



IGNORANTIA NOCET

Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:

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

Przygotowano dla:

Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 03.08.2017 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	11
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	16
2. Strategia analityczna.....	17
3. Perspektywa	17
4. Horyzont czasowy	18
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	18
5.1. Skuteczność kliniczna	18
5.2. Profil bezpieczeństwa	21
5.3. Jakość życia.....	23
5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej.....	23
5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i>	24
5.3.3. Jakość życia w modelu Markowa	40
6. Technika analityczna.....	42
7. Analiza kosztów.....	43
7.1. Koszt leków.....	45
7.1.1. Dawkowanie leków.....	45
7.1.2. Ceny leków	46

7.2. Koszt podania	49
7.3. Koszt monitorowania i oceny skuteczności.....	50
7.3.1. Koszt monitorowania w trakcie aktywnej terapii i chemioterapii	50
7.3.2. Koszt monitorowania w stanie PFS po aktywnej terapii	51
7.3.3. Koszt monitorowania w stanie PD	52
7.4. Koszty leczenia wspomagającego i opieki terminalnej	53
7.4.1. Koszty leczenia wspomagającego.....	53
7.4.2. Koszty opieki terminalnej.....	59
7.5. Koszty kolejnej linii leczenia	66
7.6. Koszty leczenia działań niepożądanych	73
7.7. Całkowity koszt różniący	75
8. Modelowanie.....	77
8.1. Struktura modelu.....	77
8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	80
8.2.1. PFS: prawdopodobieństwo pozostania w stanie PFS.....	80
8.2.2. Prawdopodobieństwo przejścia w stanie PFS (w trakcie aktywnego leczenia / brak aktywnego leczenia)	82
8.2.3. PFS: Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PFS do PD	83
8.2.4. OS: Prawdopodobieństwo przejścia do stanu ZGON	83
8.2.5. Terminalna faza choroby nowotworowej.....	85
8.3. Założenia i dane wejściowe.....	86

8.4. Dyskontowanie.....	88
9. Wyniki analizy.....	88
9.1. Analiza kosztów-użyteczności.....	88
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	92
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	95
10.1. Analiza wartości skrajnych	95
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	113
11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	115
11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej).....	115
12. Analiza progowa.....	117
13. Walidacja modelu	121
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	121
13.2. Walidacja konwergencji.....	124
13.3. Walidacja zewnętrzna	125
14. Ograniczenia i założenia	128
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	129
16. Dyskusja	130
17. Załączniki	133
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	133
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych ..	133

17.1.2. Strategia wyszukiwania	133
17.1.3. Selekcja badań.....	135
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	137
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	137
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	143
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	143
17.2.2. Strategia wyszukiwania	144
17.2.3. Selekcja badań.....	145
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	147
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	147
17.3. Uzasadnienie kwalifikacji do obecnie istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	148
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	148
18. Spis tabel	151
19. Spis rysunków	158
20. Bibliografia.....	159

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
allo-SCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto-SCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych
AW	analiza wrażliwości
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
BEAM	schemat chemioterapii składający się z karmustyny, melfalanu, etopozydu, cytarabiny
BEN	chlorowoderek bendamustyny
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CD	cena detaliczna
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CH	cena hurtowa
CHOP	schemat chemioterapii zawierający: cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizolon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHVP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, etopozyd, prednizolon
Cib	Chlorambucyl
CLL	ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> – przewlekła białaczka limfatyczna
CODOX-M	schemat chemioterapii zawierający: cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, metotreksat, cytarabinę
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CER	ang. <i>cost-effectiveness ratio</i> - współczynnik efektywności kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> - współczynnik użyteczności kosztów
CVP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon
CZN	cena zbytu netto
DDD	dobowa dawka leku

Skrót	Rozwinięcie
DHAP	schemat chemioterapii zawierający deksametazon, cytarabinę, cisplatynę
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ESHAP	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metylprednizolon, cytarabinę, cisplatynę
FACT-Lym	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma</i> – kwestionariusz pomiaru jakości życia u chorych na chłoniaki
FL	ang. <i>follicular lymphoma</i> – chłoniak grudkowy
FLU	Fludarabina
GC1b	obinutuzumab + chlorambucyl
GDP	schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę, deksametazon, cisplatynę
HLA	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarny
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
i.v.	łac. <i>intravenosus</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICE	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, karboplatynę, ifosfamid
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFN-α	interferon alfa
iNHL	indolentne chłoniaki nieziarnicze
IS	istotność statystyczna
KM	krzywa Kaplana-Meiera
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LY	ang. <i>life years</i> - lata życia
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i> – chłoniak nieziarniczny
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBI	Obinutuzumab
OBS	Obserwacja

Skrót	Rozwinięcie
O-IVAC	schemat chemioterapii zawierający: ofatumumab, etopozyd, ifosfamid, cytarabina
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PD	ang. <i>progression disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPS	ang. <i>post progression survival</i> - czas przeżycia po progresji
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R-CHOP	schemat chemioterapii zawierający: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
RC1b	rytuksymab + chlorambucyl
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RI	ang. <i>rituximab induction</i> – rytuksymab w indukcji
RM	ang. <i>rituximab maintenance</i> – rytuksymab w podtrzymaniu
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
TD	ang. <i>terminal disease</i> – terminalna faza choroby nowotworowej
TOI	ang. <i>Trial Outcome Index</i> – wskaźnik wyniku z badania
TToT	ang. <i>time to off treatment</i> – czas do zakończenia leczenia
UCZ	urzędowa cena zbytu
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WW	ang. <i>watch and wait</i> – strategia uważnej obserwacji

Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza kliniczna

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Gazyvaro® (OBI, obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby.

METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w ramach *Programu Lekowego*: leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C 82) i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego¹ i świadczeniobiorcy²) oraz z perspektywy płatnika publicznego w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wnioskowaniem przeprowadzonym w *Analizie problemu decyzyjnego*, uznano, iż w analizowanej populacji chorych komparatorami dla ocenianej interwencji, najlepiej odzwierciedlającymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanymi ze środków publicznych są leki przeciwnowotworowe (bendamustyna podawana w monoterapii oraz schematy CHOP, CVP, DHAP, ESHAP, FC, GDP, ICE)³, po których, u chorych

¹ Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ)

² pacjent

³ CHOP – schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, prednizon, CVP – schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon, DHAP – schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon, ESHAP – schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metylprednizonon, cytarabinę, cisplatynę, FC – schemat chemioterapii zawierający fludarabinę i cyklofosfamid, GDP – schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę, deksametazon, cisplatynę, ICE – schemat chemioterapii zawierający etopozyd, karboplatynę, ifosfamid

odpowiadających na leczenie prowadzi się obserwację lub stosuje się przeszczepienie autologiczne.

Ponieważ w ramach II etapu przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji odnaleziono tylko 1 badanie (porównujące badaną interwencję względem bendamustyny stosowanej w monoterapii, po której chorzy zostali poddani obserwacji), zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań pierwotnych dla populacji docelowej, umożliwiających porównanie ocenianej interwencji względem pozostałych komparatorów, czyli wielolekowych schematów chemioterapii, po których u chorych odpowiadających na leczenie stosuje się przeszczep autologiczny. W wyniku III etapu przeglądu systematycznego, do analizy włączono 3 badania retrospektywne, obserwacyjne: Ze względu na brak homogeniczności odnalezionych badań (odmienna metodyka badań, okresy obserwacji, odmienne definicje punktów końcowych) niemożliwe było przeprowadzenie takiego porównania w analizie ekonomicznej.

Ostatecznie w *Analizie Ekonomicznej* porównano obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną (OBI+BEN) z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. bendamustyną w monoterapii (BEN).

Do oceny opłacalności stosowania OBI+BEN względem BEN wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia (LY).

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Odnaleziono badanie *GADOLIN*, w którym bezpośrednio porównano OBI+BEN vs BEN. W celu określenia opłacalności stosowania OBI opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i

struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), czas przeżycia wolny od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*), lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTMiT*.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego, charakterystyk produktów leczniczych, zapisów wnioskowanego *Programu Lekowego* oraz publikacji naukowych. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r.* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*). Cenę jednostkową OBI uzyskano od Zamawiającego.

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

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

1. koszty leków, 2. koszty podania leku, 3. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, 4. koszty leczenia wspomagającego i opieki terminalnej, 5. koszty kolejnej linii leczenia.

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

1. koszty leków, 2. koszty podania leku, 3. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia. 4. koszty leczenia wspomagającego i opieki terminalnej, 5. koszty kolejnej linii leczenia.

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

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

WYNIKI



Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania OBI+BEN z OBI mają: wysokości stóp dyskonta, sposób ekstrapolacji krzywych Kaplana-Meiera (KM) oraz długość terapii.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W analizie wykazano, że stosowanie OBI+BEN jest opłacalne kosztowo – ICUR obliczony dla porównania OBI+BEN vs BEN nie przekracza ustawowego progu opłacalności (zarówno w wariancie uwzględniającym jak i nieuwzględniającym RSS).

Rokowanie chorych na chłoniaka grudkowego po niepowodzeniu terapii rytuksymabem jest wyjątkowo niekorzystne. Obecnie chorzy nie mają dostępu do skutecznej i refundowanej terapii, w związku z czym istnieje niezaspokojona potrzeba chorych w tym obszarze terapeutycznym. Wyniki niniejszej analizy dowodzą, że w efekcie zastosowania terapii OBI+BEN zamiast BEN chorzy odnoszą korzyści zdrowotne w postaci zyskanych dodatkowych lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY). [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki te wskazują na przełom w leczeniu chorych na chłoniaka grudkowego, u których wcześniejsza terapia rytuksymabem zakończyła się niepowodzeniem. Należy bowiem podkreślić, że w analizach dotyczących problemów nowotworowych rzadko kiedy uzyskiwane są korzyści przekraczające 1 QALY. Można w związku z tym oczekiwać, że lekarze specjaliści i pacjenci z entuzjazmem przyjmą informacje o refundacji obinutuzumabu, który będzie dla nich szansą na skuteczną terapię i możliwość prowadzenia normalnego życia.

Stosowanie OBI+BEN zamiast BEN generuje wyższe koszty dla płatnika, co wynika zarówno z różnic w kosztach porównywanych schematów lekowych, jak również z dłuższego czasu trwania terapii OBI+BEN (maksymalny czas podawania OBI wynosi 30 miesięcy, maksymalny czas podawania BEN wynosi 6 miesięcy).

Konkludując, finansowanie OBI przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na chłoniaka grudkowego. Ponadto, finansowanie OBI wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce obinutuzumabu (Gazyvaro®) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w ramach *Programu Lekowego*: leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C 82) i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Obecnie OBI nie jest finansowany przez płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu, natomiast jest stosowany w ramach *Programu lekowego: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)*. Program ten jest refundowany od 1 lipca 2016 r.

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

Populacja:

- ⊗ chorzy na chłoniaka grudkowego.

Interwencja:

- ⊗ obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną (OBI+BEN)

Komparator:

- ⊗ bendamustyna (BEN)

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorych na chłoniaka grudkowego [25].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* i *Analizie problemu decyzyjnego* [25, 24].

Jako komparator dla OBI+BEN wskazano BEN.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu Markowa (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla OBI+BEN względem BEN stosowanych w Polsce w leczeniu chorych na chłoniaka grudkowego. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia do progresji (PFS), lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [25] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*⁴, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [47]);

⁴ 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

- ⊗ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [38].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 38].

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 25-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 8.1. Przeżycie chorych w tym horyzoncie wynosi poniżej 7% w obu ramionach analizy.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Wyniki uzyskane w badaniu *GADOLIN* pozwalają na wnioskowanie, iż zastosowanie terapii **OBI+BEN→OBI** wpływa na **wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu** u dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby. W ocenie niezależnego komitetu, u chorych na FL zastosowanie terapii skojarzonej pozwoliło na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu o 15,4 miesiąca (mediana). Podanie wnioskowanej interwencji pozwoliło zmniejszyć ryzyko wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu o 53% w porównaniu do BEN stosowanej w monoterapii, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Co ważne, odnotowana redukcja ryzyka jest istotna klinicznie. Częstość występowania progresji choroby, nawrotu lub

zgonu w grupie badanej (analiza ogółem) była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie stosującej bendamustynę w monoterapii. Według danych przedstawionych w publikacji EMA 2016 prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu, przez 12, 24, 36 i 48 miesięcy u chorych na chłoniaka grudkowego, wynosiło w grupie badanej odpowiednio 69,92%, 56,38%, 46,40% i 46,40%. W grupie kontrolnej prawdopodobieństwa te były niższe i wynosiły odpowiednio 54,43%, 24,81%, 16,55% i 16,55%. Według zaktualizowanych danych z datą odcięcia 1 kwietnia 2016 roku, mediana PFS w ocenie badacza wynosiła u chorych na FL 25,3 miesiące w grupie badanej oraz 14 miesięcy w grupie kontrolnej. Wartości parametru HR (ang. *hazard ratio* – hazard względny) i przedziału ufności wskazują, że w populacji FL ryzyko wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu zostało istotnie statystycznie zmniejszone o 48% wśród chorych stosujących terapię OBI+BEN→OBI w porównaniu do grupy kontrolnej.

Częstości występowania wszystkich analizowanych kategorii odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnego komitetu i ocenie badacza były zbliżone w obu analizowanych grupach chorych i dla żadnej z rozpatrywanych kategorii odpowiedzi na leczenie nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami. Należy jednak zauważyć, że mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była istotnie statystycznie dłuższa wśród chorych stosujących terapię skojarzoną w porównaniu do grupy przyjmującej BEN w monoterapii (odpowiednio u chorych na FL mediana nie została jeszcze osiągnięta w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wynosiła około 12 miesięcy). Wartości parametru HR oraz przedziały ufności wskazują, że prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie było w badaniu *GADOLIN* istotnie statystycznie większe wśród chorych stosujących terapię skojarzoną niż w przypadku chorych otrzymujących BEN w monoterapii. Należy także zauważyć, że w badaniu *GADOLIN* chorzy w grupie badanej stosowali mniejszą dawkę BEN niż w przypadku grupy kontrolnej (mediana skumulowanych dawek wynosiła 1920 mg w grupie badanej i 2347 mg w grupie kontrolnej). Z powodu braku danych dotyczących porównania skuteczności tych dwóch dawek BEN, istnieje niepewność odnośnie wpływu tych dawek na odpowiedź na leczenie.

W badaniu *GADOLIN* wśród chorych na FL częstość występowania progresji choroby lub nawrotu u chorych, u których w czasie trwania badania uzyskano odpowiedź całkowitą lub częściową, była istotnie mniejsza wśród chorych stosujących OBI w porównaniu do grupy kontrolnej. Niskie wartości parametru NNT wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

U chorych na FL, dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 31,8 miesiąca), mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie badanej nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła ona 53,9 miesięcy. Należy jednak pamiętać, że dane dotyczące OS nie są jeszcze dojrzałe (badanie nie zostało zakończone). W populacji FL wykazano, że zastosowanie terapii skojarzonej wpływa na istotnie statystycznie i klinicznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu o 42% w porównaniu do grupy kontrolnej. Zgony w populacji FL występowały częściej wśród chorych stosujących BEN w monoterapii niż w przypadku grupy otrzymującej terapię OBI. Według danych z datą odcięcia 1 kwietnia 2016 roku, zgon wśród chorych na chłoniaka grudkowego odnotowano u 23,8% chorych w grupie badanej i u 37,4% chorych w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była znamienna statystycznie. Według danych przedstawionych w publikacji EMA 2016 prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, przez 12, 24, 36 i 48 miesięcy u chorych z populacji ogólnej, wynosiło w grupie badanej odpowiednio 89,66%, 80,39%, 74,40% i 72,45%. W grupie kontrolnej prawdopodobieństwa te były niższe i wynosiły odpowiednio 86,08%, 76,67%, 66,57% i 60,65%.

Mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby lub zgonu u chorych wykazujących całkowitą odpowiedź na leczenie nie została osiągnięta w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wynosiła ona około 13 miesięcy. Także odnotowana w badaniu mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń chorobowych u chorych na FL była dłuższa w przypadku grupy badanej (25 miesięcy) niż w grupie kontrolnej (około 12 miesięcy). Wartości parametru HR oraz przedziały ufności, wskazują na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji, nawrotu choroby, zgonu lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwcłoniakowej, u chorych stosujących terapię skojarzoną niż w przypadku chorych stosujących BEN w monoterapii.

Nową terapię przeciwcłoniakową zastosowano u około 36% chorych z ogólnej populacji iNHL stosujących OBI, zaś w grupie otrzymującej BEN w monoterapii u 48% chorych. Różnica między grupami jest istotna statystycznie. Niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. Dla daty odcięcia danych 1 kwietnia 2016 roku w grupie chorych na FL odnotowaną dłuższą medianę czasu do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 33,6 miesięcy i 18,0 miesięcy). Prawdopodobieństwo wdrożenia nowej terapii przeciwcłoniakowej było istotnie statystycznie mniejsze w grupie badanej niż kontrolnej.

Wyniki badania *GADOLIN* wskazują, że dodanie OBI do terapii bendamustyną w sposób istotny (statystycznie i klinicznie) **poprawia jakość życia chorych** na iNHL. U chorych na chłoniaki indolentne terapia skojarzona istotnie statystycznie częściej powoduje występowanie poprawy wyniku TOI (ang. *Trial Outcome Index* – wskaźnik wyniku z badania) o co najmniej 6 punktów względem wartości początkowych. Zastosowanie terapii OBI wpływa także na **wydłużenie czasu do wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia** (u chorych z populacji ogólnej mediany wynosiły odpowiednio 8 miesięcy w grupie badanej i 4,6 miesiąca w grupie kontrolnej). Przedstawione w badaniu krzywe czasu do wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia rozdzielały się przez ponad 18 miesięcy co wskazuje na utrzymujący się korzystny wpływ dodania OBI do terapii BEN.

5.2. Profil bezpieczeństwa

W badaniu *GADOLIN* dla żadnej z rozpatrywanych kategorii ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych **nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.**

Działania niepożądane ogółem o 4. stopniu nasilenia ogółem odnotowano u 28,4% chorych w grupie badanej i u 18,7% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami w tym przypadku była istotna statystycznie na niekorzyść grupy badanej. W ramach poszczególnych kategorii działań niepożądanych jedynie dla małopłytkowości o 3. stopniu nasilenia występującej w fazie indukcji i zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem o 3. stopniu nasilenia, odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami. W pozostałych przypadkach nie wykazano różnic znamienych statystycznie.

W publikacji EMA 2016 wskazano, że u chorych na FL ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w czasie około 24 miesięcy okresu obserwacji u 39,0% chorych w grupie badanej i u 34,5% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W badaniu *GADOLIN* w ramach poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano występowania znamienych statystycznie różnic między grupami.

U chorych na FL zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane ogółem o 3.-5. stopniu nasilenia odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

U chorych z populacji ogólnej w ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, istotną statystycznie różnicę między grupami na niekorzyść badanej interwencji wykazano jedynie w przypadku zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zakażenia dróg moczowych o 3.-5. stopniu nasilenia (wszystkie fazy badania łącznie), zapalenia nosogardzieli ogółem i zapalenia zatok ogółem oraz 1.-2. stopniu nasilenia, zaburzeń serca ogółem, niedociśnienia ogółem (wszystkie fazy badania łącznie i faza indukcji) oraz niedociśnienia o 1.-2. stopniu nasilenia, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, kaszlu ogółem, kaszlu o 1.-2. stopniu nasilenia, przekrwienia błony śluzowej nosa (wszystkie stopnie nasilenia) i kataru, zaburzeń żołądka i jelit ogółem (wszystkie stopnie nasilenia), świądu (ogółem) – zarówno w analizie dla wszystkich faz badania jak i analizie wyłącznie dla fazy indukcji, bólu kończyny (wszystkie stopnie nasilenia) i bólu stawów (wszystkie stopnie nasilenia i zdarzenie o 1.-2. stopniu), gorączki (wszystkie stopnie nasilenia i zdarzenie o 1.-2. stopniu) i bólu w klatce piersiowej, reakcji związanej z wlewem o 3.-5. stopniu nasilenia.

Małopłytkowość ogółem (zarówno w przypadku analizy dla wszystkich faz badania łącznie jak i fazy indukcji) i małopłytkowość o 3. stopniu nasilenia odnotowano istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych w grupie badanej niż w przypadku chorych stosujących BEN w monoterapii.

W czasie trwania badania *GADOLIN* w większości nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej. Jedynie hipokalcemia ogółem, leukopenia o 3.-4. stopniu nasilenia, limfopenia o 3.-4. stopniu nasilenia i neutropenia o 3.-4. stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących obinutuzumab w porównaniu do chorych otrzymujących bendamustynę w monoterapii.

Ludzkie przeciwciała antyludzkie przeciw OBI nie zostały stwierdzone w czasie trwania badania u chorych stosujących obinutuzumab.

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w abstrakcie konferencyjnym *Cheson 2016* [10] dla daty odcięcia danych 1 kwietnia 2016 roku był spójny z wynikami analizy pierwotnej.

W fazie leczenia podtrzymującego u chorych stosujących OBI odnotowano poprawę średniego wyniku kwestionariusza EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions questionnaire* – kwestionariusz oceny stanu zdrowia składający się z 5 domen) względem wartości

początkowych (dodatnia wartość zmiany), co świadczy o poprawie jakości życia chorych. Odnotowano 1 przypadek zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano żadnego przypadku zgonu z powodu progresji choroby. Działania niepożądane ogółem o 3. stopniu nasilenia wystąpiły u około 9% chorych, zaś działa niepożądane o 4. stopniu nasilenia odnotowano u 5,6% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano łącznie u 13,0% chorych, przy czym najczęściej występowały zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem i nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone ogółem. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 76,6% chorych, w tym zdarzenia niepożądane ogółem o 3.-5. stopniu nasilenia wystąpiły u 29,9% chorych. W ramach poszczególnych kategorii zaburzeń, najczęściej (data odcięcia danych 1 września 2014 roku) odnotowano zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem. Wśród nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, najczęściej występowały: limfopenia, podwyższony poziom kreatyniny, leukopenia, niski poziom hemoglobiny i neutropenia.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [25] nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy badaną technologią a komparatorem. Na tej podstawie założono, że OBI+BEN i BEN mają w leczeniu chorych na chłoniaka grudkowego porównywalny profil bezpieczeństwa.

5.3. Jakość życia

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

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono 15 publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 17.1.

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

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano w badaniu *GADOLIN* na podstawie kwestionariusza FACT-Lym oraz na podstawie kwestionariusza EuroQol-5D (EQ-5D). W

publikacji *NICE 2016* [26] wskazano, że dane zbierano po zakończeniu fazy indukcji oraz następnie co 2 miesiące przez okres 2 lat lub do wystąpienia progresji choroby. Wyniki kwestionariusza EQ-5D były ograniczone z powodu braku danych dla chorych o bardziej zaawansowanych stopniach rozwoju chłoniaka. W publikacji *NICE 2016* wskazano, że w ocenie Wnioskodawcy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie EQ-5D między grupami zarówno w populacji iNHL jak i w przypadku chorych na FL.

Ocenę jakości życia prowadzono w wielu punktach czasowych. W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki głównie dla zakończenia fazy indukcji oraz zakończenia fazy leczenia podtrzymującego. Wyniki przedstawiono dla odpowiedniej liczby chorych, u których dokonano pomiaru jakości życia w danym punkcie czasowym.

