuksymabu albo brak terapii podtrzymującej (obserwacja kliniczna) u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii. W ramach analizy porównano dwie strategie terapeutyczne:

- strategia Rytuksymab – pacjenci ██████████ rozpoczynają leczenie Indukcyjne I linii, a następnie 2-letnią terapię podtrzymującą z zastosowaniem rytuksymabu,
- strategia Obserwacja kliniczna – pacjenci ██████████ rozpoczynają leczenie indukcyjne I linii, a następnie są wyłącznie obserwowani do czasu wystąpienia nawrotu lub progresji choroby.

## 4. Walidacja

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

W ramach analizy przeprowadzono również walidację konwergencji i oceniono zgodność uzyskanych wyników z wynikami innych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego. Przeprowadzono przegląd systematyczny wybranych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library oraz CRD), odnajdując 2 pierwotne analizy ekonomiczne dotyczące oceny efektywności kosztowej rytuksymabu w terapii podtrzymującej względem obserwacji u pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii (rozdział 15.2). We wszystkich analizach uzyskano wyniki wskazujące na wzrost liczby uzyskanych QALY w grupie pacjentów, którzy otrzymali terapię podtrzymującą z zastosowaniem rytuksymabu względem grupy pacjentów poddanych wyłącznie obserwacji klinicznej. W odnalezionych pracach, tak jak w niniejszej analizie, wykazano, iż terapia podtrzymująca rytuksymabem w porównaniu do obserwacji jest kosztowo efektywna. Poziom efektywności kosztowej terapii podtrzymującej zależy między innymi od założonej w modelach ekonomicznych ceny rytuksymabu. W niniejszej analizie koszty produktu MabThera® przyjęto na poziomie obecnie obowiązującej ceny leku zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [REDACTED]

[REDACTED] Strategia terapii podtrzymującej rytuksymabem ze względu na swój charakter (interwencja stosowana u pacjentów z odpowiedzią na leczenie indukcyjne I linii, w przypadku której [REDACTED]

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

## 5. Dane uwzględnione w analizie

### 5.1. Dane dotyczące populacji

W analizie ekonomicznej początkowy wiek hipotetycznej kohorty pacjentów ustalono na [REDACTED] (rozpoczęcie modelowania). Jest to średni wiek chorych włączonych do badania PRIMA.

W analizie uwzględniono również średnią powierzchnię ciała chorych na chłoniaka grudkowego. Wartość ta została ustalona na podstawie wyników badania ankietowego i wynosi średnio [REDACTED] (wartość minimalna – [REDACTED] oraz wartość maksymalna – [REDACTED]).

### 5.2. Dane dotyczące wyników zdrowotnych

W Analizie problemu decyzyjnego określono, że w polskiej praktyce klinicznej chorych na chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na I linię leczenia indukcyjnego można poddać obserwacji zamiast leczenia podtrzymującego. Oznacza to, że komparatorem dla rozpatrywanej interwencji w analizowanym wskazaniu jest obserwacja [6].

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy – badanie PRIMA. [7] Dane dotyczące efektywności klinicznej terapii podtrzymującej z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera® stosowanej u pacjentów z FL po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii uwzględnione w modelu ekonomicznym pochodziły również tylko z badania PRIMA. W analizie ekonomicznej, do oceny skuteczności ocenianych technologii medycznych (rytuksymabu oraz obserwacji), stosowanych w leczeniu podtrzymującym po I linii terapii indukcyjnej u chorych na chłoniaki grudkowe, posłużono się szczegółowymi wynikami badania PRIMA 2010 – dane surowe (aktualne wyniki badania na czerwiec 2010 roku), natomiast do oceny bezpieczeństwa wymienionych technologii medycznych wykorzystano opublikowane wyniki badania PRIMA 2010 [12].

W analizie wykorzystano również dane dotyczące wyników zdrowotnych osiąganych po II linii leczenia indukcyjnego chłoniaków grudkowych. Dane te pochodzą z badania EORTC 20981 [13, 14].

W modelu wykorzystano dane surowe tej pracy.

Wykorzystanie danych surowych obu prac pozwoliło najpełniej odzwierciedlić analizowaną sytuację kliniczną oraz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia.

### 5.2.1. Skuteczność kliniczna

W niniejszej analizie wykorzystano dane dotyczące skuteczności rytuksymabu oraz obserwacji stosowanych zarówno w I, jak i w II linii leczenia. Skuteczność terapii I linii określono na podstawie badania PRIMA 2010 (wyniki z czerwca 2010 roku). W badaniu tym brano pod uwagę dwie fazy leczenia chorych na chłoniaki grudkowe: fazę indukcji oraz fazę leczenia podtrzymującego. Skuteczność wymienionych terapii w leczeniu II linii wyznaczono natomiast w oparciu o wyniki badania EORTC 20981.

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej dla poszczególnych faz leczenia.

#### **I linia terapii indukcyjnej**

Do fazy leczenia podtrzymującego kwalifikują się chorzy, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii. W badaniu PRIMA w I linii leczenia indukcyjnego zastosowano następujące schematy: R-CHOP, R-CVP oraz R-FCM.

W fazie indukcji uczestniczyło 1 193 chorych. Do schematu R-CHOP zakwalifikowano 885 chorych (74%), natomiast do schematu R-CVP i R-FCM odpowiednio 272 i 45 (23% i 4%) chorych.

#### **Leczenie podtrzymujące po I linii leczenia indukcyjnego**

W badaniu PRIMA terapii rytuksymabem poddano 505 chorych, natomiast obserwacji 513 chorych.

W oparciu o wyniki badania PRIMA dla poszczególnych chorych biorących udział w badaniu określono następujące efekty zdrowotne:

- czas przeżycia całkowitego (OS);
- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).

W badaniu PRIMA nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem długości czasu przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy rytuksymabem a obserwacją chorych. W okresie 38 miesięcy zaobserwowano jedynie 27 zgonów w grupie chorych leczonych rytuksymabem oraz 30 zgonów w grupie chorych poddanych obserwacji. Różnica ta nie była istotna statystycznie (dane surowe badania PRIMA spójne z wynikami analizy klinicznej).

W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby nie osiągnięto mediany w grupie leczonej rytuksymabem (w grupie obserwacji mediana czasu do progresji choroby wyniosła 48,36 miesiąca). Dodatkowo, odsetek pacjentów, u których nie obserwowano progresji choroby po 3 latach wyniósł w grupie otrzymujących leczenie podtrzymujące rytuksymabem [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] dla grupy chorych poddanych obserwacji (różnica istotna statystycznie). Oceniono, że zastosowanie rytuksymabu w analizowanej grupie chorych w sposób istotny statystycznie redukuje ryzyko progresji choroby (dane surowe spójne z wynikami analizy klinicznej).

Wyniki dla wymienionych parametrów z badania PRIMA dla podtrzymującej fazy leczenia chorych na chłoniaki grudkowe w 38-miesięcznym okresie obserwacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki skuteczności ocenianych technologii medycznych w podtrzymującej fazie leczenia

Parametr	Rytuksymab N=505	Obserwacja N=513	Istotność statystyczna
Mediana przeżycia całkowitego (OS)	Nie osiągnięto	Nie osiągnięto	Nie dotyczy
Ryzyko wystąpienia zgonu	HR [95% CI] = 0,87 [0,51; 1,47]		NIE
Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	Nie osiągnięto	48,36 mies.	Nie dotyczy
Ryzyko wystąpienia progresji choroby	HR [95% CI] = 0,55 [0,44; 0,68]		TAK

### Ekstrapolacja danych dotyczących PFS poza horyzont czasowy

Dane z badania PRIMA wykorzystane w niniejszej analizie dotyczyły 38-miesięcznego okresu obserwacji (dane surowe). Konieczna była zatem ekstrapolacja tych danych poza horyzont czasowy badania. Do danych empirycznych dobrano rozkład teoretyczny, charakteryzujący się możliwie największym dopasowaniem. Do modelowania funkcji przeżycia najczęściej stosowane są następujące rozkłady: log-logistyczny, log-normalny, wykładniczy, Weibulla oraz Gompertza [49]. Na podstawie statystyk dopasowania (stopień dopasowania poszczególnych rozkładów do danych empirycznych oceniano na podstawie kryteriów informacyjnych *Akaike Information Criterion* oraz (*Schwarz's*) *Bayesian Information Criterion*) poszczególnych rozkładów do danych empirycznych oceniono, że rozkład Gompertza jest najlepiej dopasowany do wyników przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe.

Funkcja przeżycia wolnego od progresji choroby chorych na chłoniaki grudkowe, określona na podstawie wyników badania PRIMA, wyraża się następującym wzorem:

$$P(t) = \frac{\lambda e^{-\lambda t}}{\lambda + \gamma (1 - e^{-\lambda t})}$$

gdzie  $\lambda$  i  $\gamma$  są parametrami rozkładu Gompertza, których wartości przedstawiono w poniższej tabeli. Natomiast  $t$  jest czasem wyrażonym w miesiącach.

Tabela 8. Wartości parametrów funkcji Gompertza dla punktu końcowego PFS

Parametr	Rytuksymab	Obserwacja
Lambda ( $\lambda$ )	██████	██████
Gamma ( $\gamma$ )	██████	██████

## II linia leczenia indukcyjnego

Skuteczność II linii terapii indukcyjnej określono na podstawie badania EORTC 20981. W badaniu tym brało udział 465 chorych, z czego w II linii terapii indukcyjnej chemioterapię bez rytuksymabu (schemat CHOP) oraz z rytuksymabem (schemat R-CHOP) otrzymało odpowiednio 231 oraz 234 chorych. Spośród wszystkich chorych biorących udział w badaniu, 334 pacjentów zostało zakwalifikowanych do fazy leczenia podtrzymującego i przydzielonych odpowiednio do grupy leczonej rytuksymabem (167 chorych) oraz grupy poddanej obserwacji (167 chorych).

Na podstawie wyników badania EORTC 20981 dla 3-letniego okresu obserwacji stwierdzono, że rytuksymab stosowany w leczeniu podtrzymującym po II linii terapii indukcyjnej w sposób istotny statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu (HR=0,52; p=0,011) oraz progresji choroby (HR=0,40; p<0,001) względem obserwacji. Po upływie 6 lat od rozpoczęcia II linii terapii podtrzymującej w ramach badania EORTC 20981 częstość występowania zgonów w obydwu grupach była porównywalna, natomiast ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie chorych leczonych rytuksymabem było znamienne statystycznie niższe niż w grupie chorych poddanych obserwacji (HR=0,55, p<0,0001).

### 5.2.2. Profil bezpieczeństwa

W niniejszej analizie uwzględniono częstości występowania działań niepożądanych zarówno w I, jak i w II linii leczenia terapii podtrzymującej. Profil bezpieczeństwa rytuksymabu i obserwacji stosowanych w terapii I linii określono na podstawie badania PRIMA [12], natomiast profil bezpieczeństwa w przypadku stosowania wymienionych terapii w leczeniu II linii wyznaczono w oparciu o wyniki badania EORTC 20981 [14].

#### I linia leczenia

Ocena profili bezpieczeństwa ocenianych technologii medycznych stosowanych w I linii terapii podtrzymującej została przeprowadzona na podstawie wyników badania PRIMA [12] przedstawionych w Analizie klinicznej [7]. W analizie ekonomicznej uwzględniono wyłącznie działania niepożądane, w przypadku których w badaniu PRIMA obserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą chorych otrzymujących rytuksymab w ramach leczenia podtrzymującego a grupą chorych poddanych obserwacji klinicznej (uwzględniono działania niepożądane o 2-4 stopniu / 3-4 stopniu nasilenia objawów odpowiednio, które najczęściej wymagają leczenia).

Istotne statystycznie różnice w profilach bezpieczeństwa rytuksymabu i obserwacji stosowanych w I linii terapii podtrzymującej u chorych na chłoniaki grudek obserwowano pod względem częstości występowania:



- zapalenia oskrzeli (2.-4. stopnia nasilenia);
- infekcji górnych dróg oddechowych (2.-4. stopnia nasilenia);
- zapalenia zatok (2.-4. stopnia nasilenia);
- neutropenię (3.-4. stopnia nasilenia);
- infekcje (3.-4. stopnia nasilenia).

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do tych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Częstość występowania działań niepożądanych w I linii terapii podtrzymującej na podstawie badania PRIMA

Działanie niepożądane	Częstość występowania AE - n (%)		RR [95% CI]	Istotność statystyczna
	Rytuksymab N=501	Obserwacja N=508		
Zapalenie oskrzeli 2-4 stopnia nasilenia	54 (10,8)	28 (5,5)	██████████	TAK
Infekcje górnych dróg oddechowych 2-4 st. nasilenia	28 (5,6)	11 (2,2)	██████████	TAK
Zapalenie zatok 2-4 st. nasilenia	21 (4,2)	8 (1,6)	██████████	TAK
Neutropenia 3-4 st. nasilenia	18 (3,6)	5 (1,0)	██████████	TAK
Infekcje 3-4 st. nasilenia	22 (4,4)	5 (1,0)	██████████	TAK

## II linia leczenia

Ocena profili bezpieczeństwa ocenianych technologii medycznych, stosowanych w II linii terapii podtrzymującej została przeprowadzona na podstawie badania EORTC 20981 [14]. W analizie ekonomicznej uwzględniono wyłącznie poważne działania niepożądane, w przypadku których w badaniu EORTC 20981 obserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą chorych otrzymujących rytuksymab w ramach leczenia podtrzymującego a grupą chorych poddanych obserwacji.

Jedyną istotną statystycznie różnicą w profilach bezpieczeństwa rytuksymabu i obserwacji stosowanych w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki grudekowe obserwowano pod względem występowania poważnych infekcji (Tabela 10).

Tabela 10. Częstość występowania działań niepożądanych w II linii terapii podtrzymującej (badanie EORTC 20981)

Działanie niepożądane	Częstość występowania AE - n (%)		RR [95% CI]	Istotność statystyczna
	Rytuksymab N=167	Obserwacja N=167		
Infekcje 3-4 st.	16 (9,6)	4 (2,4)	██████████	TAK

### 5.3. Umieralność ogólna (zgony)

W analizie uwzględniono poziom umieralności ogólnej zależny od wieku na podstawie tablic trwania życia opublikowanych na stronach GUS za rok 2012 [15].

### 5.4. Wpływ ocenianych stanów zdrowia na jakość życia

Uwzględnione w dostosowywanym do warunków polskich modelu ekonomicznym wartości użyteczności stanów zdrowia (*utility*) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

W celu weryfikacji i ewentualnego ustalenia innych wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy danych *Cost-Effectiveness Analysis Registry (The CEA Registry)* (rozdział 15.1.2). W wyniku systematycznego przeszukania tej bazy nie odnaleziono dodatkowych pełniejszych danych dotyczących wartości użyteczności analizowanych stanów zdrowia niż te zastosowane w modelu ekonomicznym (rozdział 15.3 oraz rozdział 15.5).

W analizie przyjęto, że wartości użyteczności w stanie po progresji choroby nie zależą od liczby otrzymanych linii leczenia, ponieważ próby modelowania wpływu naturalnej historii chłoniaka grudkowego na jakość życia chorych prowadziłyby do wzrostu złożoności modelu i niepewności oszacowań, które przewyższają korzyści z takiego podejścia.

Tabela 11. Wartość użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia

Oznaczenie	Opis	Wartość użyteczności stanu zdrowia ( <i>utility</i> ) – średnia [95% CI]	Źródło
PFS1	Stan bez progresji choroby – I linia (pacjenci odpowiadający na leczenie indukcyjne I linii; stan przed pierwszą progresją choroby)	██████████	[53, 54]
PFS2	Stan bez progresji choroby – II linia (pacjenci odpowiadający na leczenie indukcyjne II linii; stan przed drugą progresją choroby)	██████████	
PD	Stan z progresją choroby	██████████	
Zgon	Zgon	0	Założenie analizy

## 5.5. Dane dotyczące zużycia zasobów oraz koszty

Oszacowania dla poszczególnych kategorii kosztowych przedstawiono w rozdziale 6. W obliczeniach, zgodnie z §2. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., wykorzystano aktualne dane odnośnie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii medycznych.

W scenariuszu bazowym przyjęto wysokość marży hurtowej na poziomie 6% (poziom marży hurtowej obowiązujący w 2013 roku), natomiast w jednokierunkowej analizie wrażliwości przetestowano wpływ zmiany wysokości marży hurtowej, która będzie obowiązywać od 2014 roku (marża hurtowa na poziomie 5%) na wyniki analizy.

## 6. Ocena kosztów

Strategia terapeutyczna uwzględniająca zastosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii,

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w praktyce klinicznej w Polsce. Wszystkie różnice w kosztach ujawniają się w przyjętym dla analizy dożywotnym horyzoncie czasowym oraz ponoszone są głównie przez płatnika publicznego (NFZ). Z perspektywy świadczeniobiorcy w analizie uwzględniono jedynie koszt współfinansowania leczenia działań niepożądanych. Pozostałe koszty (leczenie i monitorowanie chorób nowotworowych) w polskim systemie ochrony zdrowia ponoszone są przez płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne zaliczone do kategorii kosztów różniących. Koszty bezpośrednie niemedyce oraz koszty pośrednie nie były oceniane w ramach niniejszej analizy. Do podstawowych kategorii kosztowych zaliczono:

- koszt leków oraz koszt ich podania (terapia indukcyjna oraz terapia podtrzymująca),
- koszt leczenia nawrotów choroby,
- koszt monitorowania stanu zdrowia chorego,
- koszt leczenia działań niepożądanych.

Koszty jednostkowe dla poszczególnych świadczeń ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ, Obwieszczenie MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. oraz wyniki przeprowadzonego badania ankietowego. Szczegółowe informacje odnośnie źródeł danych dotyczących cen jednostkowych poszczególnych świadczeń zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 12)

Tabela 12. Źródła danych kosztowych wykorzystane w analizie do wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej

Kategoria kosztowa	Źródło danych	
<b>Leczenia ambulatoryjne</b>		
Wartość punktu rozliczeniowego świadczenia w zakresie hematologii	Informator o umowach NFZ [16] – na podstawie wszystkich umów zawartych z podmiotami świadczącymi usługi	
Wartość punktu rozliczeniowego świadczenia w zakresie onkologii	Informator o umowach NFZ [16] – na podstawie wszystkich umów zawartych z podmiotami świadczącymi usługi	
Wartość punktowa świadczeń	Odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [36-38]	
<b>Leczenie szpitalne</b>		
Wartość punktu rozliczeniowego	Informator o umowach NFZ [16] – na podstawie wszystkich umów zawartych z podmiotami świadczącymi usługi	
Wartość punktowa świadczeń	Odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [29-35]	
	Odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [25,39-40]	
	Odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [17-26]	
<b>Koszt substancji czynnych stosowanych w leczeniu chłoniaka grudkowego</b>		
rytuksymab	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. [5]	wykaz B (Leki dostępne w ramach programu lekowego)
bendamustyna		wykaz C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanlu określonym stanem klinicznym) – wszystkie te leki dostępne są dla świadczeniobiorcy bezpłatnie
cyklofosfamid		
doksorubicyna		
winkrystyna		
fludarabina		
prednizon		wykaz A1 (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazanlu określonym stanem klinicznym) i jest wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie (Zakres wskazań objętych refundacją – Nowotwory złośliwe)
mitoksantron	Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne - chemioterapia substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP	
<b>Leczenie farmakologiczne</b>		
Metid	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. [5]	wykaz A1 (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazanlu określonym stanem klinicznym) i jest wydawany świadczeniobiorcy
Ciprinol		
Augmentin		
Neupogen		

## 6.1. Koszt leczenia indukcyjnego I i II linii

### 6.1.1. Schematy leczenia indukcyjnego

Na podstawie wyników badania ankietowego ustalono, jakie schematy chemioterapeutyczne są stosowane w Polsce w leczeniu indukcyjnym I i II linii u pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

Dawki leków oraz długość i liczbę cykli w poszczególnych schematach chemioterapeutycznych przyjęto zgodnie z Zaleceniami Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2011 r. [11] oraz opiniami ekspertów.

W scenariuszu podstawowym przyjęto założenie, że liczba cykli stosowania poszczególnych schematów chemioterapeutycznych równa jest średniej liczbie zalecanych cykli dla poszczególnych schematów, natomiast w analizie wrażliwości, tam gdzie przedstawiono zakres liczby cykli, przyjęto skrajne wartości.

W tabelach poniżej zestawiono dawkowanie (Tabela 13) oraz długość i liczbę cykli terapii, a także długość hospitalizacji związanej z podaniem leczenia (Tabela 14) dla poszczególnych schematów chemioterapeutycznych.



Tabela 13. Schematy leczenia stosowane w fazie indukcji - dawkowanie

Substancja czynna														
rytuksymab														
cyklofosfamid														
doksorubicyna														
winkrystyna														
prednizon p.o.														
mitoksatron														
fludarabina														
benklamustyna														

Tabela 14. Schematy leczenia stosowane w fazie indukcji – pozostałe parametry

Parametr														
Liczba dni hospitalizacji związanej z podaniem schematu														
Długość cyklu														
Liczba cykli														

## 6.1.2. Koszt substancji czynnych stosowanych w ramach schematów leczenia indukcyjnego

Poniżej przedstawiono oszacowanie kosztu 1 mg substancji czynnych stosowanych w ramach terapii indukcyjnej, ważonego udziałem w rynku poszczególnych preparatów.

### Rytuksymab

Opracowanie kosztów terapii rytuksymabem przygotowano w oparciu o dane z Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [17-24] oraz Obwieszczenie MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (B. Leki dostępne w ramach programu lekowego) [4]. W wykazie znajdują się obecnie 2 preparaty zawierające substancję czynną rytuksymab.

W tabeli poniżej przedstawiono również ceny obu preparatów

Tabela 15. Rytuksymab – dane o produkcie leczniczym

Kod substancji czynnej	Droga podania	Wielkość	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt = 1 zł]	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Nazwa, postać i dawka leku
5.08.09.0000054	inj	1	mg	1	5909990418817	MabThera 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 amp.
					5909990418824	MabThera 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 amp.

Tabela 16. Rytuksymab – udział w sprzedaży I-VI 2013 r.

Nazwa, dawka leku	Liczba sprzedanych opakowań	Liczba sprzedanych mg substancji	Udział w sprzedaży mg substancji
MabThera 100 mg	8 426,28	1 685 256,40	22,85%
MabThera 500 mg	11 379,88	5 689 938,00	77,15%

Tabela 17. Rytuksymab – koszt jednostkowy

Nazwa, dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto / Cena efektywna dla płatnika publicznego [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Cena za 1 mg substancji [zł]
Obwieszczenie MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r.						
MabThera 100 mg	2 445,01	2 591,71	2 591,71	bezpłatny	0,00	12,96
MabThera 500 mg	6 112,52	6 479,27	6 479,27	bezpłatny	0,00	12,96



Nazwa, dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto / Cena efektywna dla płatnika publicznego [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Cena za 1 mg substancji [zł]
MabThera 100 mg	1					
MabThera 500 mg	1					

### Cyklofosfamid

Cyklofosfamid finansowany jest ze środków publicznych w ramach świadczeń zdrowotnych w zakresie chemioterapii. Opracowanie kosztów terapii cyklofosfamidem przygotowano w oparciu o dane z Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [27-35] oraz Obwieszczenia MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (wykaz C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) [4].

W wykazie znajdują się obecnie 2 preparaty zawierające substancję czynną cyklofosfamid (preparaty podawane dożylnie).

Tabela 18. Cyklofosfamid l.v.– dane o produkcie leczniczym

Kod substancji czynnej	Droga podania	Wielkość	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt = 1 zł]	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Nazwa, postać i dawka leku
5.08.10.0000011	inj	1	mg	1	5909990240913	Endoxan 200 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań
					5909990241019	Endoxan 1 g, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

Tabela 19. Cyklofosfamid l.v.– koszt jednostkowy

Nazwa, dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Cena za 1 mg substancji [zł]
Endoxan 200 mg	14,58	15,45	15,45	bezpłatnie	0,00	0,08
Endoxan 1 g	54,95	58,26	58,26	bezpłatnie	0,00	0,06

Tabela 20. Cyklofosfamid i.v.– udział w sprzedaży I-VI 2013 r.

Nazwa, dawka leku	Liczba sprzedanych opakowań	Liczba sprzedanych mg substancji	Udział w sprzedaży mg substancji	Cena za 1 mg substancji [zł]	
Endoxan 200 mg	26 603,85	5 320 769,20	12,87%	0,08	
Endoxan 1 g	36 008,17	36 008 168,00	87,13%	0,06	

### Dokсорubicyna

Dokсорubicyna finansowana jest ze środków publicznych w ramach świadczeń zdrowotnych w zakresie chemioterapii. Opracowanie kosztów terapii dokсорubicyną przygotowano w oparciu o dane z Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [27-35] oraz Obwieszczenia MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (wykaz C. Lek), stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) [4].

W wykazie znajduje się obecnie 18 preparatów zawierających substancję czynną dokсорubicyna.

