



IGNORANTIA NOCET

Gazyvaro[®] (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

Wykonawca:

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

Przygotowano dla:

Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 18.10.2017 r.

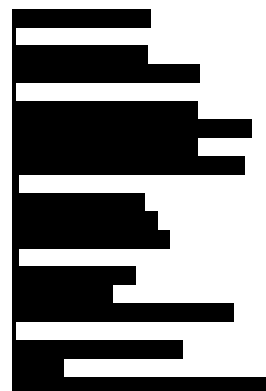
Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl



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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

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	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	16
2. Strategia analityczna.....	18
3. Perspektywa	19
4. Horyzont czasowy	19
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	20
5.1. Skuteczność kliniczna	20
5.2. Profil bezpieczeństwa	22
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>	23
5.3.3. Jakość życia w modelu Markowa	30
6. Technika analityczna.....	32
7. Analiza kosztów.....	33
7.1. Koszt leków.....	34
7.1.1. Dawkowanie leków.....	34
7.1.2. Ceny leków	43

7.2. Koszt podania leków	51
7.3. Koszt monitorowania i oceny skuteczności.....	52
7.3.1. Koszt monitorowania w trakcie aktywnej terapii.....	52
7.4. Koszty leczenia wspomagającego.....	53
7.5. Koszty kolejnej linii leczenia	57
7.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	61
7.6.1. Neutropenia	61
7.6.2. Trombocytopenia	63
7.6.3. Reakcje związane z wlewem.....	64
7.7. Całkowity koszt różniący	65
8. Modelowanie.....	66
8.1. Struktura modelu.....	67
8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	70
8.2.1. PFS: prawdopodobieństwo pozostania w stanie PFS.....	70
8.2.2. Prawdopodobieństwo przejścia w stanie PFS (w trakcie aktywnego leczenia / brak aktywnego leczenia)	76
8.2.3. PFS: Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PFS do PD	77
8.2.4. PFS: Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PFS do stanu ZGON	77
8.2.5. PPS: Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PD do stanu ZGON	78
8.2.6. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego.....	79
8.3. Założenia i dane wejściowe.....	79

8.4. Dyskontowanie.....	86
9. Wyniki analizy.....	86
9.1. Analiza użyteczności kosztów	86
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	90
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	92
10.1. Analiza wartości skrajnych	92
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	114
11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	116
11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej).....	116
12. Analiza progowa.....	118
13. Walidacja modelu	122
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	122
13.2. Walidacja konwergencji.....	124
13.3. Walidacja zewnętrzna	124
14. Ograniczenia i założenia	128
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	129
16. Dyskusja	131
17. Załączniki	134
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	134
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	134

17.1.2. Strategia wyszukiwania	134
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.....	149
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	149
18. Spis tabel	152
19. Spis rysunków	157
20. Bibliografia.....	158

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
BEN	chlorowodorek 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
CHEM	Chemioterapia
CHOP	schemat chemioterapii zawierający: cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizolon
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CHVP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, etopozyd, prednizolon
CLL	ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> – przewlekła białaczka limfatyczna
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 użyteczności kosztów
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
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

Skrót	Rozwinięcie
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
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
i.v.	łac. <i>intravenous</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
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
NALT	ang. <i>new anti-lymphoma treatment</i> – nowe leczenie przeciwchłoniakowe
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
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

Skrót	Rozwinięcie
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
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
RTX	Rytuksymab
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
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

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy jest określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Gazyvaro® (OBI, obinutuzumab) stosowanego w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Chłoniaki to grupa nowotworów występujących w układzie limfatycznym (chłonny). Zasadniczy podział chłoniaków obejmuje dwa typy: chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. *Non-Hodgkin Lymphoma*) oraz chłoniaki ziarnicze. Chłoniak grudkowy (FL, ang. *follicular lymphoma*) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych.

Chłoniak grudkowy jest drugim pod względem częstości występowania chłoniakiem typu NHL w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych, stanowiącym ponad 35% wszystkich przypadków chłoniaków nieziarniczych i 70% przypadków iNHL (ang. *indolent Non-Hodgkin Lymphoma* – indolentne chłoniaki nieziarnicze). W 2018 roku liczba nowozdiagnozowanych chorych na FL w Polsce najprawdopodobniej będzie wynosiła ponad 400 osób (szacunki na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów). Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z naprzemiennymi okresami remisji i nawrotów lub progresji. Indolentne NHL (iNHL) uznawane są za nieuleczalne, dlatego też głównym celem leczenia jest wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu.