Częstość występowania istotnej klinicznie poprawy jakości życia

W badaniu *GADOLIN* jakość życia oceniono za pomocą zwalidowanego kwestionariusza pomiaru jakości życia u chorych na chłoniaki (FACT-Lym). Kwestionariusz wypełniany był samodzielnie przez chorego w ośrodku badawczym. Poprawa wyniku o odpowiednio ≥ 3 , ≥ 6 i ≥ 7 punktów na odpowiednich skalach oznaczała istotną klinicznie poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia chorego. W analizowanych okresach obserwacji istotna klinicznie poprawa jakości życia oceniana na podstawie wyniku dla chłoniaka (FACT-Lym LYMS), wyniku TOI jak i wyniku TOT, występowała w populacji chorych na iNHL oraz w podgrupie chorych na FL częściej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. U chorych z populacji iNHL dla wyniku TOI różnica między grupami w zakresie częstości występowania poprawy wyniku o co najmniej 6 punktów względem wartości początkowych była istotna statystycznie (wszystkie okresy obserwacji). Niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę interwencji. U chorych na FL nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 1.
Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy jakości życia (ocena za pomocą kwestionariusza FACT-Lym)

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+BEN→OBI		BEN→OBS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Klinicznie istotna poprawa jakości życia względem wartości początkowych											
Poprawa wyniku o ≥3 pkt (FACT-Lym LYMS – domena dotycząca chłoniaka)											
GADOLIN (Cheson 2017)	iNHL	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	Ok. 5 mies. (5. cykl)	61 (41,2)	148	44 (31,0)	142	1,56 (0,96; 2,53)	0,10 (-0,01; 0,21)	n/d	NIE
	FL			47 (40,2)	117	39 (33,9)	115	1,31 (0,77; 2,23)	0,06 (-0,06; 0,19)	n/d	NIE
	iNHL		do 6 mies. po zakończeniu fazy indukcyj	48 (48,5)	99	29 (38,2)	76	1,53 (0,83; 2,80)	0,10 (-0,04; 0,25)	n/d	NIE
	FL			35 (44,9)	78	23 (40,4)	57	1,20 (0,60; 2,40)	0,05 (-0,12; 0,21)	n/d	NIE
	iNHL		do 12 mies. po zakończeniu fazy indukcyj	37 (48,1)	77	17 (38,6)	44	1,47 (0,69; 3,12)	0,09 (-0,09; 0,28)	n/d	NIE
	FL			29 (47,5)	61	15 (46,9)	32	1,03 (0,44; 2,42)	0,01 (-0,21; 0,22)	n/d	NIE
Poprawa wyniku o ≥6 pkt (FACT-Lym TOI)											
GADOLIN (Cheson 2017)	iNHL	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	Ok. 5 mies. (5. cykl)	52 (34,9)	149	32 (22,4)	143	1,86 (1,11; 3,12)	0,13 (0,02; 0,23)	8 (5; 50)	TAK
	FL			40 (33,9)	118	28 (24,3)	115	1,59 (0,90; 2,82)	0,10 (-0,02; 0,21)	n/d	NIE
	iNHL		do 6 mies. po zakończeniu fazy indukcyj	43 (43,4)	99	22 (28,6)	77	1,92 (1,02; 3,62)	0,15 (0,01; 0,29)	7 (4; 100)	TAK
	FL			32 (41,0)	78	17 (29,3)	58	1,68 (0,81; 3,46)	0,12 (-0,04; 0,28)	n/d	NIE

	iNHL		do 12 mies. po zakończeniu fazy indukcji	37 (48,1)	77	12 (27,3)	44	2,47 (1,11; 5,49)	0,21 (0,04; 0,38)	5 (3; 25)	TAK
	FL		28 (45,9)	61	10 (31,3)	32	1,87 (0,76; 4,60)	0,15 (-0,06; 0,35)	n/d	NIE	
Poprawa wyniku o ≥7 pkt (FACT-Lym TOT – wynik ogółem)											
GADOLIN (Cheson 2017)	iNHL	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	Ok. 5 mies. (5. cykl)	41 (27,5)	149	33 (23,1)	143	1,27 (0,75; 2,15)	0,04 (-0,06; 0,14)	n/d	NIE
	FL			30 (25,4)	118	29 (25,2)	115	1,01 (0,56; 1,82)	0,00 (-0,11; 0,11)	n/d	NIE
	iNHL		do 6 mies. po zakończeniu fazy indukcji	42 (42,4)	99	26 (33,8)	77	1,45 (0,78; 2,68)	0,09 (-0,06; 0,23)	n/d	NIE
	FL			32 (41,0)	78	20 (34,5)	58	1,32 (0,65; 2,67)	0,07 (-0,10; 0,23)	n/d	NIE
	iNHL		do 12 mies. po zakończeniu fazy indukcji	35 (45,5)	77	13 (29,5)	44	1,99 (0,90; 4,37)	0,16 (-0,02; 0,33)	n/d	NIE
	FL			26 (42,6)	61	10 (31,3)	32	1,63 (0,66; 4,03)	0,11 (-0,09; 0,32)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Czas do wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia

W populacji chorych na iNHL mediana czasu do wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia tj. pogorszenia wyniku FACT-Lym TOI o co najmniej 6 punktów względem wartości początkowych, była dłuższa w grupie stosującej OBI+BEN→OBI w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 8 miesięcy vs 4,6 miesiąca). Różnica między grupami dla ryzyka istotnego klinicznie pogorszenia wyniku jakości życia jest istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Przedstawione w publikacji *Cheson 2017* [11] krzywe czasu do wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia rozdzielały się przez ponad 18 miesięcy co wskazuje na utrzymujący się korzystny wpływ dodania OBI do terapii BEN.

U chorych na FL także wykazano, iż dodanie OBI do terapii bendamustyną pozwala opóźnić wystąpienie pogorszenia jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia wg wyniku FACT-Lym TOI o 2,2 miesiąca (różnica median). W przypadku chorych na chłoniaka grudkowego różnica między grupami dla ryzyka istotnego klinicznie pogorszenia wyniku jakości życia nie jest jednak znamienna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 2.
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia (ocena za pomocą kwestionariusza FACT-Lym TOI)

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+BEN→OBI		BEN→OBS		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas do istotnego klinicznie pogorszenia wyniku jakości życia (zmiana wyniku FACT-Lym TOI o ≥ 6 pkt względem wartości początkowych)								
GADOLIN (Cheson 2017)	iNHL	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	8,0 (5,8; 15,1)	194	4,6 (3,8; 6,4)	202	0,74 (0,56; 0,98)	TAK
	FL	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	7,8 (4,6; 14,4)	155	5,6 (3,8; 8,9)	166	0,83 (0,60; 1,13)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

Częstość przeżycia wolnego od wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia

Według danych wskazanych w publikacji *Cheson 2017* [11], w populacji iNHL oraz w podgrupie chorych na FL, odsetek chorych, u których odnotowano przeżycie wolne od klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia tj. zmiany wyniku FACT-Lym TOI o ≥ 6 pkt względem wartości początkowych, był wyższy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, zarówno po 6 miesiącach okresu obserwacji jak i po 12 miesiącach.

Z uwagi na brak informacji dotyczących liczby chorych, u których wystąpiło analizowane zdarzenie (n) oraz liczby chorych, u których prowadzono ocenę (N), określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 3.
Częstość przeżycia wolnego od klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia (ocena za pomocą kwestionariusza FACT-Lym TOI)

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+BEN→OBI		BEN→OBS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
Częstość przeżycia wolnego od klinicznie istotnego pogorszenia wyniku jakości życia tj. zmiany wyniku FACT-Lym TOI o ≥6 pkt względem wartości początkowych										
GADOLIN (Cheson 2017)	iNHL*	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	6 mies.	n/d (54,9)	b/d	n/d (44,0)	b/d	n/o	n/o	n/o
			12 mies.	n/d (46,3)	b/d	n/d (32,1)	b/d	n/o	n/o	n/o
	6 mies.		n/d (52,8)	b/d	n/d (46,7)	b/d	n/o	n/o	n/o	
	12 mies.		n/d (45,0)	b/d	n/d (34,7)	b/d	n/o	n/o	n/o	
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

*wskaźnik oszacowany metodą Kaplan-Meier

Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-Lym względem wartości początkowych

W chwili rozpoczęcia badania, średnie wartości dla poszczególnych podskal kwestionariusza FACT-Lym i wyniku FACT-G, FACT-Lym TOI oraz FACT-Lym TOT były zbliżone między grupami. W czasie trwania leczenia w obu grupach odnotowano umiarkowane zmiany średniego wyniku względem wartości początkowych.

W populacji chorych na iNHL istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść badanej interwencji, wykazano dla średniej zmiany wyniku względem wartości początkowych w przypadku: wyniku domeny zdrowia fizycznego w 5. cyklu leczenia, wyniku domeny funkcjonowania w 5. cyklu, wyniku FACT-G w 5. cyklu i wyniku FACT-Lym TOI w 5. cyklu. W przypadku pozostałych analizowanych wyników nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 4.
Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-Lym względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+BEN→OBI		BEN→OBS		MD (95% CI)	IS	
			Średnia (SD) [jed.]	N	Średnia (SD) [jed.]	N			
Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-Lym względem wartości początkowych									
Domena zdrowia fizycznego									
GADOLIN (Cheson 2017, EU-CTR 2016)	iNHL	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	ok. 5 mies. (5. cykl)	-0,77 (4,22)	137	-1,99 (5,07)	130	1,22 (0,10; 2,34)	TAK
			Zakończenie fazy indukcji (do 6. miesiąca)	-0,63 (4,71)	135	-0,96 (5,23)	132	0,33 (-0,86; 1,52)	NIE
			do 6 mies. po zakończeniu fazy indukcji	0,77 (3,62)	94	0,31 (3,74)	67	0,46 (-0,70; 1,62)	NIE
			do 12 mies. po zakończeniu fazy indukcji	0,66 (4,60)	70	0,50 (4,26)	38	0,16 (-1,57; 1,89)	NIE
			Do 2 lat od zakończenia fazy indukcji (ang. <i>final follow-up</i>)	0,12 (5,17)	58	-0,09 (4,15)	59	0,21 (-1,49; 1,91)	NIE
			Przedłużenie obserwacji o 6 mies.	1,09 (5,33)	18	0,31 (2,6)	7	0,78 (-2,35; 3,91)	NIE
Domena funkcjonowania społecznego/rodzinnego									
	iNHL		Ok. 5 mies. (5. cykl)	-0,39 (4,40)	141	-0,82 (3,45)	129	0,43 (-0,51; 1,37)	NIE

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+BEN→OBI		BEN→OBS		MD (95% CI)	IS	
			Średnia (SD) [jed.]	N	Średnia (SD) [jed.]	N			
GADOLIN (Cheson 2017, EU-CTR 2016)		ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	Zakończenie fazy indukcji (do 6. miesiąca)	-0,91 (3,62)	138	-1,06 (4,69)	131	0,15 (-0,85; 1,15)	NIE
			do 6 mies. po zakończeniu fazy indukcji	-0,07 (4,81)	95	-0,14 (2,84)	67	0,07 (-1,11; 1,25)	NIE
			do 12 mies. po zakończeniu fazy indukcji	-0,14 (5,53)	72	0,13 (2,31)	38	-0,27 (-1,74; 1,20)	NIE
			Do 2 lat od zakończenia fazy indukcji (ang. <i>final follow-up</i>)	-0,3 (5,36)	59	-0,47 (3,34)	59	0,17 (-1,44; 1,78)	NIE
			Przedłużenie obserwacji o 6 mies.	0,62 (4,01)	18	-0,64 (2,68)	7	1,26 (-1,46; 3,98)	NIE
Domena oceny emocjonalnej									
GADOLIN (Cheson 2017, EU-CTR 2016)	iNHL	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	Ok. 5 mies. (5. cykl)	0,50 (3,59)	144	0,32 (3,11)	131	0,18 (-0,61; 0,97)	NIE
			Zakończenie fazy indukcji (do 6. miesiąca)	0,48 (3,97)	138	0,53 (3,59)	133	-0,05 (-0,95; 0,85)	NIE
			do 6 mies. po zakończeniu fazy indukcji	0,97 (3,29)	97	0,94 (3,42)	68	0,03 (-1,01; 1,07)	NIE
			do 12 mies. po zakończeniu fazy indukcji	0,84 (3,01)	72	-0,08 (3,98)	38	0,92 (-0,52; 2,36)	NIE

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+BEN→OBI		BEN→OBS		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD) [jed.]	N	Średnia (SD) [jed.]	N		
			Do 2 lat od zakończenia fazy indukcji (ang. <i>final follow-up</i>)	0,1 (4,9)	61	0,03 (3,85)	58	0,07 (-1,51; 1,65)	NIE
			Przedłużenie obserwacji o 6 mies.	1,21 (4,68)	18	-0,43 (5,09)	7	1,64 (-2,71; 5,99)	NIE
Domena funkcjonowania									
GADOLIN (Cheson 2017, EU-CTR 2016)	iNHL	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	Ok. 5 mies. (5. cykl)	0,67 (5,48)	146	-0,88 (5,04)	131	1,55 (0,31; 2,79)	TAK
			Zakończenie fazy indukcji (do 6. miesiąca)	0,00 (5,35)	140	-0,58 (5,68)	133	0,58 (-0,73; 1,89)	NIE
			do 6 mies. po zakończeniu fazy indukcji	1,58 (5,05)	97	0,81 (4,65)	67	0,77 (-0,73; 2,27)	NIE
			do 12 mies. po zakończeniu fazy indukcji	1,96 (6,63)	73	1,11 (4,82)	38	0,85 (-1,31; 3,01)	NIE
			Do 2 lat od zakończenia fazy indukcji (ang. <i>final follow-up</i>)	0,66 (7,17)	63	-1,03 (4,95)	58	1,69 (-0,49; 3,87)	NIE
			Przedłużenie obserwacji o 6 mies.	2,61 (7,46)	18	1,45 (5,16)	7	1,16 (-3,99; 6,31)	NIE
Moduł dotyczący chłoniaka (FACT-Lym LYMS)									

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+BEN→OBI		BEN→OBS		MD (95% CI)	IS	
			Średnia (SD) [jed.]	N	Średnia (SD) [jed.]	N			
GADOLIN (Cheson 2017, EU-CTR 2016)	iNHL	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	Ok. 5 mies. (5. cykl)	1,26 (6,10)	143	0,88 (6,87)	130	0,38 (-1,17; 1,93)	NIE
			Zakończenie fazy indukcji (do 6. miesiąca)	0,79 (7,99)	141	1,88 (7,18)	131	-1,09 (-2,89; 0,71)	NIE
			do 6 mies. po zakończeniu fazy indukcji	3,45 (6,36)	97	2,57 (6,65)	69	0,88 (-1,14; 2,90)	NIE
			do 12 mies. po zakończeniu fazy indukcji	3,23 (6,50)	73	2,53 (7,35)	38	0,70 (-2,07; 3,47)	NIE
			Do 2 lat od zakończenia fazy indukcji (ang. <i>final follow-up</i>)	1,6 (7,73)	61	1,27 (7,04)	58	0,33 (-2,32; 2,98)	NIE
			Przedłużenie obserwacji o 6 mies.	4,95 (8,23)	17	1,29 (5,5)	7	3,66 (-1,99; 9,31)	NIE
Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-G względem wartości początkowych									
GADOLIN (Cheson 2017, EU-CTR 2016)	iNHL	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	Ok. 5 mies. (5. cykl)	-0,04 (11,37)	137	-3,28 (11,72)	128	3,24 (0,46; 6,02)	TAK
			Zakończenie fazy indukcji (do 6. miesiąca)	-1,08 (11,87)	133	-2,23 (13,8)	129	1,15 (-1,97; 4,27)	NIE
			do 6 mies. po zakończeniu fazy indukcji	3,33 (11,52)	93	2,28 (10,10)	65	1,05 (-2,34; 4,44)	NIE

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+BEN→OBI		BEN→OBS		MD (95% CI)	IS	
			Średnia (SD) [jed.]	N	Średnia (SD) [jed.]	N			
			do 12 mies. po zakończeniu fazy indukcji	2,98 (15,28)	70	1,63 (11,44)	38	1,35 (-3,75; 6,45)	NIE
			Do 2 lat od zakończenia fazy indukcji (ang. <i>final follow-up</i>)	0,72 (17,13)	58	-1,47 (11,29)	58	2,19 (-3,09; 7,47)	NIE
			Przedłużenie obserwacji o 6 mies.	5,46 (15,99)	18	0,52 (11,58)	7	4,94 (-6,38; 16,26)	NIE
Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-Lym TOI względem wartości początkowych									
GADOLIN (Cheson 2017, EU-CTR 2016)	iNHL	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	Ok. 5 mies. (5. cykl)	2,23 (14,34)	146	-1,55 (15,60)	132	3,78 (0,25; 7,31)	TAK
			Zakończenie fazy indukcji (do 6. miesiąca)	0,44 (16,73)	142	-0,4 (17,9)	134	0,84 (-3,25; 4,93)	NIE
			do 6 mies. po zakończeniu fazy indukcji	6,56 (13,08)	97	3,34 (12,36)	69	3,22 (-0,69; 7,13)	NIE
			do 12 mies. po zakończeniu fazy indukcji	6,92 (16,37)	73	4,14 (14,46)	38	2,78 (-3,16; 8,72)	NIE
			Do 2 lat od zakończenia fazy indukcji (ang. <i>final follow-up</i>)	4,8 (18,47)	63	-0,9 (15,31)	59	5,70 (-0,31; 11,71)	NIE

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+BEN→OBI		BEN→OBS		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD) [jed.]	N	Średnia (SD) [jed.]	N		
			Przedłużenie obserwacji o 6 mies.	5,6 (20,67)	18	3,05 (11,34)	7	2,55 (-10,17; 15,27)	NIE
Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-Lym (wynik całkowity) względem wartości początkowych									
GADOLIN (Cheson 2017, EU-CTR 2016)	iNHL	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	Ok. 5 mies. (5. cykl)	1,47 (15,44)	136	-2,37 (16,63)	128	3,84 (-0,04; 7,72)	NIE
			Zakończenie fazy indukcji (do 6. miesiąca)	0,25 (18,5)	133	-0,11 (18,91)	130	0,36 (-4,16; 4,88)	NIE
			do 6 mies. po zakończeniu fazy indukcji	6,85 (15,59)	95	5,08 (14,88)	66	1,77 (-3,00; 6,54)	NIE
			do 12 mies. po zakończeniu fazy indukcji	6,41 (20,02)	71	4,19 (17,76)	38	2,22 (-5,10; 9,54)	NIE
			Do 2 lat od zakończenia fazy indukcji (ang. <i>final follow-up</i>)	2,86 (22,89)	56	-0,18 (16,66)	58	3,04 (-4,33; 10,41)	NIE
			Przedłużenie obserwacji o 6 mies.	10,93 (22,57)	17	1,8 (16,55)	7	9,13 (-7,16; 25,42)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych

W populacji chorych na iNHL średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych, w każdym analizowanym punkcie czasowym (zakończenie fazy indukcji i 2. miesiące od zakończenia fazy indukcji) była zbliżona w obu grupach. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W publikacji *NICE 2016* wskazano, że wyniki kwestionariusza EQ-5D były ograniczone z powodu braku danych dla chorych w bardziej zaawansowanych stopniach chłoniaka. W publikacji *NICE 2016* wskazano, że w ocenie Wnioskodawcy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie EQ-5D między grupami także w przypadku chorych na FL.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 5.
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+BEN→OBI		BEN→OBS		MD (95% CI)	IS	
			Średnia (SD) [jed.]	N	Średnia (SD) [jed.]	N			
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych									
Domena stanu zdrowia									
GADOLIN (EU-CTR 2016)	iNHL	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	Zakończenie fazy indukcji (do 6 miesięcy)	0 (0,22)	135	0,03 (0,2)	123	-0,03 (-0,08; 0,02)	NIE
			2. miesiące od zakończenia fazy indukcji	0,03 (0,15)	122	0,07 (0,26)	32	-0,04 (-0,13; 0,05)	NIE
Wynik na skali VAS									
GADOLIN (EU-CTR 2016)	iNHL	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	Zakończenie fazy indukcji (do 6 miesięcy)	6,09 (22,48)	129	6,75 (64,84)	119	-0,66 (-12,94; 11,62)	NIE
			2. miesiące od zakończenia fazy indukcji	7,43 (18,97)	114	5,2 (20,48)	30	2,23 (-5,88; 10,34)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

5.3.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 8.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D ([27]. EQ-5D jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

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

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zebrano 15 publikacji z wartościami użyteczności wśród chorych na indolentne NHL (ang. *non-Hodgkin lymphoma* – chłoniak nieziarniczny). Większość z nich odnosiła się do publikacji *Wild 2006* [48] i *Pettengel 2008* [33]. W poniższej tabeli przedstawiono najczęściej podawane w publikacjach wartości użyteczności.

Tabela 6.
Wartości użyteczności użyte w analizie podstawowej

Stan	Wartości użyteczności
PFS	0,805
PD	0,62

We względu na brak rozróżnienia stanu PFS na aktywne leczenie i jego brak, przyjęto takie same wartości dla obu stanów.

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

Dane dotyczące jakości życia zebrane podczas badania *GADOLIN*, odnalezione w publikacji *NICE 2016* [26], zostały uwzględnione w wariancie analizy wrażliwości. Dane zostały zebrane przy użyciu kwestionariusza EQ-5D pod koniec fazy indukcji leczenia, a następnie raz na dwa miesiące do 2 lat lub do wystąpienia progresji choroby. Użyteczności nie były zbierane po osiągnięciu przez chorych progresji. Zatem zebrane użyteczności są ograniczone ze względu na brak danych dotyczących pacjentów w późniejszych stadiach rozwoju choroby. Wartości użyteczności zebrano w obu ramionach, ale nie wykazano statystycznych różnic między nimi.

W poniższej tabeli przedstawiono zebrane dane:

Tabela 7.
Wyniki kwestionariusza EQ-5D z badania *GADOLIN*

Stan	Wartość użyteczności	SE	SD
PFS (brak aktywnego leczenia)	0,807	0,012	0,19
PFS (aktywne leczenie)	0,822	0,010	0,17
Po progresji	0,758	0,024	0,024

SE (ang. *standard error*) – błąd standardowy; SD (ang. *standard deviation*) – odchylenie standardowe

Biorąc pod uwagę, że w badaniu *GADOLIN* mediana poprzednich linii terapii rytuksymabem wynosi dwa, kwestionariusz EQ-5D może nie odwzorowywać wpływu choroby na jakość życia, np. zmęczenie występuje bardzo często u chorych na FL, ale nie jest uwzględniane w EQ-5D.

Uwzględniając powyższe ograniczenia, w analizie podstawowej przyjęto wariant danych uzyskanych w ramach przeglądu systematycznego (**Tabela 6**), zestaw użyteczności z badania *GADOLIN* uwzględniono w analizie wrażliwości.

Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano wariant zestawu jakości życia z publikacji *Bec 2014* [4].

Tabela 8.
Zestaw użyteczności z badania *Bec 2014*

Stan	Wartość użyteczności	SD
PFS	0,713	0,19
PD	0,506	0,024

SD (ang. *standard deviation*) – odchylenie standardowe

Obniżenie jakości życia związanej z wiekiem chorych

W modelu przyjęto, że jakość życia będzie stopniowo obniżana wraz ze wzrostem wieku chorych. W tym celu opracowano współczynnik korygujący na podstawie publikacji *Ara 2010* [3], takie podejście jest preferowane przez NICE [26] i odzwierciedla rzeczywistą zmianę jakości życia chorych w czasie. Wykorzystany wzór z publikacji *Ara 2010* wygląda następująco:

$$0,9508566 + 0,0212126 * \text{płeć} - 0,0002587 * \text{wiek} - 0,0000332 * \text{wiek}^2,$$

gdzie zmienna *płeć* przyjmuje wartość 1 dla mężczyzn i 0 dla kobiet.

W modelu istnieje także możliwość wprowadzenia obniżenia użyteczności związanej z działaniami niepożądanymi. Jednakże, ze względu na porównywalny profil bezpieczeństwa, nie testowano tej opcji w wariacie podstawowym a jedynie w jednym wariantów analizy wrażliwości.