Tabela 21. Dokсорubicyna.– dane o produkcie leczniczym

Kod substancji czynnej	Droga podania	Wielkość	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt = 1 zł]	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Nazwa, postać i dawka leku
5.08.10.0000018	Inj.	1	mg	1	5909990129515	BIORUBINA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg
					5909990235612	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg
					5909990235711	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg
					5909990429011	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg
					5909990429028	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg
					5909990471010	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml
					5909990471027	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml
					5909990614837	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg

Kod substancji czynnej	Droga podania	Wielkość	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt = 1 zł]	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Nazwa, postać i dawka leku
					5909990614844	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg
					5909990842216	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg
					5909990851393	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml
					5909990859405	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml
					5909990859443	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml
					5909990859474	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml
					5909990859481	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml
					5909990859535	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml
					5909991128517	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg
					5909991128524	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg

Tabela 22. Dokсорubicyna - koszt jednostkowy

Nazwa, dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Cena za 1 mg substancji [zł]
Adriblastina PFS 2 mg/ml – 5 ml	10,93	11,59	9,16	bezpłatne	0,00	0,92
Adriblastina PFS 2 mg/ml – 25 ml	36,72	38,92	38,92	bezpłatne	0,00	0,78
Adriblastina R.D. 10 mg – 10 mg	10,93	11,59	9,16	bezpłatne	0,00	0,92
Adriblastina R.D. 50 mg – 50 mg	36,72	38,92	38,92	bezpłatne	0,00	0,78
BIORUBINA 10 mg – 10 ml	8,96	9,50	9,16	bezpłatne	0,00	0,92
BIORUBINA 50 mg – 36 ml	37,80	40,07	40,07	bezpłatne	0,00	0,80
BIORUBINA 10 mg – 5 ml	8,96	9,50	9,16	bezpłatne	0,00	0,92
BIORUBINA 50 mg – 25 ml	34,56	36,63	36,63	bezpłatne	0,00	0,73
Doxorubicin - Ebewe 10 mg – 5 ml	9,01	9,55	9,16	bezpłatne	0,00	0,92
Doxorubicin - Ebewe 50 mg – 25 ml	43,20	45,79	45,79	bezpłatne	0,00	0,92
Doxorubicin -	86,40	91,58	91,58	bezpłatne	0,00	0,92

Nazwa, dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Cena za 1 mg substancji [zł]
Ebewe 100 mg – 50 ml						
Doxorubicin – Ebewe 200 mg – 100 ml	172,80	183,17	183,16	bezpłatne	0,00	0,92
Doxorubicin medac 2 mg/ml – 5 ml	16,09	17,06	9,16	bezpłatne	0,00	0,92
Doxorubicin medac 2 mg/ml – 10ml	30,24	32,05	18,32	bezpłatne	0,00	0,92
Doxorubicin medac 2 mg/ml – 25 ml	38,88	41,21	41,21	bezpłatne	0,00	0,82
Doxorubicin medac 2 mg/ml – 75 ml	103,68	109,90	109,90	bezpłatne	0,00	0,73
Doxorubicin medac 2 mg/ml – 100 ml	138,24	146,53	146,53	bezpłatne	0,00	0,73
Doxorubicinum Accord 2 mg/ml – 25 ml	36,73	38,93	38,93	bezpłatne	0,00	0,78

Tabela 23. Dokсорubicyna - udział w sprzedaży I-VI 2013 r.

Nazwa, dawka leku	Liczba sprzedanych opakowań	Liczba sprzedanych mg substancji	Udział w sprzedaży mg substancji [%]	Cena za 1 mg substancji [zł]	
Adriblastina PFS 2 mg/ml – 5 ml	20 092,882	200 928,820	7,25%	0,92	
Adriblastina PFS 2 mg/ml – 25 ml	36 162,336	1 808 116,800	65,22%	0,78	
Adriblastina R.D. 10 mg – 10 mg	168,135	1 681,350	0,06%	0,92	
Adriblastina R.D. 50 mg – 50 mg	348,862	17 443,100	0,63%	0,78	
BIORUBINA 10 mg – 10 ml	0	0,000	0,00%	0,92	
BIORUBINA 50 mg – 36 ml	0	0,000	0,00%	0,80	
BIORUBINA 10 mg – 5 ml	0	0,000	0,00%	0,92	
BIORUBINA 50 mg – 25 ml	0	0,000	0,00%	0,73	
Doxorubicin – Ebewe 10 mg – 5 ml	298,290	2 982,900	0,11%	0,92	
Doxorubicin – Ebewe 50 mg – 25 ml	68,630	3 431,500	0,12%	0,92	
Doxorubicin – Ebewe 100 mg – 50 ml	0	0,000	0,00%	0,92	
Doxorubicin – Ebewe 200 mg – 100 ml	0	0,000	0,00%	0,92	
Doxorubicin medac 2 mg/ml – 5 ml	4 666,609	46 666,090	1,68%	0,92	
Doxorubicin medac 2 mg/ml – 10ml	97,000	1 940,000	0,07%	0,92	

Nazwa, dawka leku	Liczba sprzedanych opakowań	Liczba sprzedanych mg substancji	Udział w sprzedaży mg substancji [%]	Cena za 1 mg substancji [zł]	
Doxorubicin medac 2 mg/ml – 25 ml	3 092,981	154 649,050	5,58%	0,82	
Doxorubicin medac 2 mg/ml – 75 ml	1 545,438	231 815,700	8,36%	0,73	
Doxorubicin medac 2 mg/ml – 100 ml	1 457,124	291 424,800	10,51%	0,73	
Doxorubicinum Accord 2 mg/ml – 25 ml	226,813	11 340,650	0,41%	0,78	

## Winkrystyna

Winkrystyna finansowana jest ze środków publicznych w ramach świadczeń zdrowotnych w zakresie chemioterapii. Opracowanie kosztów terapii winkrystyną przygotowano w oparciu o dane z Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [27-35] oraz Obwieszczenia MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (wykaz C. Lekł, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) [4].

W wykazie znajdują się obecnie 3 preparaty zawierające substancję czynną winkrystyna.

Tabela 24. Winkrystyna – dane o produkcie leczniczym

Kod substancji czynnej	Droga podania	Wielkość	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt = 1 zł]	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Nazwa, postać i dawka leku
S.08.10.0000062	inj	1	mg	1	5909990117413	Vincristin-Richter 1 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
					5909990669493	Vincristine Teva 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
					5909990669523	Vincristine Teva 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

Tabela 25. Winkrystyna – koszt jednostkowy

Nazwa, dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Cena za 1 mg substancji [zł]
Vincristin-Richter 1 mg	259,20	274,75	274,75	bezpłatnie	0,00	27,48
Vincristine Teva 1 mg/ml	26,19	27,76	27,76	bezpłatnie	0,00	27,76
Vincristine Teva 1 mg/ml	125,71	133,25	133,25	bezpłatnie	0,00	26,65

Tabela 26. Winkrystyna – udział w sprzedaży I-VI 2013 r.

Nazwa, dawka leku	Liczba sprzedanych opakowań	Liczba sprzedanych mg substancji	Udział w sprzedaży mg substancji [%]	Cena za 1 mg substancji [zł]	
Vincristin-Richter 1 mg	1244,106	12441,06	51,47%	27,48	■
Vincristine Teva 1 mg/ml	5997,673	5997,673	24,81%	27,76	
Vincristine Teva 1 mg/ml	1146,565	5732,825	23,72%	26,65	

### Fludarabina

Fludarabina finansowana jest ze środków publicznych w ramach świadczeń zdrowotnych w zakresie chemioterapii. Opracowanie kosztów terapii fludarabina przygotowano w oparciu o dane z Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [27-35] oraz Obwieszczenia MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (wykaz C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) [4].

W wykazie znajdują się obecnie 3 preparaty zawierające substancję czynną fludarabina (preparaty podawane dożylnie).

Tabela 27. Fludarabina – dane o produkcie leczniczym

Kod substancji czynnej	Droga podania	Wielkość	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt = 1 zł]	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Nazwa, postać i dawka leku
5.08.10.0000026	inj	1	mg	1	5909990661466	Fludarabin – Ebewe 50 mg, koncentrat do sporz. roztw. do wstrzyknień lub infuzji
					5909990082377	Fludarabine Teva 25 mg/ml, koncentrat do sporz. roztw. do wstrzykiwań
					5909990683567	Fludalym 50 mg, proszek do sporz. roztw. do wstrzyknień i infuzji

Tabela 28. Fludarabina – koszt jednostkowy

Nazwa, dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Cena za 1 mg substancji [zł]
Fludarabin – Ebewe 50 mg	432,00	457,92	457,92	bezpłatnie	343,44	6,87
Fludarabine Teva 25 mg/ml	324,00	343,44	430,44	bezpłatnie	343,44	6,87
Fludalym 50 mg	406,08	430,44	430,44	bezpłatnie	430,44	1,72

Tabela 29. Fludarabina – udział w sprzedaży I-VI 2013 r.

Nazwa, dawka leku	Liczba sprzedanych opakowań	Liczba sprzedanych mg substancji	Udział w sprzedaży mg substancji [%]	Cena za 1 mg substancji [zł]	
Fludarabina – Ebewe 50 mg	2,191	109,55	0,07%	6,87	■
Fludarabina Teva 25 mg/ml	1817,196	90859,8	60,50%	6,87	
Fludalym 50 mg	236,864	59216	39,43%	1,72	

### Mitoksantron

Mitoksantron finansowany jest w Polsce ze środków publicznych w ramach importu docelowego. Koszt stosowania mitoksantronu został oszacowany na podstawie aktualnego Zarządzenia Prezesa NFZ (18/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 kwietnia 2013 r.). W zarządzeniu tym wprowadzono „Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia” (załącznik nr 1t do zarządzenia), stanowiący wykaz procedur związanych z podaniem leków zawierających substancje czynne stosowane w chemioterapii, które zostały sprowadzone z zagranicy w trybie importu docelowego na podstawie decyzji Ministra Zdrowia. W ramach procedury podania leku rozliczeniu podlegają wydane świadczeniobiorcy substancje czynne, w ilościach stanowiących wielokrotność poszczególnych pozycji określonych w katalogu świadczeń dodatkowych. Świadczenie można sumować ze świadczeniami z „Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia”. Należność za świadczenia związane z podaniem leków, sprowadzanych z zagranicy w trybie importu docelowego, zawierających substancje czynne stosowane w chemioterapii wymienione w „Katalogu świadczeń dodatkowych” stanowi iloczyn liczby udzielonych świadczeń, ich wartości punktowych określonych w katalogu świadczeń dodatkowych, ceny punktu oraz ilości podanych lub wydanych świadczeniobiorcom jednostek miary substancji czynnych rozumianych jako krotność procedury podania leku (NFZ 43/2012).

Tabela 30. Mitoksantron – dane o produkcie leczniczym

Kod substancji czynnej	Droga podania	Wartość punktowa	Nazwa świadczenia
5.08.05.0000037	ī.v.	64,0519	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg

Tabela 31. Mitoksantron – koszt jednostkowy

Nazwa, dawka leku	Wartość punktowa	Wartość 1 pkt	Cena za procedurę	Cena za 1 mg substancji [zł]
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg	64,0519	52,00	3 330,70	33,31

## Bendamustyna

Opracowanie kosztów terapii bendamustyną przygotowano w oparciu o dane z Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [27-35] i w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [17-24] oraz Obwieszczenia MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (wykaz C. Lekł, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym oraz B. Leki dostępne w ramach programu lekowego) [4].

W wykazie znajdują się obecnie 2 preparaty zawierające substancję czynną bendamustyna.

Dane NFZ dotyczące wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii dostępne są do czerwca 2013 r. i nie zawierają informacji odnośnie do wykonanych świadczeń dla bendamustyny.

Tabela 32. Bendamustyna – dane o produkcji leczniczym

Kod substancji czynnej	Droga podania	Wielkość	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt = 1 Zł]	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Nazwa, postać i dawka leku
5.08.10.0000075	Inj	1	mg	1	5909990802210	Levact 250 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
					5909990802234	Levact 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Tabela 33. Bendamustyna – koszt jednostkowy

Nazwa, dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Cena za 1 mg substancji [zł]
Levact 250 mg,	1 620,00	1 717,20	1 717,20	bezpłatne	1 717,20	13,74
Levact 100 mg	6 480,00	6 480,00	6 480,00	bezpłatne	6 480,00	13,74

## Prednizon

Leki zawierające substancję czynną prednizon finansowane są ze środków publicznych w ramach wykazu A1. (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym), m.in. w zakresie wskazań objętych refundacją - nowotwory złośliwe.



Z uwagi na dużą dawkę dzienną stosowania prednizonu w analizowanych schematach (Tabela 13) w analizie uwzględniono cenę preparatu Encorton o najwyższej dawce leku - 20mg (20 tabl.). Zgodnie z aktualnym Wykazem lek ten wydawany jest pacjentowi bezpłatnie.

Tabela 34. Prednizon – dane o produkcie leczniczym

Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Droga podania	Dawka leku	Zawartość opakowania	Nazwa, postać i dawka leku
5909990405428	p.o.	20 mg	20 tabl. (fiol.)	Encorton, 20 tabl., 20mg

Tabela 35. Prednizon – koszt jednostkowy

Nazwa, dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]	Cena za 1 mg substancji [zł]
Encorton 20mg, 20 tabl.	11,34	12,02	15,92	15,92	Bezpłatny	0,00	0,04

### 6.1.3. Koszt podania leków w ramach leczenia indukcyjnego

Podawanie leków w postaci wlewu dożylnego realizowane jest wyłącznie w oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych pod nadzorem onkologa klinicznego z odpowiednim doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Wycenę punktu rozliczeniowego oparto na danych dostępnych w Informatorze o umowach NFZ ze świadczeniodawcami. Obowiązująca w 2013 roku w Polsce wycena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych wynosi 52,00 zł.

Poniżej przedstawiono oszacowanie jednostkowego kosztu podania leków w ramach terapii indukcyjnej.

#### Koszt podania leków dla schematów zawierających rytuksymab (świadczenie realizowane w ramach programu lekowego)

Na koszt leczenia indukcyjnego schematem chemioterapeutycznym zawierającym rytuksymab składa się, poza kosztem preparatów stosowanych w poszczególnych schematach oszacowanym w rozdziale 6.1.2, również koszt podania tych leków. Kosztem podania leków jest koszt hospitalizacji, w trakcie której pacjent przyjmuje leki we wlewie dożylnym.

W przypadku schematów leczenia chłoniaków niezłośliwych zawierających rytuksymab podanie immunochemioterapii odbywa się w ramach programu lekowego - Leczenie chłoniaków złośliwych (03.0000.312.02). Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego MabThera® [8] określono, że rytuksymab należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię

infuzyjną. Ponadto, chorzy muszą być ściśle monitorowani podczas podania leku. Na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów zajmujących się leczeniem chłoniaków nieziarniczych w Polsce przyjęto, że podanie rytuksymabu wiąże się z koniecznością hospitalizacji chorego, która może być rozliczana w ramach świadczeń: hospitalizacja pacjenta związana z wykonaniem programu lub hospitalizacja pacjenta w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 19/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 kwietnia 2013 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [23], obydwa wymienione świadczenia są wycenione na 9 punktów za osobodzień, co przy wartości punktu równej 52 zł, przekłada się na koszt 468,00 zł za dobę pobytu (jednodniową hospitalizację) chorego w szpitalu. Na podstawie tego kosztu oraz uwzględniając długość hospitalizacji dla poszczególnych schematów, w rozdziale poniżej (6.1.4) oszacowano jednostkowe koszty podania schematów chemioterapeutycznych zawierających rytuksymab, stosowanych w leczeniu indukcyjnym.

Tabela 36. Koszt 1 dnia hospitalizacji związanej z podaniem schematu zawierającego rytuksymab w ramach programu lekowego - Leczenie chłoniaków złośliwych (03.0000.312.02)

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt świadczenia [zł / dzień]
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	52,00	468,00
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00	468,00

#### Koszt podania leków dla schematów niezawierających rytuksymabu (świadczenie realizowane poza programem lekowym)

Podanie chemioterapii w schemacie niezawierającym rytuksymabu może odbywać się albo [REDAKTOWANE] Na podstawie opinii ekspertów przyjęto założenie, że [REDAKTOWANE]

Koszt jednego dnia hospitalizacji pacjenta związanego z podaniem chemioterapii niezawierającej rytuksymabu został oszacowany na poziomie [REDAKTOWANE]. Na podstawie tego kosztu oraz uwzględniając długość hospitalizacji dla poszczególnych schematów, w rozdziale poniżej (6.1.4) oszacowano jednostkowe koszty podania schematów chemioterapeutycznych niezawierających rytuksymabu, stosowanych w leczeniu indukcyjnym.

Tabela 37. Koszt 1 dnia hospitalizacji związanej z podaniem schematu niezawierającego rytuksymabu

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt świadczenia [zł / dzień]
████████	████████████████████	█	52,00	████████
████████	████████████████████	█	52,00	████████
████████	████████████████████	█	52,00	████████

#### 6.1.4. Koszt schematów leczenia indukcyjnego

Dawkowanie poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapeutycznych stosowanych w ramach terapii indukcyjnej leczenia chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek przedstawiono rozdziale 6.1.1 (Tabela 13).

Na podstawie danych uzyskanych w ramach badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek przyjęto, że średnia powierzchnia ciała pacjenta wynosi ██████████ (rozdział 5.1).

W analizie (scenariusz bazowy) uwzględniono cenę preparatów rytuksymabu zgodnie z ██████████ natomiast w przypadku pozostałych leków – ceny produktów leczniczych zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 roku [5].

W analizie podstawowej koszt poszczególnych substancji czynnych stosowanych w schematach chemioterapeutycznych stanowił iloczyn średniej ceny 1 mg substancji czynnej oraz średniej dawki leków w danym schemacie (nie uwzględniano straty substancji czynnej związanej z niepełnym wykorzystaniem opakowania leku). Wielkość opakowania leku nie jest zazwyczaj równa dawce leku przyjmowanej przez chorego, co powoduje zużycie większej, niż założona w schemacie, ilości leku, dlatego w analizie wrażliwości uwzględniono ten parametr, szacując efektywność kosztową rytuksymabu względem obserwacji przy założeniu zużycia pełnych opakowań substancji czynnych.

W analizie przyjęto założenie, że długość hospitalizacji pacjenta związana z podaniem schematu chemioterapeutycznego równa jest liczbie dni stosowania substancji czynnych w ramach 1 cyklu danego schematu (Tabela 14). Ponadto, zgodnie z wymaganiami dotyczącymi warunków podania rytuksymabu, przyjęto, że ██████████

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

Nie odnaleziono danych umożliwiających określenie średniej liczby cykli chemioterapii, które w praktyce klinicznej przyjmuje pacjent w trakcie stosowania poszczególnych schematów chemioterapeutycznych, dlatego przyjęto założenie, że średnia liczba cykli stosowania danego

schematu chemioterapeutycznego równa jest średniej liczbie zalecanych cykli dla tego schematu zgodnie z Zaleceniami Polskiej Unii Onkologii [11] i opinią ekspertów.

### Koszt schematu R-CHOP

Schemat R-CHOP podawany jest w cyklach 21-dniowych, a zalecana długość terapii wynosi 6-8 cykli. Całkowity koszt leczenia indukcyjnego z zastosowaniem schematu R-CHOP został oszacowany na poziomie [redacted] (Tabela 38).

Tabela 38. Koszt schematu R-CHOP w ramach terapii indukcyjnej

Świadczenie	Średnia liczba dni w trakcie hospitalizacji	Liczba hospitalizacji w trakcie terapii	Łączna liczba dni hospitalizacji	Koszt 1 dnia hospitalizacji	Koszt podania leków w trakcie terapii [zł]	
Hospitalizacja związana z podaniem leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Substancja czynna	Dawkowanie	Średnia jednorazowa dawka leku [mg]	Średnia liczba podań (cykli) w trakcie terapii	Koszt za 1mg [zł]	Koszt leku w trakcie terapii [zł] wg zużycia po:	
					mg	amp.
Rytuksymab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklofosamid	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Doksorubicyna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Winkrystyna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prednizon	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt substancji czynnych					[redacted]	[redacted]
Koszt terapii indukcyjnej (koszt leków i ich podania)					[redacted]	[redacted]

### Koszt schematu R-CVP

Schemat R-CVP podawany jest w cyklach 21-dniowych, a zalecana długość terapii wynosi 6-8 cykli. Całkowity koszt leczenia indukcyjnego z zastosowaniem schematu R-CVP został oszacowany na poziomie [redacted] (Tabela 39).

Tabela 39. Koszt schematu R-CVP w ramach terapii indukcyjnej

Świadczenie	Średnia liczba dni w trakcie hospitalizacji	Liczba hospitalizacji w trakcie terapii	Łączna liczba dni hospitalizacji	Koszt 1 dnia hospitalizacji	Koszt podania leków w trakcie terapii [zł]
Hospitalizacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Świadczenie	Średnia liczba dni w trakcie hospitalizacji	Liczba hospitalizacji w trakcie terapii	Łączna liczba dni hospitalizacji	Koszt 1 dnia hospitalizacji	Koszt podania leków w trakcie terapii [zł]	
związana z podaniem leku						
Substancja czynna	Dawkowanie	Średnia jednorazowa dawka leku [mg]	Średnia liczba podań (cykli) w trakcie terapii	Koszt za 1mg [zł]	Koszt leku w trakcie terapii [zł] wg zużycia po:	
					mg	amp.
Rytuksymab			1			
Cyklofosfamid			1			
Winkrystyna			1			
Prednizon			1			
Koszt substancji czynnych						
Koszt terapii indukcyjnej (koszt leków i ich podania)						

### Koszt schematu R-FCM

Schemat R-FCM podawany jest w cyklach 28-dniowych, a zalecana długość terapii wynosi 4 cykle. Całkowity koszt leczenia indukcyjnego z zastosowaniem schematu R-FCM został oszacowany na poziomie [redacted] zł (Tabela 40).

Tabela 40. Koszt schematu R-FCM w ramach terapii indukcyjnej

Świadczenie	Średnia liczba dni w trakcie hospitalizacji	Liczba hospitalizacji w trakcie terapii	Łączna liczba dni hospitalizacji	Koszt 1 dnia hospitalizacji	Koszt podania leków w trakcie terapii [zł]	
Hospitalizacja związana z podaniem leku	1	1	1			
Substancja czynna	Dawkowanie	Średnia jednorazowa dawka leku [mg]	Średnia liczba podań (cykli) w trakcie terapii	Koszt za 1mg [zł]	Koszt leku w trakcie terapii [zł] wg zużycia po:	
					mg	amp.
Rytuksymab			1			
Mitoksatron			1			
Cyklofosfamid			1			
Fludarabina			1			

Świadczenia	Średnia liczba dni w trakcie hospitalizacji	Liczba hospitalizacji w trakcie terapii	Łączna liczba dni hospitalizacji	Koszt 1 dnia hospitalizacji	Koszt podania leków w trakcie terapii [zł]	
Koszt substancji czynnych					■	■
Koszt terapii indukcyjnej (koszt leków i ich podania)					■	■

### Koszt schematu R-FC

Schemat R-FC podawany jest w cyklach 28-dniowych, a zalecana długość terapii wynosi 4-6 cykli. Całkowity koszt leczenia indukcyjnego z zastosowaniem schematu R-FC został oszacowany na poziomie ■ (Tabela 41).

Tabela 41. Koszt schematu R-FC w ramach terapii indukcyjnej

Świadczenia	Średnia liczba dni w trakcie hospitalizacji	Liczba hospitalizacji w trakcie terapii	Łączna liczba dni hospitalizacji	Koszt 1 dnia hospitalizacji	Koszt podania leków w trakcie terapii [zł]	
Hospitalizacja związana z podaniem leku	■	■	■	■	■	
Substancja czynna	Dawkowanie	Średnia jednorazowa dawka leku [mg]	Średnia liczba podań (cykli) w trakcie terapii	Koszt za 1mg [zł]	Koszt leku w trakcie terapii [zł] wg zużycia po:	
					mg	amp.
Rytuksymab	■	■	■	■	■	■
Fludarabina	■	■	■	■	■	■
Cyklofosfamid	■	■	■	■	■	■
Koszt substancji czynnych					■	■
Koszt terapii indukcyjnej (koszt leków i ich podania)					■	■

### Koszt schematu R-B

Schemat R-B podawany jest w cyklach 28-dniowych, a zalecana długość terapii wynosi 6 cykli. Całkowity koszt leczenia indukcyjnego z zastosowaniem schematu R-B został oszacowany na poziomie ■ zł (Tabela 42).

Tabela 42. Koszt schematu R-B w ramach terapii indukcyjnej

Świadczenia	Średnia liczba dni w trakcie hospitalizacji	Liczba hospitalizacji w trakcie terapii	Łączna liczba dni hospitalizacji	Koszt 1 dnia hospitalizacji	Koszt podania leków w trakcie terapii [zł]
Hospitalizacja związana z podaniem	■	■	■	■	■

Świadczenie	Średnia liczba dni w trakcie hospitalizacji	Liczba hospitalizacji w trakcie terapii	Łączna liczba dni hospitalizacji	Koszt 1 dnia hospitalizacji	Koszt podania leków w trakcie terapii [zł]	
leku						
Substancja czynna	Dawkowanie	Średnia jednorazowa dawka leku [mg]	Średnia liczba podań (cykli) w trakcie terapii	Koszt za 1mg [zł]	Koszt leku w trakcie terapii [zł] wg zużycia po:	
					mg	amp.
Rytuksymab			1			
Bendamustyna			1			
Koszt substancji czynnych						
Koszt terapii indukcyjnej (koszt leków i ich podania)						

### Koszt schematu CHOP

Schemat CHOP podawany jest w cyklach 21-dniowych, a zalecana długość terapii wynosi 6-8 cykli. Całkowity koszt leczenia indukcyjnego z zastosowaniem schematu CHOP został oszacowany na poziomie [redacted] zł (Tabela 43).

Tabela 43. Koszt schematu CHOP w ramach terapii indukcyjnej

Świadczenie	Średnia liczba dni w trakcie hospitalizacji	Liczba hospitalizacji w trakcie terapii	Łączna liczba dni hospitalizacji	Koszt 1 dnia hospitalizacji	Koszt podania leków w trakcie terapii [zł]	
Hospitalizacja związana z podaniem leku	1	1	1			
Substancja czynna	Dawkowanie	Średnia jednorazowa dawka leku [mg]	Średnia liczba podań (cykli) w trakcie terapii	Koszt za 1mg [zł]	Koszt leku w trakcie terapii [zł] wg zużycia po:	
					mg	amp.
Cyklofosfamid			1			
Doksorubicyna			1			
Winkrystyna			1			
Prednizon			1			
Koszt substancji czynnych						
Koszt terapii indukcyjnej (koszt leków i ich podania)						

## Koszt schematu CVP

Schemat CVP podawany jest w cyklach 21-dniowych, a zalecana długość terapii wynosi 6-8 cykli. Całkowity koszt leczenia indukcyjnego z zastosowaniem schematu CVP został oszacowany na poziomie ██████ zł (Tabela 44).

Tabela 44. Koszt schematu CVP w ramach terapii indukcyjnej

Świadczenie	Średnia liczba dni w trakcie hospitalizacji	Liczba hospitalizacji w trakcie terapii	Łączna liczba dni hospitalizacji	Koszt 1 dnia hospitalizacji	Koszt podania leków w trakcie terapii [zł]	
Hospitalizacja związana z podaniem leku	█	█	█	████	████	
Substancja czynna	Dawkowanie	Średnia jednorazowa dawka leku [mg]	Średnia liczba podań (cykli) w trakcie terapii	Koszt za 1mg [zł]	Koszt leku w trakcie terapii [zł] wg zużycia po:	
					mg	amp.
Cyklofosfamid	████	████	█	████	████	████
Winkrystyna	████	████	█	████	████	████
Prednizon	████	████	█	████	████	████
Koszt substancji czynnych					████	████
Koszt terapii indukcyjnej (koszt leków i ich podania)					████	████

## Koszt schematu FCM

Schemat FCM podawany jest w cyklach 28-dniowych, a zalecana długość terapii wynosi 4 cykle. Całkowity koszt leczenia indukcyjnego z zastosowaniem schematu FCM został oszacowany na poziomie ██████ zł (Tabela 45).