METODYKA

Populacja docelowa dla produktu leczniczego Gazyvaro® została określona na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Gazyvaro®*). Stanowią ją wcześniej nieleczeni dorośli chorzy na chłoniaka grudkowego. Czas trwania leczenia wynosi od sześć do ośmiu cykli, z których każdy trwa 21/28 dni, a następnie chorzy przyjmują dawkę podtrzymującą podawaną co 2 miesiące przez 2 lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze).

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w ramach istniejącego *Programu lekowego leczenia chłoniaków złośliwych (ICD-10¹ C.82, C.83)*, w ramach którego obecnie finansowany jest rytuksymab (RTX) 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 finansowany od 1 lipca 2016 r.

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego² i świadczeniobiorcy³) oraz z perspektywy płatnika publicznego w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wnioskowaniem przeprowadzonym w *Analizie problemu decyzyjnego*, w analizowanej populacji chorych komparatorem dla ocenianej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków publicznych jest RTX w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym oraz RTX w monoterapii w leczeniu podtrzymującym (RTX+CHEM→RTX). Zalecanymi schematami chemioterapii są CHOP, BEN i CVP. Oceniana interwencja, podobnie jak komparator, będzie stosowana w leczeniu indukcyjnym w skojarzeniu z chemioterapią (BEN, CHOP i CVP), a w leczeniu podtrzymującym w monoterapii.

Ostatecznie w *Analizie ekonomicznej* porównano obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (OBI+CHEM) z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, tj. rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią (RTX+CHEM).

Do oceny opłacalności stosowania OBI+CHEM względem RTX+CHEM wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego

¹ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

² Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ)

³ pacjent

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 *GALLIUM*, w którym bezpośrednio porównano OBI+CHEM vs RTX+CHEM. W celu określenia opłacalności stosowania OBI wykorzystano model Markowa dostarczony przez Zamawiającego. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe odpowiednie 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*.

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, 5. koszty kolejnej linii leczenia, 6. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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, 5. koszty kolejnej linii leczenia, 6. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie wytycznych i standardów postępowania,

charakterystyk produktów leczniczych, zapisów wnioskowanego *Programu lekowego* oraz publikacji naukowych. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz aktualnego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych*. Cenę jednostkową OBI uzyskano od Zamawiającego.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania OBI+CHEM z RTX+CHEM mają: wysokości stóp dyskonta, czas leczenia uwzględniony w modelu, sposób ekstrapolacji krzywych Kaplana-Meiera (KM), ceny leku RTX.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania leku Gazyvaro® (OBI) u chorych na chłoniaka grudkowego w Polsce. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie leku Gazyvaro® jest związane z konkretnymi korzyściami dla chorego w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji lub nawrotu choroby, wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz poprawy jakości życia. Tym samym zastosowanie terapii OBI+CHEM zamiast RTX+CHEM pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia skorygowanych jego jakością (QALY).

Stosowanie OBI+CHEM zamiast RTX+CHEM generuje wyższe koszty jednostkowe terapii dla płatnika. Wynika to zarówno z różnic w kosztach leków OBI i RTX oraz dłuższego czasu podawania OBI niż RTX (leki podawane maksymalnie przez 30 miesięcy lub do momentu wystąpienia progresji choroby albo zgonu). Jednocześnie chorzy stosujący OBI+CHEM zyskują więcej lat życia w pełnym zdrowiu niż chorzy stosujący RTX+CHEM. W świetle uzyskiwanych wyników zdrowotnych dodatkowy koszt terapii lekiem Gazyvaro® należy uznać za uzasadniony.

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. W analizowanej populacji chorych istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie wprowadzenia nowych skutecznych terapii wpływających na wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie, a więc i wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego, przy jednoczesnym

akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. U chorych z analizowanej populacji, równie ważny jak skuteczność leczenia jest wpływ terapii na objawy i funkcjonowanie związane z chorobą i zastosowanym leczeniem. Według danych literaturowych przedstawionych szczegółowo w APD (analiza problemu decyzyjnego) objawy związane z chorobą tj. limfadenopatia, zmęczenie, objawy typu B (utrata masy ciała, gorączka, nocne poty), negatywnie wpływają na jakość życia chorych. W związku z powyższym ważne jest by nowe opcje terapeutyczne w analizowanej populacji chorych wykazywały pozytywny wpływ na jakość życia chorych i nie generowały częstych i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Terapia z zastosowaniem OBI idealnie wpasowuje się w tak scharakteryzowany profil terapii.