Tabela 9.
Zestaw disutilities związany z działaniami niepożądanymi, do analizy wrażliwości

DN w stopniu 3/4	Wartość disutility	SE	Źródło
Małopłytkowość	-0,108	0,017	Tolley 2013 [44] (SE - średnia ze wszystkich DNów)

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków*

spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych⁵ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [38, 45].

Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano:

analizę **kosztów-efektywności** (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

oraz analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Analiza kosztów

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

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

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leku, koszt podania leku, koszt kwalifikacji chorego do *Programu lekowego*, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszt leczenia wspomagającego i opieki terminalnej, koszt kolejnych linii leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych.

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

- ⊕ koszty leków;

⁵ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

- ⊗ koszty przepisania i podania leku;
- ⊗ koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszty leczenia wspomagającego i opieki terminalnej;
- ⊗ koszty kolejnych linii leczenia.

W analizie wykonanej z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty przepisania i podania leku;
- ⊗ koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszty leczenia wspomagającego i opieki terminalnej;
- ⊗ koszty kolejnych linii leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono również koszt leczenia działań niepożądanych, koszt nie uwzględniony w analizie podstawowej ze względu na porównywalny profil bezpieczeństwa. Nie rozpatrywano kosztu kwalifikacji chorego do *Programu lekowego* ze względu na brak odpowiedniego świadczenia.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: badania ankietowego, charakterystyk produktów leczniczych, zapisów wnioskowanego *Programu Lekowego* oraz publikacji naukowych.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [50, 51, 55, 53, 52, 56, 30]. Cenę jednostkową OBI uzyskano od Zamawiającego [13].

7.1. Koszt leków

7.1.1. Dawkowanie leków

OBINUTUZUMAB

⊕ *Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z bendamustyną)*

Cykl 1. – zalecaną dawkę 1 000 mg produktu leczniczego Gazyvaro® w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.

Cykle 2.– 6. – zalecaną dawkę 1 000 mg produktu leczniczego Gazyvaro® w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

Bendamustyna jest podawana dożylnie 1. i 2. w dniu cykli 1. – 6., w dawce dobowej wynoszącej 90 mg/m².

⊕ *Leczenie podtrzymujące*

Chorzy, u których wystąpi reakcja na leczenie indukcyjne (tj. pierwszych 6 cykli leczenia) produktem leczniczym Gazyvaro® w skojarzeniu z bendamustyną lub chorzy, u których choroba jest stabilna, powinni kontynuować przyjmowanie dawki 1000 mg produktu Gazyvaro® w monoterapii, jako leczenia podtrzymującego raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze).

Dawkowanie przedstawione powyżej jest zgodne z wnioskowanym *Programem lekowego*, ChPL (Charakterystyka Produktu Leczniczego) [8], jak również było ono stosowane u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

CHLOROWODOREK BENDAMUSTYNY

Produkt leczniczy Levact® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 3 września 2010 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Astellas Pharma GmbH. Produkt Levact® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Jeden ml koncentratu roztworu do infuzji zawiera 2,5 mg chlorowodoru bendamustyny.

Levact® należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 – 60 minut. Podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych [10].

W niniejszej analizie dawkowanie bendamustyny oparto na dawkowaniu uwzględnionym w badaniu *GADOLIN*, tj. w monoterapii 120 mg/m² w 1. 2. dniu cyklu co 28 dni, maksymalnie

stosowany przez 6 cykli, oraz w skojarzeniu z obinutuzumabem w cyklach 1.-6. w dawce 90 mg/m² w 1. 2. dniu cyklu co 28 dni [41].

Tabela 10.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w miesięcznym cyklu
Obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną	1000 mg	Cykl 1. – 1000 mg w dniach 1., 8., 15. Cykle 2.-6. – 1000 mg w dniu 1.
Obinutuzumab w monoterapii podtrzymującej	1000 mg	1000 mg raz na dwa miesiące przez 2 lata lub do wystąpienia progresji choroby
Bendamustyna w skojarzeniu z obinutuzumabem	90 mg/m ²	Cykle 1.-6. – 90mg/m ² w dniach 1., 2.
Bendamustyna w monoterapii	120 mg/m ²	Cykle 1.-6. - 120 mg/m ² w dniach 1., 2.

7.1.2. Ceny leków

OBINUTUZUMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, w ramach *Programu lekowego*. W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany w ramach programu lekowego [45].

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 12.).

Tabela 11.
Ceny leku Gazyvaro® uwzględnione w analizie (PLN)

BENDAMUSTYNA

Bendamustyna jest obecnie finansowana w ramach katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [30]. Prezentacje obecnie znajdujące się na wykazie leków refundowanych wskazano w tabeli poniżej:

Tabela 12.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	CZN	UCZ	CH	Wysokość limitu finansowania
Bendamustine Accord®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	600,00	648,00	680,40	680,40
Bendamustine Accord®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	2 400,00	2 592,00	2 721,60	2 721,60
Bendamustine Actavis®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	625,00	675,00	708,75	680,40
Bendamustine Actavis®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	2 500,00	2 700,00	2 835,00	2 721,60
Bendamustine Glenmark®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	750,00	810,00	850,50	680,40
Bendamustine Glenmark®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	3 000,00	3 240,00	3 402,00	2 721,60
Bendamustine Intas®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	3 150,00	3 402,00	3 572,10	2 721,60
Bendamustine Intas®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	787,00	849,96	892,46	680,40
Bendamustine STADA®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	2 900,00	3 132,00	3 288,60	2 721,60

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	CZN	UCZ	CH	Wysokość limitu finansowania
Bendamustine STADA®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	725,00	783,00	822,15	680,40
Bendamustine Sandoz®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. (25 mg)	150,00	162,00	170,10	136,08
Bendamustine Sandoz®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. (100 mg)	600,00	648,00	680,40	544,32
Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	2 500,00	2 700,00	2 835,00	2 721,60
Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	625,00	675,00	708,75	680,40
Levact®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	1 447,71	1 563,53	1 641,71	680,40
Levact®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5 790,84	6 254,11	6 566,82	2 721,60

Dla powyższych prezentacji zebrano dane odnośnie wielkości refundacji za okres styczeń – listopad 2016 z komunikatów NFZ [14]. Stąd oszacowano wycenę 1 mg bendamustyny, wykorzystaną w niniejszej analizie, tj. 5,53 PLN. W analizie wrażliwości przetestowano wariant opierający się wyłącznie na cenach z Obwieszczenia, tj. 5,44 PLN za 1 mg substancji. Dodatkowo w analizie wrażliwości również uwzględniono wariant ceny wyłącznie leków generycznych z komunikatów NFZ, tj. 5,03 PLN za 1 mg substancji.

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono ich koszt jednostkowy w przeliczeniu na dawkę. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Substancja	Jednorazowa dawka leku	Koszt w wariacie bez RSS (PLN)	Koszt w wariacie z RSS (PLN)
████████████████████	████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████	████████
Bendamustyna w skojarzeniu z obinutuzumabem	90 mg/m ²	957,05	957,05

Substancja	Jednorazowa dawka leku	Koszt w wariantcie bez RSS (PLN)	Koszt w wariantcie z RSS (PLN)
Bendamustyna w monoterapii	120 mg/m ²	1 276,07	1 276,07

7.2. Koszt podania

Jednorazowy koszt podania leków ze schematu OBI+BEN wyceniono w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu, zaś BEN w monoterapii w ramach hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych. W tabeli poniżej przedstawiono wyceny świadczeń. Wartość jednego punktu przyjęto na poziomie 52 PLN, którą zaczerpnięto z *Informatora o umowach* [21]. Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano warianty: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym, związane z wykonaniem programu dla OBI+BEN i poradę ambulatoryjną związaną z chemioterapią w ramieniu BEN. Wyceny punktowe dla świadczeń związanych z programami lekowymi oparto na danych z Załącznika 1k do Zarządzenia nr 66/2016/DGL [50], zaś związane z chemioterapią z Załącznika 1e do Zarządzenia nr 68/2016/DGL [51]. W analizie przyjęto, że koszt premedykacji dla leku Gazyvaro® zostanie pokryty w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu.

Tabela 14.
Koszt podania leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Koszt naliczany w ramieniu	Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt (PLN)	Źródło
Koszty w analizie podstawowej				
OBI+BEN	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9,00	468,00	Zał. nr 1k do 66/2016/DGL [50]
BEN	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10,00	520,00	Zał. nr 1e do 68/2016/DGL [51]
Koszty w analizie wrażliwości				
OBI+BEN	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2,00	104,00	Zał. nr 1k do 66/2016/DGL [50]
BEN	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	3,00	156,00	Zał. nr 1e do 68/2016/DGL [51]

7.3. Koszt monitorowania i oceny skuteczności

7.3.1. Koszt monitorowania w trakcie aktywnej terapii i chemioterapii

Przyjęto, że koszt monitorowania w nowym *Programie lekowym*: Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem będzie zbieżny z kosztem istniejącego obecnie programu leczenia chłoniaków złośliwych. Roczny koszt diagnostyki w wymienionym programie przyjęto z Załącznika 1l do Zarządzenia nr 66/2016/DGL [50]. Założenie to oparto na podstawie zbieżności badań diagnostycznych wykonywanych w ramach istniejącego i wnioskowanego programu lekowego. W ramieniu komparatora przyjęto koszt oceny skuteczności chemioterapii. Przyjęto, że taka ocena będzie się odbywała co miesiąc. Koszt wyceny określono na podstawie Załącznika 1j do Zarządzenia nr 68/2016/DGL Prezesa NFZ [51]. Koszt jednego punktu zaczerpnięto z *Informatora o umowach* [21]. W modelu koszt monitorowania naliczano w okresie aktywnej terapii, co oznacza, że jeżeli w danym cyklu modelowania chory wciąż przyjmował lek, naliczany był koszt monitorowania w ułamku odpowiadającym okresowi trwania terapii). Poniższa tabela przedstawia koszty uwzględnione w analizie.

Tabela 15.
Koszt monitorowania w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Koszty naliczany w ramieniu	Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt roczny (PLN)	Koszt miesięczny (PLN)	Źródło
OBI+BEN	Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych (koszt roczny)	62,4	3 244,80	270,40	Zał. nr 1l do 66/2016/DGL [50]
BEN	Ocena skuteczności chemioterapii (koszt jednorazowy)	60	3 120,00	260,00	Zał. nr 1j do 68/2016/DGL [51]

7.3.2. Koszt monitorowania w stanie PFS po aktywnej terapii

Chorzy w stanie PFS po odbyciu aktywnej terapii będą ciągle monitorowani. Świadczenia przeprowadzane w ramach monitorowania określono za pomocą Programu Lekowego: leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82, C 83). W analizie przyjęto, że badania morfologiczne, badania określające stężenie kreatyniny, kwasu moczowego, aktywności aminotransferazy, fosfatazy alkaicznej i bilirubiny będą odbywały się raz na 3 miesiące, zaś badania EKG, tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny raz na 4 miesiące.

Wyceny świadczeń określono za pomocą Załączników 1b, 5a i 7 do Zarządzenia nr 62/2016/DSOZ [54] Prezesa NFZ oraz *Informatora o umowach* [21]. Badania morfologiczne rozliczono w ramach świadczenia W12, zaś EKG w ramach świadczenia W15. Koszt tomografii komputerowej oszacowano jako średnią z 3 świadczeń: TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) bez wzmocnienia kontrastowego; TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) ze wzmocnieniem kontrastowym; TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) bez i ze wzmocnieniem kontrastowym. Zaś koszt rezonansu magnetycznego jako średnią z dwóch świadczeń: MR: badanie innej okolicy anatomicznej (poza badaniem jednego odcinka kręgosłupa lub stawów krzyżowo biodrowych) bez wzmocnienia kontrastowego; MR: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym (poza badaniem jednego odcinka kręgosłupa lub stawów krzyżowo biodrowych). Ponieważ w Programie Lekowym określono, że w ramach monitorowania przeprowadza się tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny, to w analizie jako końcowy koszt przyjęto średnią z wyceny tych dwóch świadczeń.

Tabela 16.

Wyceny świadczeń w stanie PFS (po aktywnej terapii) (PLN)

Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych	PKT	Koszt za świadczenie	Ilość badań w miesiącu	Koszt w miesiącu	Źródło
W15 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W8	5,00	53,06	0,25	13,27	załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1	7,00	74,29	0,33	24,76	załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ
TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) bez wzmocnienia kontrastowego	45,00	477,56	0,25	119,39	załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ

Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych	PKT	Koszt za świadczenie	Ilość badań w miesiącu	Koszt w miesiącu	Źródło
TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) ze wzmocnieniem kontrastowym	60,00	636,75	0,25	159,19	załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ
TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	65,00	689,81	0,25	172,45	załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ
MR: badanie innej okolicy anatomicznej (poza badaniem jednego odcinka kręgosłupa lub stawów krzyżowo biodrowych) bez wzmocnienia kontrastowego	44,20	469,07	0,25	117,27	załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ
MR: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym (poza badaniem jednego odcinka kręgosłupa lub stawów krzyżowo biodrowych)	58,56	621,47	0,25	155,37	załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ

Koszt miesięczny monitorowania w stanie PFS po aktywnej terapii przedstawia poniższa tabela.

Tabela 17.
Miesięczny koszt monitorowania w stanie PFS (po aktywnej terapii) (PLN)

Miesięczny koszt monitorowania w PFS (po aktywnej terapii) (PLN)	181,36
-------------------------------------------------------------------------	--------

7.3.3. Koszt monitorowania w stanie PD

W stanie PD jako koszt monitorowania chorego przyjęto koszt oceny skuteczności chemioterapii. Przyjęto, że taka ocena będzie się odbywała co miesiąc, tj. maksymalnie 12 razy w roku. Koszt wyceny określono na podstawie Załącznika 1j do Zarządzenia nr 68/2016/DGL Prezesa NFZ [51]. Koszt jednego punktu zaczerpnięto z *Informatora o umowach* [21]. Poniższa tabela przedstawia koszty uwzględnione w analizie.

Tabela 18.
Koszt monitorowania w stanie PD, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Koszty naliczany w stanie	Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt roczny (PLN)	Koszt miesięczny (PLN)	Źródło
PD	Ocena skuteczności chemioterapii (koszt jednorazowy)	60	3 120,00	260,00	Załącznik nr 1j do 68/2016/DGL [51]

7.4. Koszty leczenia wspomagającego i opieki terminalnej

7.4.1. Koszty leczenia wspomagającego

Kategorie kosztowe wchodzące w skład leczenia wspomagającego (BSC – ang. *best supportive care*), tak jak odsetki chorych stosujących dane leczenie, zostały zidentyfikowane na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. W poniższej tabeli umieszczono częstość stosowania poszczególnych technologii na podstawie danych zebranych z opinii ekspertów.

Tabela 19.
Odsetek chorych stosujących dane leczenie BSC

Technologia	Odsetek chorych (%)
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Do analizy ekonomicznej przyjęto tylko koszty terapii, których odsetek wynosi powyżej 5%. Poniżej przedstawiono wycenę uwzględnionych terapii stosowanych w ramach BSC.

Leczenie przeciwbólowe

Na podstawie publikacji *Jarosz 2002* [22] określono, że ból nowotworowy może być skutecznie leczony farmakologicznie u 80%-90% chorych. Zgodnie z publikacją dokonano wyceny leków przyjmowanych przez chorych w trakcie leczenia bólu nowotworowego. Według założeń drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO, należy stosować analgezję właściwą dla danego stopnia bólu, po czym zwiększać ją aż do jego opanowania. Gdy ból jest silny lub gdy nadal nie udaje się go uśmierzyć w sposób zadowalający, sięga się po silne opioidy [6]. Zgodnie z powyższym opisem, w niniejszej analizie, ze względu na analizowane wskazanie przyjęto, że chorzy w ramach terapii przeciwbólowej leczeni są silnymi opioidami:

- ⊗ morfina doustna i pozajelitowa;
- ⊗ fentanyl przezskórny i przezśluzówkowy;
- ⊗ metadon doustny;
- ⊗ oksykodon doustny;
- ⊗ buprenorfina doustna i przezskórna.

Ze względu na brak dokładnych oszacowań co do wielkości zużywanych dawek poszczególnych opioidów (bardzo duże przedziały podawane w charakterystykach produktów leczniczych), przyjęto, że chorzy zużywają 1 DDD dziennie. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Liczba DDD poszczególnych opioidów w ramach leczenia bólu nowotworowego

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

W celu wyznaczenia ceny za miligram poszczególnych leków posłużono się następującym schematem: dokonano obliczenia zrefundowanych DDD za okres styczeń – listopad 2016 [14]. Obliczono średnią ważoną udziału sprzedanych DDD w całkowitej sprzedaży wziętych pod uwagę substancji. Wszystkie leki przeciwbólowe przyjmowane w ramach terapii BSC, są obecnie finansowane w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*

i wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową, bądź bezpłatnie [30]. W celu oszacowania wielkości mg w każdym opakowaniu leków przezskórnych (buprenorfina oraz fentanyl), posłużono się następującym algorytmem:

- ⊗ wyznaczono maksymalną liczbę godzin stosowania jednego plastra: 72 h;
- ⊗ wyznaczono liczbę mg uwalnianą przez godzinę w przypadku każdego plastra;
- ⊗ wyznaczono rzeczywistą zawartość opakowania w mg, jako iloczyn powyższych wartości (uwalnianej liczby mg przez godzinę, średniej liczby godzin użycia jednego plastra oraz liczby plastrów w opakowaniu).

W poniższej tabeli zaprezentowano koszt leczenia przeciwbólowego przyjęty w analizie, szacowany zgodnie z powyższym opisem.

Tabela 21.
Koszt leczenia przeciwbólowego uwzględniony w analizie

Świadczenie	Koszt NFZ/miesiąc (PLN)	Koszt wspólny/miesiąc (PLN)
Leczenie przeciwbólowe	162,41	177,54

Endoxan® doustnie

W aktualnym Obwieszczeniu MZ (lista C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) znajduje się jedna prezentacja leku Endoxan® w postaci tabletek doustnych i jego cena za 1 mg wynosi 0,03 PLN.

Tabela 22.
Ceny leku Endoxan® uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ	CH	Wysokość limitu finansowania
Cyclophosphamidum	Endoxan®, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	72,52	76,15	76,15

* UCZ – urzędowa cena zbytu; CH – cena hurtowa

Metypred® doustnie

W aktualnym Obwieszczeniu MZ (Lista A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) znajdują się 2 prezentacje leku Metypred® oraz 5 innych prezentacji również zawierających substancję czynną: methylprednisolonum, w postaci tabletek doustnych. Cenę za 1 mg substancji oszacowano z wykorzystaniem liczby zrefundowanych mg za styczeń – listopad 2016 [43]. Obliczono średnią ważoną udziału sprzedanych mg w całkowitej sprzedaży wziętych pod uwagę prezentacji. Koszt 1 mg w perspektywie NFZ wynosi 0,04 PLN, a w perspektywie wspólnej 0,07 PLN.

Tabela 23.

Ceny leków zawierających substancje czynną: methylprednisolonum uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ	CH	CD
Methylprednisolonum	Medrol®, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,50	6,83	9,26
Methylprednisolonum	Medrol®, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	33,48	35,15	43,94
Methylprednisolonum	Meprelon®, tabl., 8 mg	30 szt.	10,80	11,34	15,41
Methylprednisolonum	Meprelon®, tabl., 4 mg	30 szt.	5,40	5,67	8,10
Methylprednisolonum	Meprelon®, tabl., 16 mg	30 szt.	21,55	22,63	28,99
Methylprednisolonum	Metypred®, tabl., 4 mg	30 szt.	6,46	6,78	9,21
Methylprednisolonum	Metypred®, tabl., 16 mg	30 szt.	24,51	25,74	32,10

TRANSFUZJE MASY ERYTROCYTARNEJ

Na podstawie danych z ankiety nr 7 przyjęto, że w ramach leczenia będą przetaczane 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Koszt świadczenia zaczerpnięto z Załącznika 1c do załącznika 71/2016/DSOZ [53], zaś koszt jednego punktu z *Informatora o umowach* [21]. Wycenę przetoczenia 1 jednostki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.

Wycena transfuzji masy erytrocytarnej (PLN)

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	3,47	52,00	180,44

LEUKERAN/ENCORTON

W aktualnym Obwieszczeniu MZ (lista C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) znajduje się jedna prezentacja leku Leukeran® i jego cena za 1 mg wynosi 5,07 PLN oraz 5 prezentacji leku Encorton® (Lista A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym). Cenę za 1 mg substancji oszacowano z wykorzystaniem liczby zrefundowanych mg za okres styczeń – listopad 2016 [43]. Obliczono średnią ważoną udziału sprzedanych mg w całkowitej sprzedaży wziętych pod uwagę prezentacji. Koszt 1 mg w perspektywie NFZ wynosi 0,06 PLN, a w perspektywie wspólnej 0,06 PLN.

Tabela 25.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ	CH	CD
Chlorambucilum	Leukeran®, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	241,48	253,55	-
Prednisonum	Encorton®, tabl., 1 mg	20 szt.	7,56	7,94	8,32
Prednisonum	Encorton®, tabl., 5 mg	100 szt.	22,45	23,57	29,60
Prednisonum	Encorton®, tabl., 10 mg	20 szt.	16,20	17,01	20,34
Prednisonum	Encorton®, tabl., 20 mg	20 szt.	21,60	22,68	27,95
Prednisonum	Encorton®, tabl., 5 mg	20 szt.	9,72	10,21	12,09

ENCORTON

GEMCYTABINA

W aktualnym Obwieszczeniu MZ (lista C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) znajduje się 13 prezentacji leków z substancją czynną: gemcytabinum. Cenę za 1 mg substancji oszacowano z wykorzystaniem liczby zrefundowanych mg za okres styczeń – listopad 2016 [43]. Obliczono średnią ważoną udziału sprzedanych mg w całkowitej sprzedaży wziętych pod uwagę prezentacji. Koszt 1 mg w obu perspektywach wynosi 0,10 PLN.

Tabela 26.

Ceny leków zawierające substancję czynną gemcytabinum, uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ	CH
Gemcytabinum	Gemcit [®] , proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	18,36	19,28
Gemcytabinum	Gemcit [®] , proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	67,50	70,88
Gemcytabinum	Gemcit [®] , proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.po 2000 mg	124,20	130,41
Gemcytabinum	Gemcitabine Actavis [®] , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	19,44	20,41
Gemcytabinum	Gemcitabine Actavis [®] , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	97,20	102,06
Gemcytabinum	Gemcitabine Actavis [®] , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	194,40	204,12
Gemcytabinum	Gemcytabinum Accord [®] , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	17,82	18,71
Gemcytabinum	Gemcytabinum Accord [®] , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	84,24	88,45
Gemcytabinum	Gemcytabinum Accord [®] , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	118,80	124,74
Gemcytabinum	Gemcytabinum Accord [®] , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	168,48	176,90
Gemcytabinum	Gemsol [®] , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	27,00	28,35
Gemcytabinum	Gemsol [®] , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	108,00	113,40
Gemcytabinum	Gemsol [®] , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	216,00	226,80

PODSUMOWANIE

W poniżej tabeli przedstawiono koszt leczenia BSC, uwzględniony ostatecznie w ramach niniejszej analizy. Poniższe tabela zawiera koszty leczenia ważone odsetkami chorych stosujących dane leczenie (otrzymanych w ramach ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych Tabela 19).

Tabela 27.
Koszt leczenia BSC uwzględniany w analizie (PLN)

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

7.4.2. Koszty opieki terminalnej

Kategorie kosztowe wchodzące w skład opieki terminalnej wraz z odsetkami chorych stosujących dane leczenie, zostały oszacowane na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. W poniższej tabeli umieszczono częstość stosowania poszczególnych technologii na podstawie danych zebranych z opinii ekspertów.