Tabela 45. Koszt schematu FCM w ramach terapii indukcyjnej

Świadczenie	Średnia liczba dni w trakcie hospitalizacji	Liczba hospitalizacji w trakcie terapii	Łączna liczba dni hospitalizacji	Koszt 1 dnia hospitalizacji	Koszt podania leków w trakcie terapii [zł]	
Hospitalizacja związana z podaniem leku	█	█	█	████	████	
Substancja czynna	Dawkowanie	Średnia jednorazowa dawka leku [mg]	Średnia liczba podań (cykli) w trakcie terapii	Koszt za 1mg [zł]	Koszt leku w trakcie terapii [zł] wg zużycia po:	
					mg	amp.
Mitoksatron	████	████	█	████	████	████
Cyklofosfamid	████	████	█	████	████	████



Świadczenie	Średnia liczba dni w trakcie hospitalizacji	Liczba hospitalizacji w trakcie terapii	Łączna liczba dni hospitalizacji	Koszt 1 dnia hospitalizacji	Koszt podania leków w trakcie terapii [zł]	
Fludarabina						
Koszt substancji czynnych						
Koszt terapii indukcyjnej (koszt leków i ich podania)						

### Koszt schematu FC

Schemat FC podawany jest w cyklach 28-dniowych, a zalecana długość terapii wynosi 4-6 cykli. Całkowity koszt leczenia indukcyjnego z zastosowaniem schematu FC został oszacowany na poziomie [redacted] (Tabela 46).

Tabela 46. Koszt schematu FC w ramach terapii indukcyjnej

Świadczenie	Średnia liczba dni w trakcie hospitalizacji	Liczba hospitalizacji w trakcie terapii	Łączna liczba dni hospitalizacji	Koszt 1 dnia hospitalizacji	Koszt podania leków w trakcie terapii [zł]	
Hospitalizacja związana z podaniem leku						
Substancja czynna	Dawkowanie	Średnia jednorazowa dawka leku [mg]	Średnia liczba podań (cykli) w trakcie terapii	Koszt za 1mg [zł]	Koszt leku w trakcie terapii [zł] wg zużycia po:	
					mg	amp.
Fludarabina						
Cyklofosfamid						
Koszt substancji czynnych						
Koszt terapii indukcyjnej (koszt leków i ich podania)						

### Koszt schematu B

Schemat B podawany jest w cyklach 21-dniowych, a zalecana długość terapii wynosi 6 cykli. Całkowity koszt leczenia indukcyjnego z zastosowaniem schematu B został oszacowany na poziomie [redacted] zł (Tabela 47).

Tabela 47. Koszt schematu B w ramach terapii indukcyjnej

Świadczenie	Średnia liczba dni w trakcie hospitalizacji	Liczba hospitalizacji w trakcie terapii	Łączna liczba dni hospitalizacji	Koszt 1 dnia hospitalizacji	Koszt podania leków w trakcie terapii [zł]
Hospitalizacja					

Świadczenie	Średnia liczba dni w trakcie hospitalizacji	Liczba hospitalizacji w trakcie terapii	Łączna liczba dni hospitalizacji	Koszt 1 dnia hospitalizacji	Koszt podania leków w trakcie terapii [zł]	
związana z podaniem leku						
Substancja czynna	Dawkowanie	Średnia jednorazowa dawka leku [mg]	Średnia liczba podań (cykli) w trakcie terapii	Koszt za 1mg [zł]	Koszt leku w trakcie terapii [zł] wg zużycia po:	
					mg	amp.
Bendamustyna	■	■	■	■	■	■
Koszt substancji czynnych					■	■
Koszt terapii indukcyjnej (koszt leków i ich podania)					■	■

### 6.1.5. Zestawienie kosztów terapii indukcyjnej I i II linii

W tabeli poniżej (Tabela 48) zestawiono wyniki ankiety dotyczące udziału stosowanych, w terapii indukcyjnej I linii oraz II linii, schematów leczenia oraz oszacowany ważony tymi udziałami średni koszt leczenia indukcyjnego w I i II linii. Wartości minimalne i maksymalne ważonego kosztu leczenia indukcyjnego zostały oszacowane przy założeniu skrajnych wartości (minimalnych i maksymalnych) dotyczących liczby cykli leczenia stosowanych w ramach poszczególnych schematów chemioterapeutycznych.

Koszty poszczególnych schematów chemioterapeutycznych stosowanych w terapii indukcyjnej przedstawiono w rozdziale 6.1.4. (koszty te oszacowano na podstawie kosztów poszczególnych substancji czynnych przedstawionych w rozdziale 6.1.2 oraz kosztów hospitalizacji związanej z podaniem leków przedstawionych w rozdziale 6.1.3).

Oszacowany ważony średni koszt leczenia indukcyjnego I linii jest ponoszony jednorazowo na początku okresu modelowania przez wszystkich pacjentów, zarówno w grupie rytuksymabu, jak również w grupie obserwacji, natomiast koszt leczenia indukcyjnego II linii jest ponoszony w sytuacji, gdy pacjent przechodzi ze stanu *Brak progresji choroby PFS1* do stanu *Progresja choroby*. Prawdopodobieństwo przejścia do tego stanu jest inne w grupie rytuksymabu oraz obserwacji w poszczególnych latach modelowania i zostało ustalone zgodnie z wynikami badania PRIMA odnośnie do prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji choroby. Koszt leczenia indukcyjnego II linii również może być poniesiony przez jednego pacjenta tylko raz w całym okresie modelowania.

Tabela 48. Koszt leczenia indukcyjnego I i II linia w horyzoncie czasu trwania leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi

Schemat	Udział schematu w leczeniu (wyniki ankiety)	Średni koszt [zł]	Minimalny koszt [zł]	Maksymalny koszt [zł]
<b>I linia</b>				
██████	██	██████	██████	██████
██████	██	██████	██████	██████
██████	██	██████	██████	██████
Ważony koszt leczenia indukcyjnego		██████	██████	██████
<b>II linia</b>				
██████	██	██████	██████	██████
██████	██	██████	██████	██████
██████	██	██████	██████	██████
██████	██	██████	██████	██████
██████	██	██████	██████	██████
██████	██	██████	██████	██████
██████	██	██████	██████	██████
Ważony koszt leczenia indukcyjnego		██████	██████	██████

## 6.2. Koszt terapii podtrzymującej / obserwacji po I linii leczenia indukcyjnego

### 6.2.1. Terapia podtrzymująca po I linii leczenia indukcyjnego

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego MabThera® [8] przed podaniem rytuksymabu wymagane jest zastosowanie premedykacji w postaci leków: przeciwgorączkowych i przeciwhistaminowych (np. paracetamol i difenhydramina). Ponadto, w przypadku, gdy rytuksymab nie jest podawany w schemacie lekowym zawierającym glikokortykosteroidy (np. w monoterapii), należy rozważyć dodatkowo zastosowanie glikokortykosteroidów. Uwzględniając wymogi dotyczące warunków podania rytuksymabu lek ten musi być podany w ramach hospitalizacji i, zgodnie z zapisami dotyczącymi Programu lekowego, w ramach hospitalizacji zapewnione są pacjentowi m.in. bezpłatnie leki i wyroby medyczne, jeżeli są one konieczne do wykonania świadczenia, dlatego przyjęto, że premedykacja przed podaniem rytuksymabu jest rozliczana w ramach hospitalizacji chorych związanej z realizacją programu.

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego MabThera® [8] określono, że produkt ten jest podawany w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe po uzyskaniu odpowiedzi na I linię leczenia indukcyjnego w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała we wlewach dożylnych raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia

indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (maksymalnie 12 podań leku w ramach 2-letniej terapii podtrzymującej).

Dodatkowo na podstawie danych uzyskanych w ramach badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe przyjęto, że średnia powierzchnia ciała pacjenta wynosi [redacted] (rozdział 5.1).

W analizie (scenariusz bazowy) uwzględniono cenę preparatów rytuksymabu [redacted]

Biorąc pod uwagę powyższe założenia, koszt substancji czynnej MabThera® wykorzystanej w ramach 2-letniej terapii podtrzymującej wyznaczono na poziomie [redacted].

Uwzględniając koszty hospitalizacji związanej z podaniem leku (hospitalizacja związana z wykonaniem programu), które oszacowano na poziomie [redacted] (12 hospitalizacji trwających średnio [redacted] – średnia długość hospitalizacji wyznaczona na podstawie badania ankietowego), całkowity koszt 2-letniej terapii podtrzymującej z zastosowaniem rytuksymabu oszacowano na poziomie [redacted] (wartość niezdyktowana). (Tabela 51)

Koszty jednostkowe leczenia podtrzymującego (koszt leku w jednym podaniu oraz koszt jednego podania leku) są ponoszone przez pacjentów w kohorcie otrzymującej to leczenie (grupa rytuksymabu) zgodnie z przyjętym dawkowaniem leku (co 2 miesiące przez okres nie dłuższy niż 2 lata) w okresie, gdy przebywają oni w stanie *Brak progresji choroby PFS1*. W sytuacji, gdy chory wcześniej, niż po ukończeniu 2-letniej terapii podtrzymującej, przejdzie do stanu *Progresja choroby*, koszty leczenia podtrzymującego nie są mu już przypisywane.

Tabela 49. Koszt substancji czynnej podawanej w ramach terapii podtrzymującej rytuksymabem po I linii leczenia indukcyjnego

Dawkowanie RTX	Średnia jednorazowa dawka leku [mg]	T	Koszt za 1mg [zł]	Koszt leku w jednym podaniu (zł) wg zużycia po:		Koszt leku w trakcie 2-letniej terapii (zł) wg zużycia po:	
				mg	amp.	mg	amp.
375 mg/m <sup>2</sup> p.c. 1. dnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 50. Koszt podania leku w ramach terapii podtrzymującej rytuksymabem po I linii leczenia indukcyjnego

Świadczenie (kod świadczenia)	Wycena punktowa [pkt]	Wartość punktu [zł]	Średnia długość hospitalizacji [dni]	Odsetek pacjentów	Koszt 1 podania [zł]	Koszt podania w trakcie 2-letniej terapii [zł]
hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.DB.07.0000001)	9	52,00	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z	9	52,00	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Świadczenie (kod świadczenia)	Wycena punktowa [pkt]	Wartość punktu [zł]	Średnia długość hospitalizacji [dni]	Odsetek pacjentów	Koszt 1 podania [zł]	Koszt podania w trakcie 2- letniej terapii [zł]
wykonaniem programu (5.08.07.0000003)						
Średni ważony koszt podania substancji czynnej w ramach terapii podtrzymującej						

Tabela S1. Koszt 2-letniej terapii podtrzymującej rytuksymabem po I linii leczenia indukcyjnego

Kategoria kosztów	wg zużycia po mg	wg zużycia po amp.
Koszt substancji czynnej		
Koszt podania substancji czynnej		
Koszt 2-letniej terapii podtrzymującej		
Koszt substancji czynnej		
Koszt podania substancji czynnej		
Koszt 2-letniej terapii podtrzymującej		

### 6.2.2. Obserwacja po I linii leczenia indukcyjnego

Ponieważ pacjenci poddani obserwacji nie otrzymują leczenia przeciwnowotworowego, w niniejszej analizie nie wyznaczano kosztów leków w tej grupie chorych. Koszt obserwacji związany jest tylko z kosztem monitorowania stanu zdrowia pacjenta, który został przedstawiony w rozdziale 6.4.2.

### 6.3. Koszt leczenia nawrotów choroby

Koszty kolejnych, po I oraz II linii, schematów leczenia wyznaczono w oparciu o dane dotyczące poszczególnych terapii stosowanych u tych chorych po wystąpieniu progresji choroby. Schematy leczenia stosowane po nawrocie choroby określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych w Polsce. Określono, że w ramach leczenia nawrotów choroby stosowane mogą być następujące schematy chemioterapii: [REDACTED]

Odsetki chorych przyjmujących poszczególne schematy chemioterapii w leczeniu nawrotów choroby określono na podstawie opinii 4 ekspertów klinicznych w Polsce (jeden z 5 ekspertów nie podjął się wskazania schematów i odsetków pacjentów, którzy je stosują). [REDACTED]

w przypadku nawrotu choroby po II linii leczenia w [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki ankiety przedstawiono w poniższej tabeli.

Na podstawie tych danych oraz kosztów każdej z wymienionych terapii zaprezentowanych w rozdziale 6.1.4 oszacowano średni ważony (odsetkiem pacjentów stosujących dany schemat) koszt leczenia nawrotów choroby na poziomie [REDACTED] (Tabela S2)

Koszt ten jest przypisywany pacjentowi, zarówno w grupie rytuksymabu, jak również w grupie obserwacji, gdy przejdzie on ze stanu *Brak progresji choroby PFS2* do stanu *Progresja choroby*.



Tabela 52. Koszt leczenia nawrotów choroby w horizonale czasu trwania leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi

Schemat	Koszt [zł] (rozdział 6.1.4)	Obsekt pacjentów stosujących dany schemat - Wyniki ankiety							Koszt schematu na podstawie wyników ankiety [zł]					
		Ekspert - ŚREDNIA												
Koszt terapii [zł]														
Średni ważony koszt leczenia nawrotu choroby [zł] (minimalny; maksymalny)														

## 6.4. Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta

### 6.4.1. Monitorowanie stanu zdrowia pacjenta w terapii podtrzymującej rytuksymabem

Monitorowanie stanu zdrowia pacjenta leczonego w ramach programu lekowego rozliczane jest w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych” (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych - Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 19/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 kwietnia 2013 r.). Roczny ryczałt w programie „Leczenie chłoniaków złośliwych” został ustalony na poziomie 62,4 pkt i rozliczany jest proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie:

- rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie lub
- rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1).

Na tej podstawie miesięczny ryczałt związany z monitorowaniem leczenia pacjenta w trakcie terapii podtrzymującej rytuksymabem został oszacowany na poziomie 270,40 zł. Ze względu na ryczałtowe rozliczanie kosztu, wpływu zmiany wartości tego parametru na wyniki analizy nie poddano ocenie w analizie wrażliwości.

Tabela S3. Koszt monitorowania leczenia w ramach terapii podtrzymującej

Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny	Ryczałt miesięczny	Wartość 1 pkt rozliczeniowego	Ryczałt roczny	Ryczałt miesięczny
Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych	62,4 pkt	5,2 pkt	52,00 zł	3 244,80 zł	270,40 zł

### 6.4.2. Monitorowanie stanu zdrowia pacjenta w trakcie obserwacji klinicznej

W analizie wyznaczono koszt monitorowania stanu zdrowia chorych poddanych obserwacji po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne na podstawie wyników badania ankietowego oraz Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 7 listopada 2012r. (załącznik nr 5a i załącznik nr 7) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Na podstawie badania ankietowego średnią roczną liczbę wizyt chorego w poradni specjalistycznej oszacowano na poziomie [REDAKTOWANO], w trakcie których wykonywane są badania diagnostyczne. Ustalono, iż porady te wykonywane są w ramach porady specjalistycznej [REDAKTOWANO]



Na podstawie Informatora o umowach NFZ [16] określono, że średnia wartość punktu rozliczeniowego stosowanego w przypadku świadczeń w zakresie hematologii wynosi obecnie [redacted] (oszacowania na podstawie danych dotyczących wszystkich świadczeniodawców, którzy podpisali umowy z NFZ w 2013 roku; zestawienie danych ze względu na jego obszerność przedstawiono wyłącznie w arkuszu Excel – zakładka: *Parametry*).

Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego wynosi [redacted] (roczny koszt [redacted]).

Tabela 54. Świadczenia wykonywane w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta - obserwacja

Nazwa świadczenia	Lista	% pacjentów	Częstość wykonywania / rok / pacjent				
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba wizyt w poradni / rok / pacjent			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średnia (min; max) ważona liczba świadczeń / rok / pacjent			[redacted]				

Tabela 55. Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta - obserwacja

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wartość punktowa	Wartość 1 pkt rozliczeniowego	Średnia liczba wizyt kontrolnych	Koszt roczny	Koszt miesięczny
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

## 6.5. Koszt leczenia działań niepożądanych

W analizie ekonomicznej uwzględniono wyłącznie działania niepożądane, w przypadku których obserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą chorych otrzymujących rytuksymab w ramach leczenia podtrzymującego a grupą chorych poddanych obserwacji klinicznej (uwzględniono działania niepożądane o 2-4 stopniu / 3-4 stopniu nasilenia objawów odpowiednio, które najczęściej wymagają leczenia). Częstość działań niepożądanych w grupie rytuksymabu oraz obserwacji przedstawiono w rozdziale 5.2.2.

Jednostkowe koszty leczenia działań niepożądanych z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy oraz perspektywy płatnika publicznego (NFZ), oszacowano w oparciu o ścieżki postępowania przedstawione przez polskich ekspertów w ramach badania ankietowego, z wyszczególnieniem m.in. proporcji pacjentów leczonych w warunkach hospitalizacji lub

ambulatoryjnie, liczby ewentualnych dodatkowych wizyt oraz stosowanej farmakoterapii, uwzględniając aktualne dane kosztowe z katalogów świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia i Wykazu leków refundowanych. W przypadku braku szczegółowych danych dokonano założeń własnych odnośnie długości farmakoterapii oraz rodzaju rozliczanych grup JGP.

Podane wartości dotyczą ważonych kosztów całkowitych uwzględniających koszt hospitalizacji chorych oraz porad ambulatoryjnych i leków, jeżeli te są przepisywane pacjentom do stosowania w domu. Szczegółowe oszacowania przedstawiono natomiast w arkuszu kalkulacyjnym Excel (*załącznik DN*).

Wydatki pacjenta związane z leczeniem działań niepożądanych ograniczają się do współpłacenia chorego za leki w przypadku leczenia ambulatoryjnego, natomiast płatnik publiczny ponosi dodatkowo koszty porad specjalistycznych oraz hospitalizacji.

**Tabela S6. Zużycie zasobów związanych z leczeniem działań niepożądanych**

Działanie niepożądane	Wariant	% przypadków wymagających hospitalizacji; długość hospitalizacji	Grupa JGP	% przypadków leczonych wyłącznie ambulatoryjnie i ew. dodatkowe porady	Farmakoterapia
Zapalenie oskrzeli 2-4 st.					
Infekcje górnych dróg oddechowych 2-4 st.					
Zapalenie zatok 2-4 st.					

Działanie niepożądane	Wariant	% przypadków wymagających hospitalizacji; długość hospitalizacji	Grupa JGP	% przypadków leczonych wyłącznie ambulatoryjnie i ew. dodatkowe porady	Farmakoterapia
Infekcje 3-4 st.					
Neutropenia 3-4 st.					

Tabela 57. Charakterystyka grup JGP dla leczenia działań niepożądanych

Kod grupy (kod produktu)	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja	Wartość punktowa hospitalizacji < 2 dni - typ umowy hospitalizacja/hospitalizacja planowa	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą - typ umowy hospitalizacja

Poniżej w tabeli zestawiono koszty jednostkowe leczenia poszczególnych działań niepożądanych z obu analizowanych perspektyw.

Tabela 58. Koszty jednostkowe leczenia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Koszt terapii działania niepożądanego [zł]					
	Wartość średnia		Wartość minimalna		Wartość maksymalna	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Zapalenie oskrzeli 2-4 stopnia nasilenia	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Infekcje górnych dróg oddechowych 2-4 stopnia nasilenia	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Zapalenie zatok 2-4 stopnia nasilenia	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Neutropenia 3-4 stopnia nasilenia	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Infekcje 3-4 stopnia nasilenia	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Uwzględniając koszty jednostkowe leczenia poszczególnych działań niepożądanych przedstawione powyżej oraz częstość ich występowania (rozdział 5.2.2.) obliczono, że koszt leczenia działań niepożądanych z perspektywy płatnika publicznego u chorych otrzymujących rytuksymab w ramach I linii terapii podtrzymującej (wyznaczony jako koszt leczenia epizodów skorygowany o częstość występowania danych działań niepożądanych) wynosi ██████ / pacjenta, natomiast w przypadku chorych poddanych obserwacji koszt ten wynosi ██████ pacjenta. (Tabela 59)

Koszty te przypisane są w modelu odpowiednio każdemu pacjentowi w kohorcie leczonej rytuksymabem lub każdemu pacjentowi poddanemu obserwacji klinicznej. Należy zaznaczyć, iż oszacowane średnie ważone koszty leczenia działań niepożądanych przypadające na pacjenta, są niższe od kosztów leczenia działań niepożądanych ponoszonych w praktyce, ponieważ przy oszacowaniu kosztów leczenia działań niepożądanych uwzględniono tylko koszty różniące obu badanych interwencji, uwzględniając w szacunkach tylko koszty i występowanie działań niepożądanych, dla których w analizie klinicznej wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy obiema grupami.

Tabela 59. Koszt jednostkowy leczenia działań niepożądanych ważony częstością występowania poszczególnych AE

Działanie niepożądane	Średni koszt leczenia AE (perspektywa płatnika publicznego)	Częstość występowania AE - n (%)	
		Rytuksymab	Obserwacja
I linia terapii podtrzymującej (7 lata)			
Zapalenie oskrzeli 2-4 stopnia nasilenia	██████	██████	██████
Infekcje górnych dróg oddechowych 2-4 st. nasilenia	██████	██████	██████
Zapalenie zatok 2-4 st. nasilenia	██████	██████	██████

Działanie niepożądane	Średni koszt leczenia AE (perspektywa płatnika publicznego)	Częstość występowania AE - n (%)	
		Rytuksymab	Obserwacja
Neutropenia 3-4 st. nasilenia	██████	██████	██████
Infekcje 3-4 st. nasilenia	██████	██████	██████
Średni ważony koszt leczenia AE / pacjenta / czas trwania leczenia		██████	██████
<b>II linia terapii podtrzymującej</b>			
Infekcje 3-4 st. nasilenia	██████	██████	██████
Średni ważony koszt leczenia AE / pacjenta / czas trwania leczenia		██████	██████

## 6.6. Podsumowanie oceny kosztów

Całkowite koszty bezpośrednie ocenianych technologii medycznych, związane z leczeniem podtrzymującym bądź obserwacją chorych na chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii wyznaczono na podstawie kosztów leków (uwzględniających koszty ich podania) stosowanych w ramach terapii indukcyjnej i podtrzymania, kosztów leczenia działań niepożądanych, kosztów leczenia nawrotów choroby oraz kosztów monitorowania stanu zdrowia chorego. Wartości kosztów przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim analizy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 60).

Tabela 60. Całkowite koszty ocenianych technologii medycznych na pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztu	Rytuksymab	Obserwacja
██	██████	██████
██	██████	██████
██	██████	██████
██	██████	██████
██	██████	██████
██	██████	██████

## 7. Wyniki analizy ekonomicznej

### 7.1. Analiza deterministyczna

#### 7.1.1. Wyniki zdrowotne

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem (MabThera®) względem obserwacji klinicznej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii, w dożywotnim horyzoncie czasowym wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi mierzonymi parametrami QALY i LY.

W modelu oszacowano, że w okresie życia chorego w odniesieniu do lat życia skorygowanych jakością zastosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem skutkuje uzyskaniem [redacted] QALY, natomiast w przypadku obserwacji [redacted] QALY (różnica inkrementalna wynosi [redacted] QALY na korzyść rytuksymabu) (wartości zdyskontowane).

W porównaniu do obserwacji klinicznej strategia z zastosowaniem terapii podtrzymującej rytuksymabem pozwala na [redacted]. (Tabela 61, Rysunek 2)

Tabela 61. Wyniki zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – Rytuksymab vs Obserwacja

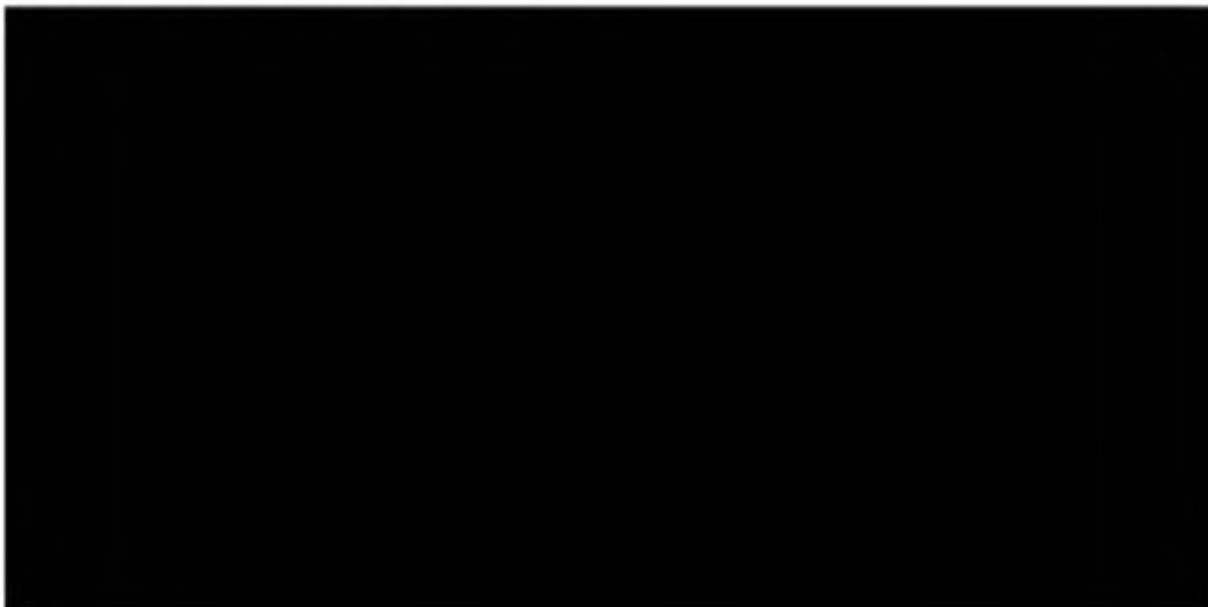
Kategoria wyników	Rytuksymab	Obserwacja	Różnica inkrementalna
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY w stanie bez progresji	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY w stanie progresji choroby	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lata życia (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY w stanie bez progresji	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY w stanie progresji choroby	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 2. Wyniki zdrowotne (QALY) w dożywotnim horyzoncie czasowym – Rytuksymab vs Obserwacja

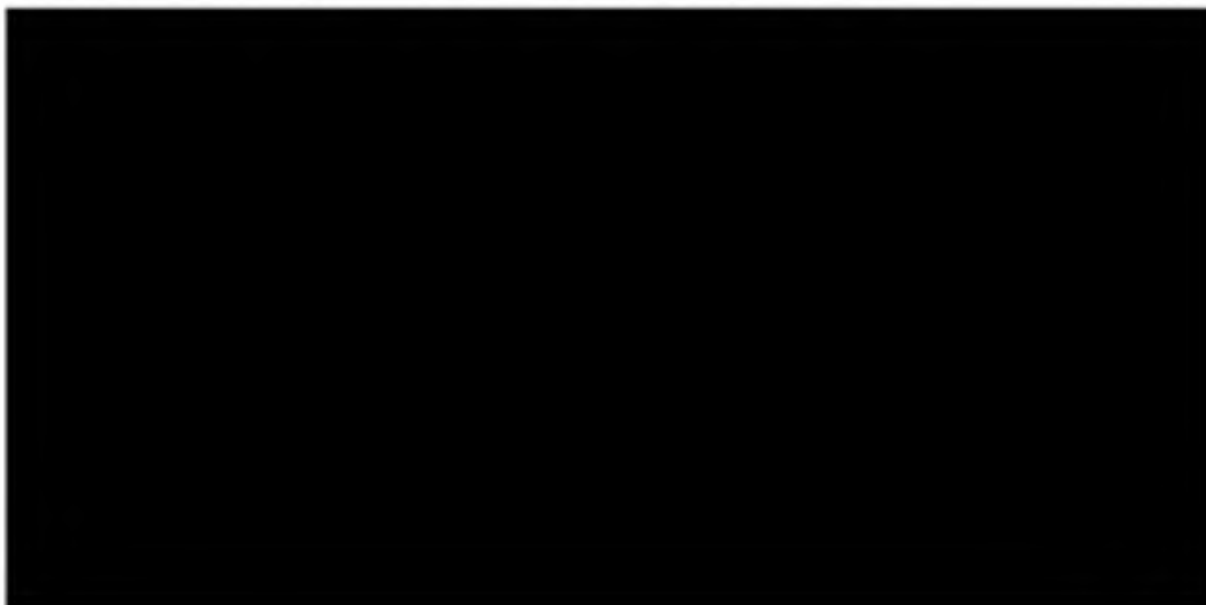


Poniżej przedstawiono modelowane w analizie współczynniki progresji choroby oraz skumulowanej umieralności w grupie rytuksymabu oraz obserwacji w latach od zastosowania leczenia podtrzymującego bądź obserwacji. (Rysunek 3, Rysunek 4)

Rysunek 3. Progresja choroby – Rytuksymab vs Obserwacja



Rysunek 4. Skumulowany współczynnik umieralności (zgony) – Rytuksymab vs Obserwacja



### 7.1.2. Wyniki ekonomiczne

Wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy dotyczące zastosowania terapii podtrzymującej rytuksymabem w porównaniu z obserwacją kliniczną w dożywotnim horyzoncie czasowym przedstawiono w tabeli poniżej.