Obinutuzumab to pierwsze w swojej klasie rekombinowane, humanizowane, glikozyłowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy immunoglobulin G1. W porównaniu do przeciwciał typu I (jakim jest rytuksymabu) obinutuzumab - przeciwciało typu II - charakteryzuje się większą zdolnością indukowania bezpośredniej śmierci komórkowej, przy jednoczesnym ograniczeniu cytotoksyczności zależnej od dopełniacza, po zastosowaniu równoważnej dawki. Zastosowanie innowacyjnej terapii skojarzonej pozwala na połączenie działania terapii celowanej na antygen CD20 (OBI) i chemioterapii. Ponadto, dodatkowe wdrożenie terapii podtrzymującej OBI pozwala na wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

W świetle zaprezentowanych wyników analizy opłacalności finansowanie OBI w rozważanej populacji chorych należy uznać za uzasadnione. Refundacja OBI w ramach programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu 1 linii dorosłych chorych na zaawansowanego chłoniaka grudkowego. Mechanizmy programu lekowego umożliwią kwalifikację do leczenia wyłącznie chorych spełniających ściśle określone, predefiniowane kryteria, a jednocześnie zapewnią racjonalne wydatkowanie środków publicznych. Ponieważ lek Gazyvaro® podawany jest maksymalnie przez 30 miesięcy, a Wnioskodawca zaproponował dodatkowo schemat podziału ryzyka należy wnioskować, że potencjalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją pozostają zabezpieczone. Ponadto, finansowanie OBI, czyli terapii skutecznej w zakresie wydłużenia przeżycia oraz poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym wpisuje się w listę priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce obinutuzumabu (Gazyvaro®) (OBI, obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego (ang. *follicular lymphoma*, FL), stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w ramach istniejącego *Programu lekowego leczenia chłoniaków złośliwych (ICD-10⁴ C.82, C.83)*, w ramach którego obecnie finansowany jest rytuksymab (RTX) 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 finansowany od 1 lipca 2016 r.

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

Populacja:

- ⊗ dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na zaawansowanego chłoniaka grudkowego.

Interwencja:

- ⊗ obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (OBI+CHEM)

Komparator:

- ⊗ rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (RTX+CHEM)

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:

⁴ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

- ⊗ lata życia skorygowane o jakość,
- ⊗ lata życia.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych wcześniej nieleczonych na zaawansowanego 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+CHEM wskazano RTX+CHEM.

W I linii leczenia u chorych, u których występuje III lub IV stopień zaawansowania choroby oraz u chorych w stopniu I/II, u których występuje duża masa guza (ang. *bulky disease*), gdy zidentyfikowano występowanie wskazań do rozpoczęcia terapii systemowej zalecane jest zastosowanie przede wszystkim następujących terapii:

- ⊗ **CHOP** (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) \pm **RTX** (stopień G3b, chorzy wymagający szybkiej odpowiedzi na leczenie) – schemat stosowany najczęściej na świecie;
- ⊗ **BEN** (bendamustyna) \pm **RTX** (FL stopień G1, G2 lub G3a);
- ⊗ **CVP** (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) \pm **RTX**.

Zastosowanie obinutuzumabu zalecane jest jedynie przez najnowsze wytyczne (NCCN 2017), ponieważ terapia ta w opisywanym wskazaniu rozważana jest od niedawna (rozszerzenie wskazania w 2017 r.). Zalecane jest stosowanie OBI w następujących schematach: OBI+BEN, OBI+CHOP, OBI+CVP.

Z kolei obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- ⊗ CHEM+RTX→RTX – w ramach programu lekowego *Leczenie chłoniaków złośliwych*.
- ⊗ CHEM: asparagina, siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, cytarabina, cytarabina (zawiesina do wstrzykiwań), dakarbazyna, deksametazon, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, ifosfamid, mitoksantron, interferon alfa-2b, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, pleryksafor, tiotepa, tioguanina, winblastyna, winkrystyna.

- ⊕ prednizon;
- ⊕ radioterapia – w ramach katalogu radioterapii.

Wszystkie schematy chemioterapii, głównie zalecane do stosowania w skojarzeniu z RTX, są finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należą do nich CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) i bendamustyna.