Tabela 28.
Odsetek chorych stosujących daną technologię medyczną w ramach opieki terminalnej

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

KOSZT LECZENIA ŻYWIENIOWEGO

W przypadku chorych znajdujących się w domu pod opieką hospicjum domowego uwzględniono koszt świadczenia 5.10.00.0000050 *żywnie dojelitowe w warunkach domowych*, którego wycenę punktową określono na poziomie 2 pkt (104 PLN) w Załączniku 1c do Zarządzenia 71/2016/DSOZ [53]. Aby uniknąć dublowania się kosztów leczenia w obliczeniach uwzględniono jedynie nadwyżkę tego kosztu ponad koszt osobodnia w hospicjum domowych. W przypadku chorych leczonych w hospicjum stacjonarnym uwzględniono dodatkową dopłatę kosztu osobodnia w oddziale medycyny, tj. różnicę kosztów osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum a osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 116/2016/DSOZ* [52]. W przypadku pobytu chorej w oddziale szpitalnym uznano, że koszt żywienia będzie objęty ryczałtem za hospitalizację i przyjęto jego wartość równą zero. W przypadku pobytu chorej w domu opieki społecznej przyjęto, że leczenie żywieniowe będzie wiązało się z koniecznością hospitalizacji. Uwzględniono koszt świadczenia 5.53.01.0000006 *Żywnie dojelitowe* zgodny z Załącznikiem 1c do Zarządzenia NFZ 71/2016/DSOZ [53]. Czas leczenia żywieniowego oszacowano na podstawie odpowiedzi ekspertów-klinicystów. Koszty uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 31.
Koszt żywienia dojelitowego w zależności od miejsca pobytu

KOSZT TELERADIOTERAPII PALIATYWNEJ

Uwzględniono koszt świadczenia 5.07.01.0000021 *Teleradioterapia paliatywna* zgodny z Załącznikiem 1d do Zarządzenia NFZ 71/2016/DSOZ [53], tj. 52 pkt (wartość jednego punktu to 52 PLN [21]). W analizie uwzględniono koszt pojedynczego cyklu teleradioterapii paliatywnej w ramach terminalnej fazy choroby nowotworowej oraz koszt hospitalizacji związanej z radioterapią. Liczbę hospitalizacji: 1,63 przyjęto na podstawie średniej z danych z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych, koszt świadczenia 5.52.01.0001440 *Hospitalizacja do teleradioterapii >17 r. życia* zgodny z Załącznikiem 1b do Zarządzenia NFZ 71/2016/DSOZ [53], tj. 3 pkt (wartość jednego punktu to 52 PLN [21]). Koszt hospitalizacji do radioterapii nie został naliczony w przypadku chorych leczonych w oddziale szpitalnym.

Tabela 32.
Koszt teleradioterapii paliatywnej

KOSZT LECZENIA PRZECIWBÓLOWEGO

Wycenę kosztu leczenia przeciwbólowego przedstawiono w rozdziale 7.4.1. W analizie uwzględniono, że w koszt leczenia przeciwbólowego w przypadku pobytu chorego w hospicjum stacjonarnym lub oddziale szpitalnym będzie uwzględniony w ryczałcie i wynosi 0 PLN. Długość leczenia przeciwbólowego jest równa długości terminalnej fazy choroby nowotworowej.

Tabela 33.
Koszt leczenia przeciwbólowego w zależności od miejsca pobytu chorej

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

KOSZT OPIEKI PSYCHOLOGA

W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednej sesji psychoterapii indywidualnej wyceniony zgodnie z Załącznikiem nr 1 do zarządzenia 56/2016/DSOZ [55]. Wartość jednego punktu zaczerpnięto z Informatora o umowach [21].

Tabela 34.
Koszt jednej sesji psychoterapii indywidualnej

Kod zakresu świadczeń kontraktowanych	Nazwa świadczeń jednostkowych	Waga punktowa świadczenia	Cena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
04.1700.001.02	sesja psychoterapii indywidualnej - wykonywana przez psychoterapeutę	14,7	8,50	124,94

W analizie przyjęto, że koszt psychoterapii ponoszony będzie w przypadku chorych znajdujących się w domu pod opieką hospicjum domowego lub w domu opieki społecznej. W przypadku chorych znajdujących się w hospicjum stacjonarnym lub w oddziale szpitalnym przyjęto, że koszt ten uwzględniony jest w ryczałcie związanym z miejscem pobytu. Częstość sesji z psychologiem przyjęto na podstawie danych z ankiety.

Tabela 35.
Koszt opieki psychologa

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

KOSZT REHABILITACJI

W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednej sesji rehabilitacji wyceniony zgodnie z Załącznikiem 1m do Zarządzenia NFZ 80/2013/DSOZ [56].

Tabela 36.
Koszt jednej sesji rehabilitacji

Kod zakresu świadczeń kontraktowanych	Nazwa świadczeń jednostkowych	Waga punktowa świadczenia	Cena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
5.11.04.0000073	indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje) - nie mniej niż 30 min.	50	1,05	52,54

W analizie przyjęto, że koszt rehabilitacji ponoszony będzie w przypadku chorych znajdujących się w domu pod opieką hospicjum domowego lub w domu opieki społecznej. W przypadku chorych znajdujących się w hospicjum stacjonarnym lub w oddziale szpitalnym przyjęto, że koszt ten uwzględniony jest w ryczałcie związanym z miejscem pobytu. Częstość zabiegów przyjęto na podstawie ankiety.

Tabela 37.
Koszt rehabilitacji

	+	-	-	-	+

MIESIĘCZNY KOSZT TERMINALNEJ FAZY CHOROBY NOWOTWOROWEJ

Całkowity koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej wyznaczono jako średnią kosztów przedstawionych w tabelach powyżej ważoną rozkładem chorych w zależności od miejsca

pobyty (patrz Tabela 28). Koszt ten został następnie podzielony przez całkowity czas trwania terminalnej fazy choroby nowotworowej. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 38.

Podsumowanie kosztów technologii medycznych stosowanych w trakcie trwania terminalnej fazy choroby – perspektywa NFZ

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

Tabela 39.

Podsumowanie kosztów technologii medycznych stosowanych w trakcie trwania terminalnej fazy choroby – perspektywa wspólna

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

Zatem całkowity miesięczny koszt opieki terminalnej uwzględniający pobyt oraz technologie medyczne stosowane w trakcie tego stanu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 40.

Podsumowanie kosztów terminalnej fazy choroby nowotworowej

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

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

Odpowiedzi ekspertów poniżej 2% uznano za pomijalne i nie uwzględniono ich w analizie. W celu określenia dokładnego kosztu poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład określonych schematów chemioterapii (w ramach Obwieszczenia MZ dostępnych jest często kilka, kilkanaście prezentacji danego leku) wykorzystano dane refundacyjne NFZ do ustalenia udziałów poszczególnych prezentacji leków w ramach danej substancji czynnej. Następnie przy pomocy określonych udziałów oraz aktualnego Obwieszczenia MZ [30] obliczono średnią cenę za 1 mg danej substancji. W przypadku karmustyny, substancji czynnej wchodzącej w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski, przyjęto wycenę z Załącznika nr 1t do Zarządzenia 68/2016/DGL Prezesa NFZ (import docelowy) [51]. Jako wartość jednego punktu przyjęto 52 PLN.

Tabela 43.
Koszt karmustyny

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość pkt (PLN)	Koszt 1 mg (PLN)
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Carmustinum) 100 mg	4,0728	52,00	2,12

Na podstawie informacji zawartych w Załączniku do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 36/2004 [49] oraz publikacji: *AHS 2017* [2], *Caballero 1997* [7] oraz *Bois 2003* [17] wyznaczono schematy dawkowania.

Tabela 44.
Schematy dawkowania chemioterapii użyte w analizie

Nazwa chemioterapii	Leki	Dawkowanie
CVP	cyklofosfamid	750 mg/m ² i.v. dz.. 1 // 2 mg i.v. dz..1 // 40 mg/m ² dziennie p.o.dz..1-5 co 14-21 dni
	winkrystyna	
	prednizon	
CHOP	cyklofosfamid	
	winkrystyna	

Nazwa chemioterapii	Leki	Dawkowanie
	doksorubicyna	800 mg/m ² i.v. dz.. 1 // 2 mg i.v. dz..1 // 50 mg/m ² i.v. dz..1 // 100mg p.o dz..1-5 co 14-21 dni
	prednizon	
DHAP	deksametazon	40 mg i.v. dz.. 1-4 // 100 mg/m ² wlew ciągły 24H // 2000 mg/m ² i.v. p.o. DDP przez 3 g co 12 g. X 2 co 21-28 dni
	cisplatyna	
	cytarabina	
ICE	etopozyd	100 mg/m ² /dz.. i.v.1-5// 5000 mg/m ² /dz.. wlew ciągły// AUC 5 dzień 2 // 200 mg/m ² /dz..dz. 1 (60 % dawki Ifosfamidum)
	karboplatyna	
	ifosfamid	
	mesna	
ESHAP	etopozyd	40 mg/m ² i.v. dz.. 1-4 // 500 mg/m ² i.v. dz.. 1-4 // 25 mg/m ² /dobę wlew ciągły dz.. 1-4 // 2g/m ² i.v. dz..5 co 21 dni
	metylprednizolon	
	cisplatyna	
	cytarabina	
GDP	gemcytabina	Gemcytabina 1000 mg/m ² i.v. w 1. i 8. dniu; deksametazon 40 mg p.o. w 1.-4. dniu; cisplatyna 75 mg/m ² i.v.
	deksametazon	
	cisplatyna	
Chlorambucyl (mono)	chlorambucyl	10-14 mg/m ² przez 5 do 7 dni co 28 dni
Fludarabina (mono)	fludarabina	25mg/m ² IV dni 1-5 co 28 dni
BEAM	karmustyna	BCNU 300mg/m ² day - 6 //etoposide 200mg/m ² w dni -5 to -2 // cytarabine 400 mg/m ² w dni -5 do -2 // melphalan 140 mg/m ² w dniu -1
	etopozyd	
	cytarabina	
	malfalan	
Flu-Mel	fludarabina	120 mg/m ² // 140 mg/m ²
	melfalan	

* I.V.(*fac. intra vene/intravenosus*) - dożylnie;

** P.O.(*fac. per os*) - doustnie;

*** AUC 5 na podstawie Bois 2003 [17] to 300 mg/m².

Przyjęto, iż podanie chemioterapii odbywa się w ramach hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie. Przy użyciu danych z aktualnego *Obwieszczenia MZ* [30] wyznaczono koszty na cykl stosowanych chemioterapii, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Koszt poszczególnych chemioterapii

W celu oszacowania kosztów przeszczepień autologicznych oraz allogenicznych zebrano dane ze statystyk JGP z 2015 roku.

Tabela 46.
Koszt przeszczepienia na podstawie danych ze statystyk JGP 2015

Grupa JGP	Nazwa grupy	Liczba pacjentów	Średnia wartość grupy (PLN)
S21	Przeszczenie autologicznych komórek krwiotwórczych*	923,00	53 129,66
S22	Przeszczenie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA*	163,00	132 947,83
S23	Przeszczenie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*	413,00	261 637,01

Na podstawie powyższych danych dla grup S22 przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA i S23 przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego, stwierdzono przeprowadzenie 163 przeszczepień od rodzeństwa oraz 413 od niespokrewnionego dawcy. Stąd założono, że 28% przeszczepień będzie rozliczane jako przeszczep od rodzeństwa, a 72% od dawcy

alternatywnego. Na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych określono najczęściej stosowane przy danych przeszczepieniach schematy indukujące i kondycjonujące. Dane prezentuje poniższa tabela.

Tabela 47.
Schematy indukujące i kondycjonujące uwzględnione w analizie

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tabela 49.
Wycena kosztu przeszczepień uwzględnione w analizie w perspektywie wspólnej (PLN)

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

KOSZT CAŁKOWITY KOLEJNEJ LINII LECZENIA

Tabela 52.
Koszt kolejnej linii leczenia w ramieniu OBI+BEN w perspektywie NFZ (PLN)

Tabela 53.
Koszt kolejnej linii leczenia w ramieniu OBI+BEN w perspektywie wspólnej (PLN)

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

7.6. Koszty leczenia działań niepożądanych

Koszty działań niepożądanych zostały oszacowane jedynie na potrzeby analizy wrażliwości. Działania niepożądane występujące w wyniku podania OBI+BEN→OBS oraz stosowania BEN→OBS określone zostały na podstawie wyników *Analizy klinicznej* [25]. W wariantcie podstawowym analizy uwzględniono tylko działania powyżej 3 stopnia, różniące istotnie statystycznie porównywane technologie. Koszt działań niepożądanych obliczano z uwzględnieniem częstości raportowanych działań. Częstość występowania danych działań niepożądanych różniących analizowane interwencje przyjęto na podstawie wyników *Analizy klinicznej* [25].

Tabela 54.

Działania niepożądane występujące w wyniku podania OBI+BEN→OBS oraz stosowania BEN→OBS (PLN)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+BEN→OBI		BEN→OBS	
					n (%)	N	n (%)	N
<i>GADOLIN (Sehn 2016)</i>	Małopłytkowość	3. stopień	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	Faza indukcji	10 (5,2)	194	21 (10,6)	198
<i>GADOLIN (Sehn 2016)</i>	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	3. stopień	ok. 21 (data odcięcia 1 września 2014)	Ogółem	5 (2,6)	194	0 (0,0)	198

Małopłytkowość

Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia małopłytkowości, zwłaszcza w trakcie pierwszego cyklu leczenia; należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne, aż do czasu ustąpienia małopłytkowości, a w przypadku małopłytkowości ciężkiej lub zagrażającej życiu należy rozważyć opóźnienie podania dawki produktu leczniczego Gazyvaro®. Decyzję o przetoczeniu preparatów krwiopochodnych (np. płytek) powinien podjąć

lekarz prowadzący zgodnie z praktyką obowiązującą w danym ośrodku. Należy także rozważyć, zwłaszcza podczas pierwszego cyklu leczenia, zasadność jednocześnie stosowanych leków mogących pogarszać związane z małopłytkowością stan pacjenta, takich jak inhibitory płytek i leki przeciwzakrzepowe [8].

Na podstawie publikacji *Potemski 2013* [35] określono, że w przypadku łagodnego przebiegu małopłytkowości bez objawów klinicznych nie podejmuje się leczenia farmakologicznego. Natomiast, jeżeli nasilona małopłytkowość spowodowana jest hipoplazją szpiku i wymaga leczenia objawowego, najczęściej stosowaną formą leczenia jest przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w ilości 4-6 jednostek. Informacje na temat kosztu przetoczenia koncentratu zawarte zostały w tabeli poniżej. Koszt zaczerpnięto z załącznika 1c do Zarządzenia 71/2016/DSOZ [53].

Tabela 55.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość punktu	Liczba przetaczanych jednostek koncentratu	Koszt świadczenia (PLN)
Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	1,74	52,00	5,00	452,40

Koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem koncentratu krwinek płytkowych określony został natomiast z załącznika 1a do Zarządzenia 71/2016/DSOZ [53]

Tabela 56.
Koszt hospitalizacji związanej w koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych

Świadczenie	Kod JGP	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt świadczenia (PLN)
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	S04	5.51.01.001600	15	780,00

Koszt całkowity leczenia trombocytopenii o objawach klinicznych przedstawiony został w tabeli poniżej.

Tabela 57.

Całkowity koszt leczenia małopłytkowości w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

	Łączny koszt leczenia (PLN)
Całkowity koszt leczenia	1 232,40

Prawdopodobieństwo wystąpienia małopłytkowości w st. 3 w czasie indukcji w ramieniu OBI+BEN wynosi 5,15%, zaś w ramieniu komparatora 10,61%. W analizie przyjęto, że w każdym miesiącu indukcji prawdopodobieństwo wystąpienia danego działania niepożądanego będzie jednakowe i będzie wynosić 1,03% w ramieniu OBI+BEN oraz 1,77% w ramieniu BEN. Miesięczne koszty leczenia małopłytkowości uwzględniające prawdopodobieństwo wystąpienia działania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58.

Miesięczne koszty leczenia małopłytkowości w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

	Koszt na cykl leczenia w indukcji w ramieniu OBI+BEN (PLN)	Koszt na cykl leczenia w indukcji w ramieniu BEN (PLN)
Całkowity koszt leczenia	10,59	21,78

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, Zaburzenia serca

Ze względu na znikomy odsetek (w obu ramionach poniżej 5%) występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem oraz zaburzeń serca nie uwzględniono w analizie kosztów związanych z leczeniem powyższych działań niepożądanych.

7.7. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli (Tabela 59).

Tabela 59.

Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) oraz częstość ich występowania w ujęciu analizy (z RSS) w perspektywie NFZ

Tabela 60.

Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) oraz częstość ich występowania w ujęciu analizy (bez RSS) w perspektywie NFZ

Tabela 61.

Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) oraz częstość ich występowania w ujęciu analizy (z RSS) w perspektywie wspólnej

Tabela 62.

Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) oraz częstość ich występowania w ujęciu analizy (bez RSS) w perspektywie wspólnej

8. Modelowanie

8.1. Struktura modelu

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

W analizie wykorzystano model Markowa wykonany *de novo*. Analizowane dane KM (data odcięcia 01.04.2016) nie są w pełni dojrzałe (nie osiągnięto mediany OS w ramieniu OBI+BEN). Modelowanie na takich danych wiąże się z pewną niepewnością otrzymanego wyniku analizy. Zatem modelowanie krzywej OS w ramieniu OBI+BEN oparto na kształcie dojrzałej krzywej OS w ramieniu BEN z wykorzystaniem HR (HR=0,58). W ten sposób

wiarygodność modelowania krzywej OS dla OBI+BEN ulega znaczącej poprawie, a przyjęte podejście jest konserwatywne (dowody wskazano w rozdziale 13.1.).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Ponadto przyjęto miesięczne cykle modelowania. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 300 cyklom. Przyjęto czas modelowania równy 300 cyklom, co przekłada się na 25-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni⁶). W ramieniu OBI+BEN przeżycie po tym okresie wyniosło 6,6%, w ramieniu BEN 0,9%. W badaniu *GADOLIN* cykl leczenia trwał 28 dni. W modelu, w celu przejrzystości przyjęto miesięczny cykl, dzięki czemu w każdym roku jest równo 12 cykli. Taka długość cyklu według autorów opracowania jest optymalna dla przedstawienia zmian w analizowanej jednostce chorobowej.

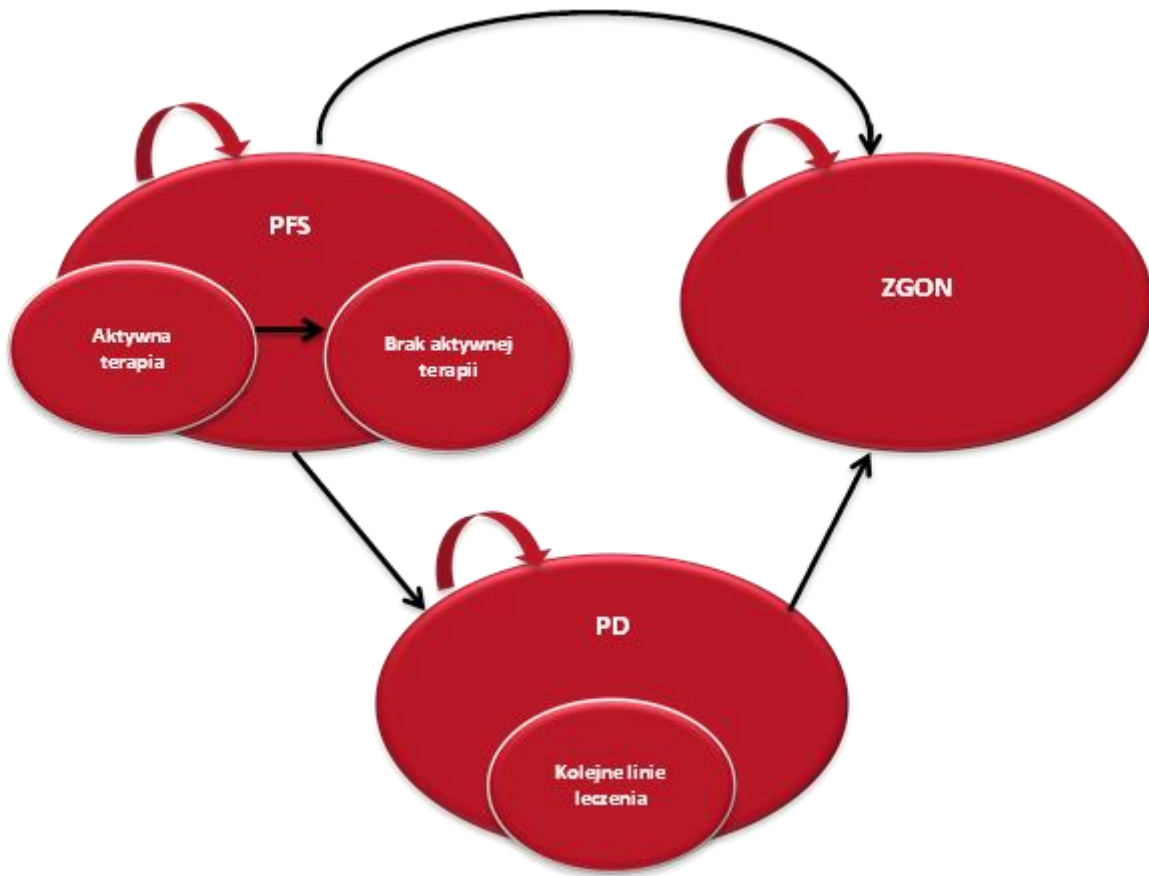
Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2010.

Model ekonomiczny uwzględnia trzy główne, wykluczające się stany zdrowia:

- ⊗ PFS (aktywna terapia / brak aktywnej terapii),
- ⊗ PD (w tym kolejne linie leczenia),
- ⊗ ZGON.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej

⁶ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.



Na początku wszyscy chorzy znajdują się w stanie PFS, w którym mogą lub nie otrzymywać aktywnej terapii. Następnie chorzy mogą pozostać w tym samym stanie lub przejść do innego, tj. PD lub ZGON.

Przejścia między stanami są możliwe w dowolnym momencie cyklu. Aby to uwzględnić, w modelu, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, zastosowano korektę połowy cyklu.

W badaniu *GADOLIN* przedstawiono dwie oceny PFS: ocenę badacza i ocenę niezależną. W modelu ostatecznie uwzględniono ocenę niezależną PFS, stanowiącą pierwszorzędny punkt końcowy badania. Ekstrapolacja danych powyżej obserwowanego czasu badania została przeprowadzona przy użyciu funkcji parametrycznych.

W modelu przyjęto następujące założenia, dotyczące stanów zdrowia:

- ⊕ PFS w czasie aktywnego leczenia: początkowo wszyscy chorzy znajdują się w stanie PFS w trakcie leczenia i mają przypisaną jakość życia i koszty związane z aktywnym

leczeniem. Stan PFS został podzielony na brak/aktywne leczenie, w celu rozróżnienia chorych, którzy przerwali leczenie podczas indukcji i podtrzymania. Chorzy mogą przejść ze stanu PFS w czasie aktywnego leczenia do stanu PFS brak aktywnego leczenia, PD lub ZGON. Wyłączenie z aktywnej terapii określono wykorzystując dane TTOT (ang. *time to off treatment*) z badania *GADOLIN*.