Sumaryczna kwota wydatków płatnika publicznego w kohorcie Rytuksymab została oszacowana na poziomie [redacted] / pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym, natomiast w grupie Obserwacja [redacted] / pacjenta. Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy całkowity koszt wynosił odpowiednio [redacted]

Wydatki płatnika (bez względu na przyjętą perspektywę analizy) w kohorcie Rytuksymab [redacted] ponoszone w grupie Obserwacja ze względu na [redacted] [redacted] (różnica inkrementalna kosztów z perspektywy płatnika publicznego wynosi [redacted] zł). (Tabela 62)

Tabela 62. Wyniki ekonomiczne w dożywotnim horyzoncie czasowym - Rytuksymab vs Obserwacja [redacted]

Kategoria wyników	Rytuksymab [zł]	Obserwacja [zł]	Różnica inkrementalna [zł]
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>			
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt rytuksymabu (I linia)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Kategoria wyników	Rytuksymab [zł]	Obserwacja [zł]	Różnica Inkrementalna [zł]
Koszt rytuksymabu (I linia)	██████	██████	██████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	██████	██████	██████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	██████	██████	██████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	██████	██████	██████
Koszt leczenia AE	██████	██████	██████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	██████	██████	██████
Koszty całkowite	██████	██████	██████
<b>Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy</b>			
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	██████	██████	██████
Koszt rytuksymabu (I linia)	██████	██	██████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	██████	██	██████
Koszt rytuksymabu (II linia)	██████	██████	██████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	██████	██████	██████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	██████	██████	██████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	██████	██████	██████
Koszt leczenia AE	██████	██████	██████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowanie leczenia w stanie PD	██████	██████	██████
Koszty całkowite	██████	██████	██████

Rysunek 5. Wyniki ekonomiczne w dożywotnim horyzoncie czasowym – Rytuksymab vs Obserwacja



### 7.1.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W tabeli poniżej zestawiono koszty oraz konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych interwencji – rytuksymabu w terapii podtrzymującej oraz obserwacji klinicznej.

Tabela 63. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Konsekwencje zdrowotne</b>		
Mediana przeżycia całkowitego (OS)		
Ryzyko wystąpienia zgonu	[Redacted]	
Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)		
Ryzyko wystąpienia progresji choroby	[Redacted]	
Lata życia skorygowane jakością (QALY)		
QALY w stanie bez progresji		
QALY w stanie progresji choroby		
Lata życia (LY)		
LY w stanie bez progresji		
LY w stanie progresji choroby		
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>		

Kategoria wyników	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	████████	████████
Koszt rytuksymabu (I linia)	████████	██
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	████████	██
Koszt rytuksymabu (II linia)	████████	████████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	████████	████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████████	████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████████	████████
Koszt leczenia AE	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████████	████████
Koszty całkowite	████████	████████
<b>Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy</b>		
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	████████	████████
Koszt rytuksymabu (I linia)	████████	██
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	████████	██
Koszt rytuksymabu (II linia)	████████	████████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	████████	████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████████	████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████████	████████
Koszt leczenia AE	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████████	████████
Koszty całkowite	████████	████████

#### 7.1.4. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy w dożywotnim horyzoncie czasowym dla porównania strategii Rytuksymab względem strategii Obserwacja przedstawiono w tabelach poniżej.

Bez względu na przyjętą perspektywę analizy terapia podtrzymująca z zastosowaniem rytuksymabu w porównaniu z obserwacją kliniczną jest interwencją [REDAKTOWANE] (względem obserwacji klinicznej). Z perspektywy płatnika publicznego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR), wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem, wynosi [REDAKTOWANE] i jest [REDAKTOWANE] wartości progu opłacalności, który wynosi obecnie w Polsce 105 801,00 zł.

Tabela 64. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – Rytuksymab vs Obserwacja [REDAKTOWANE]

Kategoria wyników	Obserwacja	Rytuksymab
Iloraz kosztów-użyteczności CUR	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem - ICUR	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tabela 65. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy – Rytuksymab vs Obserwacja [REDAKTOWANE]

Kategoria wyników	Obserwacja	Rytuksymab
Iloraz kosztów-użyteczności CUR	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem - ICUR	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### 7.1.5. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

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

W Tabeli 66 i Tabeli 67 zestawiono najważniejsze wyniki analizy, w tym wartości ICUR dla poszczególnych scenariuszy analizy z obu perspektyw (perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy), natomiast szczegółowe wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wszystkich 35 analizowanych scenariuszy (16 parametrów) przedstawiono w aneksie (rozdział 15.6).

Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności [REDAKTOWANE] wnioskowania w analizie ekonomicznej. [REDAKTOWANE] analizowanych scenariuszach wykazano [REDAKTOWANE] strategii Rytuksymab względem strategii Obserwacja. Największy rozrzut uzyskiwanych wyników obserwowano w przypadku zmiany przyjętej w analizie wartości [REDAKTOWANE]. [REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED] W przypadku pozostałych parametrów wartość ICUR [REDACTED] (do maksymalnie [REDACTED] w przypadku zmiany wartości [REDACTED]). Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników analizy podstawowej. (Rysunek 6)

W żadnym z badanych w analizie wrażliwości przypadków koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR), wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem, [REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 6. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego) – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED]

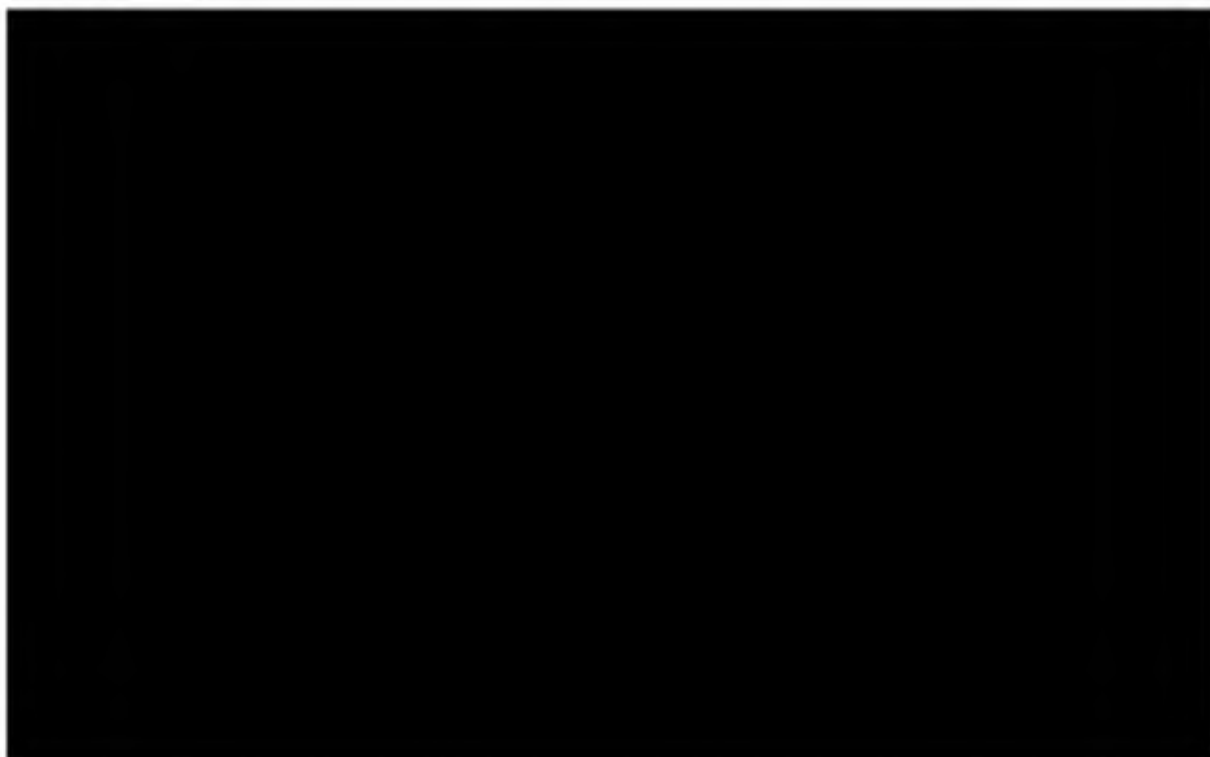


Tabela 66. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – zestawienie wyników – Ryuksymab vs Obserwacja - perspektywa płatnika publicznego

Parametr	Zmienność parametru	Scenariusz	Koszty efektywne [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR [zł]	Zmiana ICUR (względem wariantu bazowego) [%]	Cena progowa [zł]	
			Ryüksymab	Obserwacja	Różnica kosztów	Ryüksymab ab	Obserwacja a	Różnica efektów			RTX 100	RTX 500
<b>Wariant BAZOWY</b>												
Wartość użyteczności stanu zdrowia PF51	MIN	Scenariusz 1	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	MAX	Scenariusz 2	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wartość użyteczności stanu zdrowia PF52	MIN	Scenariusz 3	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	MAX	Scenariusz 4	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wartość użyteczności stanu zdrowia PD	MIN	Scenariusz 5	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	MAX	Scenariusz 6	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BSA	MIN	Scenariusz 7	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	MAX	Scenariusz 8	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	MIN	Scenariusz 9	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (1 linia - obserwacja)	MAX	Scenariusz 10	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	MIN	Scenariusz 11	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania leku w 1 linii terapii podtrzymującej	MAX	Scenariusz 12	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Parametr	Zmiennok parametr	Scenariusz	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR [zł]	Zmiana ICUR (względem wariantu bazowego) [%]	Cena prognoza [zł]	
			Rytuksymab	Obserwacja	Różnica kosztów	Rytuksymab	Obserwacja	Różnica efektów			RTX 100	RTX 500
Koszt podania leku w II linii terapii podtrzymującej	MINI	Scenariusz 13	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	MAX	Scenariusz 14	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytuksymab	MINI	Scenariusz 15	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	MAX	Scenariusz 16	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja	MINI	Scenariusz 17	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	MAX	Scenariusz 18	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
Liczba cykli dla terapii indukcyjnej	MINI	Scenariusz 19	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	MAX	Scenariusz 20	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
Koszt leczenia nawrotów choroby	MINI	Scenariusz 21	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	MAX	Scenariusz 22	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
Roczna stopa dyskoniowa	5% dla kosztów 5% dla wyników zdrowotnych	Scenariusz 23	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	0% dla kosztów 0% dla wyników zdrowotnych	Scenariusz 24	█	█	█	█	█	█	█	█	█	

Parametr	Zmienneść parametru	Scenariusz	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR [zł]	Zmiana ICUR (względem wariantu bazowego) [%]	Cena prognoza [zł]	
			Ryzykymab	Obserwacja	Różnica kosztów	Ryzykymab	Obserwacja	Różnica efektów			RTX 100	RTX 500
						ab	a					
Różnica dopasowanego rozkładu	5% dla kosztów 0% dla wyników zdrowotnych	Scenariusz 25	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	eksponeńcjalny	Scenariusz 26	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	zarmma	Scenariusz 27	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	logarytmicznie-logiczny	Scenariusz 28	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	logarytmicznie-normalny	Scenariusz 29	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Horizont czasowy	15 lat	Scenariusz 31	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	20 lat	Scenariusz 32	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	30 lat	Scenariusz 33	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Zużycie leków	po opakowaniach	Scenariusz 34	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Margina hurtowa	5%	Scenariusz 35	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	



Tabela 67. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – zestawienie wyników – Rytuksymab vs Obserwacja [redacted] perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy

Parametr	Zmienneść parametru	Scenariusz	Koszty efektywne [zł]			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR [zł]	Zmiana ICUR (względem wariantu bazowego) [%]	Cena progowa [zł]	
			Rytuksymab	Obserwacja	Różnica kosztów	Rytuksymab	Obserwacja	Różnica efektów			RTX 100	RTX 500
<b>Wariant BAZOWY</b>												
Wartość użyteczności stanu zdrowia PF51	MIN	Scenariusz 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	MAX	Scenariusz 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wartość użyteczności stanu zdrowia PF52	MIN	Scenariusz 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	MAX	Scenariusz 4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wartość użyteczności stanu zdrowia PD	MIN	Scenariusz 5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	MAX	Scenariusz 6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BSA	MIN	Scenariusz 7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	MAX	Scenariusz 8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	MIN	Scenariusz 9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (1 linia - obserwacja)	MAX	Scenariusz 10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	MIN	Scenariusz 11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania leku w 1 linii terapii (podtrzymujące)	MAX	Scenariusz 12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	MIN	Scenariusz 13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Zmiennok parametr	Scenariusz	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR [zł]	Zmiana ICUR (względem wariantu bazowego) [%]	Cena prognoza [zł]	
			Rytuksymab	Obserwacja	Różnica kosztów	Rytuksymab	Obserwacja	Różnica efektów			RTX 100	RTX 500
W II linii terapii podtrzymującej	MAX	Scenariusz 14	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	MIN	Scenariusz 15	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytuksymab	MAX	Scenariusz 16	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	MIN	Scenariusz 17	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja	MAX	Scenariusz 18	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	MIN	Scenariusz 19	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
Liczba cykli dla terapii indukcyjnej	MAX	Scenariusz 20	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	MIN	Scenariusz 21	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
Koszt leczenia nawrotów choroby	MAX	Scenariusz 22	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	MIN	Scenariusz 23	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
Roczna stopa dyskontowa	5% dla wyników zdrowotnych	Scenariusz 24	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	0% dla kosztów	Scenariusz 25	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	0% dla wyników zdrowotnych	Scenariusz 26	█	█	█	█	█	█	█	█	█	

Parametr	Zmienneść parametru	Scenariusz	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR [zł]	Zmiana ICUR (względem wariantu bazowego) [%]	Cena prognoza [zł]	
			Ryzykymab	Obserwacja	Różnica kosztów	Ryzykymab	Obserwacja	Różnica efektów			RTX 100	RTX 500
Rodzaj dopasowanego rozkładu	eksponencyjny	Scenariusz 26	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	Exponential	Scenariusz 27	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	logarytmicznie-logistyczny	Scenariusz 28	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	logarytmicznie-normalny	Scenariusz 29	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Horizont czasowy	Welbulla	Scenariusz 30	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	15 lat	Scenariusz 31	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	20 lat	Scenariusz 32	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Zużycie leków	30 lat	Scenariusz 33	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	po opakowaniach	Scenariusz 34	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Marża hurtowa	5%	Scenariusz 35	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	

### 7.1.6. Progowa analiza dla ceny zbytu netto produktu leczniczego MabThera®

W analizie ekonomicznej wykazano, że terapia podtrzymująca z zastosowaniem rytuksymabu (MabThera®) jest technologią [REDACTED] względem obserwacji klinicznej, dlatego progowa cena zbytu netto jest [REDACTED]

W perspektywie płatnika publicznego progową cenę zbytu netto 1 opakowania produktu leczniczego MabThera® 100 mg oraz MabThera® 500 mg uzyskuje się [REDACTED] [REDACTED] (wariant bazowy). Dla wszystkich scenariuszy analizowanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości progowa cena zbytu netto jest [REDACTED] [REDACTED] w zależności od scenariusza.

Progowa cena zbytu netto z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy jest [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Tabela 68. Progowa cena zbytu netto produktów leczniczych MabThera® (perspektywa płatnika publicznego)

Scenariusz	Progowa cena zbytu netto		% zmiana w stosunku do obecnej CZN ( [REDACTED] )
	MabThera 100 mg	MabThera 500 mg	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	x
<b>WARIANT BAZOWY</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS1 (min)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS1 (max)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS2 (min)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS2 (max)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość użyteczności stanu zdrowia PD (min)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość użyteczności stanu zdrowia PD (max)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BSA (min)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BSA (max)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (I linia - obserwacja) (min)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (I linia - obserwacja) (max)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Progowa cena zbytu netto		% zmiana w stosunku do obecnej CZN (
	MabThera 100 mg	MabThera 500 mg	
Koszt podania leku w I linii terapii podtrzymującej (min)	██████	██████	██████
Koszt podania leku w I linii terapii podtrzymującej (max)	██████	██████	██████
Koszt podania leku w II linii terapii podtrzymującej (min)	██████	██████	██████
Koszt podania leku w II linii terapii podtrzymującej (max)	██████	██████	██████
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytuksymab (min)	██████	██████	██████
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytuksymab (max)	██████	██████	██████
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja (min)	██████	██████	██████
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja (max)	██████	██████	██████
Liczba cykli dla terapii indukcyjnej (min)	██████	██████	██████
Liczba cykli dla terapii indukcyjnej (max)	██████	██████	██████
Koszt leczenia nawrotów choroby (min)	██████	██████	██████
Koszt leczenia nawrotów choroby (max)	██████	██████	██████
Stopa dyskontowa: K i WZ = 5%	██████	██████	██████
Stopa dyskontowa: K i WZ = 0%	██████	██████	██████
Stopa dyskontowa: K=5% i WZ=0%	██████	██████	██████
Rodzaj dopasowanego rozkładu - Rozkład eksponencjalny	██████	██████	██████
Rodzaj dopasowanego rozkładu - Rozkład gamma	██████	██████	██████
Rodzaj dopasowanego rozkładu - Rozkład logarytmiczno-logistyczny	██████	██████	██████
Rodzaj dopasowanego rozkładu - Rozkład logarytmiczno-normalny	██████	██████	██████
Rodzaj dopasowanego rozkładu - Rozkład Weibulla	██████	██████	██████
Horyzont czasowy lat - 15 lat	██████	██████	██████
Horyzont czasowy lat - 20 lat	██████	██████	██████
Horyzont czasowy lat - 30 lat	██████	██████	██████
Zużycie leków (na podstawie liczby opakowań)	██████	██████	██████

Scenariusz	Progowa cena zbytu netto		% zmiana w stosunku do obecnej CZN ( [REDACTED] )
	MabThera 100 mg	MabThera 500 mg	
Marża hurtowa - 5%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 7.1.7. Cenowa analiza wrażliwości

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono cenową analizę wrażliwości, analizując wartość kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR), wynikającego z zastąpienia obserwacji rytuksymabem z perspektywy płatnika publicznego w zależności od ceny produktu leczniczego MabThera®. Przy założonej w analizie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] uzyskiwano wartość ICUR w wysokości

[REDACTED] Strategia jest [REDACTED]

[REDACTED] (Rysunek 7, Rysunek 8)

Rysunek 7. Cenowa analiza wrażliwości – Rytuksymab vs Obserwacja (MabThera 100mg)



Rysunek 8. Cenowa analiza wrażliwości – Rytuksymab vs Obserwacja (MabThera 500mg)



## 7.2. Analiza probabilistyczna

W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty oraz wartość QALY.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR) z perspektywy płatnika publicznego zaprezentowano na wykresie poniżej. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. (Rysunek 9)

W przypadku [REDACTED] wyników symulacji strategia Rytuksymab [REDACTED] względem strategii Obserwacja [REDACTED] [REDACTED]

Na podstawie poniższego wykresu wnioskować również można, że wielkości kosztów inkrementalnych (dla rytuksymabu względem obserwacji) nie przekraczają [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] modelu znajdują się poniżej progu opłacalności przyjętego w Polsce.

Rysunek 9. Wyniki analizy probabilistycznej – Rytuksymab vs Obserwacja – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]



Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej rytuksymabu względem obserwacji dla punktu efektu zdrowotnego wyrażonego w postaci QALY, określone na podstawie wykonanych symulacji, przedstawiono również na wykresie poniżej (Rysunek 10). Przy wartości progu opłacalności na poziomie 105 801 zł za jednostkę efektu zdrowotnego (3 x PKB per capita w Polsce), prawdopodobieństwo tego, że rytuksymab względem obserwacji jest technologią opłacalną [REDACTED] [REDACTED]

Rysunek 10. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla ICUR – Rytuksymab vs Obserwacja – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]





## 8. Wyniki analizy ekonomicznej

### 8.1. Analiza deterministyczna

#### 8.1.1. Wyniki zdrowotne

Uwzględnienie bądź nieuwzględnienie w analizie ekonomicznej nie wpływa na uzyskiwane wyniki zdrowotne. Wyniki zdrowotne zaprezentowano w rozdziale 7.1.1.

#### 8.1.2. Wyniki ekonomiczne

Wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy dotyczące zastosowania terapii podtrzymującej rytuksymabem w porównaniu z obserwacją kliniczną w dożywotnym horyzoncie czasowym przedstawiono w tabeli poniżej.

Sumaryczna kwota wydatków płatnika publicznego w kohorcie Rytuksymab została oszacowana na poziomie / pacjenta w dożywotnym horyzoncie czasowym, natomiast w grupie Obserwacja zł / pacjenta. Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy całkowity koszt wyniósł odpowiednio

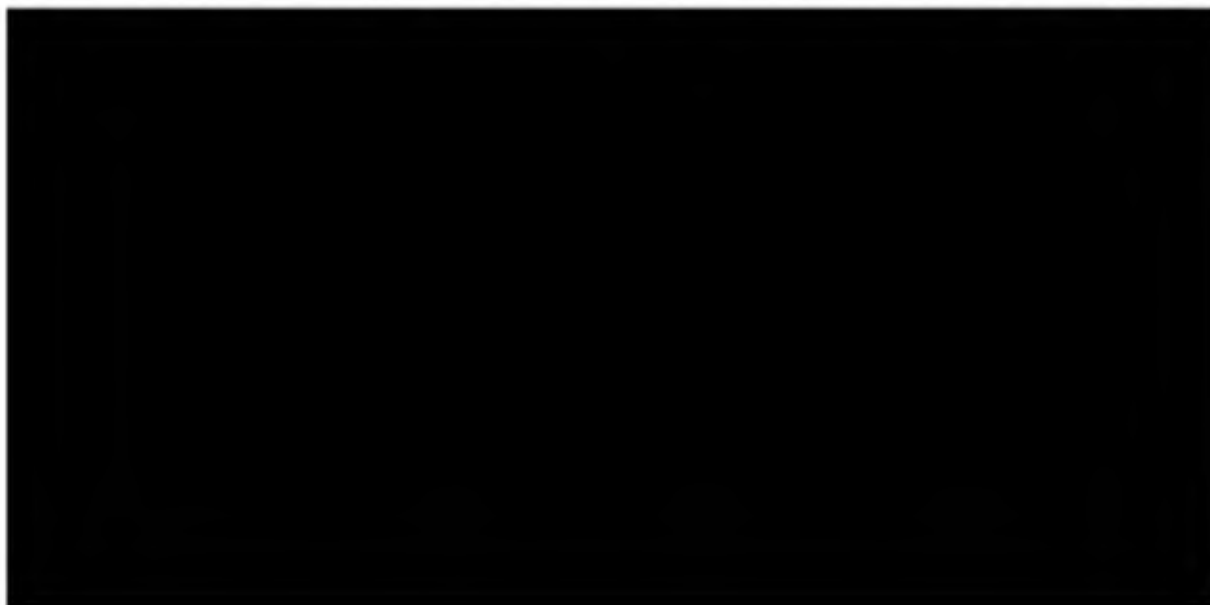
Wydatki płatnika (bez względu na przyjętą perspektywę analizy) w kohorcie Rytuksymab ponoszone w grupie Obserwacja ze względu na (różnica inkrementalna kosztów z perspektywy płatnika publicznego wynosi ). (Tabela 69)

Tabela 69. Wyniki ekonomiczne w dożywotnym horyzoncie czasowym - Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Rytuksymab [zł]	Obserwacja [zł]	Różnica Inkrementalna [zł]
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE			
Koszt rytuksymabu (I linia)			
Koszt podania rytuksymabu (I linia)			
Koszt rytuksymabu (II linia)			
Koszt podania rytuksymabu (II linia)			

Kategoria wyników	Rytuksymab [zł]	Obserwacja [zł]	Różnica inkrementalna [zł]
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	█	█	█
Koszt leczenia AE	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	█	█	█
Koszty całkowite	█	█	█
█			
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	█	█	█
Koszt rytuksymabu (I linia)	█	█	█
Koszt padania rytuksymabu (I linia)	█	█	█
Koszt rytuksymabu (II linia)	█	█	█
Koszt padania rytuksymabu (II linia)	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	█	█	█
Koszt leczenia AE	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	█	█	█
Koszty całkowite	█	█	█

Rysunek 11. Wyniki ekonomiczne w dożywotnim horyzoncie czasowym – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED]



### 8.1.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W tabeli poniżej zestawiono koszty oraz konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych interwencji – rytuksymabu w terapii podtrzymującej oraz obserwacji klinicznej.