W związku z tym, że jedną z najczęściej zalecanych w wytycznych terapii jest CHEM+RTX i że jest ona finansowana w Polsce, uznano, iż w analizowanej populacji chorych komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków publicznych jest RTX w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym oraz RTX w monoterapii w leczeniu podtrzymującym (RTX+CHEM→RTX).

Dane uzyskane z NFZ (pismo w sprawie terapii stosowanych w chłoniaku grudkowym skojarzonych z RTX) potwierdzają powyższy wybór [19].

Oceniana interwencja, podobnie jak komparator, będzie stosowana w leczeniu indukcyjnym w skojarzeniu z chemioterapią. Jako chemioterapia zastosowane będą BEN, CHOP i CVP.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu dostarczonej przez Zamawiającego (model został dostosowany do warunków polskich), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla OBI+CHEM→OBI względem RTX+CHEM→RTX stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych wcześniej nieleczonych na zaawansowanego 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*⁵, 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 [58]);
- ⊗ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [49].

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, 49].

W związku z tym, że w modelowaniu 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 40-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 8.1. Przeżycie chorych w tym horyzoncie wynosi poniżej 2% w obu ramionach analizy.

⁵ 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

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Udowodniono, że **obinutuzumab istotnie statystycznie i klinicznie wydłuża PFS w porównaniu do rytuksymabu**. Według autorów badania wartość parametru HR może być interpretowana jako 1,5 raza dłuższa mediana w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej jeśli mediany byłyby osiągnięte. **W ocenie niezależnej komisji także wykazano, że zastosowanie obinutuzumabu wiąże się z istotnie statystycznie i klinicznie dłuższym PFS**, w porównaniu do chorych z grupy otrzymującej rytuksymab. Wykazano ponadto, że **częstość występowania progresji choroby, nawrotu lub zgonu w ocenie badacza jak i niezależnej komisji była istotnie statystycznie mniejsza u chorych stosujących obinutuzumab niż w przypadku chorych otrzymujących rytuksymab**. **Oceny PFS zarówno przez badacza (INV) jak i niezależną komisję (IRC) uznano za wysoce spójne, co zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników, świadczących o tym, że terapia obinutuzumabem pozwala na skuteczne opóźnienie progresji choroby, nawrotu lub zgonu oraz na zmniejszenie częstości występowania tych zdarzeń w porównaniu z RTX.**

Odpowiedź na leczenie oceniano na zakończenie fazy indukcji, a leczenie podtrzymujące podejmowano u chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie (PR lub CR). Ogólną odpowiedź na leczenie stwierdzono u blisko 90% chorych biorących udział w badaniu *GALLIUM*. **Podczas terapii obinutuzumabem odpowiedź na leczenie uzyskiwano częściej niż w grupie leczonej RTX.** [REDACTED]

[REDACTED]. Z kolei na podstawie oceny niezależnej komisji, oceniającej zaślepienie dane (z wykorzystaniem PET) dla odpowiedzi całkowitej **odnotowano statystycznie istotną różnicę między grupami i wykazano dużą siłę opiniowanej interwencji**. W ramach oceny odpowiedzi na leczenie analizowano także obecność choroby resztkowej, która pozwala na ocenę skuteczności leczenia i długoterminową prognozę wyników. Wczesną głęboką remisję (czyli już w połowie fazy indukcji) odnotowano u statystycznie istotnie większego odsetka chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była nadal istotna statystycznie podczas analizy na zakończenie fazy indukcji, a siła badanej interwencji znacznie większa. **Stosowanie obinutuzumabu wiąże się więc z bardzo szybką i trwałą odpowiedzią na**

leczenie. Powyższe wnioski zostały potwierdzone faktem, iż **stosowanie obinutuzumabu pozwala na osiągnięcie dłuższego czasu trwania odpowiedzi na leczenie** (statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu po osiągnięciu odpowiedzi na leczenie).

Chłoniak grudkowy to choroba o wieloletnim przebiegu, w związku z czym w badaniu *GALLIUM* mediany czasu przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. **Odsetek zgonów w tym badaniu był jednak niższy wśród chorych leczonych obinutuzumabem, a ryzyko wystąpienia zgonu wśród chorych przyjmujących obinutuzumab jest mniejsze niż u chorych stosujących rytuksymab.**

Podczas analizy punktów końcowych u chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie udowodniono wysoką skuteczność opiniowanej terapii. **Wykazano, że stosowanie obinutuzumabu pozwala na istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od zdarzeń takich jak progresja choroby, nawrót, zgon lub NALT⁶ w porównaniu do RTX.** Ponadto, wśród chorych leczonych OBI odnotowywano te zdarzenia **istotnie statystycznie rzadziej** niż u chorych, którym podawano RTX. **Czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu także został wydłużony** u chorych stosujących OBI w porównaniu do chorych leczonych RTX.