- ⊗ PFS podczas braku aktywnego leczenia: w tym stanie znajdują się chorzy po aktywnym leczeniu, a przed progresją choroby. Przypisano im wartości użyteczności jak dla stanu PFS w czasie aktywnej terapii oraz koszty opieki poza aktywnym leczeniem
- ⊗ PD: chorzy mogą w każdym momencie przejść ze stanu PFS do stanu PD. Proporcja chorych w stanie progresji oparta jest na równicy w odsetkach chorych z danych OS i PFS z badania *GADOLIN*. W momencie przebywania w stanie PD, chorym przypisywana jest wartość użyteczności odpowiednia dla stanu progresji i koszty związane z opieką na chorymi w tym stanie. Chorym w stanie PD nie jest przypisywany koszt aktywnej terapii chyba, że otrzymują kolejną linię leczenia. Ze stanu PD chorzy mogą przejść do stanu ZGON.
- ⊗ ZGON: z każdego stanu chorzy mogą przejść do stanu ZGON. Liczba chorych znajdująca się w tym stanie odzwierciedla sumę zgonów w stanie PFS i PD. Chorzy, którzy przeszli do stanu ZGON, pozostają w tym stanie do końca horyzontu czasowego.

8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

8.2.1. PFS: prawdopodobieństwo pozostania w stanie PFS

Chorzy pozostają w stanie PFS tak długo aż nie doświadczą progresji choroby lub zgonu. Prawdopodobieństwo pozostania w tym stanie określono na podstawie czasu przeżycia wolnego od progresji z badania *GADOLIN*.

Parametryczne dopasowanie

W celu ekstrapolacji danych poza okres obserwacji, do istniejących danych KM dopasowano rozkłady: Wykładniczy, Weibulla, Log-logistyczny, Log-normalny i Gompertza. Taka parametryczna ekstrapolacja danych może być użyta bezpośrednio dla całego horyzontu czasowego. Alternatywnie, ekstrapolowane dane mogą zostać wykorzystane jedynie w okresie, w którym dane KM nie są dostępne. W takiej sytuacji w modelu może być użyta krzywa Kaplana-Meiera (KM) z parametrycznie dopasowanym ogonem. Jeżeli w modelu zostanie wybrana opcja krzywej z ogonem parametrycznym, wtedy do wybranego punktu w czasie używana jest empiryczna krzywa Kaplana-Meiera, a następnie prawdopodobieństwa przejść w czasie t są obliczone jako wartość funkcji parametrycznej w czasie t_x podzielona przez wartość funkcji w czasie t_{x-1} .

Dokładność dopasowania funkcji parametrycznych

Użycie funkcji parametrycznej wymagało oszacowania nieznanymi parametrów tej funkcji. Parametry poszczególnych rozkładów dobierano minimalizując błąd dopasowania odchylenia standardowego składnika resztowego, czyli pierwiastka ze średniej arytmetycznej kwadratów błędów dopasowania krzywej teoretycznej do krzywej empirycznej w każdym dostępnym punkcie. Błędy dopasowania funkcji do danych empirycznych minimalizowano za pomocą programu Solver (dostępnego w MS Excel 2010). Do rozważanych funkcji parametrycznych brano pod uwagę rozkłady: Wykładniczy, Weibulla, Gompertza, Log-normalny, Log-logistyczny i Gompertza

W poniższej tabeli przedstawiono wartości błędu dopasowania dla obu ramion i wybranych rozkładów. Liczba w nawiasie wskazuje kolejność najlepszych dopasowań w danym ramieniu.

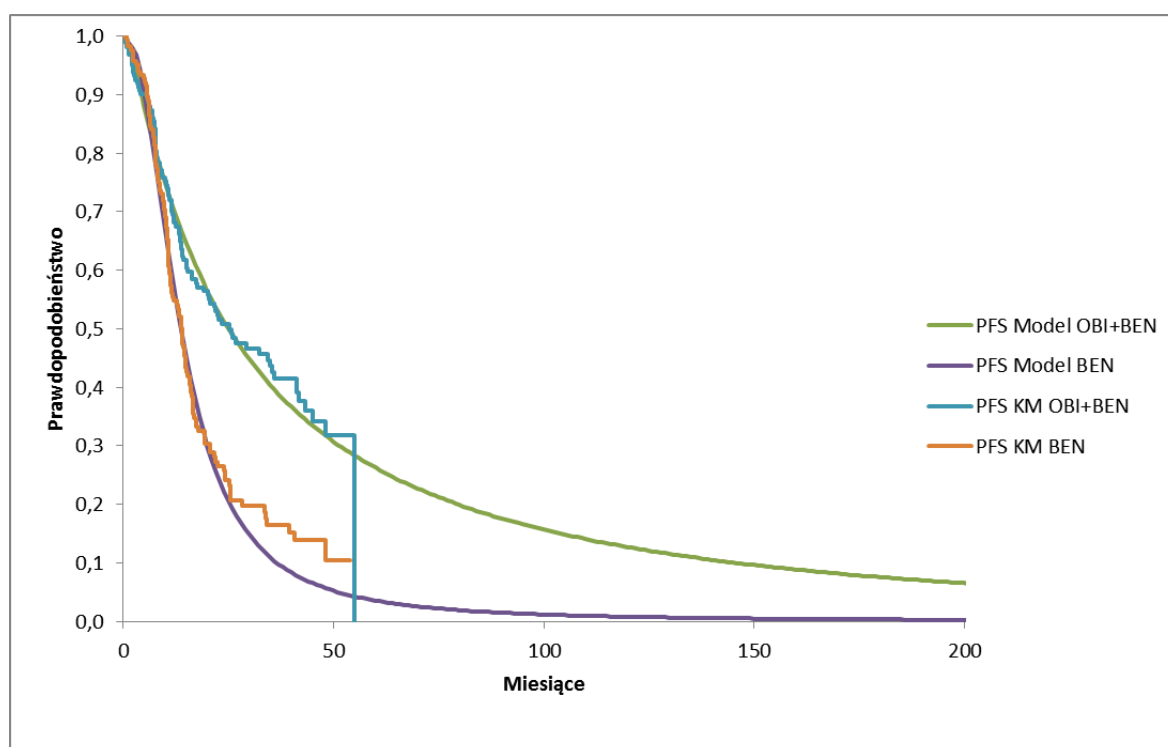
Tabela 63.
Wartości RMSE dla PFS w ramieniu OBI+BEN i BEN dla wybranych rozkładów

Rozkład	OBI+BEN	BEN
Weibulla	0,0256 (3)	0,0236 (3)
Log-logistyczny	0,0225 (2)	0,0133 (1)
Log-normalny	0,0217 (1)	0,0145 (2)
Gompertza	0,0268 (5)	0,0321 (4)
Wykładniczy	0,0268 (4)	0,0440 (5)

*RMSE (ang. *root-mean-square error*) – pierwiastek błędu średniokwadratowego

Bazując na wartościach RMSE, najlepiej dopasowaną krzywą w ramieniu OBI+BEN jest funkcja Log-normalna, a w ramieniu BEN funkcja Log-logistyczna. Niniejsze rozkłady zostały uwzględnione w ramach analizy podstawowej, a pozostałe przetestowane w analizie wrażliwości.

Rysunek 2.
Krzywe PFS przy rozkładzie Log-normalnym w ramieniu OBI+BEN i Log-logistycznym w ramieniu BEN



8.2.2. Prawdopodobieństwo przejścia w stanie PFS (w trakcie aktywnego leczenia / brak aktywnego leczenia)

W czasie stanu PFS, chorzy mogą przebywać w podstanach: aktywne leczenie i brak aktywnego leczenia, jak pokazano na diagramie modelu Markowa. Chorzy pozostają w stanie aktywnego leczenia tak długo, jak otrzymują leki, zaś w stanie brak aktywnego leczenia, gdy leczenie zostanie przerwane z jakiegokolwiek przyczyny. W modelu uwzględniono dwa scenariusze przechodzenia między stanami: rzeczywisty czas leczenia (opcja w modelu „rzeczywisty czas leczenia z TTOT”) albo przyjmując teoretyczny czas leczenia (opcja w modelu „teoretyczny czas leczenia z PFS”). Rzeczywisty czas leczenia został oszacowany przy wykorzystaniu TTOT (ang. *time to off treatment*), jako okres pomiędzy rozpoczęciem

pierwszego podania oraz ostatnim podaniem któregośkolwiek z leków. W ramieniu OBI+BEN, TTOT analizowano niezależnie dla OBI i dla BEN, w celu obliczenia różnicy w długościach pomiędzy ramionami terapii. W drugim scenariuszu TTOT jest równoznaczny z PFS aż do maksymalnego czasu terapii, czyli 30 miesięcy dla ramienia OBI+BEN i 6 miesięcy dla BEN. Należy zauważyć, że w tym przypadku nie są uwzględniane inne powody dyskontynuacji leczenia, niż progresja choroby.

Również należy zauważyć, że ekstrapolacja TTOT nie została wykonana z powodu ograniczonego czasu leczenia (dane KM obejmują cały okres podawania leków).

8.2.3. PFS: Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PFS do PD

Stan PD uwzględnia tych chorych, którzy wykazali progresję choroby. Chorzy w tym stanie podejmują kolejną linię leczenia. Dla każdego punktu czasowego w modelu, liczba chorych przechodzących ze stanu PFS do PD jest oszacowana jako liczba chorych opuszczających stan PFS minus chorzy, którzy w tym czasie przeszli do stanu ZGON.

8.2.4. OS: Prawdopodobieństwo przejścia do stanu ZGON

Prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu ZGON zostało określone jako różnica pomiędzy jednością a czasem przeżycia całkowitego chorych (OS). Czas przeżycia całkowitego chorego modelowano w oparciu o dane pochodzące z badania *GADOLIN*.

W ramieniu OBI+BEN dane KM (data odcięcia 01.04.2016 r.) nie są w pełni dojrzałe (nie osiągnięto mediany OS w ramieniu OBI+BEN). Modelowanie na takich danych wiąże się z pewną niepewnością otrzymanego wyniku analizy. Zatem zdecydowano się na modelowanie krzywej OS w ramieniu OBI+BEN w oparciu o krzywą OS w ramieniu BEN z wykorzystaniem HR (HR=0,58). Należy mieć na uwadze, że HR wykazuje trend malejący (przewaga OBI+BEN względem BEN systematycznie rośnie) wraz z każdym kolejnym odcięciem danych, tj. HR=0,71 dla danych z datą odcięcia: 01.09.2014 r., HR=0,62 dla daty odcięcia: 01.05.2015 r. i HR=0,58 dla daty odcięcia danych: 01.04.2016 r., zatem przyjęcie w modelu stałego hazardu na poziomie 0,58 zdaje się być konserwatywnym założeniem analizy.

Użycie funkcji parametrycznej wymagało oszacowania nieznanymi parametrów tej funkcji. Przeprowadzono analogiczną analizę jak dla krzywej PFS. Parametry poszczególnych

rozkładów dobierano minimalizując błąd dopasowania odchylenia standardowego składnika resztowego, czyli pierwiastka ze średniej arytmetycznej kwadratów błędów dopasowania krzywej teoretycznej do krzywej empirycznej w każdym dostępnym punkcie. Błędy dopasowania funkcji do danych empirycznych minimalizowano za pomocą programu Solver (dostępnego w MS Excel 2010). Do rozważanych funkcji parametrycznych brano pod uwagę rozkłady: Wykładniczy, Weibulla, Gompertza, Log-normalny, Log-logistyczny i Gompertza

W poniższej tabeli przedstawiono wartości błędu dopasowania dla obu ramion i wybranych rozkładów. Liczba w nawiasie wskazuje kolejność najlepszych dopasowań w danym ramieniu.

Tabela 64.
Wartości RMSE dla OS w ramieniu BEN dla wybranych rozkładów

Rozkład	BEN
Weibulla	0,0052 (3)
Log-logistyczny	0,0042 (1)
Log-normalny	0,0043 (2)
Gompertza	0,0059 (4)
Wykładniczy	0,0066 (5)

*RMSE (ang. *root-mean-square error*) – pierwiastek błędu średniokwadratowego

Bazując na wartościach RMSE, najlepiej dopasowaną krzywą w ramieniu BEN jest funkcja Log-logistyczna. Jednakże ze względu na dopasowanie w ramieniu OBI+BEN krzywej OS opartej na krzywej z ramienia BEN przeprowadzono graficzną analizę rysowania krzywych oraz uwzględniono tylko rozkłady o proporcjonalnym hazardzie, tj. Weibulla, Gompertza i Wykładniczy. Należy zauważyć, że spośród tych trzech rozkładów, funkcja Weibulla charakteryzuje się najlepszym dopasowaniem do krzywej KM oraz niskimi odsetkami przeżycia w horyzoncie analizy w obu ramionach. W poniższej tabeli znajduje się zestawienie odsetków przeżycia w 300 cyklu modelu (= 25 lat) dla analizowanych rozkładów.

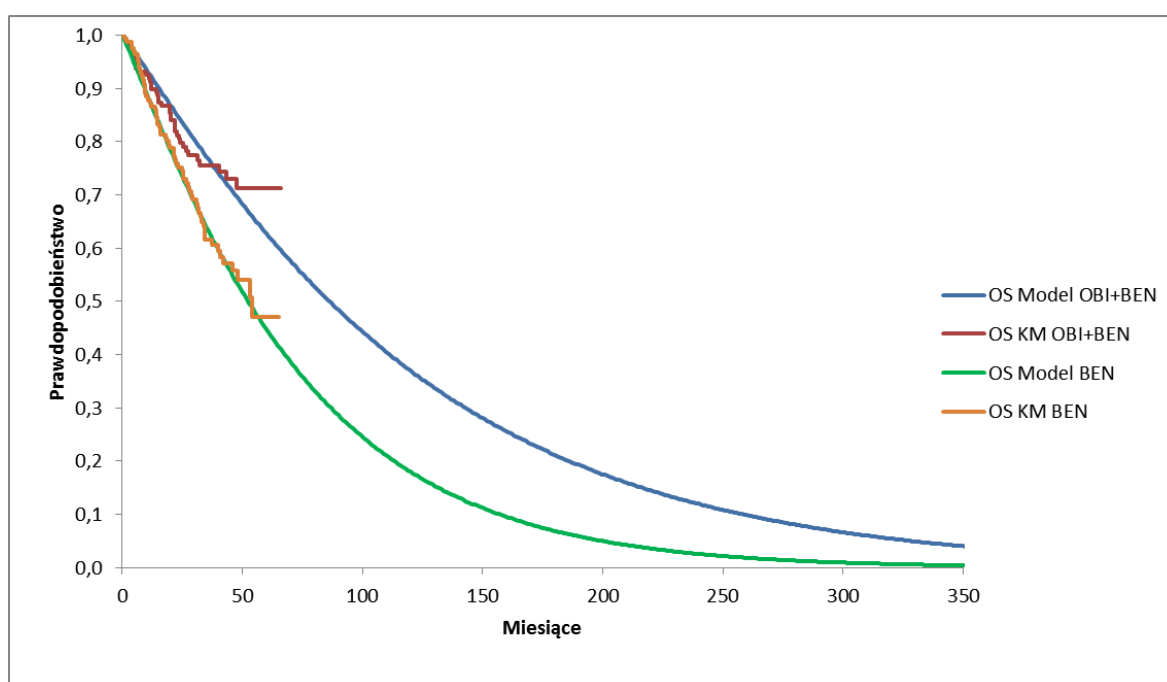
Tabela 65.
Odsetki przeżycia w 300 cyklu modelu w ramieniu OBI+BEN i BEN względem wybranych rozkładów krzywej parametrycznej OS

Rozkład	OBI+BEN	BEN
Weibulla	6,6%	0,9%
Gompertza	1,4%	0,1%

Rozkład	OBI+BEN	BEN
Wykładniczy	11,3%	2,3%

Zatem ostatecznie w analizie podstawowej przyjęto wariant modelowania krzywej OS rozkładem Weibulla, pozostałe rozkłady przetestowano w analizie wrażliwości.

Rysunek 3.
Krzywe OS przy wybranym rozkładzie Weibulla



8.2.5. Terminalna faza choroby nowotworowej

TD (ang. *terminal disease* – terminalna faza choroby nowotworowej) to okres od zdiagnozowania porażki leczenia przyczynowego do śmierci chorego. Na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych oszacowano, że w analizowanej populacji przeciętny czas trwania terminalnej fazy choroby nowotworowej wynosi ok. 6,83 miesiąca. Ze względu na przyjęcie w modelu cykli miesięcznych długość trwania TD zaokrąglono do 7 miesięcy.

Liczbę chorych znajdujących się w siedmiu ostatnich miesiącach życia w danym okresie t wyznacza różnica pomiędzy: $OS(t) - OS(t + 7)$.

Z definicji stanu PFS wynika, że wszyscy chorzy otrzymują leczenie przyczynowe, dlatego nie mogą jednocześnie znajdować się w terminalnej fazie choroby nowotworowej. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że rozpoznanie terminalnej fazy choroby nowotworowej jest możliwe tylko w przypadku chorych będących po progresji choroby. Następnie liczbę chorych, którzy znajdują się w siedmiu ostatnich miesiącach życia podzielono proporcjonalnie do liczby chorych w stanie PFS i PD w stosunku do liczby chorych żyjących. Liczbę chorych w stanie TD przedstawia poniższy wzór:

$$TD(t) = [OS(t) - OS(t + 7)] \frac{PD(t)}{OS(t)}$$

8.3. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 66.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	25 lat	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	1 miesiąc	Założenie
Dawka jednorazowa OBI	1000 mg	ChPL Gazyvaro® [8]
Średni wiek chorych (lata)	61,90	Badanie GADOLIN [41]
Średnia waga chorych (kg)	81,09	Badanie GADOLIN [41]
Średni wzrost chorych (cm)	169,66	Badanie GADOLIN [41]
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	AOTMiT [1]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	AOTMiT [1]
Próg opłacalności (PLN)	130 002,00	Ustawa refundacyjna [45] oraz dane GUS [31]

Parametr	Wartość	Źródło
Wartości użyteczności w stanie PFS	0,805	Wild 2006 [48]
Wartość użyteczności w stanie PD	0,618	
Koszt 100 mg bendamustyny (PLN)	552,80	Dane NFZ [14]
Koszt hospitalizacji związana z wykonaniem programu (PLN)	468,00	Rozdział 7.2
Koszt hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie (PLN)	520,00	Rozdział 7.2
Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych (koszt roczny) (PLN)	3 244,80	Rozdział 7.3
Ocena skuteczności chemioterapii (koszt roczny) (PLN)	3 120,00	Rozdział 7.3
Miesięczny koszt leczenia wspomagającego w perspektywie NFZ (PLN)	277,09	Rozdział 7.4.1
Miesięczny koszt leczenia wspomagającego w perspektywie wspólnej (PLN)	285,76	Rozdział 7.4.1
Miesięczny koszt opieki terminalnej w perspektywie NFZ (PLN)	9 083,72	Rozdział 7.4.2
Miesięczny koszt opieki terminalnej w perspektywie wspólnej (PLN)	9 089,36	Rozdział 7.4.2
Koszty kolejnej linii leczenia w ramieniu OBI+BEN w perspektywie NFZ (PLN)	25 074,33	Rozdział 7.5
Koszty kolejnej linii leczenia w ramieniu BEN w perspektywie NFZ (PLN)	18 998,20	Rozdział 7.5
Koszty kolejnej linii leczenia w ramieniu OBI+BEN w perspektywie wspólnej (PLN)	25 202,79	Rozdział 7.5
Koszty kolejnej linii leczenia w ramieniu BEN w perspektywie wspólnej (PLN)	19 115,99	Rozdział 7.5

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego skorygowanego o jakość życia został określony poprzez wyniki generowane dla tych parametrów z użyciem różnych sposobów modelowania krzywych OS i PFS, oraz wykorzystania alternatywnych wariantów oszacowania jakości życia. Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości, podobnie jak wykorzystywane w modelowaniu krzywe PFS i OS.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

Tabela 70.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem z uwzględnieniem RSS

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

Tabela 71.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem bez uwzględnienia RSS

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

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów i konsekwencji, tj. wartości współczynników: CER (ang. *cost-effectiveness ratio* - współczynnik efektywności kosztów) i CUR (ang. *cost-utility ratio* - współczynnik użyteczności kosztów) w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej oraz w wersji z RSS i bez RSS.

Tabela 72.

Zestawienie wartości współczynników CER i CUR w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej oraz w wersji z RSS i bez RSS.

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

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

10.1. Analiza wartości skrajnych

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

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

Tabela 73.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło
Stopa dyskonta	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych			Parametr testowany zgodnie z wytycznymi AOTMIT	AOTMIT [1]
Średni wiek	61,90	alter	60,04	Uwzględnienie polskich danych, wartość oszacowana na podstawie wieku chorych w momencie zachorowania w grupie C82	Obliczenia własne na podstawie danych KRN
Waga	81,09	alter	72,51	Uwzględnienie polskich danych	Estymator 2006 [18]
Wzrost	169,66	alter	169,89	Uwzględnienie polskich danych	Estymator 2006 [18]
Horyzont czasowy	25,00	min	20,00	Wartości wybrano w oparciu o analizę krzywych przeżycia	Założenie
Horyzont czasowy	25,00	max	30,00		Założenie
Modelowanie krzywej PFS w ramieniu interwencji	Log-normalna	alter	Wykładnicza	Alternatywne warianty modelowania krzywych PFS w ramieniu interwencji i komparatora	Założenie
Modelowanie krzywej PFS w ramieniu interwencji	Log-normalna	alter	Log-logistyczna		Założenie
Modelowanie krzywej PFS w ramieniu interwencji	Log-normalna	alter	Weibulla		Założenie
Modelowanie krzywej PFS w ramieniu interwencji	Log-normalna	alter	Gompertza		Założenie
Modelowanie krzywej PFS w ramieniu komparatora	Log-logistyczna	alter	Wykładnicza		Założenie
Modelowanie krzywej PFS w ramieniu komparatora	Log-logistyczna	alter	Log-normalna		Założenie

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło
Modelowanie krzywej PFS w ramieniu komparatora	Log-logistyczna	alter	Weibulla		Założenie
Modelowanie krzywej PFS w ramieniu komparatora	Log-logistyczna	alter	Gompertza		Założenie
Jakość życia	<i>Wild 2006</i>	alter	<i>GADOLIN EQ-5D</i>	Alternatywny wariant zestawu użyteczności zebrany w trakcie badania <i>GADOLIN</i>	<i>NICE 2016</i> [26]
Jakość życia	<i>Wild 2006</i>	alter	<i>Bec 2015</i>	Alternatywny wariant zestawu użyteczności odnaleziony w ramach przeglądu systematycznego	<i>Bec 2015</i> [4]
Uwzględnienie obniżenia jakości życia związanej z działaniami niepożądanymi	Nie	alter	Tak	Wariant uwzględnia odsetki chorych odczuwających dane działanie niepożądane, długość trwania tego działania oraz obniżkę jakości życia związaną z danym działaniem.	Założenie
Modelowanie krzywej OS	Weibulla	alter	Wykładnicza	Alternatywny sposób modelowania krzywej OS	Założenie
Modelowanie krzywej OS	Weibulla	alter	Log-normalna		Założenie
Modelowanie krzywej OS	Weibulla	alter	Log-logistyczna		Założenie
Modelowanie krzywej OS	Weibulla	alter	Gompertza		Założenie
Długość leczenia	Rzeczywisty czas leczenia Z TTOT	alter	Teoretyczny czas leczenia z PFS	Wariant alternatywny zakłada pozostanie chorych w terapii opierając się na krzywej PFS	Założenie
Dawkowanie	Rzeczywista dawka	alter	Planowana dawka	Wariant alternatywny uwzględnia teoretyczne dawkowanie przyjęte w badaniu	Założenie