Tabela 70. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED]

Kategoria wyników	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Konsekwencje zdrowotne</b>		
Mediana przeżycia całkowitego (OS)	[REDACTED]	[REDACTED]
Ryzyko wystąpienia zgonu	[REDACTED]	
Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	[REDACTED]	[REDACTED]
Ryzyko wystąpienia progresji choroby	[REDACTED]	
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY w stanie bez progresji	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY w stanie progresji choroby	[REDACTED]	[REDACTED]
Lata życia (LY)	[REDACTED]	[REDACTED]
LY w stanie bez progresji	[REDACTED]	[REDACTED]
LY w stanie progresji choroby	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>		

Kategoria wyników	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	████████	████████
Koszt rytuksymabu (I linia)	████████	██
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	████████	██
Koszt rytuksymabu (II linia)	████████	████████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	████████	████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████████	████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████████	████████
Koszt leczenia AE	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████████	████████
Koszty całkowite	████████	████████
<b>Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy</b>		
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	████████	████████
Koszt rytuksymabu (I linia)	████████	██
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	████████	██
Koszt rytuksymabu (II linia)	████████	████████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	████████	████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████████	████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████████	████████
Koszt leczenia AE	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████████	████████
Koszty całkowite	████████	████████

#### 8.1.4. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy w dożywotnym horyzoncie czasowym dla porównania strategii Rytuksymab względem strategii Obserwacja przedstawiono w tabelach poniżej.

Bez względu na przyjętą perspektywę analizy terapia podtrzymująca z zastosowaniem rytuksymabu w porównaniu z obserwacją kliniczną jest interwencją [REDACTED]. Z perspektywy płatnika publicznego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR), wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem wynosi [REDACTED] wartości progu opłacalności, który wynosi obecnie w Polsce 105 801,00 zł.

Tabela 71. Wyniki analizy kosztów-żyteczności z perspektywy płatnika publicznego – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED]

Kategoria wyników	Obserwacja	Rytuksymab
Iloraz kosztów-żyteczności CUR	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem - ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 72. Wyniki analizy kosztów-żyteczności z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED]

Kategoria wyników	Obserwacja	Rytuksymab
Iloraz kosztów-żyteczności CUR	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem - ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]

### 8.1.5. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

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

W Tabeli 73 i Tabeli 74 zestawiono najważniejsze wyniki analizy, w tym wartości ICUR dla poszczególnych scenariuszy analizy z obu perspektyw (perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy), natomiast szczegółowe wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wszystkich 35 analizowanych scenariuszy (16 parametrów) przedstawiono w aneksie (rozdział 15.6).

Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności [REDACTED] wnioskowania w analizie ekonomicznej. [REDACTED] analizowanych scenariuszach wykazano [REDACTED] strategii Rytuksymab względem strategii Obserwacja. Największy rozrzut uzyskiwanych wyników obserwowano w przypadku zmiany przyjętej w analizie [REDACTED]. Wynika to z tego, iż w strategii uwzględniającej terapię podtrzymującą rytuksymabem po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W przypadku [REDACTED] parametrów wartość ICUR wahała się [REDACTED] w przypadku zmiany wartości [REDACTED]. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników analizy podstawowej. (Rysunek 12)

[REDACTED] w analizie wrażliwości przypadków koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR), wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem, [REDACTED] wartości przyjętego w Polsce progu opłacalności [REDACTED]

Rysunek 12. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego) – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED]

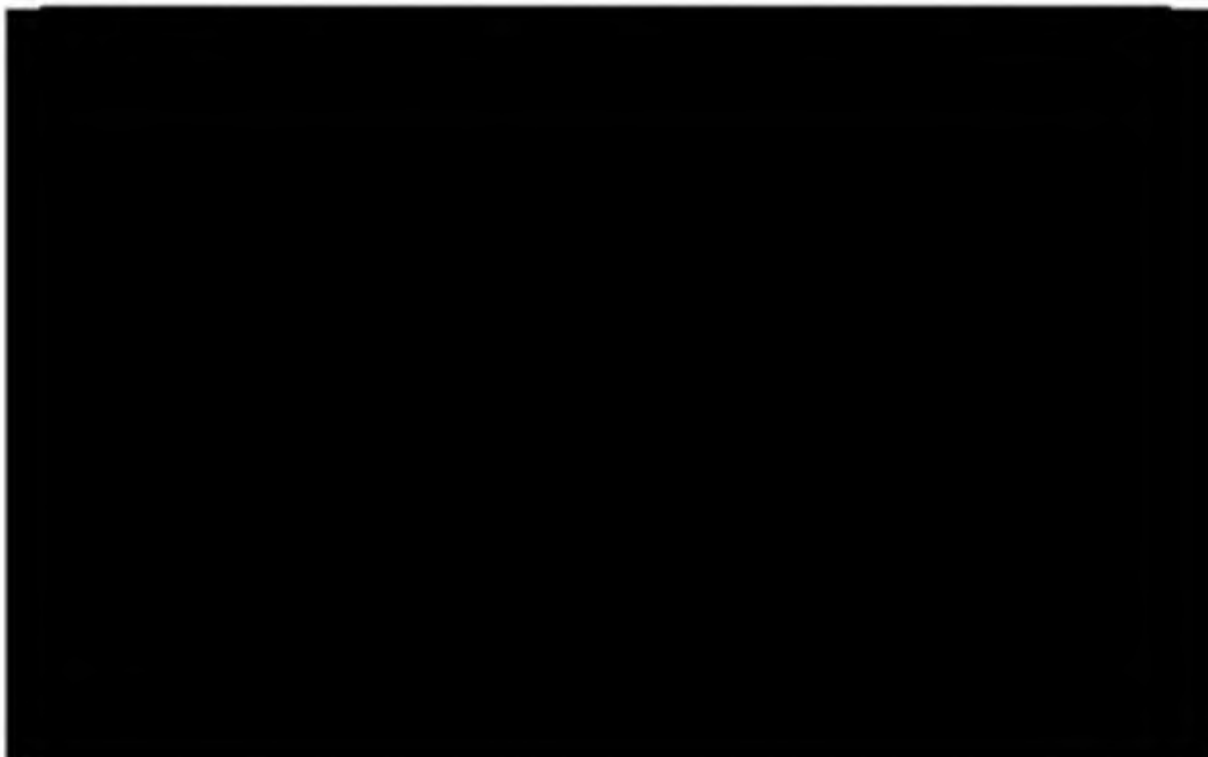


Tabela 73. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – zestawienie wyników – Ryuksymab vs Obserwacja - perspektywa płatnika publicznego

Parametr	Zmienność parametru	Scenariusz	Koszty efektywne [zł]			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR [zł]	Zmiana ICUR (względem wariantu bazowego) [%]	Cena progowa [zł]	
			Ryüksymab	Obserwacja	Różnica kosztów	Ryüksymab	Obserwacja	Różnica efektów			RTX 100	RTX 500
<b>Wariant BAZOWY</b>												
Wartość użyteczności stanu zdrowia PF51	MIN	Scenariusz 1	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	MAX	Scenariusz 2	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wartość użyteczności stanu zdrowia PF52	MIN	Scenariusz 3	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	MAX	Scenariusz 4	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wartość użyteczności stanu zdrowia PD	MIN	Scenariusz 5	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	MAX	Scenariusz 6	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BSA	MIN	Scenariusz 7	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	MAX	Scenariusz 8	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	MIN	Scenariusz 9	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (1 linia - obserwacja)	MAX	Scenariusz 10	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	MIN	Scenariusz 11	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania leku w 1 linii terapii podtrzymującej	MAX	Scenariusz 12	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Parametr	Zmienneść parametru	Scenariusz	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR [zł]	Zmiana ICUR (względem wariantu bazowego) [%]	Cena prognoza [zł]	
			Rytksymab	Obserwacja	Różnica kosztów	Rytksymab	Obserwacja	Różnica efektów			RTX 100	RTX 500
Koszt podania leku w II linii terapii podtrzymującej	MINI	Scenariusz 13	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	MAX	Scenariusz 14	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytksymab	MINI	Scenariusz 15	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	MAX	Scenariusz 16	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja	MINI	Scenariusz 17	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	MAX	Scenariusz 18	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Liczba cykli dla terapii indukcyjnej	MINI	Scenariusz 19	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	MAX	Scenariusz 20	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Koszt leczenia nawrotów choroby	MINI	Scenariusz 21	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	MAX	Scenariusz 22	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Roczna stopa dyskoniowa	5% dla kosztów 5% dla wyników zdrowotnych	Scenariusz 23	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	0% dla kosztów 0% dla wyników zdrowotnych	Scenariusz 24	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	



Parametr	Zmienneść parametru	Scenariusz	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR [zł]	Zmiana ICUR (względem wariantu bazowego) [%]	Cena prognoza [zł]	
			Ryzykymab	Obserwacja	Różnica kosztów	Ryzykymab	Obserwacja	Różnica efektów			RTX 100	RTX 500
			ab	a								
Różnica dopasowanego rozkładu	5% dla kosztów 0% dla wyników zdrowotnych	Scenariusz 25	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	eksponepcjalny	Scenariusz 26	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	zarmma	Scenariusz 27	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	logarytmiczno-logistyczny	Scenariusz 28	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	logarytmiczno-normalny	Scenariusz 29	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Horizont czasowy	15 lat	Scenariusz 31	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	20 lat	Scenariusz 32	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	30 lat	Scenariusz 33	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Zużycie leków	po opakowaniach	Scenariusz 34	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Margina hurtowa	5%	Scenariusz 35	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

Tabela 74. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – zestawienie wyników – Rytuksymab vs Obserwacja - perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy

Parametr	Zmienneść parametru	Scenariusz	Koszty efektywne [zł]			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR [zł]	Zmiana ICUR (względem wariantu bazowego) [%]	Cena progowa [zł]	
			Rytuksymab	Obserwacja	Różnica kosztów	Rytuksymab	Obserwacja	Różnica efektów			RTX 100	RTX 500
<b>Wariant BAZOWY</b>												
Wartość użyteczności stanu zdrowia PF51	MIN	Scenariusz 1										
	MAX	Scenariusz 2										
Wartość użyteczności stanu zdrowia PF52	MIN	Scenariusz 3										
	MAX	Scenariusz 4										
Wartość użyteczności stanu zdrowia PD	MIN	Scenariusz 5										
	MAX	Scenariusz 6										
BSA	MIN	Scenariusz 7										
	MAX	Scenariusz 8										
	MIN	Scenariusz 9										
Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (1 linia - obserwacja)	MAX	Scenariusz 10										
	MIN	Scenariusz 11										
Koszt podania leku w 1 linii terapii (podtrzymujące)	MAX	Scenariusz 12										
	MIN	Scenariusz 13										

Parametr	Zmiennok parametr	Scenariusz	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR [zł]	Zmiana ICUR (względem wariantu bazowego) [%]	Cena prognoza [zł]	
			Rytuksymab	Obserwacja	Różnica kosztów	Rytuksymab	Obserwacja	Różnica efektów			RTX 100	RTX 500
W II linii terapii podtrzymującej	MAX	Scenariusz 14	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	MIN	Scenariusz 15	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytuksymab	MAX	Scenariusz 16	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	MIN	Scenariusz 17	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja	MAX	Scenariusz 18	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	MIN	Scenariusz 19	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Liczba cykli dla terapii indukcyjnej	MAX	Scenariusz 20	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	MIN	Scenariusz 21	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Koszt leczenia nawrotów choroby	MAX	Scenariusz 22	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	MIN	Scenariusz 23	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Roczna stopa dyskontowa	5% dla kosztów zdrowotnych	Scenariusz 23	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	0% dla kosztów	Scenariusz 24	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	0% dla wyników zdrowotnych	Scenariusz 25	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	Zmienneść parametru	Scenariusz	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR [zł]	Zmiana ICUR (względem wariantu bazowego) [%]	Cena prognoza [zł]	
			Ryzykymab	Obserwacja	Różnica kosztów	Ryzykymab	Obserwacja	Różnica efektów			RTX 100	RTX 500
Rodzaj dopasowanego rozkładu	eksponencyjny	Scenariusz 26	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	Exponential	Scenariusz 27	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	logarytmicznie-logistyczny	Scenariusz 28	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	logarytmicznie-normalny	Scenariusz 29	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	Weibull'a	Scenariusz 30	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Horizont czasowy	15 lat	Scenariusz 31	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	20 lat	Scenariusz 32	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	30 lat	Scenariusz 33	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Ziycie ledw	po opakowaniach	Scenariusz 34	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Marża hurtowa	5%	Scenariusz 35	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	

### 8.1.6. Progowa analiza dla ceny zbytu netto produktu leczniczego MabThera®

W analizie ekonomicznej wykazano, że terapia podtrzymująca z zastosowaniem rytuksymabu (MabThera®) jest technologią [REDACTED] względem obserwacji klinicznej, dlatego progowa cena zbytu netto [REDACTED]

W perspektywie płatnika publicznego progową cenę zbytu netto 1 opakowania produktu leczniczego MabThera® 100 mg oraz MabThera® 500 mg uzyskuje się przy [REDACTED] [REDACTED] (wariant bazowy).

Dla wszystkich scenariuszy analizowanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości progowa cena zbytu netto [REDACTED] w zależności od scenariusza.

Progowa cena zbytu netto z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy jest [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego ze względu na to, iż [REDACTED] (różnica pomiędzy wartością ICUR w perspektywie płatnika publicznego oraz wartością ICUR w perspektywie wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy wynosił w scenariuszu bazowym [REDACTED])

Tabela 75. Progowa cena zbytu netto produktów leczniczych MabThera® (perspektywa płatnika publicznego)

Scenariusz	Progowa cena zbytu netto		% zmiana w stosunku do obecnej CZN [REDACTED]
	MabThera 100 mg	MabThera 500 mg	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1
WARIANT BAZOWY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS1 (min)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS1 (max)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS2 (min)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS2 (max)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość użyteczności stanu zdrowia PD (min)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość użyteczności stanu zdrowia PD (max)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BSA (min)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BSA (max)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (I linia - obserwacja) (min)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (I linia - obserwacja) (max)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Progowa cena zbytu netto		% zmiana w stosunku do obecnej CZN
	MabThera 100 mg	MabThera 500 mg	
Koszt pierwszego podania leku w cyklu (min)	██████	██████	██████
Koszt pierwszego podania leku w cyklu (max)	██████	██████	██████
Koszt kolejnego podania leku w cyklu (min)	██████	██████	██████
Koszt kolejnego podania leku w cyklu (max)	██████	██████	██████
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytuksymab w I linii leczenia (min)	██████	██████	██████
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytuksymab w I linii leczenia (max)	██████	██████	██████
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja w I linii leczenia (min)	██████	██████	██████
Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja w I linii leczenia (max)	██████	██████	██████
Liczba cykli dla terapii indukcyjnej (min)	██████	██████	██████
Liczba cykli dla terapii indukcyjnej (max)	██████	██████	██████
Koszt leczenia nawrotów choroby (min)	██████	██████	██████
Koszt leczenia nawrotów choroby (max)	██████	██████	██████
Stopa dyskontowa: K I WZ = 5%	██████	██████	██████
Stopa dyskontowa: K I WZ = 0%	██████	██████	██████
Stopa dyskontowa: K=5% I WZ=0%	██████	██████	██████
Rodzaj dopasowanego rozkładu - Rozkład eksponencjalny	██████	██████	██████
Rodzaj dopasowanego rozkładu - Rozkład gamma	██████	██████	██████
Rodzaj dopasowanego rozkładu - Rozkład logarytmiczno-logistyczny	██████	██████	██████
Rodzaj dopasowanego rozkładu - Rozkład logarytmiczno-normalny	██████	██████	██████
Rodzaj dopasowanego rozkładu - Rozkład Weibulla	██████	██████	██████
Horyzont czasowy lat	██████	██████	██████
Horyzont czasowy lat	██████	██████	██████
Horyzont czasowy lat	██████	██████	██████
Zużycie leków (na podstawie liczby opakowań)	██████	██████	██████
Marża hurtowa - 5%	██████	██████	██████

## 8.2. Analiza probabilistyczna

W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty oraz wartość QALY.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR) z perspektywy płatnika publicznego zaprezentowano na wykresie poniżej. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. (Rysunek 13)

W przypadku [REDACTED] wyników symulacji strategia Rytuksymab jest [REDACTED] względem strategii Obserwacja [REDACTED] [REDACTED]

Na podstawie poniższego wykresu wnioskować również można, że [REDACTED] [REDACTED] (dla rytuksymabu względem obserwacji) nie przekraczają [REDACTED]. [REDACTED] [REDACTED] progu opłacalności przyjętego w Polsce.

Rysunek 13. Wyniki analizy probabilistycznej – Rytuksymab vs Obserwacja – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]



Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej rytuksymabu względem obserwacji dla punktu efektu zdrowotnego wyrażonego w postaci QALY, określone na podstawie wykonanych symulacji, przedstawiono również na wykresie poniżej (Rysunek 10). Przy wartości progu opłacalności na poziomie 105 801 zł za jednostkę efektu zdrowotnego (3 x PKB per capita w Polsce), prawdopodobieństwo tego, że rytuksymab względem obserwacji jest technologią opłacalną [REDACTED] [REDACTED]

Rysunek 14. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla ICUR – Rytuksymab vs Obserwacja – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]





## 9. Podsumowanie wyników analizy oraz wnioski końcowe

### *Analiza kosztów-konsekwencji (dożywotni horyzont czasowy)*

W zakresie efektów zdrowotnych wykazano, że terapia podtrzymująca rytuksymabem (MabThera®) stosowana po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii względem obserwacji klinicznej u pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym w dożywotnim horyzoncie czasowym wiąże się z [REDACTED] mierzonymi parametrami QALY i LY. Oszacowana w modelu efektywność (średnia uzyskiwana wartość QALY) wynosiła w dożywotnim horyzoncie [REDACTED] QALY dla rytuksymabu oraz [REDACTED] QALY dla obserwacji klinicznej (różnica uzyskanych QALY pomiędzy rytuksymabem a obserwacją wynosiła [REDACTED] QALY na [REDACTED]) (wartości zdyskontowane).

W analizie ekonomicznej z [REDACTED] sumaryczna kwota wydatków płatnika publicznego w kohorcie Rytuksymab została oszacowana na poziomie [REDACTED] / pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym, natomiast w grupie Obserwacja [REDACTED] / pacjenta (koszt inkrementalny związany z leczeniem podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na I linię leczenia indukcyjnego, wyniósł [REDACTED]). Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy całkowity koszt wyniósł natomiast odpowiednio [REDACTED]. Wydatki płatnika (bez względu na przyjętą perspektywę analizy) w kohorcie Rytuksymab [REDACTED] wydatki ponoszone w grupie Obserwacja ze względu na [REDACTED] [REDACTED]

Nie uwzględniając natomiast [REDACTED] sumaryczna kwota wydatków płatnika publicznego w kohorcie Rytuksymab została oszacowana na poziomie [REDACTED] zł / pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym, natomiast w grupie Obserwacja [REDACTED] pacjenta (różnica inkrementalna kosztów z perspektywy płatnika publicznego wynosi [REDACTED]). Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy całkowity koszt wyniósł odpowiednio [REDACTED]

### *Analiza kosztów-użyteczności (dożywotni horyzont czasowy)*

Porównanie różnic w kosztach i efektach zdrowotnych pozwala stwierdzić, że bez względu na przyjętą perspektywę analizy rytuksymab w terapii podtrzymującej u chorych na nieziarniczego chłoniaka grudkowego stosowany po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii w porównaniu z obserwacją kliniczną jest interwencją [REDACTED] względem obserwacji). W perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem [REDACTED]

koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR), wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem, wynosi i jest progu opłacalności, który wynosi obecnie w Polsce 105 801,00 zł. Nie uwzględniając natomiast wartość ICUR dla porównania rytuksymab względem obserwacja zwiększy się i będzie wynosić perspektywy płatnika publicznego (wartość ICUR z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy jest ICUR z perspektywy płatnika publicznego).

### **Analiza wrażliwości**

Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów (16 zmiennych) w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej. Efektywność kosztową rytuksymabu względem obserwacji, z perspektywy zarówno płatnika publicznego, jak również perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy oraz uwzględniając bądź nie uwzględniając analizowanych scenariuszach. Największy rozrzut uzyskiwanych wyników (wynoszący około w zależności od uwzględnienia bądź nie uwzględnienia) obserwowano w przypadku zmiany przyjętej w analizie wartości. Wynika to z tego, iż w strategii uwzględniającej terapię podtrzymującą rytuksymabem po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii. W przypadku pozostałych parametrów wartość ICUR w. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników z analizy podstawowej.

Prawdopodobieństwo opłacalności rytuksymabu względem obserwacji zostało oszacowane w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) na poziomie zarówno w przypadku analizy wyników z jak również w przypadku analizy wyników. W przypadku wyników symulacji strategia Rytuksymab jest względem strategii Obserwacja.

### **Progowa cena zbytu netto**

W wariantcie bazowym analizie w perspektywie płatnika publicznego progowa cena zbytu netto wynosi dla produktu leczniczego MabThera® 100 mg oraz MabThera® 500 mg odpowiednio i jest zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r.

## Wnioski końcowe

W analizie wykazano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu dla porównania terapii podtrzymującej rytuksymabem stosowanej u chorych na nieziarniczego chłoniaka grudkowego po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii z obecnie obowiązującą praktyką (obserwacja kliniczna) [REDACTED] właściwego dla Polski progu opłacalności kosztowej (wartość ICUR jest [REDACTED] obowiązujący obecnie próg opłacalności kosztowej w Polsce, który wynosi 105 801 zł), co wskazuje, że produkt MabThera® jest, w analizowanym wskazaniu, technologią [REDACTED]. Z perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu [REDACTED] koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR), wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem, wynosi [REDACTED]. Zastosowanie produktu leczniczego MabThera® w terapii podtrzymującej po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii względem obserwacji klinicznej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym wydłuża okres przeżycia bez progresji choroby, co wpływa na zmniejszenie kosztów leczenia związanych z terapią stosowaną w kolejnych liniach po wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby.

## 10. Dyskusja

Chłoniak grudkowy będący jednym z typów chłoniaka nieziarniczego występuje najczęściej u osób dorosłych w średnim wieku – mediana wieku wynosi 60 lat. Na podstawie danych Centrum Onkologii w 2010 roku w Polsce na nieziarniczego chłoniaka grudkowego zachorowały 343 osoby, w tym 181 kobiet i 162 mężczyzn. Standardem terapeutycznym, zgodnie z wytycznymi i rekomendacjami klinicznymi, stosowanym u chorych z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii jest terapia podtrzymująca rytuksymabem, a także obserwacja kliniczna. Rytuksymab jest lekiem dostępnym w Polsce, jednak nie jest on aktualnie finansowany ze środków publicznych w wyżej wymienionym wskazaniu. Duże randomizowane badanie kliniczne III fazy (PRIMA) wskazuje na wysoką skuteczność leku względem obserwacji klinicznej w odniesieniu do m.in. wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Rozważana technologia stanowi zatem odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej standardowej metody aktywnego leczenia o udowodnionej skuteczności.

W niniejszej analizie porównano dwie strategie (Rytuksymab oraz Obserwacja), oceniając efekty zdrowotne i koszty związane z zastosowaniem obu strategii w kohorcie pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii w Polsce. Przeprowadzono analizę z uwzględnieniem [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]. W przypadku obu wariantów wykazano, iż strategia uwzględniająca terapię podtrzymującą rytuksymabem (MabThera®) jest [REDAKTOWANO] w porównaniu ze strategią uwzględniającą obserwację kliniczną. Wartość uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (1 QALY) oszacowano na poziomie [REDAKTOWANO] co wskazuje na [REDAKTOWANO] terapii podtrzymującej w Polsce (wysokość kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR), wynikającego z zastąpienia obserwacji rytuksymabem, [REDAKTOWANO]).

Wyniki modelu, zgodnie z przewidywaniami, wskazują, że koszty związane z terapią podtrzymującą rytuksymabem [REDAKTOWANO] koszty związane z obserwacją kliniczną, jednak wielkości kosztów inkrementalnych (dla rytuksymabu względem obserwacji) nie przekraczają [REDAKTOWANO]. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że strategia Rytuksymab względem strategii Obserwacja [REDAKTOWANO] analizowanych scenariuszy. Największy rozrzut uzyskiwanych wyników obserwowano w przypadku zmiany przyjętej w analizie wartości [REDAKTOWANO]. Wynika to z tego, iż w strategii uwzględniającej terapię podtrzymującą rytuksymabem po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w jednokierunkowej analizie wrażliwości wartość ICUR [REDACTED] [REDACTED]. [REDACTED] ocenianej interwencji [REDACTED] także wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wskazują one na [REDACTED] prawdopodobieństwo osiągnięcia przez ocenianą technologię [REDACTED]

Mocną stroną analizy jest wykorzystanie jako źródła danych dotyczących skuteczności klinicznej wysokiej jakości badania randomizowanego PRIMA. Dostępność do danych z poziomu pacjenta umożliwiła wykonanie analizy przy użyciu różnorodnych technik modelowania przeżycia wolnego od progresji choroby.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego. Podsumowanie wyników oraz wnioski z dostępnych dwóch analiz ekonomicznych przedstawiono w rozdziale 15.2. W obu pracach wykazano, iż rytuksymab w terapii podtrzymującej w porównaniu do obserwacji, stosowany u chorych po uzyskaniu odpowiedzi na I linię terapii indukcyjnej zawierającej rytuksymab, jest opcją efektywną kosztowo.