Obinutuzumab jest skuteczną terapią także w zakresie wydłużania czasu do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub zgonu. Zgon lub konieczność podjęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego występowały rzadziej wśród chorych leczonych OBI. Różnice są statystycznie istotne.

U chorych stosujących obinutuzumab odnotowano znaczącą i klinicznie istotną poprawę jakości życia względem wartości początkowych. Ocenę przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariuszy FACT-Lym oraz EQ-5D.

⁶ ang. *new anti-lymphoma treatment* – nowe leczenie przeciwcłoniakowe

5.2. Profil bezpieczeństwa

Podczas analizy bezpieczeństwa nie odnotowano zdarzeń (także tych związanych z leczeniem) nieznanych dotychczas zarówno dla ocenianych immunoterapii jak i poszczególnych schematów chemioterapii.

U niemal wszystkich chorych biorących udział w badaniu *GALLIUM* wystąpiły zdarzenia niepożądane (w tym związane z leczeniem). Pomimo tego, że częstość występowania niektórych z nich była wyższa wśród chorych stosujących schemat zawierający OBI, nie były to jednak nowe, dotychczas nieopisywane lub niespodziewane reakcje. Wszystkie zgłoszone zdarzenia niepożądane były spójne z dotychczas poznany profilem bezpieczeństwa ocenianych terapii. Ogółem, zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w obydwu analizowanych grupach, jednak zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały częściej podczas stosowania OBI niż RTX. [REDACTED]

[REDACTED] **obinutuzumab jest terapią dobrze tolerowaną.**

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych przyjmujących OBI najczęściej zgłaszano: neutropenię, drugi nowotwór, zapalenie płuc oraz gorączkę neutropeniczną. Natomiast u chorych leczonych RTX najczęściej występowały: neutropenia, zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna oraz drugi nowotwór.

Z kolei najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie przyjmującej obinutuzumab były: reakcje związane z infuzją OBI, neutropenia (w tym o co najmniej ciężkim nasileniu), nudności, zmęczenie i zaparcia. W grupie przyjmującej rytuksymab były to: reakcje związane z infuzją RTX, nudności, neutropenia (w tym o co najmniej ciężkim nasileniu), zmęczenie i zaparcia.

Reakcje związane z infuzją (w tym ciężkie) uznane za związane z leczeniem występowały statystycznie istotnie częściej wśród chorych stosujących obinutuzumab.

Chłoniak grudkowy jest chorobą w większości przypadków nieuleczalną, o powoli postępującym, wieloletnim przebiegu. Dlatego celem leczenia powinna być skuteczna kontrola choroby, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub

zgonu przy minimalnej toksyczności terapii i zachowaniu dobrej jakości życia. Udowodniono wysoką skuteczność leku Gazyvaro® i wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa. Dla leku Gazyvaro® obowiązuje plan zarządzania ryzykiem precyzujący działania mające zapewnić jak najbezpieczniejsze stosowanie tego produktu leczniczego.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania OBI jest pozytywny.

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 14 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 *GALLIUM* na podstawie kwestionariusza FACT-Lym oraz na podstawie kwestionariusza EuroQol-5D (EQ-5D).

Ocenę jakości życia prowadzono w wielu punktach czasowych. W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki w momencie zakończenia fazy indukcji w połowie fazy podtrzymującej, na zakończenie fazy leczenia podtrzymującego oraz w trakcie fazy obserwacji. Wyniki przedstawiono dla liczby chorych, u których dokonano pomiaru jakości życia w danym punkcie czasowym.

FACT-Lym

Wyniki w kwestionariuszu FACT-Lym oraz w poszczególnych jego podkwestionariuszach zostały przedstawione jako zmiany względem wartości początkowych. W obydwu ramionach badania odnotowano znaczącą i klinicznie istotną poprawę jakości życia względem wartości początkowych.