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło
Dawkowanie	Rzeczywista dawka	alter	Indywidualnie dobierana dawka	Wariant alternatywny w oparciu o indywidualne dawkowanie chorych zebrane z różnych krajów; szczegółowe dane znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym	Dane od Zamawiającego [13]
Ocena skuteczności chemioterapii (koszt roczny)	3 120,00	alter	1 040,00	Okresowa ocena skuteczności przeprowadzana co 3 miesiące (maksymalna wielkość zakresu), w wariacie podstawowym przyjęto, że ocena skuteczności chemioterapii jest przeprowadzana co miesiąc ze względu na zaawansowany stan choroby	Założenie w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ [51]
Koszt podania leku w PL (PLN)	468,00	alter	104,00	Podanie leku również jest możliwe w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	Założenie
Koszt podania chemioterapii (PLN)	520,00	alter	156,00	Rozliczenie tego kosztu może odbywać się w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	Założenie
Terminalny stan choroby	tak	alter	nie	Wariant dodatkowy w celu przetestowania sytuacji, gdy chorzy nie przechodzą terminalnego stanu choroby	Założenie
	■	■	■		■
	■	■	■		■

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło
Koszt bendamustyny za 100 mg (PLN)	552,80	alter	544,32	Koszt w oparciu o dane z Obwieszczenia MZ	Obwieszczenie [30]
Koszt bendamustyny za 100 mg (PLN)	552,80	alter	502,53	Koszt leków generycznych zawierających bendamustynę, w oparciu o dane NFZ	Dane refundacyjne NFZ [14]
Koszt leczenia działań niepożądanych	nie	alter	tak	Uwzględnienie dodatkowych kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych	Założenie

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-żyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 74.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OBI vs OBI+BEN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego

Wariant	Wzrost			Ciężar ciała	Wiek	Wartość dyskonta		Wartość kosztów		Wzrost	Ciężar ciała
	Min	Max	Średnia			Min	Max	Min	Max		
Wariant bazowy	1,70	1,80	1,75	75	65	0,05	0,05	1000	1000	1,70	75
Wzrost +10%	1,87	1,97	1,92	75	65	0,05	0,05	1000	1000	1,87	75
Wzrost -10%	1,53	1,63	1,58	75	65	0,05	0,05	1000	1000	1,53	75
Wzrost +5%	1,79	1,89	1,84	75	65	0,05	0,05	1000	1000	1,79	75
Wzrost -5%	1,61	1,71	1,66	75	65	0,05	0,05	1000	1000	1,61	75
Wzrost +20%	2,04	2,14	2,09	75	65	0,05	0,05	1000	1000	2,04	75
Wzrost -20%	1,36	1,46	1,41	75	65	0,05	0,05	1000	1000	1,36	75
Wzrost +15%	1,95	2,05	2,00	75	65	0,05	0,05	1000	1000	1,95	75
Wzrost -15%	1,45	1,55	1,50	75	65	0,05	0,05	1000	1000	1,45	75
Wzrost +25%	2,29	2,39	2,34	75	65	0,05	0,05	1000	1000	2,29	75
Wzrost -25%	1,11	1,21	1,16	75	65	0,05	0,05	1000	1000	1,11	75
Wzrost +30%	2,54	2,64	2,59	75	65	0,05	0,05	1000	1000	2,54	75
Wzrost -30%	0,86	0,96	0,91	75	65	0,05	0,05	1000	1000	0,86	75
Wzrost +35%	2,79	2,89	2,84	75	65	0,05	0,05	1000	1000	2,79	75
Wzrost -35%	0,61	0,71	0,66	75	65	0,05	0,05	1000	1000	0,61	75
Wzrost +40%	3,04	3,14	3,09	75	65	0,05	0,05	1000	1000	3,04	75
Wzrost -40%	0,36	0,46	0,41	75	65	0,05	0,05	1000	1000	0,36	75
Wzrost +45%	3,29	3,39	3,34	75	65	0,05	0,05	1000	1000	3,29	75
Wzrost -45%	0,11	0,21	0,16	75	65	0,05	0,05	1000	1000	0,11	75
Wzrost +50%	3,54	3,64	3,59	75	65	0,05	0,05	1000	1000	3,54	75
Wzrost -50%	0,11	0,21	0,16	75	65	0,05	0,05	1000	1000	0,11	75
Wzrost +55%	3,79	3,89	3,84	75	65	0,05	0,05	1000	1000	3,79	75
Wzrost -55%	0,11	0,21	0,16	75	65	0,05	0,05	1000	1000	0,11	75
Wzrost +60%	4,04	4,14	4,09	75	65	0,05	0,05	1000	1000	4,04	75
Wzrost -60%	0,11	0,21	0,16	75	65	0,05	0,05	1000	1000	0,11	75
Wzrost +65%	4,29	4,39	4,34	75	65	0,05	0,05	1000	1000	4,29	75
Wzrost -65%	0,11	0,21	0,16	75	65	0,05	0,05	1000	1000	0,11	75
Wzrost +70%	4,54	4,64	4,59	75	65	0,05	0,05	1000	1000	4,54	75
Wzrost -70%	0,11	0,21	0,16	75	65	0,05	0,05	1000	1000	0,11	75
Wzrost +75%	4,79	4,89	4,84	75	65	0,05	0,05	1000	1000	4,79	75
Wzrost -75%	0,11	0,21	0,16	75	65	0,05	0,05	1000	1000	0,11	75
Wzrost +80%	5,04	5,14	5,09	75	65	0,05	0,05	1000	1000	5,04	75
Wzrost -80%	0,11	0,21	0,16	75	65	0,05	0,05	1000	1000	0,11	75
Wzrost +85%	5,29	5,39	5,34	75	65	0,05	0,05	1000	1000	5,29	75
Wzrost -85%	0,11	0,21	0,16	75	65	0,05	0,05	1000	1000	0,11	75
Wzrost +90%	5,54	5,64	5,59	75	65	0,05	0,05	1000	1000	5,54	75
Wzrost -90%	0,11	0,21	0,16	75	65	0,05	0,05	1000	1000	0,11	75
Wzrost +95%	5,79	5,89	5,84	75	65	0,05	0,05	1000	1000	5,79	75
Wzrost -95%	0,11	0,21	0,16	75	65	0,05	0,05	1000	1000	0,11	75
Wzrost +100%	6,04	6,14	6,09	75	65	0,05	0,05	1000	1000	6,04	75
Wzrost -100%	0,11	0,21	0,16	75	65	0,05	0,05	1000	1000	0,11	75

Tabela 75.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OBI+BEN vs BEN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

Wariant	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
						Min	Max	Min	Max		
Wariant bazowy	170	70	65	170	70	170	70	170	70	170	70
Wzrost +10%	187	70	65	187	70	187	70	187	70	187	70
Wzrost -10%	153	70	65	153	70	153	70	153	70	153	70
Wzrost +5%	178.5	70	65	178.5	70	178.5	70	178.5	70	178.5	70
Wzrost -5%	161.5	70	65	161.5	70	161.5	70	161.5	70	161.5	70
Wzrost +15%	194.5	70	65	194.5	70	194.5	70	194.5	70	194.5	70
Wzrost -15%	145.5	70	65	145.5	70	145.5	70	145.5	70	145.5	70
Wzrost +20%	204	70	65	204	70	204	70	204	70	204	70
Wzrost -20%	136	70	65	136	70	136	70	136	70	136	70
Wzrost +25%	212.5	70	65	212.5	70	212.5	70	212.5	70	212.5	70
Wzrost -25%	127.5	70	65	127.5	70	127.5	70	127.5	70	127.5	70
Wzrost +30%	222	70	65	222	70	222	70	222	70	222	70
Wzrost -30%	118	70	65	118	70	118	70	118	70	118	70
Wzrost +35%	231.5	70	65	231.5	70	231.5	70	231.5	70	231.5	70
Wzrost -35%	109.5	70	65	109.5	70	109.5	70	109.5	70	109.5	70
Wzrost +40%	241	70	65	241	70	241	70	241	70	241	70
Wzrost -40%	100	70	65	100	70	100	70	100	70	100	70
Wzrost +45%	250.5	70	65	250.5	70	250.5	70	250.5	70	250.5	70
Wzrost -45%	91.5	70	65	91.5	70	91.5	70	91.5	70	91.5	70
Wzrost +50%	260	70	65	260	70	260	70	260	70	260	70
Wzrost -50%	82	70	65	82	70	82	70	82	70	82	70
Wzrost +55%	269.5	70	65	269.5	70	269.5	70	269.5	70	269.5	70
Wzrost -55%	73.5	70	65	73.5	70	73.5	70	73.5	70	73.5	70
Wzrost +60%	279	70	65	279	70	279	70	279	70	279	70
Wzrost -60%	64	70	65	64	70	64	70	64	70	64	70
Wzrost +65%	288.5	70	65	288.5	70	288.5	70	288.5	70	288.5	70
Wzrost -65%	55.5	70	65	55.5	70	55.5	70	55.5	70	55.5	70
Wzrost +70%	298	70	65	298	70	298	70	298	70	298	70
Wzrost -70%	46	70	65	46	70	46	70	46	70	46	70
Wzrost +75%	307.5	70	65	307.5	70	307.5	70	307.5	70	307.5	70
Wzrost -75%	37	70	65	37	70	37	70	37	70	37	70
Wzrost +80%	317	70	65	317	70	317	70	317	70	317	70
Wzrost -80%	28	70	65	28	70	28	70	28	70	28	70
Wzrost +85%	326.5	70	65	326.5	70	326.5	70	326.5	70	326.5	70
Wzrost -85%	19	70	65	19	70	19	70	19	70	19	70
Wzrost +90%	336	70	65	336	70	336	70	336	70	336	70
Wzrost -90%	10	70	65	10	70	10	70	10	70	10	70
Wzrost +95%	345.5	70	65	345.5	70	345.5	70	345.5	70	345.5	70
Wzrost -95%	1	70	65	1	70	1	70	1	70	1	70
Wzrost +100%	355	70	65	355	70	355	70	355	70	355	70
Wzrost -100%	0	70	65	0	70	0	70	0	70	0	70

Tabela 77.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OBI+BEN vs BEN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej

Wariant	Wzrost			Ciężar ciała	Wiek	Wartość		Wartość		Wartość	Wartość
	Min	Max	Średnia			Min	Max	Min	Max		
Wariant bazowy	1,70	1,85	1,775	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost +10%	1,87	2,02	1,945	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost -10%	1,53	1,68	1,605	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost +20%	2,04	2,19	2,115	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost -20%	1,36	1,51	1,435	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost +30%	2,21	2,36	2,285	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost -30%	1,19	1,34	1,265	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost +40%	2,38	2,53	2,455	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost -40%	1,02	1,17	1,095	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost +50%	2,55	2,70	2,625	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost -50%	0,85	1,00	0,925	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost +60%	2,72	2,87	2,795	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost -60%	0,68	0,83	0,755	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost +70%	2,89	3,04	2,965	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost -70%	0,51	0,66	0,585	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost +80%	3,06	3,21	3,135	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost -80%	0,34	0,49	0,315	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost +90%	3,23	3,38	3,255	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost -90%	0,17	0,32	0,245	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost +100%	3,40	3,55	3,375	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
Wzrost -100%	0,00	0,15	0,075	75	65	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry⁷:

- ⊗ **zmiana wyboru krzywych parametrycznych modelujących OS i PPS**, (dokładny opis wyboru wraz z uzasadnieniem znajduje się w rozdziale dotyczącym modelowania - Rozdział 8);
- ⊗ **zmiana stóp dyskonta na: 0% dla wyników zdrowotnych i kosztów**,
- ⊗ **przyjęcie zestawu jakości życia z badania *Bec 2014***;
- ⊗ **zmiana długości leczenia**, w wariacie podstawowym uwzględniono rzeczywisty czas leczenia z krzywej TTOT z badania *GADOLIN*, w wariacie alternatywnym uwzględniono teoretyczny czas leczenia z krzywej PFS, który nie oddaje rzeczywistej praktyki.

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10%.

11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 78.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Parametry rozkładu			Rozkład
		min	max	SD	
Średni wiek chorego	61,90	50,60	73,20	11,30	Normalny

⁷Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 9

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Parametry rozkładu			Rozkład
		min	max	SD	
Stopa dyskonta dla kosztów	0,05	0,00	0,05	0,03	Trójkątny
Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	0,04	0,00	0,05	0,03	Trójkątny
Horyzont czasowy (lata)	25,00	20,00	30,00	5,00	Trójkątny
Roczny koszt oceny skuteczności chemioterapii (PLN)	3 120,00	1 040,00	3 120,00	1 470,78	Trójkątny
Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (PLN)	468,00	104,00	468,00	257,39	Trójkątny
Koszt hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią (PLN)	520,00	156,00	520,00	257,39	Trójkątny
Jakość życia w stanie PFS	0,81	-	-	0,018	Beta
Jakość życia w stanie PD	0,62	-	-	0,056	Beta

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu trójkątnego. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz wartość minimalna i maksymalna. O wyborze rozkładu zdecydowała duża koncentracja wyników wokół wielkości średniej czego należy oczekiwać w rzeczywistym sposobie kształtowania się wartości tych zmiennych. Ponadto w rozkładzie tym z góry narzucana jest wartość minimalna i maksymalna, co odpowiadało charakterystyce modelowanych w ten sposób wartości poszczególnych parametrów.

Wartości dla wieku chorego przyjmowane przez zmienne modelowano przy użyciu rozkładu normalnego. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe. Dane pochodzą z badania *GADOLIN*.

Wartości dla jakości życia modelowano przy użyciu rozkładu beta z uwagi na fakt, że jest to rozkład właściwy dla zmiennych, które mają naturalne ograniczenia z dołu i z góry.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

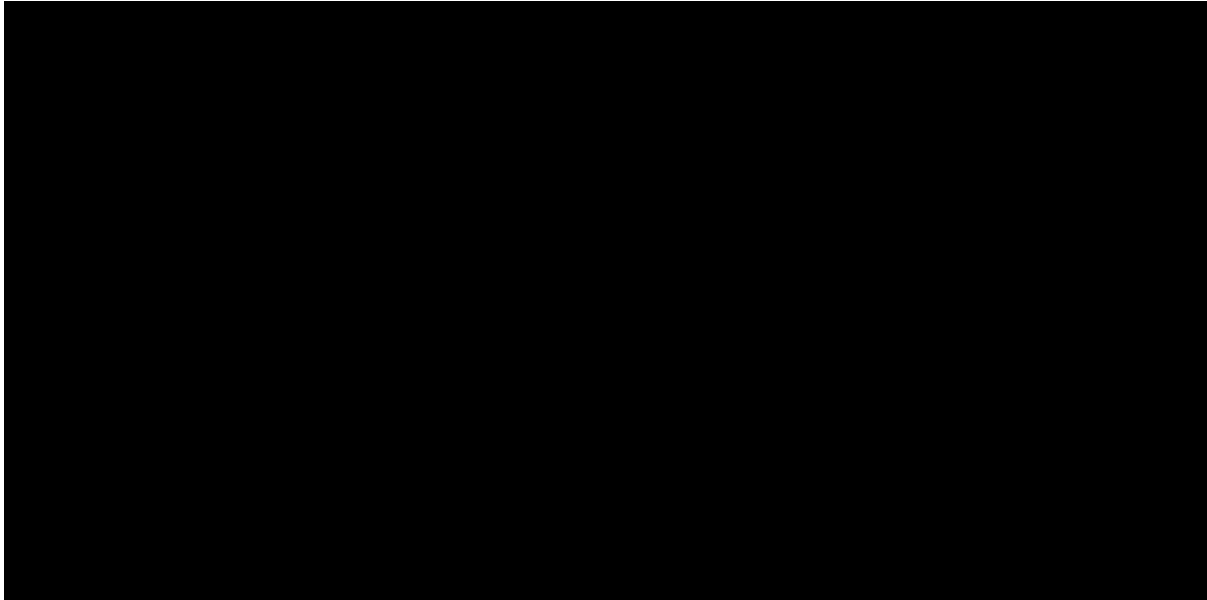
Tabela 79.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

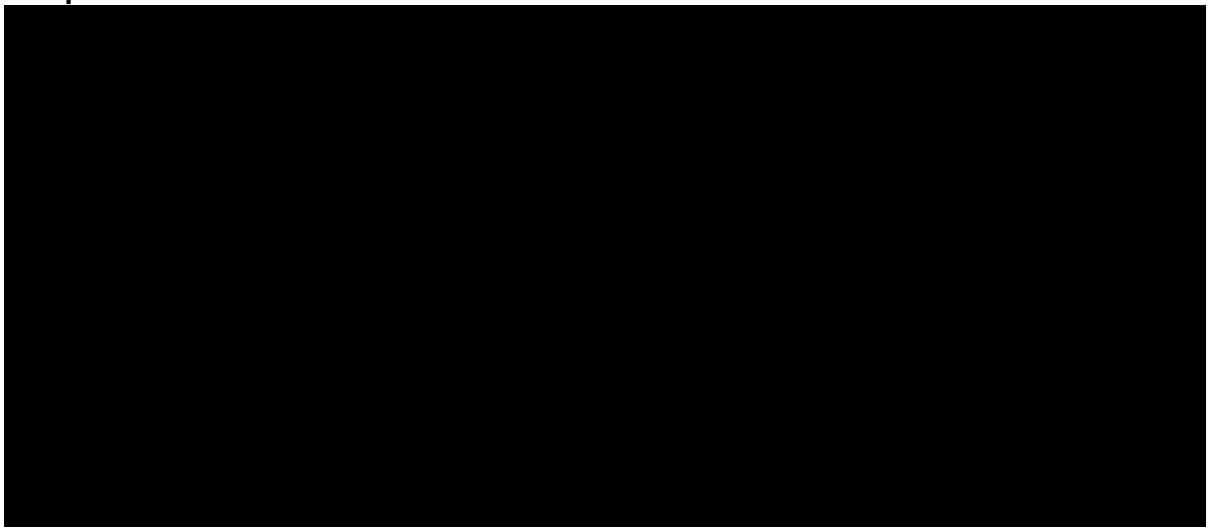
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

Rysunek 4.
Rozkład możliwych wyników dla współczynnika ICUR (liczonego z perspektywy NFZ) będących rezultatem analizy probabilistycznej, z uwzględnieniem RSS



Rysunek 5.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora



12. Analiza progowa

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [38] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [45]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [46]). Określono, że zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012—2014 [31] PKB per capita wyniosło w Polsce 43 334 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie 130 002 PLN.

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

Tabela 80.

Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej (PLN)

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

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

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.

13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

Ponadto, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

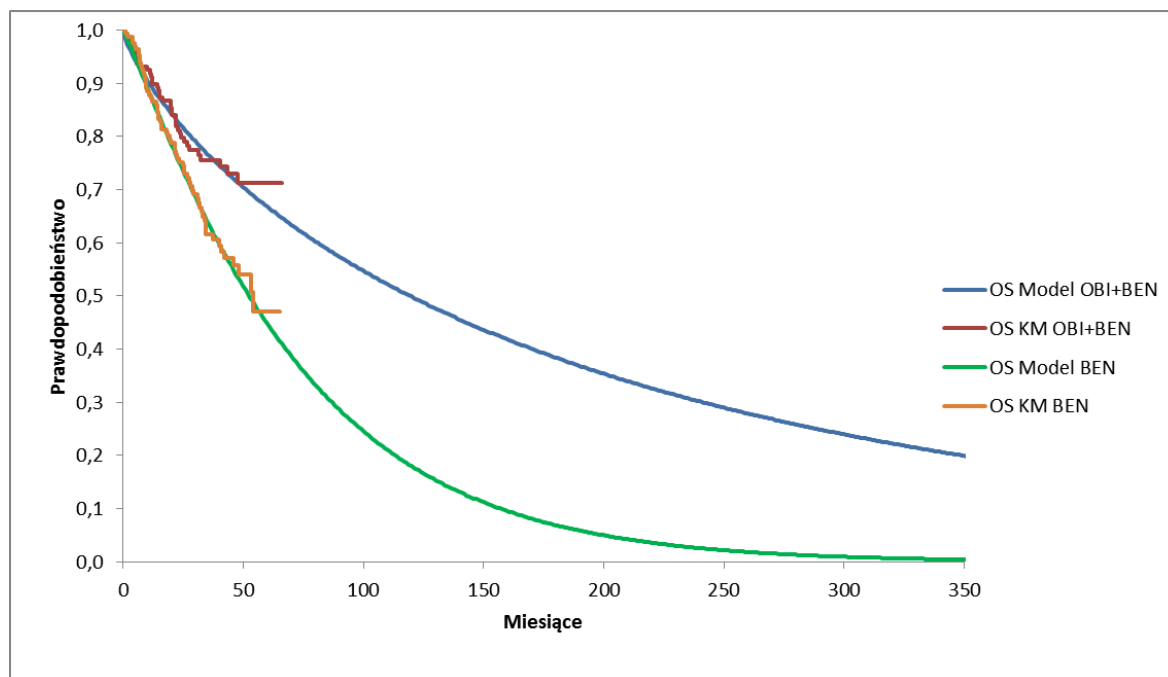
W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano niektóre parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 82.).

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do jedności. Wszystkie równania w obu ramionach zostały spełnione.

Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM. Ze względu na niedojrzałość danych OS w ramieniu interwencji zdecydowano się na modelowanie niniejszej krzywej z wykorzystaniem krzywej w ramieniu komparatora skorygowaną HR (HR = 0,58) z ostatniego odcięcia danych. Modelowanie krzywej na podstawie niedojrzałych danych KM obarczone jest ryzykiem niepewności, zatem podejście wykorzystane w niniejszej analizie miało na celu uniknięcie zawyżenia efektu zdrowotnego stosowanej terapii. Na poniższych wykresach zaprezentowano dane KM wraz z modelowaniem krzywych parametrycznych niezależnie w obu ramionach analizy rozkładem Weibulla, a następnie wykres przedstawiający przeprowadzoną korektę uwzględniającą modelowanie krzywej w ramieniu OBI+BEN z wykorzystaniem krzywej BEN i HR.

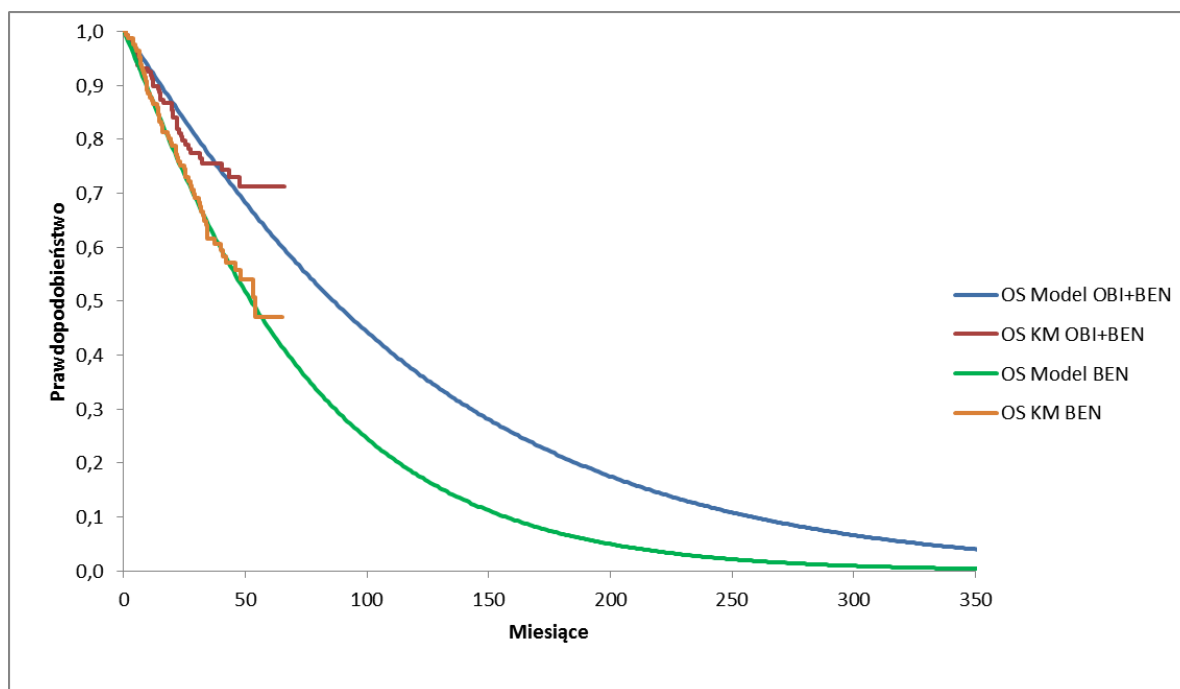
Rysunek 6.