## 11. Ograniczenia

W celu oceny efektywności kosztowej produktu leczniczego MabThera® przeprowadzono adaptację do warunków polskich modelu ekonomicznego [REDACTED]

[REDACTED] Model ten umożliwił dostosowywanie go do warunków różnych systemów opieki zdrowotnej. Wykorzystany w analizie model ekonomiczny opisano szerzej w publikacji Greenhalg 2010 [41]. Do ograniczeń zastosowanego modelu ekonomicznego zaliczono m.in. to, iż:

1. W analizie ekonomicznej wystąpiła konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych na dłuższy, niż ujęty w badaniu PRIMA, horyzont czasowy. Ekstrapolacja wyników badań klinicznych w dłuższym horyzoncie czasowym niż długość obserwacji w badaniach zawsze obarczona jest jednak pewnym stopniem niepewności. Dodatkowo model oparto na wynikach pojedynczego badania RCT o niewystarczająco długim okresie obserwacji.
2. Wykorzystany w analizie kohortowy model umożliwia oszacowanie korzyści zdrowotnych i kosztów wynikających z zastosowania terapii podtrzymującej rytuksymabem tylko w jednej kohorcie pacjentów w danym wieku. Jest to jednak ograniczenie wszystkich analiz ekonomicznych opartych na modelach kohortowych.
3. W modelu wykonanym w analizie ekonomicznej przyjęto, że u chorych na chłoniaki grudekowe po zakończeniu leczenia podtrzymującego dochodzić może do nawrotów choroby. Wówczas u tych chorych stosuje się II linię terapii indukcyjnej, a następnie kolejne linie terapii. Na podstawie badania EORTC 20981 określono średni czas do wystąpienia pierwszej progresji choroby.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo ograniczeniem niniejszej analizy ekonomicznej jest to, iż:

1. W przypadku wybranych założeń analizy oparto się na opinii Ekspertów (wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 hematologów), które mogą nie odzwierciedlać w pełni sytuacji klinicznej w Polsce. Oszacowania eksperckie są generalnie obarczone znacznym stopniem niepewności, szczególnie w sytuacji, gdy ośrodki reprezentowane przez ekspertów nie odzwierciedlają standardów leczenia w skali całego kraju, jednak nie uzyskano dostępu do danych NFZ, które stanowiłyby bardziej wiarygodne i pożądane źródło danych.

## 12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 2.1; Warszawa, kwiecień 2009; <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13>
2. AOTM, Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=677>
3. 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.
4. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122, poz. 696 z późn. zm.)
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.  
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=32537>
6. [Redacted]
7. [Redacted]
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera® - [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WCS00025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WCS00025821.pdf)
9. Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
10. Klasyfikacja ICD-10 - [http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?\\_mod=hcdmod&\\_op=listall&id=70](http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70)
11. Polska Unia Onkologii; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
12. Salles G, Seymour JF, Offner F et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumor burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42-51.
13. van Oers M.H., Klasa R., Marcus R.E., i in., Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial, *Blood* 2006, VL: 108 NO: 10 (3295-301)
14. van Oers M.H., Van Glabbeke M., Giurgea L., i in., Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study, *Journal of Clinical Oncology* 2010, Jun 10;28(17):2853-8
15. GUS – Tablice trwania życia - [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_4721\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm)
16. Informator o umowach NFZ - <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx>
17. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911>

18. Zarządzenie Nr 42/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).  
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5009>
19. Zarządzenie Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).  
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5136>
20. Zarządzenie Nr 95/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).  
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5246>
21. Zarządzenie Nr 3/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.  
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5324>
22. Zarządzenie Nr 8/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 marca 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).  
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5337>
23. Zarządzenie Nr 19/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).  
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5398>
24. Zarządzenie Nr 29/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 maja 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).  
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5452>
25. Zarządzenie Nr 42/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 sierpnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5618>
26. Zarządzenie Nr 48/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 września 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5651>
27. Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4910>
28. Zarządzenie Nr 34/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 czerwca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4962>
29. Zarządzenie Nr 41/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5008>
30. Zarządzenie Nr 43/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju



- leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5011>
31. Zarządzenie Nr 61/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5124>
32. Zarządzenie Nr 92/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5237>
33. Zarządzenie Nr 102/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5262>
34. Zarządzenie nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5327>
35. Zarządzenie Nr 18/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5397>
36. Zarządzenie Nr 32/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5466&szukana=ambulatoryjna%2Bopieka%2Bspecjalistyczna%2B>
37. Zarządzenie Nr 100/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5260&szukana=ambulatoryjna%2Bopieka%2Bspecjalistyczna%2B>
38. Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5164&szukana=ambulatoryjna%2Bopieka%2Bspecjalistyczna%2B>
39. Zarządzenie Nr 45/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5636>
40. Zarządzenie Nr 34/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5508>

#### **Analizy ekonomiczne uwzględnione w analizie**

41. Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, et al. Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma: A Single Technology Appraisal. LRIg, The University of Liverpool, 2010
42. Hornberger J, Chien R, Friedmann M, et al. Cost-effectiveness of rituximab as maintenance therapy in patients with follicular non-Hodgkin lymphoma after responding to first-line rituximab plus chemotherapy. *Leukemia & Lymphoma*, December 2012; 53(12): 2371–2377

### **Analizy ekonomiczne wykluczone z analizy**


43. Auweiler P, Muller D, Stock s, Gerber A, Cost Effectiveness of Rituximab for Non-Hodgkin's Lymphoma A Systematic Review. *Pharmacoeconomics* 2012; 30 (7): 537-549
44. Deconinck E, Miadi-Fargier H, Le Pen C, Brice P, Cost Effectiveness of Rituximab Maintenance Therapy in Follicular Lymphoma. *Pharmacoeconomics* 2010; 28 (1): 35-46
45. Kasteng F, Erlanson M, Hagberg H, et al. Cost-effectiveness of maintenance rituximab treatment after second line therapy in patients with follicular lymphoma in Sweden. *Acta Oncologica*, 2008; 47: 10291036
46. Foster T, Miller JD, Boye ME, et al. Economic Burden of Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. *Pharmacoeconomics* 2009; 27 (8): 657-679

### **Donieslenia naukowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia uwzględnione w analizie**

47. Solni EJ, Heyligers IC. Economic evaluation of sequential treatments for follicular non-hodgkin lymphoma. *Clin Ther* 2012; 34 (4):915-925
48. Pink J, Yokoyama J. Mechanism-based approach to the economic evaluation of pharmaceuticals: pharmacokinetic/pharmacodynamic/pharmacoeconomic analysis of rituximab for follicular lymphoma. *Pharmacoeconomics* 2012; 30 (5):413-29
49. Deconinck E. Cost effectiveness of rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma: long-term economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2010; 28(1):35-46
50. Hornberger J, Lubeck D, Reyes C, et al. Economic evaluation of rituximab plus cyclophosphamide, vincristine and prednisolone for advanced follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008-Feb; 49(2):227-36
51. Hayslip JW, Hayslip JW, Simpson KN. Cost-effectiveness of extended adjuvant rituximab for US patients aged 65-70 years with follicular lymphoma in second remission. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008-Jun; 8(3):166-70
52. Ray JA. An Evaluation of the Cost-Effectiveness of Rituximab in Combination with Chemotherapy for the First-Line Treatment of Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma in the UK. *Value Health* 2010-Jan-08; 13(4):346-57
53. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol.* 2008 Mar;19(3):570-6
54. Wild D, Walker M, Pettengell R, et al. Utility elicitation in patients with follicular lymphoma [abstract no. PCN62]. *Value Health* 2006; 9: A294. Plus poster presented at the International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research [ISPOR] 9th Annual European Congress; 2006 Oct 28-31; Copenhagen
55. Hornberger J, Chien R, Friedmann M, Cost-effectiveness of rituximab as maintenance therapy in patients with follicular non-Hodgkin lymphoma after responding to first-line rituximab plus chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2012 Dec;53(12):2371-7
56. Kasteng F, Erlanson M, Hagberg H, et al., Cost-effectiveness of maintenance rituximab treatment after second line therapy in patients with follicular lymphoma in Sweden., *Acta Oncol*,2008; 47(6):1029-36

### **Donieslenia naukowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia wykluczone z analizy**

57. Kymes SM, Pusic I, Lambert DL, et al. Economic evaluation of plerixafor for stem cell mobilization. *Am J Manag Care.* 2012 Jan;18(1):33-41
58. Clermont G, Kong L, Weissfeld LA, et al. The effect of pulmonary artery catheter use on costs and long-term outcomes of acute lung injury. *PLoS One.* 2011;6(7):e22512

- 
59. Fagnoni P, Milpied N, Limat S, et al. Cost effectiveness of high-dose chemotherapy with autologous stem cell support as initial treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Pharmacoeconomics*,2009; 27(1):55-68
  60. Lyman G, Lalla A, Barron R, Dubois RW. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus 6-day filgrastim primary prophylaxis in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP-21 in United States. *Curr Med Res Opin*,2009-Feb; 25(2):401-11
  61. Uyl-de Groot CA, Hagenbeek A, Verdonck LF, et al. Cost-effectiveness of ABMT in comparison with CHOP chemotherapy in patients with intermediate- and high-grade malignant non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Bone Marrow Transplant*,1995-Sep; 16(3):463-70

## 13. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania C82 - chłoniak niezłazmiczy guzkowy (grudkowy) [10].....	15
Tabela 2. Zestawienie charakterystyki produktu leczniczego MabThera® [8] .....	16
Tabela 3. ██████████ dla produktu leczniczego MabThera®.....	19
Tabela 4. Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwość.....	26
Tabela 5. Parametry rozkładów dla zmiennych użytych w probabilistycznej analizie wrażliwości.....	28
Tabela 6. Dane wejściowe do modelu I przyjęte założenia w wariancie podstawowym analizy (wariancie najbardziej prawdopodobnym).....	33
Tabela 7. Wyniki skuteczności ocenianych technologii medycznych w podtrzymującej fazie leczenia.....	39
Tabela 8. Wartości parametrów funkcji Gompertza dla punktu końcowego PFS .....	39
Tabela 9. Częstość występowania działań niepożądanych w I linii terapii podtrzymującej na podstawie badania PRIMA.....	41
Tabela 10. Częstość występowania działań niepożądanych w II linii terapii podtrzymującej (badanie EORTC 20981).....	41
Tabela 11. Wartość użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia.....	42
Tabela 12. Źródła danych kosztowych wykorzystane w analizie do wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej.....	45
Tabela 13. Schematy leczenia stosowane w fazie indukcji - dawkowanie.....	47
Tabela 14. Schematy leczenia stosowane w fazie indukcji – pozostałe parametry.....	47
Tabela 15. Rytuksymab – dane o produkcie leczniczym.....	48
Tabela 16. Rytuksymab – udział w sprzedaży I-VI 2013 r.....	48
Tabela 17. Rytuksymab – koszt jednostkowy.....	48
Tabela 18. Cyklofosfamid i.v.– dane o produkcie leczniczym.....	49
Tabela 19. Cyklofosfamid i.v.– koszt jednostkowy.....	49
Tabela 20. Cyklofosfamid i.v.– udział w sprzedaży I-VI 2013 r.....	50
Tabela 21. Doksorubicyna.– dane o produkcie leczniczym .....	50
Tabela 22. Doksorubicyna - koszt jednostkowy.....	51
Tabela 23. Doksorubicyna - udział w sprzedaży I-VI 2013 r.....	52
Tabela 24. Winkrystyna – dane o produkcie leczniczym.....	53
Tabela 25. Winkrystyna – koszt jednostkowy.....	53
Tabela 26. Winkrystyna – udział w sprzedaży I-VI 2013 r.....	54
Tabela 27. Fludarabina – dane o produkcie leczniczym.....	54
Tabela 28. Fludarabina – koszt jednostkowy.....	54

Tabela 29. Fludarabina – udział w sprzedaży I-VI 2013 r. ....	55
Tabela 30. Mitoksantron– dane o produkcie leczniczym .....	55
Tabela 31. Mitoksantron– koszt jednostkowy .....	55
Tabela 32. Bendamustyna – dane o produkcie leczniczym.....	56
Tabela 33. Bendamustyna – koszt jednostkowy .....	56
Tabela 34. Prednizon – dane o produkcie leczniczym.....	57
Tabela 35. Prednizon – koszt jednostkowy .....	57
Tabela 36. Koszt 1 dnia hospitalizacji związanej z podaniem schematu zawierającego rytuksymab w ramach programu lekowego - Leczenie chłoniaków złośliwych (03.0000.312.02) .....	58
Tabela 37. Koszt 1 dnia hospitalizacji związanej z podaniem schematu niezawierającego rytuksymabu .....	59
Tabela 38. Koszt schematu R-CHOP w ramach terapii indukcyjnej .....	60
Tabela 39. Koszt schematu R-CVP w ramach terapii indukcyjnej.....	60
Tabela 40. Koszt schematu R-FCM w ramach terapii indukcyjnej .....	61
Tabela 41. Koszt schematu R-FC w ramach terapii indukcyjnej .....	62
Tabela 42. Koszt schematu R-B w ramach terapii indukcyjnej .....	62
Tabela 43. Koszt schematu CHOP w ramach terapii indukcyjnej .....	63
Tabela 44. Koszt schematu CVP w ramach terapii indukcyjnej.....	64
Tabela 45. Koszt schematu FCM w ramach terapii indukcyjnej .....	64
Tabela 46. Koszt schematu FC w ramach terapii indukcyjnej .....	65
Tabela 47. Koszt schematu B w ramach terapii indukcyjnej .....	65
Tabela 48. Koszt leczenia indukcyjnego I i II linia w horyzoncie czasu trwania leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi.....	67
Tabela 49. Koszt substancji czynnej podawanej w ramach terapii podtrzymującej rytuksymabem po I linii leczenia Indukcyjnego .....	68
Tabela 50. Koszt podania leku w ramach terapii podtrzymującej rytuksymabem po I linii leczenia indukcyjnego .....	68
Tabela 51. Koszt 2-letniej terapii podtrzymującej rytuksymabem po I linii leczenia indukcyjnego .....	69
Tabela 52. Koszt leczenia nawrotów choroby w horyzoncie czasu trwania leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi.....	71
Tabela 53. Koszt monitorowania leczenia w ramach terapii podtrzymującej .....	72
Tabela 54. Świadczenia wykonywane w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta - obserwacja.....	73
Tabela 55. Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta - obserwacja .....	73
Tabela 56. Zużycie zasobów związanych z leczeniem działań niepożądanych .....	74
Tabela 57. Charakterystyka grup JGP dla leczenia działań niepożądanych.....	75

Tabela 58. Koszty jednostkowe leczenia działań niepożądanych.....	76
Tabela 59. Koszt jednostkowy leczenia działań niepożądanych ważony częstością występowania poszczególnych AE.....	76
Tabela 60. Całkowite koszty ocenianych technologii medycznych na pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym .....	77
Tabela 61. Wyniki zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – Rytuksymab vs Obserwacja .....	78
Tabela 62. Wyniki ekonomiczne w dożywotnim horyzoncie czasowym - Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	80
Tabela 63. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	82
Tabela 64. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] ..	84
Tabela 65. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	84
Tabela 66. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – zestawienie wyników – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] perspektywa płatnika publicznego .....	86
Tabela 67. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – zestawienie wyników – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy .....	89
Tabela 68. Progowa cena zbytu netto produktów leczniczych MabThera® (perspektywa płatnika publicznego).....	92
Tabela 69. Wyniki ekonomiczne w dożywotnim horyzoncie czasowym - Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	97
Tabela 70. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	99
Tabela 71. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	101
Tabela 72. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	101
Tabela 73. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – zestawienie wyników – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] perspektywa płatnika publicznego .....	103
Tabela 74. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – zestawienie wyników – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy .....	106
Tabela 75. Progowa cena zbytu netto produktów leczniczych MabThera® (perspektywa płatnika publicznego).....	109
Tabela 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline (przez Pubmed) .....	130
Tabela 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (Elsevier Science BV).....	131
Tabela 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie The Cochrane Library .....	132
Tabela 78. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Centre for Reviews and Dissemination (CRD) .....	133
Tabela 79. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w CEA Registry .	135
Tabela 80. Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych.....	138
Tabela 81. Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w publikacjach odnalezionych w bazie CEA Registry .....	140
Tabela 82. Zestawienie wykluczonych na podstawie pełnego tekstu analiz ekonomicznych .....	141

Tabela 83. Zestawienie wykluczonych doniesień naukowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia i jakości życia.....	142
Tabela 84. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 1-2: Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS1 – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	143
Tabela 85. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 3-4: Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS2 – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	145
Tabela 86. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 5-6: Wartość użyteczności stanu zdrowia PD – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	147
Tabela 87. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 7-8: BSA – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	149
Tabela 88. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 9-10: Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (I linia - obserwacja) – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	151
Tabela 89. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 11-12: Koszt podania leku w I linii terapii podtrzymującej – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	153
Tabela 90. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 13-14: Koszt podania leku w II linii terapii podtrzymującej – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	155
Tabela 91. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 15-16: Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytuksymab w I linii leczenia – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	158
Tabela 92. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 17-18: Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja w I linii leczenia – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	160
Tabela 93. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 19-20: Liczba cykli dla terapii indukcyjnej – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	162
Tabela 94. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 21-22: Koszt leczenia nawrotów choroby – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	164
Tabela 95. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 23-25: Wysokość rocznej stopy dyskontowej – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	166
Tabela 96. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 26-30: Rodzaj dopasowanego rozkładu – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	168
Tabela 97. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 31-33: Horyzont czasowy – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	171
Tabela 98. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 34 i bazowy: Zużycie leków – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	173
Tabela 99. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 35 i bazowy: Marża hurtowa – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	175
Tabela 100. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 1-2: Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS1 – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	177
Tabela 101. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 3-4: Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS2 – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	179

Tabela 102. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 5-6: Wartość użyteczności stanu zdrowia PD – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	181
Tabela 103. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 7-8: BSA – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] ..	183
Tabela 104. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 9-10: Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (I linia - obserwacja) – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	185
Tabela 105. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 11-12: Koszt podania leku w I linii terapii podtrzymującej – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	188
Tabela 106. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 13-14: Koszt podania leku w II linii terapii podtrzymującej – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	190
Tabela 107. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 15-16: Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytuksymab w I linii leczenia – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	192
Tabela 108. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 17-18: Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja w I linii leczenia – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	194
Tabela 109. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 19-20: Liczba cykli dla terapii indukcyjnej– Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	195
Tabela 110. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 21-22: Koszt leczenia nawrotów choroby – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	198
Tabela 111. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 23-25: Wysokość rocznej stopy dyskontowej – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	200
Tabela 112. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 26-30: Rodzaj dopasowanego rozkładu – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	202
Tabela 113. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 31-33: Horyzont czasowy – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	204
Tabela 114. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 34 i bazy: Zużycie leków – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	206
Tabela 115. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 35 i bazy: Marża hurtowa – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	209
Tabela 116. Informacja o ekspertach uczestniczących w badaniu ankietowym .....	212



## 14. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego.....	32
Rysunek 2. Wyniki zdrowotne (QALY) w dożywotnim horyzoncie czasowym – Rytuksymab vs Obserwacja.....	79
Rysunek 3. Progresa choroby – Rytuksymab vs Obserwacja.....	79
Rysunek 4. Skumulowany współczynnik umieralności (zgony) – Rytuksymab vs Obserwacja.....	80
Rysunek 5. Wyniki ekonomiczne w dożywotnim horyzoncie czasowym – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED].....	82
Rysunek 6. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego) – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED].....	85
Rysunek 7. Cenowa analiza wrażliwości – Rytuksymab vs Obserwacja (MabThera 100mg).....	94
Rysunek 8. Cenowa analiza wrażliwości – Rytuksymab vs Obserwacja (MabThera 500mg).....	94
Rysunek 9. Wyniki analizy probabilistycznej – Rytuksymab vs Obserwacja – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	95
Rysunek 10. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla ICUR – Rytuksymab vs Obserwacja – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	96
Rysunek 11. Wyniki ekonomiczne w dożywotnim horyzoncie czasowym – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED].....	99
Rysunek 12. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego) – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED].....	102
Rysunek 13. Wyniki analizy probabilistycznej – Rytuksymab vs Obserwacja – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	111
Rysunek 14. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla ICUR – Rytuksymab vs Obserwacja – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	112
Rysunek 15. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji analiz ekonomicznych.....	134
Rysunek 16. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych dot. użyteczności stanów zdrowia i jakości życia.....	136

## 15. Aneks

### 15.1. Proces selekcji doniesień naukowych i strategie wyszukiwania

#### 15.1.1. Analizy ekonomiczne

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących badanego w niniejszej pracy problemu zdrowotnego w bazach informacji medycznej Medline, Embase oraz The Cochrane Library przeprowadzono 21-22 maja 2013 r., natomiast w bazie CRD w dniu 23 maja 2013 roku, uzyskując 103 doniesienia naukowe w bazie Medline, 561 prac w bazie Embase, 37 pozycji bibliograficznych w The Cochrane Library (w tym 20 ocen technologii medycznej oraz 17 analiz ekonomicznych) oraz 151 doniesień naukowych w bazie CRD.

Ponowne przeszukanie wybranych baz informacji medycznej z wykorzystaniem tych samych strategii wyszukiwania przeprowadzono 22 lipca 2013 roku w celu aktualizacji wyników wyszukiwania (odnaleziono wstępnie 0, 17, 0 oraz 1 dodatkowe doniesienie naukowe w bazie Medline, Embase, The Cochrane Library oraz CRD odpowiednio), nie odnajdując ostatecznie żadnej nowej analizy ekonomicznej spełniającej kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Szczegółową strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach Medline, Embase, The Cochrane Library i CRD oraz proces selekcji prac w postaci diagramu przedstawiono poniżej. Szczegółowe przyczyny wykluczenia prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji opisano natomiast w rozdziale 15.4.

Tabela 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		21.V.2013	22.VII.2013
#26	#24 AND #25	103	103
#25	#13 AND #23	4980	5142
#24	cost OR cost-effectiveness OR cost-benefit OR cost-utility OR economic OR HTA OR health technology assessment OR cost-comparison OR cost-consequence OR cost of illness	770318	775085
#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #22	111097	112861
#22	#20 AND #21	92291	93947

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		21.V.2013	22.VII.2013
#21	follicular OR nodular OR follicle OR follicular OR follicle OR diffuse OR indolent OR "low grade" OR B-cell OR low-grade OR non-hodgkin OR nonhodgkin OR non Hodgkin OR non-hodgkin* OR nonhodgkin* OR non Hodgkin*	429594	433442
#20	lymphoma OR lymphom* OR limphoma OR limphom* OR lymphosarcoma OR limphosarcoma OR blastoma OR lymphoblastoma OR limphoblastoma	201194	207446
#19	NHL	9891	9993
#18	"Brill Symmers Disease"	182	182
#17	"Brill-Symmers Disease"	182	182
#16	*Lymphoma, B-Cell*[Mesh]	37066	37290
#15	"Lymphoma, Follicular"[MeSH]	4142	4173
#14	"Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]	79097	79556
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	11456	11766
#12	mabthera	10713	11011
#11	*CD20 antibody*	796	808
#10	anti-CD20	2478	2524
#9	rituksymab	1	1
#8	rituximabum	0	0
#7	rltuximab	0	0
#6	IDEC-102	5	5
#5	IDEC-C2B8	10714	11012
#4	rituxan	10735	11034
#3	rituxin	1	1
#2	rituximab	10707	11005
#1	*rituximab* [Supplementary Concept]	7184	7343

Tabela 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (Elsevier Science BV)

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		22.V.2013	22.VII.2013
#27	#25 AND #26	561	578
#26	#12 AND #24	15,027	15,382

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		22.V.2013	22.VII.2013
#25	'cost'/exp OR cost OR 'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost benefit'/exp OR 'cost benefit' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR economic OR hta OR 'health'/exp OR health AND ('technology'/exp OR technology) AND assessment OR 'cost comparison' OR 'cost consequence' OR 'cost'/exp OR cost AND of AND ('illness'/exp OR illness)	360,250	367,364
#24	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #23	145,091	146,930
#23	#19 AND #22	143,576	145,387
#22	#20 OR #21	609,092	616,442
#21	nonhodgkin*	118,492	120,043
#20	follicular OR nodular OR follicular OR follicle OR diffuse OR indolent OR 'b cell'/exp OR 'b cell' OR 'low grade' OR nonhodgkin OR 'non hodgkin'	609,087	616,437
#19	'lymphoma'/exp OR lymphoma OR lymphom* OR limphoma OR limphom* OR 'lymphosarcoma'/exp OR lymphosarcoma OR limphosarcoma OR 'blastoma'/exp OR blastoma OR 'lymphoblastoma'/exp OR lymphoblastoma OR limphoblastoma	257,380	260,295
#18	'brill symmers disease'	173	173
#17	'brill-symmers disease'	173	173
#16	nhl	13,920	14,162
#15	'lymphoma b cell'/exp OR 'lymphoma b cell'	21,864	22,094
#14	'lymphoma follicular'/exp OR 'lymphoma follicular'	8,602	8,761
#13	'lymphoma non hodgkin'/exp OR 'lymphoma non hodgkin'	118,476	120,027
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	35,131	36,080
#11	'mabthera'/exp OR mabthera	32,565	33,447
#10	'cd20 antibody'/exp OR 'cd20 antibody'	3,334	3,385
#9	'anti cd20'	3,713	3,797
#8	rituksimabum	0	0
#7	rituksymab	1	1
#6	rituksimabi	0	0
#5	'idec 102'	1	1
#4	'idec c2b8'/exp OR 'idec c2b8'	32,564	33,446
#3	'rituxan'/exp OR rituxan	32,586	33,468
#2	'rituxin'/exp OR rituxin	32,556	33,438
#1	'rituximab'/exp OR rituximab	33,364	34,282

Tabela 78. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie The Cochrane Library