U chorych przyjmujących OBI+CHEM→OBI w większości z analizowanych podkwestionariuszy i ich domen odnotowano większą poprawę jakości życia niż u chorych otrzymujących RTX+CHEM→RTX. W żadnym przypadku nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 1.
Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-Lym względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		MD (95% CI)	IS	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Kwestionariusz FACT-G									
Domena zdrowia fizycznego [pkt]									
<i>GALLIUM (EU CTR 2017)</i>	FL	Do około 7 mies.	Faza indukcji	0,56 (5,14)	480	-0,06 (4,83)	482	0,62 (-0,01; 1,25)	NIE
		12 mies.	Faza podtrzymująca – połowa	1,34 (4,74)	406	1,14 (4,29)	362	0,20 (-0,44; 0,84)	NIE
		24 mies.	Faza podtrzymująca	1,27 (5,01)	370	0,86 (4,61)	352	0,41 (-0,29; 1,11)	NIE
Domena funkcjonowania społecznego / rodzinnego [pkt]									
<i>GALLIUM (EU CTR 2017)</i>	FL	Do około 7 mies.	Faza indukcji	-0,56 (5,00)	475	-0,46 (4,77)	482	-0,10 (-0,72; 0,52)	NIE
		12 mies.	Faza podtrzymująca – połowa	-0,97 (5,34)	403	-0,61 (5,56)	359	-0,36 (-1,14; 0,42)	NIE
		24 mies.	Faza podtrzymująca	-0,64 (5,18)	369	-0,98 (5,64)	352	0,34 (-0,45; 1,13)	NIE
Domena stanu emocjonalnego [pkt]									
<i>GALLIUM (EU CTR 2017)</i>	FL	Do około 7 mies.	Faza indukcji	1,14 (3,87)	476	1,16 (3,90)	478	-0,02 (-0,51; 0,47)	NIE
		12 mies.	Faza podtrzymująca – połowa	1,46 (3,88)	402	1,45 (3,92)	360	0,01 (-0,54; 0,56)	NIE
		24 mies.	Faza podtrzymująca	1,49 (4,01)	368	1,37 (3,94)	347	0,12 (-0,46; 0,70)	NIE
Domena funkcjonowania [pkt]									

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
GALLIUM (EU CTR 2017)	FL	Do około 7 mies.	Faza indukcji	0,93 (5,85)	376	0,44 (5,63)	480	0,49 (-0,29; 1,27)	NIE
		12 mies.	Faza podtrzymująca – połowa	1,65 (5,95)	402	1,84 (5,54)	360	-0,19 (-1,01; 0,63)	NIE
		24 mies.	Faza podtrzymująca	1,79 (6,24)	369	1,37 (6,18)	348	0,42 (-0,49; 1,33)	NIE
Moduł kwestionariusza dotyczący chłoniaka (FACT-Lym LYMS) [pkt]									
GALLIUM (EU CTR 2017)	FL	Do około 7 mies.	Faza indukcji	3,01 (8,36)	478	2,99 (8,63)	477	0,02 (-1,06; 1,10)	NIE
		12 mies.	Faza podtrzymująca – połowa	4,27 (8,31)	404	4,93 (8,34)	360	-0,66 (-1,84; 0,52)	NIE
		24 mies.	Faza podtrzymująca	4,72 (8,73)	371	4,45 (8,83)	350	0,27 (-1,01; 1,55)	NIE
GALLIUM (ab. konf. Davies 2017)		36 mies.*	Faza obserwacji	5,40 (4,10; 6,80)**	b/d	4,75 (3,30; 6,20)**	b/d	n/o	b/d
Kwestionariusz FACT-Lym (wynik całkowity) [pkt]									
GALLIUM (EU CTR 2017)	FL	Do około 7 mies.	Faza indukcji	5,1 (20,03)	471	4,18 (19,75)	471	0,92 (-1,62; 3,46)	NIE
		12 mies.	Faza podtrzymująca – połowa	7,9 (19,55)	396	8,87 (19,31)	358	-0,97 (-3,75; 1,81)	NIE
		24 mies.	Faza podtrzymująca	8,83 (20,84)	366	7,48 (19,63)	344	1,35 (-1,63; 4,33)	NIE
Kwestionariusz FACT-Lym TOI [pkt]									
GALLIUM (EU CTR 2017)	FL	Do około 7 mies.	Faza indukcji	4,57 (16,71)	481	2,91 (17,00)	485	1,66 (-0,47; 3,79)	NIE