Zestawienie OS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanym w analizie podstawowej rozkładem Weibulla niezależnie w obu ramionach



Rysunek 7.

Zestawienie OS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanym w analizie podstawowej rozkładem Weibulla z korektą uwzględniającą modelowanie krzywej w ramieniu OBI+BEN z wykorzystaniem krzywej BEN i HR.



13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną, tj.: *NICE 2016* [26] w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Gazyvaro® (obinutuzumab). Opis publikacji znajduje się w rozdziale 16. Rozbieżności w wynikach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionej analizy *NICE 2016* wynikają z faktu, że niniejsza analiza została przeprowadzona na danych z badania *GADOLIN* z późniejszą datą odcięcia, tj.: 01.04.2016 r. Niemniej jednak przeprowadzono dogłębną analizę publikacji *NICE 2016* i uwag zamieszczonych przez ERG (ang. *evidence review group*), a następnie wykorzystano je budując model na potrzebę niniejszej analizy. W szczególności budując model uwzględniono:

- ⊗ obniżenie jakości życia chorych wraz z wiekiem;

- ⊕ koszt leków generycznych dla bendamustyny (wariant testowany w analizie wrażliwości);
- ⊕ dane użyteczności z badania *GADOLIN* (wariant testowany w analizie wrażliwości).

W publikacji *NICE 2016* model oparto o krzywe PPS (ang. *post progression survival*) i PFS z badania *GADOLIN* (data odcięcia danych: 01.05.2015 r.). Wyniki publikacji *NICE 2016* trudno odnieść do niniejszej analizy ze względu na fakt, że niniejszy model oparto na danych z badania *GADOLIN* z późniejszą datą odcięcia (01.04.2016 r.), co pozwoliło na bezpośrednie modelowanie krzywej OS. W ramieniu OBI+BEN dane KM (data odcięcia 01.04.2016 r.) nie są w pełni dojrzałe (nie osiągnięto mediany OS w ramieniu OBI+BEN). Modelowanie na takich danych wiąże się z pewną niepewnością otrzymanego wyniku analizy. Zatem zdecydowano się na modelowanie krzywej OS w ramieniu OBI+BEN w oparciu o krzywą OS w ramieniu BEN z wykorzystaniem HR (HR=0,58). Należy mieć na uwadze, że HR wykazuje trend malejący (przewaga OBI+BEN względem BEN systematycznie rośnie) wraz z każdym kolejnym odcięciem danych, zatem przyjęcie w modelu stałego hazardu na poziomie 0,58 zdaje się być konserwatywnym założeniem analizy.

Należy również zwrócić uwagę, że w analizie *NICE 2016* przyjęto inne stopy dyskonta (3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych), inne kolejne linie leczenia oraz BSC (w niniejszej analizie uwzględniano dane od ekspertów klinicznych, które przedstawiają rzeczywistą praktykę lekarską stosowaną w Polsce).

13.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wejściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań. Wykonano dodatkowy przegląd bazy Medline (za pomocą wyszukiwarki Pubmed).

14. Ograniczenia i założenia

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

W niniejszej analizie wykonano model *de novo* opracowany dla warunków polskich.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie badania *GADOLIN* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. W analizie wrażliwości szacowano wariant z uwzględnieniem polskich danych oszacowanych na podstawie danych z KRN i publikacji *Estymator 2006* [18].

Przyjęto, że uwzględnione w modelu druga i trzecia linia leczenia nie będą miały wpływu na PFS i OS prezentowany w *Analizie klinicznej* (jedynie dane z badań klinicznych uwzględnionych w *Analizie klinicznej* posłużyły do modelowania wyników zdrowotnych w modelu). Dzięki temu, wyniki modelu są bardziej elastyczne (możliwa jest łatwa modyfikacja kolejnych linii leczenia) oraz nie podlegają dodatkowemu ograniczeniu, jakie wiąże się z syntezą wyników zdrowotnych dla poszczególnych linii leczenia.

W ramieniu OBI+BEN dane KM (data odcięcia 01.04.2016) nie są w pełni dojrzałe (nie osiągnięto mediany OS w ramieniu OBI+BEN). Modelowanie na takich danych wiąże się z pewną niepewnością otrzymanego wyniku analizy. Zatem zdecydowano się na modelowanie krzywej OS w ramieniu OBI+BEN w oparciu o krzywą OS w ramieniu BEN z wykorzystaniem HR (HR=0,58). W ten sposób wiarygodność modelowania krzywej OS dla OBI+BEN ulega znaczącej poprawie, a przyjęte podejście jest konserwatywne (dowody wskazano w rozdziale 13.1.).

W wariantcie podstawowym analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych oraz obniżenia jakości życia związanego z wystąpieniem danych działań z powodu porównywalnego profilu bezpieczeństwa terapii. Wariant został przetestowany w ramach analizie wrażliwości i ma marginalny wpływ na wyniki analizy.

Koszty związane z kolejną linią leczenia oraz BSC opracowano w oparciu o odpowiedzi ekspertów klinicznych uzyskane w ramach przeprowadzonej ankiety. Należy uznać, że wiedza ekspercka w tym przypadku stanowi najlepsze możliwe źródło danych i odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce. Szczegółowe dane z ankiet znajdują się w *Analizie Problemu Decyzyjnego* [24] oraz w arkuszu kalkulacyjnym. Ankieta była przeprowadzona wśród lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu chorych na chłoniaka grudkowego. Nie wykazano konfliktu interesów.

Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach *Programu lekowego leczenia LECZENIE CHŁONIAKA GRUDKOWEGO OBINUTUZUMABEM (ICD-10 C 82)* nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach *Programu lekowego leczenia LECZENIE CHŁONIAKÓW ZŁOŚLIWYCH (ICD-10 C 82, C 83)* przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia będzie identyczny w przypadku leczenia wnioskowaną technologią i komparatorem.

W ostatnich 7 miesiącach życia uwzględniono u chorych terminalną fazę choroby (naliczono koszty leczenia chorych właściwe dla tego stanu zdrowia – rozdział 7.4.2.).

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

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W wyniku zastosowania terapii OBI+BEN zamiast BEN chorzy odnoszą korzyści zdrowotne w postaci zyskanych dodatkowych lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Stosowanie OBI+BEN zamiast BEN generuje wyższe koszty dla płatnika, co wynika zarówno z różnic w kosztach porównywanych schematów lekowych, jak również z dłuższego czasu trwania terapii OBI+BEN (maksymalny czas podawania OBI wynosi 30 miesięcy, maksymalny czas podawania BEN wynosi 6 miesięcy).

Finansowanie OBI w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania

terapeutycznego w leczeniu chorych na chłoniaka grudkowego. Ponadto, finansowanie OBI wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.* [39]).

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 publikację spełniającą kryteria wyszukiwania, tj. *NICE 2016* [26].

Celem analizy *NICE 2016* była ocena kosztu-efektywności stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z bendamustyną w leczeniu chorych na opornego na rytuksymab chłoniaka grudkowego, z perspektywy brytyjskiego systemu służby zdrowia (NHS, ang. *National Health System*). Należy mieć na uwadze, że proces wydania rekomendacji przygotowywanej przez NICE jest jeszcze nieukończony. Model Markowa został opracowany z trzech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia: przeżycie wolne od progresji (z lub bez leczenia), progresji i śmierci. Model oparto o krzywe PPS (ang. *post progression survival*) i PFS z badania *GADOLIN* (data odciążenia danych: 01.05.2015 r.). Analizę deterministyczną i probabilistyczną przeprowadzono w horyzoncie 25-letnim. Wynik ICUR w wariacie podstawowym analizy jest powyżej progu kosztu-efektywności przyjmowanego przez NHS. Wskazano, że niedługo powinny się pojawić zaktualizowane dane OS z badania *GADOLIN*, które mogą wpłynąć na wynik ICER. Wyniki właściwe analizy zostały zaczerpnięte, zatem wyniki publikacji *NICE 2016* trudno odnieść do niniejszej analizy. Należy również zwrócić uwagę, że w analizie *NICE 2016* przyjęto inne stopy dyskonta (3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych), inne kolejne linie leczenia oraz BSC (w niniejszej analizie uwzględniano dane od ekspertów klinicznych, które przedstawiają rzeczywistą praktykę lekarską stosowaną w Polsce). Zbieżność występuje natomiast w przypadku: horyzontu czasowego, wyboru źródeł danych do określenia użyteczności, kategorii kosztowych.

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry⁸:

- ⊗ **zmiana wyboru krzywych parametrycznych modelujących OS i PPS**, (dokładny opis wyboru wraz z uzasadnieniem znajduje się w rozdziale dotyczącym modelowania - Rozdział 8);
- ⊗ **zmiana stóp dyskonta na: 0% dla wyników zdrowotnych i kosztów**,
- ⊗ **przyjęcie zestawu jakości życia z badania *Bec 2014***;

⁸Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 9

-
- ⊕ **zmiana długości leczenia**, w wariantcie podstawowym uwzględniono rzeczywisty czas leczenia z krzywej TTOT z badania *GADOLIN*, w wariantcie alternatywnym uwzględniono teoretyczny czas leczenia z krzywej PFS, który nie oddaje rzeczywistej praktyki.
-
- [REDACTED]
- [REDACTED]
-

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z indolentnymi chłoniakami nieziarniczymi;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 85.

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

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

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2017 r.

Dodatkowo, przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*). Słowa kluczowe zastosowane do przeszukania tych baz zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 86.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2017 r.

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

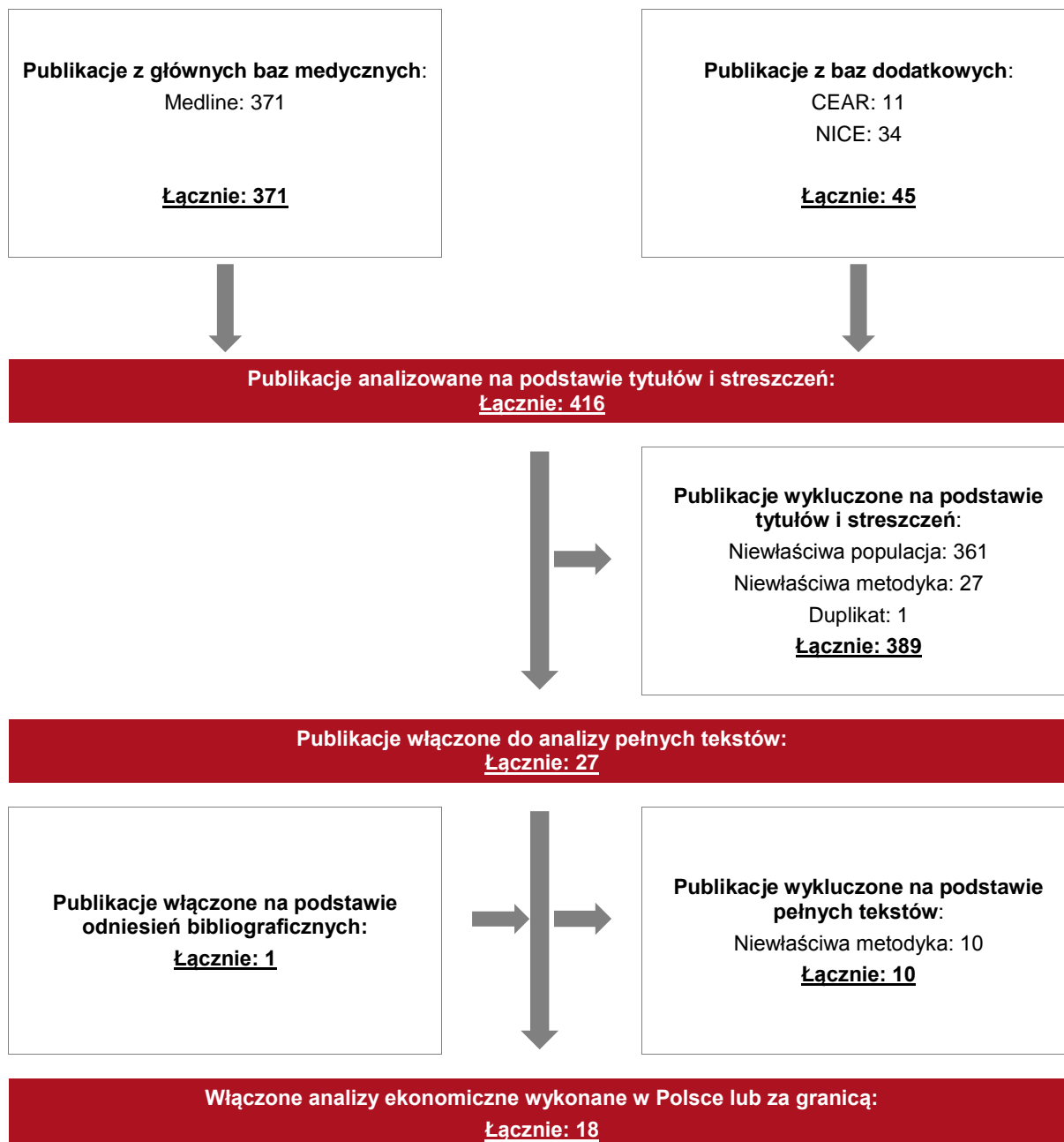
17.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 8.

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



17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 416 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 368 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 11 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 33 publikacje.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 27 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 18 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 15 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Sabater 2016* [40], *Prica 2015* [36], *Blommestein 2014* [5], *Dewilde 2014* [16], *Papaioannou 2012* [32], *Hornberger 2012* [19], *Soini 2012* [42], *Pink 2012* [34], *Soini 2011* [43], *Ray 2010* [37], *Deconinck 2010* [15], *Kasteng 2008* [23], *Hornberger 2008* [20], *NICE 2012* [29], *NICE 2008* [28], *NICE 2016* [26], *Bec 2014* [4].

Celem publikacji *Sabater 2016* było określenie kosztu użyteczności terapii skojarzonej rytuksymabu z bendamustyną vs schemat chemioterapii R-CHOP (rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon) w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego chłoniaka nieziarniczego w Hiszpanii. W modelu Markowa uwzględniono stany: wolny od progresji, włączając indukcję i podtrzymanie; pierwszy nawrót choroby; drugi nawrót choroby; śmierć. Wynikiem badania było QALY (ang. *quality-adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość). Wartości użyteczności wykorzystane do obliczenia QALY zostały zebrane z literatury: *Pettengell 2008*, *Dewilde 2014*. Dla stanu: wolny od progresji przyjęto wartość 0,805; zaś dla chorych podczas progresji wartość 0,618. Wartości te uzyskano przy wykorzystaniu wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*)

kwestionariusza EQ-5D przeprowadzonego wśród 222 chorych na FL (ang. *follicular lymphoma* – chłoniak grudkowy) w Wielkiej Brytanii. Nie uwzględniono obniżania wartości użyteczności związanego z wystąpieniem działań niepożądanych.

W publikacji *Prica 2015* przeprowadzono analizę kosztu-efektywności terapii: WW (ang. *watch and wait* – strategia uważnej obserwacji), RI (ang. *rituximab induction* – rytuksymab w indukcji) i RI+RM (ang. *rituximab maintenance* – rytuksymab w podtrzymaniu) u chorych na zaawansowanego bezobjawowego chłoniaka grudkowego. Decyzyjny model Markowa został opracowany w celu porównanie wyników klinicznych, kosztów, kosztów efektywności w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy kanadyjskiego płatnika publicznego. Wartości użyteczności dla stanów przed progresją oraz progresji przyjęto na podstawie publikacji *Wild 2006*.

Celem badania *Blommestein 2014* była ocena kosztu efektywności rytuksymabu w podtrzymaniu, w nawrotowym lub opornym chłoniaku grudkowym, w porównaniu z grupą obserwacyjną, wśród chorych, którzy odpowiedzieli na drugą linię chemioterapii. Model Markowa został opracowany w celu obliczenia kosztu uzyskanych lat życia (LYG, ang. *life years gained*) i QALY. Przyjęto następujące wartości użyteczności 0,88 dla stanu PFS i 0,78 dla APS (ang. *after progression state* – stan po progresji) uzyskane na podstawie badania obserwacyjnego w Wielkiej Brytanii przeprowadzonego wśród 215 chorych na FL (*Wild 2006*). Należy zwrócić uwagę, że podane wartości nie pokrywają się z tymi zamieszczonymi w Tabeli 3, w dostępnej publikacji, zawierającej podsumowanie wszystkich danych wejściowych. W tabeli wartości przypisane stanowi PFS i PD to kolejno 0,859 i 0,798.

W publikacji *Dewilde 2014* oceniono koszt efektywności terapii bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem w porównaniu do schematu chemioterapii CHOP-R (rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon) oraz schematu CVP-R (cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon + rytuksymab) w pierwszej linii leczenia wśród chorych na zaawansowanego powolnie rozwijającego się chłoniaka nie Hodgkina (NHL, ang. *non-Hodgkin's lymphoma*). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Anglii i Walii w horyzoncie dożywotnym. Wartości użyteczności zostały zaczerpnięte (z wyjątkiem wartości użyteczności dla działań niepożądanych) z badania *Wild 2006* przeprowadzonego wśród 222 chorych na FL przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Wpływ

zdarzeń niepożądanych na jakość życia zamodelowano jako spadek użyteczności o 0,018 względem wartości początkowej.

Celem publikacji *Papaioannou 2012* była ocena efektywności klinicznej i kosztu efektywności rytuksymabu (MabThera®) w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia w monoterapii, w pierwszej linii leczenia chorych na objawowego chłoniaka grudkowego w stadium III-IV. W analizie uwzględniono stan PFS i PD, którym przypisano wartości użyteczności z badania *Wild 2006*.

W publikacji *Hornberger 2012* przeprowadzono analizę kosztu efektywności rytuksymabu w podtrzymaniu, po odpowiedzi na terapię rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią, w pierwszej linii leczenia. Wybrany komparatorem dla rytuksymabu w podtrzymaniu była obserwacja chorych. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Pierwotnymi punktami końcowymi były LY i QALY. Wartości użyteczności przypisano dla wszystkich stanów w modelu, tj. brak progresji, pierwsza progresja, druga progresja i śmierć, na podstawie danych z publikacji *Wild 2006* i *Pettengell 2008*. Założono, że wartość przed progresją wynosi 0,88; dla pierwszej progresji 0,79; a dla drugiej progresji 0,62.

W badaniu *Soini 2012* przeprowadzonym w Finlandii, przeprowadzono analizę kosztów-efektywności dla II linii leczenia podtrzymującego rytuksymabem u chorych z indolentnymi chłoniakami nieziarniczymi. W pierwszej linii leczenia pacjenci otrzymywali rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon z uwzględnieniem (RCHOPR) lub bez uwzględnienia (RCHOP) rytuksymabu w podtrzymaniu. W przypadku braku progresji choroby leczenie podtrzymywano. W przeciwnym wypadku terapię zmieniano i chorzy przyjmowali RCHOPR w połączeniu z bendamustyną bądź COP. Jeśli ponownie wystąpiła progresja choroby, zdecydowano się na leczenie objawowe (ang. *best supportive care* – BSC). Jakość życia chorych z nawrotem choroby została określona na poziomie 0,62, z kolei u osób bez progresji choroby kształtowała się ona na poziomie 0,78 na podstawie danych z badania *Pettengell 2008*. W oparciu o obliczenia określono, że w przypadku leczenia indolentnych chłoniaków nieziarniczych efektywna kosztowo jest terapia, która przewiduje leczenie objawowe rytuksymabem w I linii oraz leczenie bendamustyną w II linii.

Odnaleziono publikację *Pink 2012*, w której dokonano oceny ekonomicznej rytuksymabu w leczeniu chłoniaka grudkowego. W badaniu przypisano stanom: PFS (ang. *progressive-free*

survival) i PFL (ang. *progressed follicular lymphoma*) wartości użyteczności: 0,805 i 0,618 na podstawie danych z publikacji *Ray 2010*.

W badaniu *Soini 2011*, przeprowadzonym w Finlandii, przeprowadzono analizę-kosztów efektywności trzech terapii: CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon), RCHOP (CHOP w połączeniu z indukcyjnym leczeniem rituximabem) oraz RCHOP-R (CHOP w połączeniu z objawowym leczeniem rituximabem) u osób z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym. Opracowano model Markova, w którym uwzględniono trzy stany zdrowotne: brak progresji choroby, progresja choroby i śmierć. Przyjęto, że jakość życia pacjentów w każdym z wymienionych stanów wynosi odpowiednio: 0,805, 0,618 oraz 0, korzystając z danych zamieszczonych w badaniu *Pettengell 2008*. Do głównych wyników przeprowadzonej analizy zaliczono: koszty inkrementalne (wyrażone za pomocą EURO/QALY), lata życia bez progresji choroby (ang. *progression-free year* - PFY) i uzyskane dodatkowe lata życia (ang. *life-years gained* - LYG).

W publikacji *Ray 2010* efektywność kosztowa rytuksymabu została określona na podstawie wyników z czterech badań klinicznych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii. Rytuksymab został w nich połączony z jednym z następujących rodzajów chemioterapii:

- ⊕ mitoksantronem, chlorambucylem oraz prednizonem (MCP),
- ⊕ cyklofosfamidem, winkrystyną oraz prednizonem (CVP),
- ⊕ cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną oraz prednizonem (CHOP),
- ⊕ cyklofosfamidem, etopozydem, doksorubicyną, prednizonem oraz interferonem alfa (CHVP + IFN α)

i porównany z samą chemioterapią. Opracowano model Markova, w którym wyróżniono 3 stany zdrowotne:

- ⊕ brak progresji choroby (ang. *progression free survival* – PFS),
- ⊕ progresja choroby (ang. *progression*),
- ⊕ śmierć.

Powyższym stanom przypisano wartości użyteczności z publikacji *Pettengell 2008*, odpowiednio 0,805; 0,618 i 0.

W badaniu *Deconinck 2010*, przeprowadzonym we Francji, oceniano efektywność kosztową rytuksymabu stosowanego jako leczenie objawowe w przypadku osób z indolentnymi

chłoniakami nieziarniczymi w porównaniu z brakiem leczenia (obserwacja pacjenta). Opracowano model Markowa, w którym uwzględniono dożywotni horyzont czasowy. Dla każdego z wyróżnionych stanów w modelu, tj. brak progresji choroby, progresja i śmierć określono jakość życia chorego, która wyniosła odpowiednio: 0,805; 0,618 oraz 0. Wartości te zaczerpnięto z badania *Wild 2006*.

W badaniu *Kasteng 2008*, przeprowadzonym w Szwecji, przeprowadzono analizę kosztów-efektywności dla rytuksymabu wykorzystywanego w leczeniu objawowym u pacjentów z indolentnymi chłoniakami nieziarniczymi, u których nastąpiła remisja choroby po zastosowaniu II linii leczenia. Opisywaną interwencję zestawiono z brakiem leczenia (obserwacja pacjenta). Opracowano model Markowa i wyróżniono trzy stany zdrowotne: brak progresji choroby, progresja choroby i śmierć. Dla każdego ze stanów określono jakość życia chorych, która wyniosła odpowiednio: 0,805; 0,618 oraz 0, korzystając z danych zamieszczonych w badaniu *Wild 2006*.

W badaniu *Hornberger 2008*, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, dokonano porównania dwóch terapii stosowanych w leczeniu osób z indolentnymi chłoniakami nieziarniczymi CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) oraz R-CVP (CVP w połączeniu z rytuksymabem). W celu obliczenia wartości QALY, przyjęto użyteczność dla stanu przed progresją równą 0,805 i do progresji 0,618 korzystając z badania *Wild 2006*.