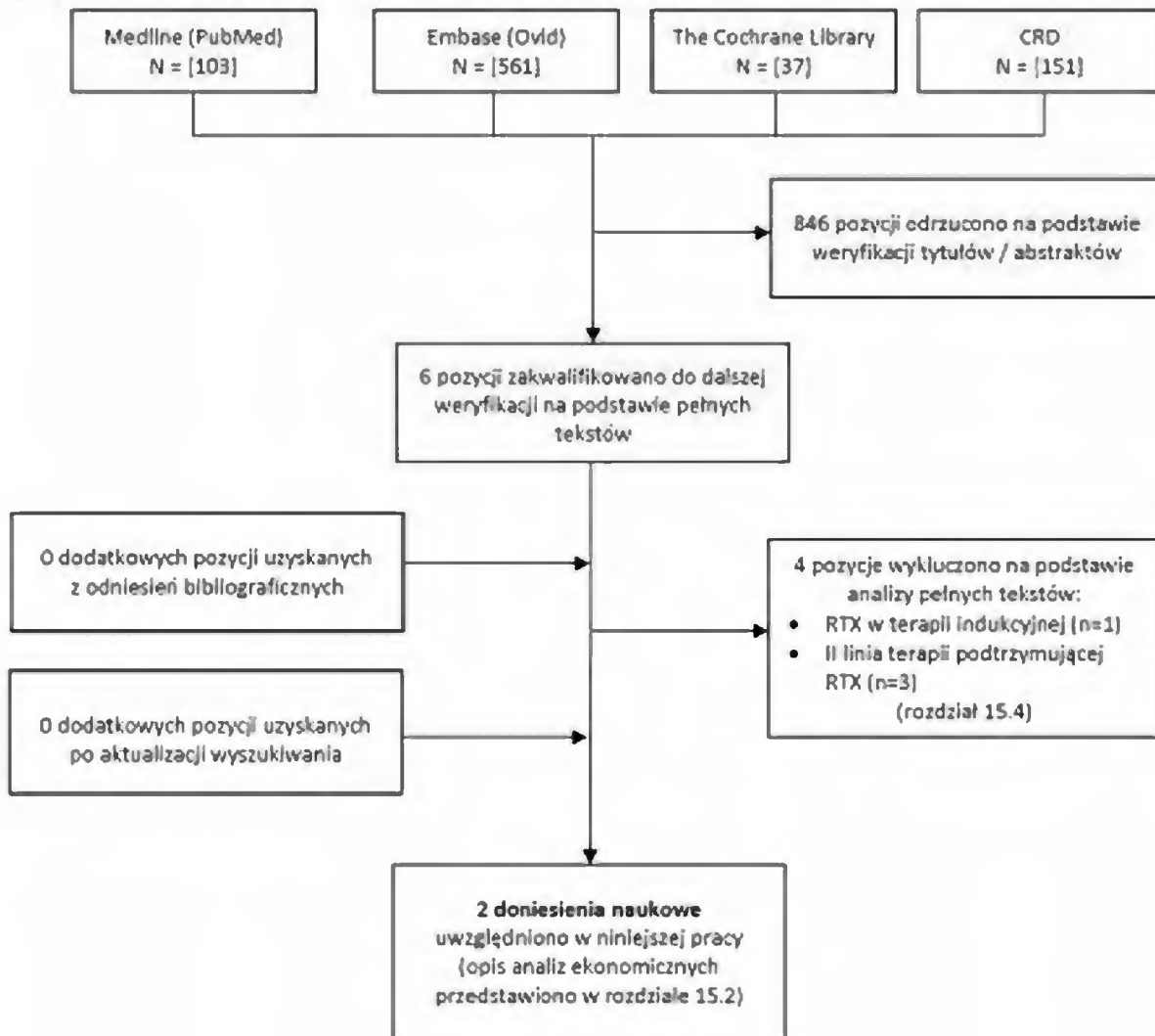
Lp.	Zapytanie	Wynik	
		22.V.2013	22.VII.2013
#21	#12 AND #19 (zakładka <i>Technology Assessments</i> oraz <i>Economic Evaluations</i> )	37	37

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		22.V.2013	22.VII.2013
#20	#12 AND #19	478	480
#19	#13 OR #14 OR #15 OR #18	2907	2922
#18	#16 AND #17	2773	2788
#17	follicular or nodular or follicle or follicular or follicle or diffuse or indolent or "low grade" or B-cell or low-grade or non-hodgkin or nonhodgkin or non Hodgkin or non-hodgkin* or nonhodgkin* or non Hodgkin*	10859	10941
#16	lymphoma or lymphom* or limphoma or limphom* or lymphosarcoma or limphosarcoma or blastoma or lymphoblastoma or limphoblastoma	5090	5126
#15	"Brill Symmers Disease"	0	0
#14	"Brill-Symmers Disease"	0	0
#13	NHL	813	816
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	769	782
#11	mabthera	46	46
#10	"CD20 antibody"	30	31
#9	anti-CD20	79	83
#8	rituksymab	0	0
#7	rituximabum	0	1
#6	rituximabi	1	1
#5	IDEC-102	1	1
#4	IDEC-C2B8	12	12
#3	rituxan	27	27
#2	rituxin	1	1
#1	rituximab	746	759

Tabela 79. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik	
		23.V.2013	22.VII.2013
CRD {Centre for Reviews and Dissemination}	mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin	151	152

Rysunek 15. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji analiz ekonomicznych



### 15.1.2. Użyteczności stanów zdrowia i jakość życia

W celu weryfikacji i ewentualnego ustalenia innych, niż te wykorzystane w modelu, wartości użyteczności stanów zdrowia oraz jakości życia pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy danych *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (The CEA Registry). Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono 8 lipca 2013 roku. Odnaleziono łącznie 13 doniesień naukowych (po wykluczeniu powtórzeń dla poszczególnych ID w bazie) dotyczących wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia (zakładka *Weights – utility weight*), z czego 8 publikacji uwzględniało analizowane w modelu ekonomicznym stany zdrowia i dotyczyło analizowanego problemu zdrowotnego – nieziarniczy chłoniak grudkowy.

Ponowne przeszukanie bazy CEA Registry z wykorzystaniem tej samej strategii wyszukiwania przeprowadzono 4 września 2013 roku w celu aktualizacji wyników wyszukiwania, nie odnajdując żadnych dodatkowych pozycji bibliograficznych spełniających kryteria włączenia.

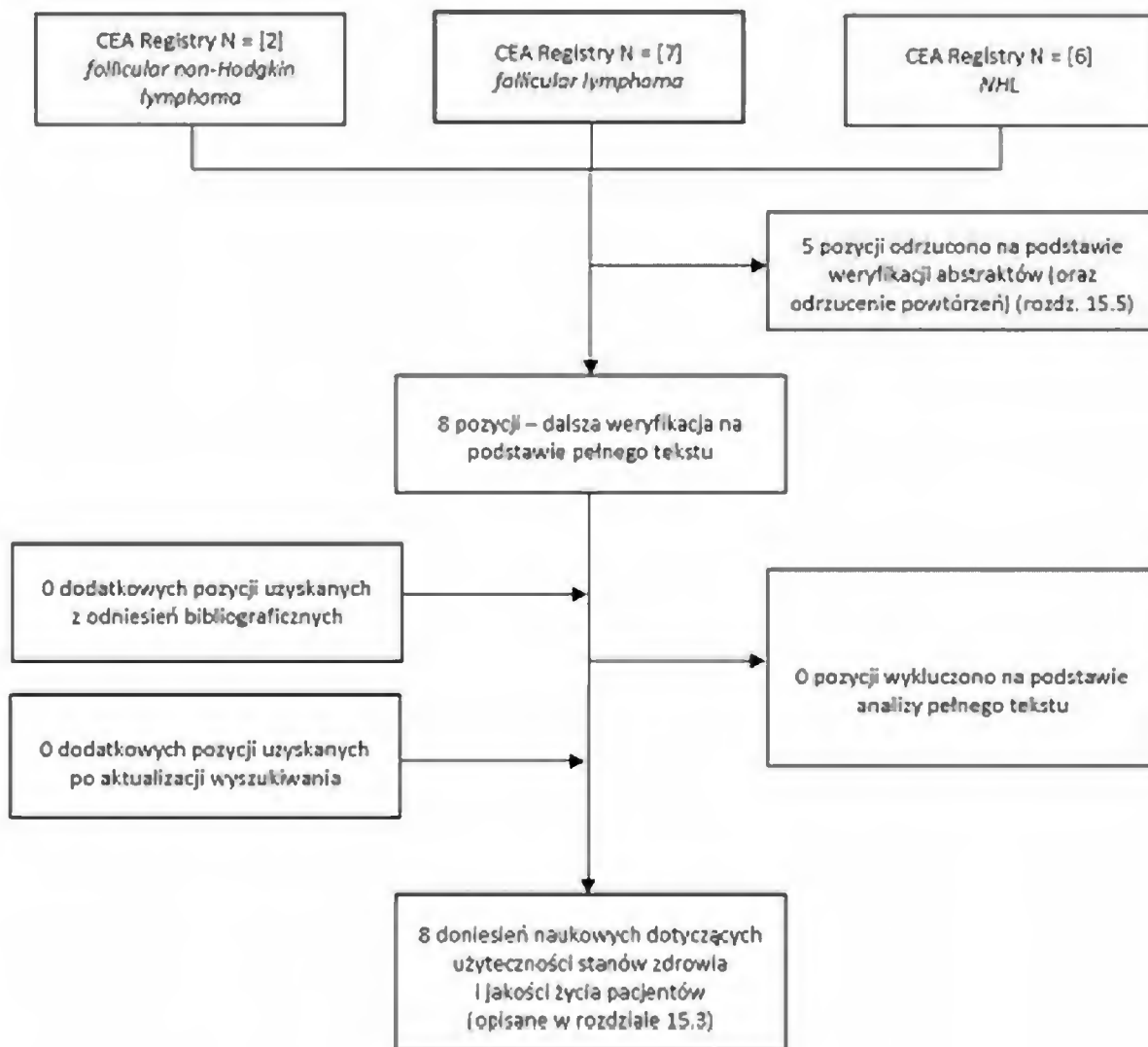
W rozdziale 15.3 zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia na podstawie wszystkich 8 uwzględnionych w analizie doniesień naukowych pochodzących z bazy CEA Registry, natomiast w rozdziale 15.5 zestawiono 5 wykluczonych z analizy doniesień naukowych wraz z przyczynami wykluczenia.

Szczegółową strategię wyszukiwania w bazie CEA Registry oraz proces selekcji prac w postaci diagramu przedstawiono poniżej.

Tabela 80. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w CEA Registry

Lp.	Zapytanie	Liczba odnalezionych doniesień naukowych	
		8.VII.2013	4.IX.2013
1	follicular non-Hodgkin lymphoma	2	2
2	follicular lymphoma	7	7
3	NHL	6	6

Rysunek 16. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych dot. użyteczności stanów zdrowia i jakości życia



## 15.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Łącznie do analizy włączono 2 doniesienia naukowe odnalezione w wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej - 2 pierwotne analizy ekonomiczne dotyczące oceny efektywności kosztowej rytuksymabu w terapii podtrzymującej względem obserwacji u pacjentów z niezróżnicowanym chłoniakiem grudkowym po I linii leczenia indukcyjnego schematami zawierającymi rytuksymab. Charakterystykę tych doniesień naukowych przedstawiono w tabeli poniżej. W tabeli tej zestawiono także m.in. najważniejsze wyniki oraz wnioski dotyczące efektywności kosztowej rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym I linii.

Odnalezione analizy ekonomiczne miały charakter analiz kosztów użyteczności (CUA). Przedstawione modele dotyczą Wielkiej Brytanii oraz Stanów Zjednoczonych i są oparte na wynikach badania



PRIMA. W obu pracach wykazano, iż rytuksymab w terapii podtrzymującej w porównaniu do obserwacji, stosowany u chorych po uzyskaniu odpowiedzi na I linię terapii indukcyjnej zawierającej rytuksymab, jest opcją efektywną kosztowo. Analiza wrażliwości przeprowadzona w obu pracach wskazywała, iż wartość ICUR może być nawet blisko 2-krotnie wyższa lub 2-krotnie niższa od tej uzyskanej w scenariuszu bazowym w zależności od zmiany wartości parametrów przyjętych w modelowaniu, jednak prawdopodobieństwo, iż przekroczy akceptowany próg gotowości do płacenia (*willingness to pay*) jest w zasadzie zerowe. Analiza Greenhalgh 2010 została przeprowadzona na podstawie modelu ekonomicznego złożonego przez firmę Roche do NICE. NICE, mimo obserwowanych pewnych ograniczeń modelu ekonomicznego, w tym faktu, iż został on oparty na nieopublikowanych jeszcze wtedy wynikach badania PRIMA, wydał w 2010 roku pozytywną rekomendację dotyczącą rytuksymabu w ocenianym wskazaniu. (Tabela 81)

Tabela 81. Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych

Analiza	Populacja	Intervencje	Typ analizy	Perspektywa	Horizont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Uzyskane wyniki kliniczne oraz koszty	Wyniki analizy	Wnioskii autorów oraz ograniczenia
Greenhalgh 2010 [41]	Pacjenci z FL po uzyskaniu odpowiedzi na terapię indukcyjną I linii w schemacie zawierającym RTX	RTX w terapii podtrzymującej vs obserwacja	CUA, model decyzyjny Karkova	Piśmiennik publiczny National Health Services (NHS) oraz Personal Social Services	Do zgonu pacjenta (25 lat)	Efekty 3,5%, koszty 3,5%	Wielka Brytania	<p>Wyniki kliniczne na podstawie badania PRIMA (I linia indukcyjnej oraz II faza podtrzymującej) oraz EORTC 20981 (II linia indukcyjnej oraz II linia podtrzymującej).</p> <p>W modelu uwzględniono 4 główne kategorie kosztów: koszt RTX oraz koszt obserwacji, koszty w poszczególnych analizowanych stanach zdrowia oraz koszt leczenia działań niepożądanych. Dane kosztowe pochodziły z the NHS Reference Cost Schedule 08-09 oraz the BNF (56-59).</p>	<p>ICUR = 24 697 GBP / LY</p> <p>15 978 GBP / QALY (HR dla PFS w I linii terapii podtrzymującej utrzymuje się przez cały horzont czasowy analizy)</p> <p>Uzyskano wartość ICUR w zakresie: 8 966 - 21 151 GBP / QALY w zależności od przyjętych założeń</p> <p>Analiza wrażliwości: koszty AE ±50%: 15 887 – 16 059 GBP / QALY (przyjęte założenia co to koszty AE nie wpływały znacząco na uzyskiwane wyniki)</p>	<p>Terapia podtrzymująca RTX po I linii leczenia indukcyjnego jest efektywne kosztowo.</p> <p>Najważniejsze ograniczenie modelu: model oparto na niepublikowanych jeszcze wynikach badania PRIMA.</p> <p>Rekomendacje NICE wydane w czerwcu 2010 na podstawie przeprowadzonej oceny: RTX w terapii podtrzymującej jest rekomendowany w leczeniu pacjentów z FL po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii w schematach zawierających RTX.</p>

Analiza	Populacja	Interwencje	Typ analizy	Perspektywa	Horizont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Uzależnione wyniki kliniczne oraz koszty	Wyniki analizy	Wnioski autorów oraz ograniczenia
Hornberger 2012 [42]	Pacjenci z FL po uzyskaniu odpowiedzi na terapię indukcyjną I linii w schemacie zawierającym m RTX	RTX w terapii podtrzymującej vs obserwacja	CUA, model decyzyjny Markova	Platnik publiczny	Do zgonu pacjenta	Efekty 3%, koszty 3%	USA	<p>Wyniki badania PRIMM i EORTC 20981.</p> <p>Koszty bezpośrednie medyczne: koszty leczenia pierwszej i kolejnych progresji chorob; koszty terapii podtrzymującej, koszty podania leków, koszty AE, monitorowania i opieki.</p>	<p>ICUR= 31 934 USD / LY 34 842 USD / QALY.</p> <p>Analiza wrażliwości: ICUR w zakresie od około 24 tys. do 62 tys. USD / QALY.</p> <p>W prawdopodobnej analizie wrażliwości wykazano, iż istnieje 10% prawdopodobieństwo, że wartość ICUR będzie wyższa niż 58 000 USD oraz &lt;5% prawdopodobieństwo, że przekroczy wartość 67 000 USD.</p>	<p>Terapia podtrzymująca RTX po I linii leczenia indukcyjnego jest efektywna kosztowo z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne.</p>
								<p>Wartość ICUR dużo niższa niż akceptowany w USA próg dla willingness-to-pay w onkologii, który wynosił 100 000 USD.</p>		

### 15.3. Doniesienia naukowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia

W tabeli poniżej zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia na podstawie wszystkich 8 uwzględnionych w analizie doniesień naukowych odnalezionych w bazie CEA Registry. W wykorzystanym w niniejszej analizie modelu w odniesieniu do nieziarniczych chłoniaków grudek uwzględniono wyniki opisane w pracach Pettengell 2008 [53] oraz Wild 2006 [54], które najpełniej odzwierciedlają uwzględnione w modelu ekonomicznym stany zdrowia. W ramach niniejszej analizy nie odnaleziono innych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia, które można by zaimplementować do modelu.

Tabela 82. Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w publikacjach odnalezionych w bazie CEA Registry

Źródło	Stan	Użyteczność	Przyczyny wykluczenia
Soini 2012 [47] 2012-01-08923	Partial and remission/full response from follicular non-Hodgkin lymphoma	0,78	Wtórne wykorzystanie badania Pettengell 2008 [53]
	Active follicular non-Hodgkin lymphoma	0,62	
Pink 2012 [48] 2012-01-06873	Progressed follicular lymphoma	0,618	Wtórne wykorzystanie badania Wild 2006 [54]
	Progression free survival of follicular lymphoma	0,805	
Deconinck 2010 [49] 2010-01-06225	Progressive follicular lymphoma	0,618	Wtórne wykorzystanie badania Wild 2006 [54]
	Progression free survival of follicular lymphoma	0,805	
Hornberger 2012 [55] 2012-01-09267	First progression in patients with follicular non-Hodgkin lymphoma	0,62	Wtórne wykorzystanie badania Wild 2006 [54]
	First progression in patients with follicular non-Hodgkin lymphoma	0,79	
	Time until progression in patients with follicular non-Hodgkin lymphoma	0,88	
Hornberger 2008 [50] 2008-01-04261	End-of-life (last 6 months)	0,7	Wtórne wykorzystanie badania Wild 2006 [54]
	Stem cell transplantation (after follicular lymphoma)	0,8	
	Chemotherapy (for follicular lymphoma)	0,85	

Źródło	Stan	Użyteczność	Przyczyny wykluczenia
	Follicular lymphoma post-progression	0,618	
	Follicular lymphoma pre-progression	0,805	
Kasteng 2008 [56] 2008-01-03801	Progressive follicular lymphoma	0,618	Wtórne wykorzystanie badania Wild 2006 [54]
	Progression-free follicular lymphoma	0,805	
Hayslip 2008 [51] 2008-01-03589	Follicular lymphoma patient with refractory	0,43	Pacjenci z 2 remisją
	Follicular lymphoma patient with transplantation	0,65	
	Follicular lymphoma patients with subsequent remissions	0,73	
	Follicular lymphoma patient with salvage	0,66	
	Follicular lymphoma free	0,73	
Ray 2010 [52] 2010-01-05174	Progression of follicular non-Hodgkin's lymphoma	0,618	Wtórne wykorzystanie badania Pettengell 2008 [53]

#### 15.4. Wykluczone analizy ekonomiczne wraz z przyczyną wykluczenia

Tabela 83. Zestawienie wykluczonych na podstawie pełnego tekstu analiz ekonomicznych

Dane bibliograficzne publikacji	Przyczyna wykluczenia
Auweiler 2012 [43]	RTX w terapii indukcyjnej
Deconinck 2010 [44]	RTX w II linii terapii podtrzymującej
Kasteng 2008 [45]	RTX w II linii terapii podtrzymującej
Foster 2009 [46]	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących leczenia FL. Brak analiz ekonomicznych dotyczących RTX w I linii terapii podtrzymującej.

## 15.5. Wykluczone doniesienia naukowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia

Tabela 84. Zestawienie wykluczonych doniesień naukowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia i jakości życia

Dane bibliograficzne publikacji / ID CEA Registry	Przyczyna wykluczenia
Kymes 2012 [57] / 2012-01-088923	Pacjenci z DLBCL
Clermont 2011 [58] / 2011-01-07765	Pacjenci z ostrym uszkodzeniem płuc
Fagnoni 2009 [59] / 2009-01-05766	Pacjenci z agresywnymi NHL
Lyman 2009 [60] / 2009-01-05747	Pacjenci z agresywnymi NHL
Uyl-de Groot 1995 [61] / 1995-01-01854	Pacjenci z różnego typu NHL - stany zdrowia inne niż te analizowane w modelu

## 15.6. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości

### 15.6.1. Wyniki analizy uwzględniające [REDACTED]

Tabela 85. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 1-2: Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS1 – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED]

Kategoria wyników	Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS1			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY w stanie bez progresji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY w stanie progresji choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Lata życia (LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LY w stanie bez progresji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LY w stanie progresji choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt rytuksymabu (I linia)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria wyników	Wartość uśrednioną stanu zdrowia PFS1			
	MIN		MAX	
	Ryukusymab	Obserwacja	Ryukusymab	Obserwacja
Koszt ryukusymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania ryukusymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty z perspektywy wspólnej płatniša publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt ryukusymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania ryukusymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt ryukusymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania ryukusymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████



Kategoria Wyników	Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS1			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt leczenia AE	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████	████
KCUR	████	████	████	████

Tabela 86. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 3-4: Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS2 – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS2			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Wyniki zdrowotne				
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	████	████	████	████
QALY w stanie bez progresji	████	████	████	████
QALY w stanie progresji choroby	████	████	████	████
Lata życia (LY)	████	████	████	████
LY w stanie bez progresji	████	████	████	████
LY w stanie progresji choroby	████	████	████	████
Koszty z perspektywy płatnika publicznego				

Kategoria wyników	Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS2			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (III linia)	■	■	■	■
Koszt leczenia AE	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■
ICUR	■	■	■	■
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	■	■	■	150 018,96
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■



Kategoria wyników	Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS2			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt podania rytuksymabu (II linia)				
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)				
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (III linia)				
Koszt leczenia a AE				
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD				
Koszty całkowite				
KCUR				

Tabela 87. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 5-6: Wartość użyteczności stanu zdrowia PD – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Wartość użyteczności stanu zdrowia PD			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Wyniki zdrowotne				
Lata życia skorygowane jakością (QALY)				
QALY w stanie bez progresji				
QALY w stanie progresji choroby				
Lata życia (LY)				

Kategoria wyników	Wartość użyteczności stanu zdrowia PO			
	MIN		MAX	
	Ryukymab	Observacja	Ryukymab	Observacja
LY w stanie bez progresji	████	████	████	████
LY w stanie progresji choroby	████	████	████	████
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	████	████	████	████
Koszt ryukymabu (I linia)	████	████	████	████
Koszt podania ryukymabu (I linia)	████	████	████	████
Koszt ryukymabu (II linia)	████	████	████	████
Koszt podania ryukymabu (II linia)	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████	████	████	████
Koszt leczenia AE	████	████	████	████
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD</b>	████	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████	████
KCUR	████	████	████	████
<b>Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	████	████	████	████



Kategoria wyników	Wartość użyteczności stanu zdrowia PO			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt rytuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt rytuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej   monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej   monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej   monitorowania leczenia w stanie PO	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 88. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 7-8: BSA – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	BSA			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Wyniki zdrowotne	██████████	██████████	██████████	██████████
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	██████████	██████████	██████████	██████████

Kategoria wyników	BSA			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Observacja	Rytuksymab	Observacja
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
Lata życia (LY)	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
<b>Koszty w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (III linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (III linia)	■	■	■	■
Koszt leczenia AE	■	■	■	■
<b>Koszty opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD</b>	■	■	■	■
<b>Koszty całkowite</b>	■	■	■	■

Kategoria wyników	BSA			
	MIN		MAX	
	Ryukusymab	Obserwacja	Ryukusymab	Obserwacja
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt ryukusymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania ryukusymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt ryukusymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania ryukusymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 89. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 9-10: Niesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (I linia - obserwacja) – Ryukusymab vs Obserwacja

Kategoria wyników

Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (I linia - obserwacja)

	MIN		MAX	
	Ryukсыmab	Obserwacja	Ryukсыmab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
<b>Lata życia skorygowane jakości (QALY)</b>	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Lata życia (LY)</b>	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
<b>Koszty w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	■	■	■	■
Koszt ryukсыmabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania ryukсыmabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt ryukсыmabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania ryukсыmabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania ryukсыmabu (III linia)	■	■	■	■
Koszt podania ryukсыmabu (IV linia)	■	■	■	■
Koszty opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■
Koszty opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■
Koszty opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (III linia)	■	■	■	■
Koszty leczenia AE	■	■	■	■
<b>Koszty opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD</b>	■	■	■	■



Kategoria wyników	Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (I linia - obserwacja)			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy</b>				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt rytuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt rytuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PSF (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PSF (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 90. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 11-12: Koszt podania leku w I linii terapii podtrzymującej – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników

Koszt podania leku w I linii terapii podtrzymującej

	MIN		MAX	
	Ryukсыmab	Obserwacja	Ryukсыmab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
<b>Lata życia skorygowane jakości (QALY)</b>	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Lata życia (LY)</b>	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	■	■	■	■
Koszt ryukсыmabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania ryukсыmabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt ryukсыmabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania ryukсыmabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania ryukсыmabu (III linia)	■	■	■	■
Koszt podania ryukсыmabu (IV linia)	■	■	■	■
<b>Koszty opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)</b>	■	■	■	■
<b>Koszty opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)</b>	■	■	■	■
<b>Koszty opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (III linia)</b>	■	■	■	■
<b>Koszty leczenia AE</b>	■	■	■	■
<b>Koszty opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD</b>	■	■	■	■



Kategoria wyników	Koszt podania leku w I linii terapii podtrzymującej			
	MIN		MAX	
	Ryukymab	Obserwacja	Ryukymab	Obserwacja
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt ryukymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania ryukymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt ryukymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania ryukymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej / monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej / monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej / monitorowania leczenia w stanie PD	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 91. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 13-14: Koszt podania leku w II linii terapii podtrzymującej – Ryukymab vs Obserwacja

Kategoria wyników

Koszt podania leku w II linii terapii podtrzymującej

	MIN		MAX	
	Ryukusymab	Obserwacja	Ryukusymab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
<b>Lata życia skorygowane jakością (QALY)</b>	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Lata życia (LY)</b>	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	■	■	■	■
Koszt ryukusymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania ryukusymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt ryukusymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania ryukusymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania ryukusymabu (III linia)	■	■	■	■
Koszt podania ryukusymabu (IV linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■
Koszt leczenia AE	■	■	■	■
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD</b>	■	■	■	■