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
		12 mies.	Faza podtrzymująca – połowa	7,20 (16,75)	408	7,61 (15,62)	362	-0,41 (-2,70; 1,88)	NIE
		24 mies.	Faza podtrzymująca	7,57 (17,28)	373	6,52 (17,01)	353	1,05 (-1,44; 3,54)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

*dane dla planowanego 60-miesięcznego okresu obserwacji nie są jeszcze dostępne

**odczytane z wykresu 95% CI

EQ-5D

Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych, w każdym analizowanym punkcie czasowym była istotna klinicznie i zbliżona w obu analizowanych grupach. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 2.
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Kwestionariusz EQ-5D [pkt]									
<i>GALLIUM (EU CTR 2017)</i>	FL	Do około 7 mies.	Faza indukcji	0,03 (0,22)	466	0,04 (0,23)	468	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
		12 mies.	Faza podtrzymująca – połowa	0,06 (0,21)	395	0,06 (0,24)	354	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
		24 mies.	Faza podtrzymująca	0,05 (0,23)	355	0,04 (0,24)	344	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
		48 mies.*	Faza obserwacji	0,08 (0,26)	29	0,07 (0,27)	26	0,01 (-0,13; 0,15)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

*dane dla planowanego 60-miesięcznego okresu obserwacji nie są jeszcze dostępne

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 ([37]. 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* [59] i *Pettengel 2008* [41]. W poniższej tabeli przedstawiono najczęściej podawane w publikacjach wartości użyteczności, które uwzględniono w analizie podstawowej.

Tabela 3.
Wartości użyteczności użyte w analizie podstawowej

Stan	Wartości użyteczności
PFS	0,805
PD	0,618

ang. *progression disease* – progresja choroby

Ze względu na brak rozróżnienia stanu PFS na aktywne leczenie i jego brak, przyjęto takie same wartości dla obu stanów. Podobnie w stanach „Wczesne PD” i „Późne PD” przyjęto te same wartości jak dla stanu PD (brak rozróżnienia na wczesną i późną progresję).

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

W ramach analizy wrażliwości przetestowano również wartości użyteczności w stanie PFS na podstawie badania GALLIUM (wartości dostarczone wraz z modelem od Zamawiającego).

W tabeli poniżej zestawiono wartości na podstawie badania GALLIUM.

Tabela 4.
Wartości użyteczności na podstawie badania GALLIUM

Stan	Wartość użyteczności (95% CI lub SE)	Źródło
PFS (brak aktywnego leczenia - indukcja)	██████████	██████████
PFS (brak aktywnego leczenia - podtrzymanie)	██████████	██████████
PFS (aktywne leczenie - indukcja)	██████████	██████████
PFS (aktywne leczenie - podtrzymanie)	██████████	██████████

SE (ang. *standard error*) – błąd standardowy

Obniżenie jakości życia związanej z wiekiem chorych

W modelu, w ramach analizy wrażliwości przyjęto, że jakość życia będzie stopniowo obniżana wraz ze wzrostem wieku chorych. W tym celu opracowano współczynnik korygujący na podstawie publikacji *Ara 2010* [2], takie podejście jest preferowane przez *NICE* [36] 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 ze zdarzeniami niepożądanymi (w niniejszej analizie uwzględniono zdarzenia niepożądanych istotne statystycznie w stopniu 3 i 4, występujące u powyżej 5% osób badanych). Możliwość obniżki jakości życia przetestowano w ramach analizy wrażliwości. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje o wysokościach obniżek i źródła uwzględnionych danych.

Tabela 5.
Zestaw disutilities związanych ze zdarzeniami niepożądanymi, do analizy wrażliwości

DN w stopniu 3/4	Wartość disutility	SE	Źródło
Neutropenia	-0,0897	0,0154	Nafees 2008 [35]
Trombocytopenia	-0,1080	0,0170	Tolley 2013 [55]

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 **użyteczności kosztów** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*⁷ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [49, 56].

Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano:

- analizę **efektywności kosztów** (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 Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

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, koszt kolejnych linii leczenia, koszt leczenia zdarzeń 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;
- ⊗ koszty przepisania i podania leku;
- ⊗ koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszty zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszty leczenia wspomagającego;
- ⊗ koszty kolejnej linii leczenia.

W analizie wykonanej z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano te same kategorie kosztów co w perspektywie płatnika publicznego.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Nie rozpatrywano kosztu kwalifikacji chorego do *Programu lekowego*, gdyż jest to koszt nieróżniący oceniane technologie medyczne (RTX i OBI finansowane w ramach tego samego *Programu lekowego*).