Celem publikacji *NICE 2012* była ocena technologii medycznej, tj. rytuksymabu w pierwszej linii leczenia chorych na chłoniaka grudkowego w stadium III-IV. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu pochodzą z badania *Pettengell 2008*, tj. 0,805 dla chorych w stanie PFS oraz 0,7363 dla chorych w PD.

W ramach publikacji *NICE 2008* dokonano oceny rytuksymabu w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka grudkowego w stadium III lub IV. Użyteczność na poziomie 0,805 została przypisana chorym w stanie PFS i 0,618 w PD.

Publikacja *NICE 2016* przedstawia ocenę obinutuzumamu w skojarzeniu z bendamustyną w leczeniu chorych na opornego na rytuksymab chłoniaka grudkowego. W publikacji przedstawiono wyniki badania *GADOLIN* w ramach którego również zbierano dane dotyczące jakości życia chorych przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Uwzględniono trzy stany zdrowia chorych: PFS w czasie aktywnego leczenia, któremu przypisano wartość użyteczności równą

0,822; PFS z brakiem aktywnego leczenia – 0,807 oraz stan PD – 0,618. W publikacji *NICE 2016* wskazano, że wyniki kwestionariusza EQ-5D w badaniu *GADOLIN* były ograniczone z powodu braku danych dla chorych w bardziej zaawansowanych stopniach chłoniaka, stąd zostały one uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

W publikacji *NICE 2016* dodatkowo testowano wariant w którym wykorzystano jakość życia z publikacji *Bec 2014*. Stąd w niniejszej analizie również uwzględniono taki wariant. Wartości użyteczności 0,713 i 0,506 przypisano odpowiednio stanom PFS i PD.

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

Tabela 87.

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

Autor badania i rok publikacji	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakość życia	Źródło
<i>Sabater 2016</i>	PFS	0,805	<i>Pettengell 2008, Dewilde 2014</i>
	PD	0,618	
<i>Prica 2015</i>	PF1/PF2	0,805	<i>Wild 2006</i>
	PD1	0,618	
	PD2/3/4	0,53	
<i>Blommestein 2014</i>	PFS	0,88 / 0,859	<i>Wild 2006</i>
	APS	0,78 / 0,798	
<i>Dewilde 2014</i>	CR, PR, NR – first line	0,805	<i>Wild 2006</i>
	Response, no response – second line	0,805	
	PD	0,7363	
<i>Papaioannou 2012</i>	PFS	0,805	<i>Wild 2006</i>
	PD	0,618	
<i>Hornberger 2012</i>	PF	0,88	<i>Wild 2006, Pettengell 2008</i>
	PD1	0,79	
	PD2	0,62	
<i>Soini 2012</i>	PF	0,78	<i>Pettengell 2008</i>
	PD	0,62	
<i>Pink 2012</i>	PFS	0,805	<i>Ray 2010</i>
	PFL	0,618	
<i>Soini 2011</i>	PF	0,805	<i>Pettengell 2008</i>

Autor badania i rok publikacji	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Źródło
	PD	0,618	
Ray 2010	PFS	0,805	Pettengell 2008
	PD	0,618	
Deconinck 2010	PFS	0,805	Wild 2006
	PD	0,618	
Kasteng 2008	PFS	0,805	Wild 2006
	PD	0,618	
Hornberger 2008	PFS	0,805	Wild 2006
	PD	0,618	
NICE 2012	PFS	0,805	Pettengell 2008
	PD	0,7363	
NICE 2008	PFS	0,805	b/d
	PD	0,618	
NICE 2016	PFS – aktywne leczenie	0,822	Badanie GADOLIN
	PFS – brak leczenia	0,807	
	PD	0,758	
NICE 2016	PFS	0,713	Bec 2014
	PD	0,506	

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

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

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z indolentnymi chłoniakami nieziarnicznymi;
- ⊕ **interwencja:** obinutuzumab;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski i angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 88.

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

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2017 r.

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane

z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 89.

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

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2017 r.

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

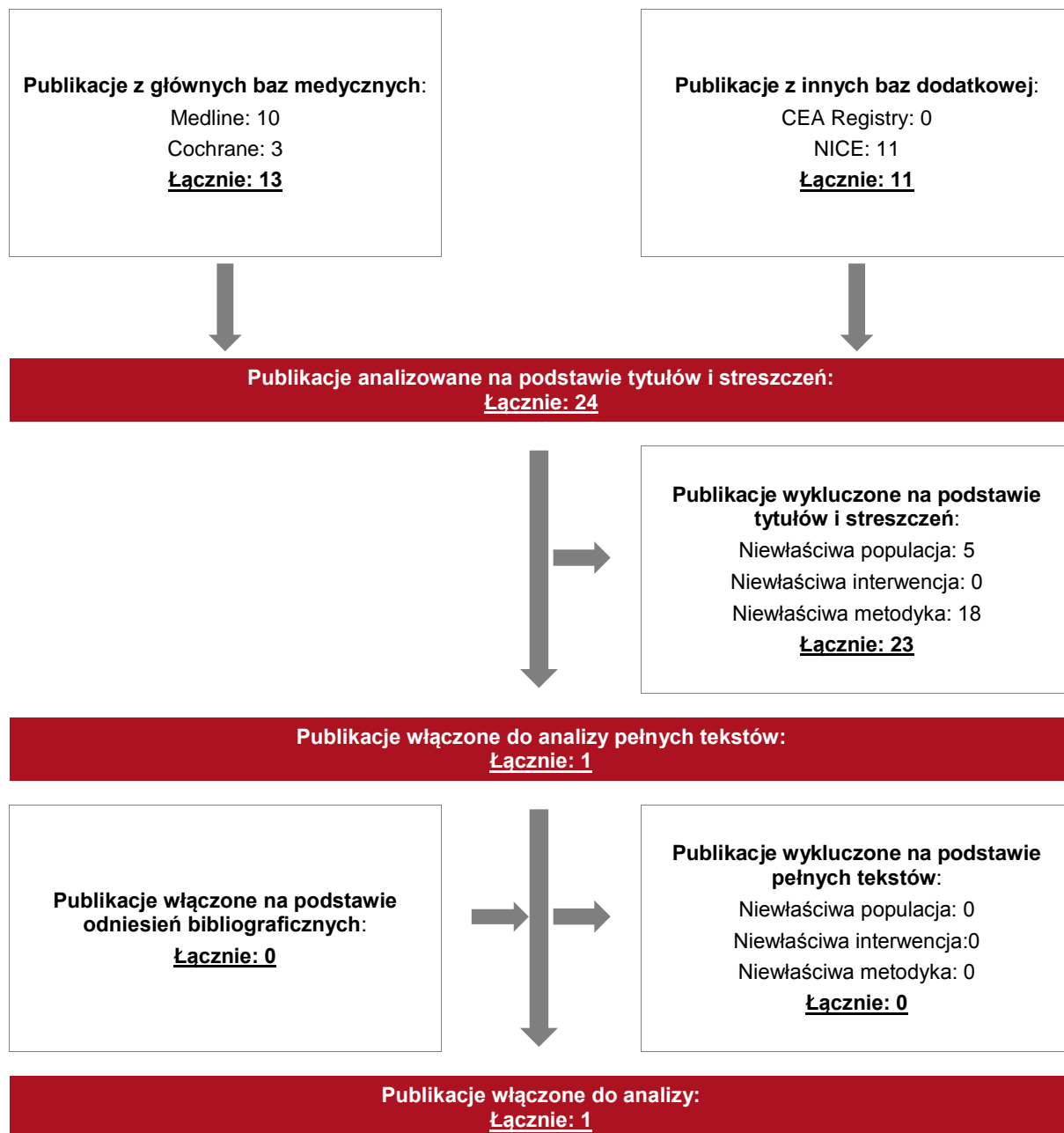
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka () na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

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

Rysunek 9.

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



17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 24 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 10 publikacji;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 3 publikację;
- ⊗ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 11 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów (o ile były dostępne) ostatecznie do analizy włączono 1 publikację.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 1 analizę ekonomiczną, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania obinutuzumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (Rozdział 16).

17.3. Uzasadnienie kwalifikacji do obecnie istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie Wykazu leków refundowanych* [30] lek Gazyvaro® jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1148.0, Obinutuzumab.

Objęcie refundacją OBI może nastąpić w drodze refundacji w ramach obecnej grupy limitowej 1148.0, ze względu na spełnienie warunku z art. 15 ust. 2 pkt 1 Ustawy o refundacji, posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej [45].

17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 90.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym	TAK, rozdział 9.1

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
5.2.	dotatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 11.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.3.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy jakości życia (ocena za pomocą kwestionariusza FACT-Lym)	25
Tabela 2. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia (ocena za pomocą kwestionariusza FACT-Lym TOI)	28
Tabela 3. Częstość przeżycia wolnego od klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia (ocena za pomocą kwestionariusza FACT-Lym TOI)	30
Tabela 4. Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-Lym względem wartości początkowych.....	32
Tabela 5. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych	39
Tabela 6. Wartości użyteczności użyte w analizie podstawowej	40
Tabela 7. Wyniki kwestionariusza EQ-5D z badania <i>GADOLIN</i>	41
Tabela 8. Zestaw użyteczności z badania <i>Bec 2014</i>	41
Tabela 9. Zestaw disutilities związany z działaniami niepożądanymi, do analizy wrażliwości	42
Tabela 10. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	46
Tabela 11. Ceny leku Gazyvaro® uwzględnione w analizie (PLN).....	47
Tabela 12. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	47
Tabela 13. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	49
Tabela 14. Koszt podania leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	49
Tabela 15. Koszt monitorowania w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	50

Tabela 16. Wyceny świadczeń w stanie PFS (po aktywnej terapii) (PLN).....	51
Tabela 17. Miesięczny koszt monitorowania w stanie PFS (po aktywnej terapii) (PLN)	52
Tabela 18. Koszt monitorowania w stanie PD, brany pod uwagę w analizie (PLN).....	53
Tabela 19. Odsetek chorych stosujących dane leczenie BSC	53
Tabela 20. Liczba DDD poszczególnych opioidów w ramach leczenia bólu nowotworowego.....	54
Tabela 21. Koszt leczenia przeciwbólowego uwzględniony w analizie.....	55
Tabela 22. Ceny leku Endoxan® uwzględnione w analizie (PLN).....	55
Tabela 23. Ceny leków zawierających substancje czynną: metylprednisolonum uwzględnione w analizie (PLN).....	56
Tabela 24. Wycena transfuzji masy erytrocytarnej (PLN)	57
Tabela 25. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	57
Tabela 26. Ceny leków zawierające substancję czynną gemcitabinum, uwzględnione w analizie (PLN)	58
Tabela 27. Koszt leczenia BSC uwzględniany w analizie (PLN)	59
Tabela 28. Odsetek chorych stosujących daną technologię medyczną w ramach opieki terminalnej.....	60
Tabela 29. Odsetek chorych przebywających w wymienionych ośrodkach w terminalnej fazie choroby	60
Tabela 30. Podsumowanie kosztów naliczanych w czasie terminalnej fazy choroby (tożsamy w obu perspektywach).....	61
Tabela 31. Koszt żywienia dojelitowego w zależności od miejsca pobytu	61
Tabela 32. Koszt teleradioterapii paliatywnej.....	62

Tabela 33. Koszt leczenia przeciwbólowego w zależności od miejsca pobytu chorej	63
Tabela 34. Koszt jednej sesji psychoterapii indywidualnej	63
Tabela 35. Koszt opieki psychologa	63
Tabela 36. Koszt jednej sesji rehabilitacji	64
Tabela 37. Koszt rehabilitacji.....	64
Tabela 38. Podsumowanie kosztów technologii medycznych stosowanych w trakcie trwania terminalnej fazy choroby – perspektywa NFZ.....	65
Tabela 39. Podsumowanie kosztów technologii medycznych stosowanych w trakcie trwania terminalnej fazy choroby – perspektywa wspólna	65
Tabela 40. Podsumowanie kosztów terminalnej fazy choroby nowotworowej.....	66
Tabela 41. Stosowane technologie medyczne w ramach kolejnej linii leczenia w ramieniu BEN.....	66
Tabela 42. Stosowane technologie medyczne w ramach kolejnej linii leczenia w ramieniu BEN+OBI.....	66
Tabela 43. Koszt karmustyny	67
Tabela 44. Schematy dawkowania chemioterapii użyte w analizie	68
Tabela 45. Koszt poszczególnych chemioterapii	69
Tabela 46. Koszt przeszczepienia na podstawie danych ze statystyk JGP 2015.....	69
Tabela 47. Schematy indukujące i kondycjonujące uwzględnione w analizie.....	70
Tabela 48. Wycena kosztu przeszczepień uwzględnione w analizie w perspektywie NFZ (PLN).....	70
Tabela 49. Wycena kosztu przeszczepień uwzględnione w analizie w perspektywie wspólnej (PLN)	70

Tabela 50. Koszt kolejnej linii leczenia w ramieniu BEN w perspektywie NFZ (PLN)	71
Tabela 51. Koszt kolejnej linii leczenia w ramieniu BEN w perspektywie wspólnej (PLN)	71
Tabela 52. Koszt kolejnej linii leczenia w ramieniu OBI+BEN w perspektywie NFZ (PLN)	72
Tabela 53. Koszt kolejnej linii leczenia w ramieniu OBI+BEN w perspektywie wspólnej (PLN)	72
Tabela 54. Działania niepożądane występujące w wyniku podania OBI+BEN→OBS oraz stosowania BEN→OBS (PLN).....	73
Tabela 55. Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych	74
Tabela 56. Koszt hospitalizacji związanej w koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych	74
Tabela 57. Całkowity koszt leczenia małopłytkowości w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	75
Tabela 58. Miesięczne koszty leczenia małopłytkowości w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	75
Tabela 59. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) oraz częstość ich występowania w ujęciu analizy (z RSS) w perspektywie NFZ	76
Tabela 60. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) oraz częstość ich występowania w ujęciu analizy (bez RSS) w perspektywie NFZ	76
Tabela 61. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) oraz częstość ich występowania w ujęciu analizy (z RSS) w perspektywie wspólnej	76
Tabela 62. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) oraz częstość ich występowania w ujęciu analizy (bez RSS) w perspektywie wspólnej	77
Tabela 63. Wartości RMSE dla PFS w ramieniu OBI+BEN i BEN dla wybranych rozkładów	81

Tabela 64. Wartości RMSE dla OS w ramieniu BEN dla wybranych rozkładów	84
Tabela 65. Odsetki przeżycia w 300 cyklu modelu w ramieniu OBI+BEN i BEN względem wybranych rozkładów krzywej parametrycznej OS.....	84
Tabela 66. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	86
Tabela 67. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu	88
Tabela 68. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym w wersji z RSS	90
Tabela 69. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym w wersji bez RSS	91
Tabela 70. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem z uwzględnieniem RSS	93
Tabela 71. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem bez uwzględnienia RSS	93
Tabela 72. Zestawienie wartości współczynników CER i CUR w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej oraz w wersji z RSS i bez RSS.....	93
Tabela 73. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....	96
Tabela 74. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OBI vs OBI+BEN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	101
Tabela 75. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OBI+BEN vs BEN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	104

Tabela 76. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OBI+BEN vs BEN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	107
Tabela 77. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OBI+BEN vs BEN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	110
Tabela 78. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	113
Tabela 79. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	115
Tabela 80. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej (PLN).....	117
Tabela 81. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem	118
Tabela 82. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	122
Tabela 83. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu walidacji zewnętrznej	126
Tabela 84. Wyniki modelu (zużycie zasobów, zdarzenia) możliwe do zweryfikowania w porównaniu z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub też innych źródeł danych dotyczących rzeczywistej praktyki.....	126
Tabela 85. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	134

Tabela 86. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	134
Tabela 87. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	142
Tabela 88. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	144
Tabela 89. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	145
Tabela 90. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	148

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	78
Rysunek 2. Krzywe PFS przy rozkładzie Log-normalnym w ramieniu OBI+BEN i Log-logistycznym w ramieniu BEN.....	82
Rysunek 3. Krzywe OS przy wybranym rozkładzie Weibulla.....	85
Rysunek 4. Rozkład możliwych wyników dla współczynnika ICUR (liczonego z perspektywy NFZ) będących rezultatem analizy probabilistycznej, z uwzględnieniem RSS.....	116
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora	116
Rysunek 6. Zestawienie OS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanym w analizie podstawowej rozkładem Weibulla niezależnie w obu ramionach.....	123
Rysunek 7. Zestawienie OS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanym w analizie podstawowej rozkładem Weibulla z korektą uwzględniającą modelowanie krzywej w ramieniu OBI+BEN z wykorzystaniem krzywej BEN i HR.	124
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	136
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	146

20. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016
2. Alberta Health Services, Lymphoma, 2017, 1-110
3. Ara R., Brazier J.E., *Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice*, Value in Health, Volume 13, Number 5, 2010
4. Bec M., Cagnet M., Taieb V. i in., *FRENCH UTILITY ELICITATION IN PREVIOUSLY TREATED EUROPEAN PATIENTS WITH INDOLENT NON-HODGKIN LYMPHOMA (INHL)*; 2014
5. Blommestein H.M., Issa D.E., Pompen M. i in., *Cost-effectiveness of rituximab as maintenance treatment for relapsed follicular lymphoma: results of a population-based study*, European Journal of Haematology 92 (398–406), 2014
6. Boon N.A., Colledge N.R., Walker B.R., *Choroby wewnętrzne Davidsona. Tom 1, Opieka paliatywna i leczenie bólu (Oxenham D.)*, wyd. I polskie, red. F. Kokot, L. Hyla-Klekot 2009, 115-125
7. Caballero MD, Rubio V., Rifon J. i in., *BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors*, Bone Marrow Transplantation, (1997) 20, 451–458
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gazyvaro® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Levact® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
10. Cheson B., Trněný M., Bouabdallah K. i in., *Obinutuzumab plus Bendamustine Followed by Obinutuzumab Maintenance Prolongs Overall Survival Compared with Bendamustine Alone in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results of the GADOLIN Study*, Blood 2016 128: 615, <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/615?sso-checked=true> (data dostępu 1.02.2017 r.)
11. Cheson B.D., Trask P.C., Gribben J.G. i in., *Health-related quality of life and symptoms in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma treated in the phase III*

-
- GADOLIN study with obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone*, Ann Hematol 2017, 96: 253–259
12. Cost-Effectiveness Analysis Registry, <http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/SearchingtheCEARRegistry/SearchtheCEARRegistry.aspx>
 13. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 14. Dane refundacyjne NFZ - komunikaty DGL (styczeń 2016 - listopad 2016)
 15. Deconinck E., Miadi-Fargier H., Le Pen C. i in., *Cost Effectiveness of Rituximab Maintenance Therapy in Follicular Lymphoma*, *Pharmacoeconomics* 2010; 28 (1): 35-46
 16. Dewilde S., Woods B., Castaigne J.G. i in., *Bendamustine-rituximab: a cost-utility analysis in first-line treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma in England and Wales*, *Journal of Medical Economics* Vol. 17, No. 2, 2014, 111–124
 17. du Bois A., Lück HJ., Meier W. i in., *A Randomized Clinical Trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel as First-Line Treatment of Ovarian Cancer*, *J Natl Cancer Inst.* 2003 Sep 3; 95 (17): 1320-9
 18. Estymator, Wyniki badań ankietowych na temat: Waga i nadwaga Polaków, Badanie przeprowadzone przez firmę Estymator we wrześniu 2006 roku na reprezentatywnej, 800 osobowej próbie mieszkańców Polski w wieku od 18 do 80, http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf
 19. Hornberger J., Chien R., Friedmann M. i in., *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
 20. Hornberger J., Reyes C., Lubeck D. i in., *Economic evaluation of rituximab plus cyclophosphamide, vincristine and prednisolone for advanced follicular lymphoma*, *Leukemia & Lymphoma*, February 2008; 49(2): 227 – 236
 21. Informator o umowach NFZ na rok 2016
 22. Jarosz J., Hilgier M., i in., *Leczenie bólów nowotworowych*, Nowa Medycyna 2002
 23. Kasteng F., Erlanson M., Hagberg H. i in., *Cost-effectiveness of maintenance rituximab treatment after second line therapy in patients with follicular lymphoma in Sweden*; *Acta Oncologica*, 2008; 47: 1029-1036
 24. ██████████ i in., Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na
-

chłoniaka grudekowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby– analiza problemu decyzyjnego

25. ██████████ i in., Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudekowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby– analiza kliniczna
26. National Institute for Health and Care Excellence, *Single Technology Appraisal. Obinutuzumab in combination with bendamustine for treating rituximab-refractory follicular lymphoma*. Committee Papers., August 2016, 1-545
27. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
28. NICE 2008, *Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma*, Technology appraisal guidance
29. NICE 2012, *Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma*, Technology appraisal guidance
30. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r.
31. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014
32. Papaioannou D., Rafia R., Rathbone J. i in., *Rituximab for the first-line treatment of stage III–IV follicular lymphoma (review of Technology Appraisal No. 110): a systematic review and economic evaluation*; Health Technology Assessment 2012; Vol. 16: No. 37
33. Pettengell R., Donatti C., Hoskin P., i in., *The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life*; Annals of Oncology 19: 570–576, 2008
34. Pink J., Lane S., Hughes D. A., *Mechanism-Based Approach to the Economic Evaluation of Pharmaceuticals; Pharmacokinetic/Pharmacodynamic/Pharmacoeconomic Analysis of Rituximab for Follicular Lymphoma*, Pharmacoeconomics 2012; 30 (5): 413-429

-
35. Potemski P., Krzakowski M., *Leczenie wspomagające Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych* — 2013 r.
 36. Prica A., Chan K., Cheung M., *Frontline Rituximab Monotherapy Induction Versus a Watch and Wait Approach for Asymptomatic Advanced-Stage Follicular Lymphoma: A Cost-Effectiveness Analysis*, 2015 in Wiley Online Library
 37. Ray J.A., Carr E., Lewis G. i in., *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 in Health, Volume 13, Nr 4, 2010
 38. 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
 39. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
 40. Sabater E., Lopez-Guillermo A., Rueda A. i in., *Cost-Effectiveness Analysis of Bendamustine Plus Rituximab as a First-Line Treatment for Patients with Follicular Lymphoma in Spain*, Appl Health Econ Health Policy 2016
 41. Sehn L.H., Chua N., Mayer J. i in., *Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial*, Lancet Oncol. 2016
 42. Soini E.J., Martikainen J.A., Vihervaara V. i in., *Economic Evaluation of Sequential Treatments for Follicular Non-Hodgkin Lymphoma*; Clinical Therapeutics, Volume 34, Number 4, 2012
 43. Soini E.J.O., Martikainen J.A., Nousiainen T., *Treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma with or without rituximab: cost-effectiveness and value of information based on a 5-year follow-up*; Annals of Oncology 22: 1189–1197, 2011
 44. Tolley K., Goad C., Yi Y. i in., *Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia*; Eur J Health Econ, 2013, 14:749–759
 45. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
-

-
46. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 47. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 48. Wild D., Walker M., Pettengell R. i in., *Utility elicitation on patients with follicular lymphoma; ValueHealth 2006; 9:A294.*
 49. Załącznik do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 36/2004 w sprawie zmiany "Katalogu świadczeń onkologicznych"
 50. Zarządzenie nr 66/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) wraz z późniejszymi aktualizacjami
 51. Zarządzenie nr 68/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia wraz z późniejszymi aktualizacjami
 52. Zarządzenie nr 116/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna wraz z późniejszymi aktualizacjami
 53. Zarządzenie nr 71/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne wraz z późniejszymi aktualizacjami
 54. Zarządzenie nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z późniejszymi aktualizacjami
 55. Zarządzenie nr 56/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień wraz z późniejszymi aktualizacjami
 56. Zarządzenie nr 80/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza wraz z późniejszymi aktualizacjami
-