Kategoria wyników	Koszt podania leku w II linii terapii podtrzymującej			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika a publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt rytuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt rytuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 92. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 15-16: Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytuksymab w I linii leczenia – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Wyniki zdrowotne					
	Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytuksymab w I linii leczenia					
	MIN	MAX	MIN	MAX		
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja		
	QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■	
	QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■	
	Lata życia (LY)	LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
		LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
		Koszty z perspektywy płatnika publicznego				
		Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	■	■	■	■
	Koszt rytuksymabu (I linia)					
	Koszt podania rytuksymabu (I linia)					
	Koszt rytuksymabu (II linia)					
Koszt podania rytuksymabu (II linia)						
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)						
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)						



Kategoria wyników	Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytuksymab w I linii leczenia			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt leczenia AE	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	█	█	█	█
	█	█	█	█
Koszty całkowite	█	█	█	█
ICUR	█	█	█	█
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	█	█	█	█
Koszt rytuksymabu (I linia)	█	█	█	█
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	█	█	█	█
Koszt rytuksymabu (II linia)	█	█	█	█
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	█	█	█	█
Koszt leczenia AE	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	█	█	█	█
Koszty całkowite	█	█	█	█
ICUR	█	█	█	█

Tabela 93. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 17-1B: Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja w I linii leczenia – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja w I linii leczenia			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
Lata życia (LY)	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■





Kategoria wyników	Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja w I linii leczenia			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt leczenia AE	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████	████
	Koszty całkowite	████	████	████
ICUR	████		████	
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	████	████	████	████
Koszt rytuksymabu (I linia)	████	████	████	████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	████	████	████	████
Koszt rytuksymabu (II linia)	████	████	████	████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████	████	████	████
Koszt leczenia AE	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████	████
ICUR	████		████	

Tabela 94. Wyniki jednokierunkowej analizy wartości – Scenariusz 19-20: Liczba cykli dla terapii indukcyjnej – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Liczba cykli dla terapii indukcyjnej			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	■	■	■	■
	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
Lata życia (LY)	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	■	■	■	■
	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■



Kategoria wyników	Leczenie cykliczne dla terapii indukcyjnej			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszty leczenia AE	████	████	████	████
Koszty opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████	████
ICUR	████	████	████	████
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	████	████	████	████
Koszt rytuksymabu (I linia)	████	████	████	████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	████	████	████	████
Koszt rytuksymabu (II linia)	████	████	████	████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████	████	████	████
Koszt leczenia AE	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████	████
ICUR	████	████	████	████

Tabela 95. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 21-22: Koszt leczenia nawrotów choroby – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Koszt leczenia nawrotów choroby			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
Lata życia (LY)	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>				
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■



Kategoria wyników	Koszt leczenia nawrotów choroby			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Observacja	Rytuksymab	Observacja
Koszt leczenia AE	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████	████
	Koszty całkowite	████	████	████
ICUR	████		████	
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	████	████	████	████
	Koszt rytuksymabu (I linia)	████	████	████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	████	████	████	████
	Koszt rytuksymabu (II linia)	████	████	████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	████	████	████	████
	Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████	████	████	████
	Koszt leczenia AE	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████	████
	Koszty całkowite	████	████	████
ICUR	████		████	

Tabela 96. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 23-25: Wysokość rocznej stopy dyskontowej – Ryuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Roczna stopa dyskontowa					
	5% dla kosztów		0% dla kosztów		5% dla kosztów	
	5% dla wyników zdrowotnych	0% dla wyników zdrowotnych	0% dla wyników zdrowotnych	5% dla wyników zdrowotnych	0% dla wyników zdrowotnych	5% dla wyników zdrowotnych
Wyniki zdrowotne						
Ryüksymab	Obserwacja	Ryüksymab	Obserwacja	Ryüksymab	Obserwacja	Obserwacja
<b>Lata życia skorygowane jakością (QALY)</b>						
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■	■	■
<b>Lata życia (LY)</b>						
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>						
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>						
Koszt ryuksymabu (I linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt podania ryuksymabu (I linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt ryuksymabu (II linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt podania ryuksymabu (II linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (III linia)	■	■	■	■	■	■



Roczna stopa dyskontowa

Kategoria wyników	5% dla kosztów		0% dla kosztów		5% dla kosztów	
	5% dla wyników zdrowotnych	0% dla wyników zdrowotnych	0% dla wyników zdrowotnych	5% dla wyników zdrowotnych	0% dla wyników zdrowotnych	5% dla wyników zdrowotnych
Koszt leczenia AE	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja
	■	■	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja
	■	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja
	■	■	■	■	■	■
ICUR	■	■	■	■	■	■
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy						
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja
	■	■	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (I linia)	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja
	■	■	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja
	■	■	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja
	■	■	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja
	■	■	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja
	■	■	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja
	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia AE	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja
	■	■	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja
	■	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja	Rytuksymab	Obszwacja
	■	■	■	■	■	■
ICUR	■	■	■	■	■	■

Tabela 97. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 26-30: Rodzaj dopasowanego rozkładu – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Rodzaj dopasowanego rozkładu									
	Rozkład eksponencjalny		Rozkład gamma		Rozkład logarytmiczno-logistyczny		Rozkład logarytmiczno-normalny		Rozkład Weibulla	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Wyniki zdrowotne										
Lata życia skorygowane jakocią (QALY)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Lata życia (LY)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty z perspektywy płatnika publicznego										
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt Rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt podania Rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt Rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt podania Rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt podania Rytuksymabu (III linia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■





Kategoria wyników	Rozkład dopasowanego rozkładu									
	Rozkład eksponencjalny		Rozkład gamma		Rozkład logarytmiczno-logistyczny		Rozkład logarytmiczno-normalny		Rozkład Weibulla	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS II linia)										
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS III linia)										
Koszt leczenia AE										
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD										
Koszty całkowite										
ICUR										
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy										
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE										
Koszt rytuksymabu II linia)										
Koszt podania rytuksymabu II linia)										
Koszt rytuksymaku II linia)										

Kategoria wyników	Rozkład dopasowanego rozkładu									
	Rozkład eksponencjalny		Rozkład gamma		Rozkład logarytmiczno-logistyczny		Rozkład logarytmiczno-normalny		Rozkład Weibulla	
	Rytkusymab	Obserwacja	Rytkusymab	Obserwacja	Rytkusymab	Obserwacja	Rytkusymab	Obserwacja	Rytkusymab	Obserwacja
Koszt podania rytkusymabu (II linia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS II (linia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS III (linia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Koszt leczenia AE	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
ICUR	████		████		████		████		████	

Tabela 98. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 31-33: Horzont czasowy – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Horzont czasowy					
	15 lat		20 lat		30 lat	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>						
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	■	■	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■	■	■
Lata życia (LY)	■	■	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>						
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	■	■	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■	■	■



Tabela 99. Wyniki jednokierunkowej analizy wartości – Scenariusz 3d | bazowy: Zużycie leków – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Zużycie leków			
	po mg subs. cz. (scenariusz bazowy)		po opakowaniach substancji czynnej	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
Lata życia (LY)	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>				
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■

Kategoria wyników	Zużycie leków			
	po mg subs. cz. (scenariusz bazowy)		po opakowaniach substancji czynnej	
	Ryfluxymab	Obserwacja	Ryfluxymab	Obserwacja
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt ryfluxymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania ryfluxymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt ryfluxymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podanie ryfluxymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 100. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 3S i bazowy: Marża hurtowa – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Marża hurtowa			
	6% (scenariusz bazowy)		5%	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
Lata życia (LY)	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■

Kategoria wyników	Mierza hurtowa			
	6% (scenariusz bazowy)		5%	
	Ryuksymab	Obserwacja	Ryuksymab	Obserwacja
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
KUR	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty z perspektywy wspólnej płatnia publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt ryuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania ryuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt ryuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania ryuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	██████████	██████████	██████████	██████████



Kategoria wyników	Mierza hurtowa			
	6% (scenariusz bazowy)		5%	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
KCUR	██████████	██████████	██████████	██████████

15.6.2. Wyniki analizy uwzględniające ██████████

Tabela 101. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 1-2: Wartość użyteczności stanu zdrowia PSS1 – Rytuksymab vs Obserwacja ██████████

Kategoria wyników	Wartość użyteczności stanu zdrowia PSS1			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
DALY w stanie bez progresji	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
Lata żyde (LY)	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
LY w stanie bez progresji	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
LY w stanie progresji choroby	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				

Kategoria Wyników	Wartość użyteczności stanu zdrowia PSS1					
	MIN		MAX			
	Ryuksymab	Obserwacja	Ryuksymab	Obserwacja		
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	Koszt ryuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████	
	Koszt podania ryuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████	
	Koszt ryuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████	
	Koszt podania ryuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████	
	Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████	
	Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████	
	Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████	
	Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	██████████	██████████	██████████	██████████	
	Koszty całkowite		██████████	██████████	██████████	██████████
	ICUR		██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy						
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	Koszt ryuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████	
	Koszt podania ryuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████	
	Koszt ryuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████	

Kategoria Wyników	Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS1			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt podania rytuksymabu (II finis)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II finis)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PO	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszyk zdrowotny	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 102. Wyniki jednostronkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 3-4: Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS2 – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria Wyników	Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS2			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Wyniki zdrowotne				
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	██████████	██████████	██████████	██████████
QALY w stanie bez progresji	██████████	██████████	██████████	██████████
QALY w stanie progresji choroby	██████████	██████████	██████████	██████████
Lata życia (LY)	██████████	██████████	██████████	██████████

Kategoria wyników	Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS2			
	MIN		MAX	
	Ryukymab	Obserwacja	Ryukymab	Obserwacja
LY w stanie bez progresji	████	████	████	████
LY w stanie progresji choroby	████	████	████	████
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	████	████	████	████
Koszt ryukymabu (I linia)	████	████	████	████
Koszt podania ryukymabu (I linia)	████	████	████	████
Koszt ryukymabu (II linia)	████	████	████	████
Koszt podania ryukymabu (II linia)	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████	████	████	████
Koszt leczenia AE	████	████	████	████
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD</b>	████	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████	████
<b>KCUR</b>	████	████	████	████
<b>Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	████	████	████	████



Kategoria wyników	Wartość użyteczności stanu zdrowia PFS2			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt rytuksymabu (I linia)	████	██	████	██
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	████	██	████	██
Koszt rytuksymabu (II linia)	████	████	████	████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████	████	████	████
Koszt leczenia AE	████	██	██	██
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████	████
Koszy całkowite	████	████	████	████
ICUR	████	████	████	████

Tabela 103. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 5-6: Wartość użyteczności stanu zdrowia PD – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Wartość użyteczności stanu zdrowia PD			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Wyniki zdrowotne	████	████	████	████
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	████	████	████	████

Kategoria wyników	Wartości użyteczności stanu zdrowia PO			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Observacja	Rytuksymab	Observacja
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
Lata życia (LY)	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (III linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (III linia)	■	■	■	■
Koszt leczenia AE	■	■	■	■
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PO</b>	■	■	■	■
<b>Koszty całkowite</b>	■	■	■	■

Kategoria wyników	Wartość użyteczności stanu zdrowia PO			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
KCUR				
<b>Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>				
Koszt rytuksymabu (I linia)				
Koszt podania rytuksymabu (I linia)				
Koszt rytuksymabu (II linia)				
Koszt podania rytuksymabu (II linia)				
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)</b>				
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)				
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)</b>				
Koszt leczenia AE				
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD</b>				
Koszty całkowite				
KCUR				

Tabela 104. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 7-8: BSA – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników

BSA

	MIN		MAX	
	Ryukсыmab	Obserwacja	Ryukсыmab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
<b>Lata życia skorygowane jakości (QALY)</b>	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Lata życia (LY)</b>	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	■	■	■	■
Koszt ryukсыmabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania ryukсыmabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt ryukсыmabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania ryukсыmabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt ryukсыmabu (III linia)	■	■	■	■
Koszt podania ryukсыmabu (II linia)	■	■	■	■
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)</b>	■	■	■	■
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)</b>	■	■	■	■
<b>Koszt leczenia AE</b>	■	■	■	■
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD</b>	■	■	■	■



Kategoria wyników	BSA			
	MIN		MAX	
	Rybakymab	Observacja	Rybakymab	Observacja
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt rybakymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania rybakymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt rybakymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania rybakymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 105. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 9-10: Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (I linia - obserwacja) – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (I linia - obserwacja)			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
Lata życia (LY)	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■



Kategoria wyników	Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego / Stan PSF (I linia - obserwacja)			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt leczenia AE	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	█	█	█	█
	Koszty całkowite	█	█	█
ICUR	█	█	█	█
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	█	█	█	█
Koszt rytuksymabu (I linia)	█	█	█	█
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	█	█	█	█
Koszt rytuksymabu (II linia)	█	█	█	█
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	█	█	█	█
Koszt leczenia AE	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	█	█	█	█
Koszty całkowite	█	█	█	█
ICUR	█	█	█	█

Tabela 106. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 11-12: Koszt podania leku w I linii terapii podtrzymującej – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Koszt podania leku w I linii terapii podtrzymującej			
	MIN	MAX		
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
<b>Lata życia skorygowana jakością (QALY)</b>	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Lata życia (LY)</b>	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■



Kategoria wyników	Koszt podania leku w I linii terapii podtrzymującej			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt leczenia AE	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	█	█	█	█
	█	█	█	█
Koszty całkowite	█	█	█	█
ICUR	█	█	█	█
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	█	█	█	█
Koszt rytuksymabu (I linia)	█	█	█	█
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	█	█	█	█
Koszt rytuksymabu (II linia)	█	█	█	█
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	█	█	█	█
Koszt leczenia AE	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	█	█	█	█
Koszty całkowite	█	█	█	█
ICUR	█	█	█	█

Tabela 107. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 13-14: Koszt podania leku w II linii terapii podtrzymującej – Rytuksymab vs Obserwacja (██████████)

Kategoria wyników	Koszt podania leku w II linii terapii podtrzymującej			
	MIN	MAX		
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
<b>Lata życia skorygowana jakością (QALY)</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
QALY w stanie bez progresji	██████████	██████████	██████████	██████████
QALY w stanie progresji choroby	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Lata życia (LY)</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
LY w stanie bez progresji	██████████	██████████	██████████	██████████
LY w stanie progresji choroby	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt rytuksymabu II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania rytuksymabu II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt rytuksymabu III linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania rytuksymabu III linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS III linia)	██████████	██████████	██████████	██████████



Kategoria wyników	Koszt podania leku w II linii terapii podtrzymującej			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt leczenia AE	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	█	█	█	█
	█	█	█	█
Koszty całkowite	█	█	█	█
ICUR	█	█	█	█
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	█	█	█	█
Koszt rytuksymabu (I linia)	█	█	█	█
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	█	█	█	█
Koszt rytuksymabu (II linia)	█	█	█	█
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	█	█	█	█
Koszt leczenia AE	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	█	█	█	█
Koszty całkowite	█	█	█	█
ICUR	█	█	█	█

Tabela 108. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 15-16: Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytuksymab w I linii leczenia – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Wyniki zdrowotne			
	Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytuksymab w I linii leczenia			
	MIN	MAX	MIN	MAX
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
	QALY w stanie bez progresji	QALY w stanie bez progresji	QALY w stanie bez progresji	QALY w stanie bez progresji
Lata życia (LY)	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
	LY w stanie bez progresji	LY w stanie bez progresji	LY w stanie bez progresji	LY w stanie bez progresji
LY w stanie progresji choroby	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
	LY w stanie progresji choroby	LY w stanie progresji choroby	LY w stanie progresji choroby	LY w stanie progresji choroby
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
	Koszt rytuksymabu (I linia)	Koszt rytuksymabu (I linia)	Koszt rytuksymabu (I linia)	Koszt rytuksymabu (I linia)
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
	Koszt podania rytuksymabu (I linia)	Koszt podania rytuksymabu (I linia)	Koszt podania rytuksymabu (I linia)	Koszt podania rytuksymabu (I linia)
Koszt rytuksymabu (II linia)	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
	Koszt rytuksymabu (II linia)	Koszt rytuksymabu (II linia)	Koszt rytuksymabu (II linia)	Koszt rytuksymabu (II linia)
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
	Koszt podania rytuksymabu (II linia)	Koszt podania rytuksymabu (II linia)	Koszt podania rytuksymabu (II linia)	Koszt podania rytuksymabu (II linia)
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
	Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
	Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)





Kategoria wyników	Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - rytuksymab w I linii leczenia			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt leczenia AE	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	█	█	█	█
	█	█	█	█
Koszty całkowite	█	█	█	█
ICUR	█	█	█	█
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	█	█	█	█
Koszt rytuksymabu (I linia)	█	█	█	█
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	█	█	█	█
Koszt rytuksymabu (II linia)	█	█	█	█
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	█	█	█	█
Koszt leczenia AE	█	█	█	█
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	█	█	█	█
Koszty całkowite	█	█	█	█
ICUR	█	█	█	█

Tabela 109. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 17-18: Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja w I linii leczenia – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja w I linii leczenia			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
Lata życia (LY)	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (III linia)	■	■	■	■



Kategoria wyników	Koszt jednostkowy leczenia AE w fazie podtrzymującej - obserwacja w I linii leczenia			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt leczenia AE	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████	████
	Koszty całkowite	████	████	████
ICUR	████		████	████
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	████	████	████	████
	Koszt rytuksymabu (I linia)	████	████	████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	████	████	████	████
	Koszt rytuksymabu (II linia)	████	████	████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	████	████	████	████
	Koszt podania rytuksymabu (III linia)	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████	████	████	████
	Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████	████	████
Koszt leczenia AE	████	████	████	████
	Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████	████
	ICUR	████	████	████

Tabela 110. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 19-20: Liczba cykli dla terapii indukcyjnej– Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Liczba cykli dla terapii indukcyjnej			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
<b>Lata życia skorygowane jakością (QALY)</b>	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Lata życia (LY)</b>	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■



Kategoria wyników	Leczenie cykliczne dla terapii indukcyjnej			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszty leczenia AE	████	████	████	████
Koszty opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████	████
ICUR	████	████	████	████
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	████	████	████	████
Koszt rytuksymabu (I linia)	████	████	████	████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	████	████	████	████
Koszt rytuksymabu (II linia)	████	████	████	████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████	████	████	████
Koszt leczenia AE	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████	████
ICUR	████	████	████	████

Tabela 111. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 21-22: Koszt leczenia nawrotów choroby – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Koszt leczenia nawrotów choroby			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
Lata życia (LY)	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>				
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■



Kategoria wyników	Koszt leczenia nawrotów choroby			
	MIN		MAX	
	Rytuksymab	Observacja	Rytuksymab	Observacja
Koszt leczenia AE	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████	████
	████	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████	████
ICUR	████	████	████	████
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	████	████	████	████
	████	████	████	████
Koszt rytuksymabu (I linia)	████	████	████	████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	████	████	████	████
Koszt rytuksymabu (II linia)	████	████	████	████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████	████	████	████
Koszt leczenia AE	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████	████
	████	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████	████
ICUR	████	████	████	████

Tabela 112. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 23-25: Wysokość rocznej stopy dyskontowej – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Roczna stopa dyskontowa					
	5% dla kosztów		0% dla kosztów		5% dla kosztów	
	5% dla wyników zdrowotnych	0% dla wyników zdrowotnych	0% dla wyników zdrowotnych	5% dla wyników zdrowotnych	0% dla wyników zdrowotnych	5% dla wyników zdrowotnych
Wyniki zdrowotne						
Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Obserwacja
<b>Lata życia skorygowane jakością (QALY)</b>						
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■	■	■
<b>Lata życia (LY)</b>						
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>						
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>						
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■	■	■





Roczna stopa dyskontowa

Kategoria wyników	5% dla kosztów		0% dla kosztów		5% dla kosztów	
	5% dla wyników zdrowotnych	0% dla wyników zdrowotnych	0% dla wyników zdrowotnych	5% dla wyników zdrowotnych	0% dla wyników zdrowotnych	5% dla wyników zdrowotnych
Koszt leczenia AE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koszty całkowite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ICUR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy						
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koszt rytuksymabu (I linia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koszt rytuksymabu (II linia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koszt leczenia AE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koszty całkowite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ICUR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tabela 113. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 26-30: Rodzaj dopasowanego rozkładu – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Rodzaj dopasowanego rozkładu									
	Rozkład eksponencjalny		Rozkład gamma		Rozkład logarytmiczno-logistyczny		Rozkład logarytmiczno-normalny		Rozkład Weibulla	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Wyniki zdrowotne										
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Lata życia (LY)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty z perspektywy płatnika publicznego										
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt Rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt podania Rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt Rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt podania Rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt podania Rytuksymabu (III linia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



Kategoria wyników	Rozkład dopasowanego rozkładu									
	Rozkład eksponencjalny		Rozkład gamma		Rozkład logarytmiczno-logistyczny		Rozkład logarytmiczno-normalny		Rozkład Weibulla	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS II linia)										
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS III linia)										
Koszt leczenia AE										
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD										
Koszty całkowite										
ICUR										
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy										
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE										
Koszt Rytuksymabu II linia)										
Koszt podania rytuksymabu II linia)										
Koszt rytuksymaku II linia)										

Kategoria wyników	Rozkład dopasowanego rozkładu											
	Rozkład eksponencjalny		Rozkład gamma		Rozkład logarytmiczno-logistyczny		Rozkład logarytmiczno-normalny		Rozkład Weibulla			
	Ryukusymab	Obserwacja	Ryukusymab	Obserwacja	Ryukusymab	Obserwacja	Ryukusymab	Obserwacja	Ryukusymab	Obserwacja		
Koszt podania ryukusymabu (l linia)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS II (linia)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS III (linia)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 114. Wyniki jednostronkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 31-33: Horyzont czasowy – Ryukusymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Horyzont czasowy					
	15 lat		20 lat		30 lat	
	Ryukusymab	Obserwacja	Ryukusymab	Obserwacja	Ryukusymab	Obserwacja
Lata życia skorygowane jakością (QALY)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████



Kategoria wyników	Horizont czasowy					
	15 lat		20 lat		30 lat	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■	■	■
Lata życia (LY)	■	■	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>						
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	■	■	■	■	■	■
Koszt: rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt: rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia AE	■	■	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	■	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■	■

Kategoria wyników	Horizont czasowy					
	15 lat		20 lat		30 lat	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy</b>						
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt rytuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt rytuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

**Tabela 115. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 34 i bazowy: Zużycie leków – Rytuksymab vs Obserwacja**

Kategoria wyników	Zużycie leków	
	po mE subs. cz. (scenariusz bazowy)	po opakowaniach substancji czynnej



Wyniki zdrowotne					Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Lata życia skorygowane jakością (QALY)</b>					■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji					■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby					■	■	■	■
<b>Lata życia (LY)</b>					■	■	■	■
LY w stanie bez progresji					■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby					■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>								
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>					■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (I linia)					■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)					■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)					■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)					■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)					■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)					■	■	■	■
Koszt leczenia AE					■	■	■	■
<b>Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD</b>					■	■	■	■
<b>Koszty całkowite</b>					■	■	■	■

Kategoria wyników	Zużycie leków			
	po mg subs. cz. (scenariusz bazowy)		po opakowaniach substancji czynnej	
	Ryuksymab	Obserwacja	Ryuksymab	Obserwacja
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty z perspektywy wspólnej platformy publicznej i świadczeniobiorcy</b>				
<b>Koszty w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt ryuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania ryuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt ryuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania ryuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████



Tabela 116. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Scenariusz 35 I bazowy: Marza hurtowa – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Marza hurtowa			
	6% (scenariusz bazowy)		5%	
	Rytuksymab	Obserwacja	Rytuksymab	Obserwacja
<b>Wyniki zdrowotne</b>				
<b>Lata życia skorygowane jakością (QALY)</b>	■	■	■	■
QALY w stanie bez progresji	■	■	■	■
QALY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Lata życia (LY)</b>	■	■	■	■
LY w stanie bez progresji	■	■	■	■
LY w stanie progresji choroby	■	■	■	■
<b>Koszty z perspektywy płatnika publicznego</b>				
<b>Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE</b>	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	■	■	■	■
Koszt rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	■	■	■	■
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	■	■	■	■

Kategoria wyników	Mierza hurtowa			
	6% (scenariusz bazowy)		5%	
	Ryuksymab	Obserwacja	Ryuksymab	Obserwacja
Koszt leczenia AE	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████	████
ICUR	████	████	████	████
Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	████	████	████	████
Koszt ryuksymabu (I linia)	████	████	████	████
Koszt podania ryuksymabu (I linia)	████	████	████	████
Koszt ryuksymabu (II linia)	████	████	████	████
Koszt podania ryuksymabu (II linia)	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████	████	████	████
Koszt leczenia AE	████	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████	████
ICUR	████	████	████	████



## 15.7. Badanie ankietowe

### 15.7.1. Eksperti biorący udział w badaniu

Tabela 117. Informacja o ekspertach uczestniczących w badaniu ankietowym

Ekspert	Miejsce pracy	Specjalizacja
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 15.7.2. Wyniki badania ankietowego

Poniżej zamieszczono wyniki badania ankietowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

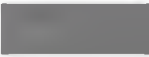
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

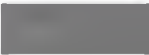
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

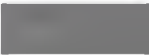
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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





[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

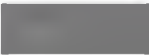
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

[Redacted text block]

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


[REDACTED]

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



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	.	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	.	.
[Redacted]	[Redacted]	.	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	.	
[Redacted]	[Redacted]	.	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			

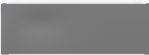
[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

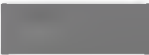
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

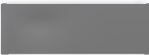
[REDACTED]

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

[REDACTED]

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





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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

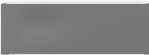
[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

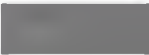
[Redacted text block]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	.	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]			
	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	.	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	.	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	.	[REDACTED]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

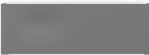
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

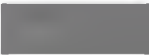
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

№	Imię i nazwisko	Stanowisko	Stopień	Wzrost
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

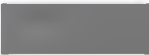
[REDACTED]

№	Imię i nazwisko	Stanowisko	Stopień	Wzrost
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

№	Imię i nazwisko	Stanowisko	Stopień	Wzrost
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

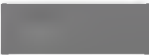
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted header]					[Redacted header]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

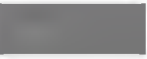
[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

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





[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

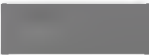
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

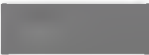
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

№	Imię i nazwisko	Stanowisko	Adres e-mail	Telefon

[Redacted text]

№	Imię i nazwisko	Stanowisko	Adres e-mail
I			
II			

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

№	Imię i nazwisko	Stanowisko	Adres e-mail	Telefon

[Redacted text]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

■				
---	--	--	--	--

[REDACTED]

[REDACTED]

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

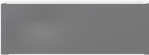
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

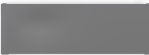
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

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

[REDACTED]

1

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



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]