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie

danych pochodzących z: wytycznych i standardów postępowania, 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* [60, 61, 62, 63, 64, 38]. Cenę jednostkową OBI oraz informacje odnośnie RSS uzyskano od Zamawiającego [18].

7.1. Koszt leków

7.1.1. Dawkowanie leków

OBINUTUZUMAB

W analizie rozważamy interwencje w skojarzeniu z następującymi schematami: OBI+BEN, OBI+CHOP, OBI+CVP.

OBI+BEN

⊕ *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) [10], jak również było ono stosowane u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

OBI+CHOP

⊗ *Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu ze schematem CHOP)*

Cykl 1. – zalecaną dawkę 1 000 mg produktu leczniczego Gazyvaro® w skojarzeniu ze schematem CHOP podaje się w 1. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 21-dniowego cyklu leczenia.

Cykle 2.– 6. – zalecaną dawkę 1 000 mg produktu leczniczego Gazyvaro® w skojarzeniu ze schematem CHOP podaje się w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

Cykle 7.– 8. – zalecaną dawkę 1 000 mg produktu leczniczego Gazyvaro® podaje się w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

Schemat CHOP jest podawany w 1. dniu cykli 1. – 6. (cyklofosfamid: 800 mg/m² i.v. dz. 1 // winkrystyna: 2 mg i.v. dz.1 // doksorubicyna: 50 mg/m² i.v. dz.1 // prednizon: 100 mg p.o dz.1-5 co 21 dni). Natomiast produkt leczniczy Gazyvaro® podawany jest w cyklach 1.-8., przy czym w pierwszym cyklu podaje się trzy dawki, zaś w w cyklach 2.-8. jedną dawkę. W cyklach 7.-8. stosowany jest bez podania schematu CHOP.

⊗ *Leczenie podtrzymujące*

Chorzy, u których wystąpi reakcja na leczenie indukcyjne (tj. pierwszych 8 cykli leczenia) produktem leczniczym Gazyvaro® w skojarzeniu ze schematem CHOP 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) [10], jak również było ono stosowane u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

OBI+CVP

⊕ *Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu ze schematem CVP)*

Cykl 1. – zalecaną dawkę 1 000 mg produktu leczniczego Gazyvaro® w skojarzeniu ze schematem CVP podaje się w 1. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 21-dniowego cyklu leczenia.

Cykle 2.– 8. – zalecaną dawkę 1 000 mg produktu leczniczego Gazyvaro® w skojarzeniu ze schematem CVP podaje się w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

Schemat CVP jest podawany w 1. dniu cykli 1. – 8. (cyklofosfamid: 750 mg/m² i.v. dz. 1 // winkrystyna: 2 mg i.v. dz.1 // prednizon: 40 mg/m² dziennie p.o.dz..1-5 co 21 dni).

⊕ *Leczenie podtrzymujące*

Chorzy, u których wystąpi reakcja na leczenie indukcyjne (tj. pierwszych 8 cykli leczenia) produktem leczniczym Gazyvaro® w skojarzeniu ze schematem CVP lub chorzy, u których choroba jest stabilna, powinni kontynuować przyjmowanie dawki 1000 mg produktu Gazyvaro® w monoterapii, jako leczenie podtrzymujące, 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) [10], jak również było ono stosowane u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

RYTUKSYMAB

W analizie rozważano komparator w skojarzeniu z następującymi schematami: RTX+BEN, RTX+CHOP, RTX+CVP.

RTX+BEN

Rytuksymab 375 mg/m² podawany jest w pierwszym dniu cykli 1.- 6. (28 dniowe cykle). Bendamustyna podawana jest dożylnie 1. i 2. w dniu cykli 1. – 6., w dawce dobowej wynoszącej 90 mg/m².

RTX+CHOP

Rytuksymab 375 mg/m² podawany jest w pierwszym dniu cykli 1.- 8. (21 dniowe cykle). Schemat CHOP podawany jest 1. dnia cykli 1. - 6. z prednizonem podawanym dodatkowo w dniach 2. – 5.

RTX+CVP

Rytuksymab 375 mg/m² podawany jest w pierwszym dniu cykli 1.- 8. (21 dniowe cykle). Schemat CVP podawany jest 1. dnia cykli 1. - 8. z prednizonem podawanym dodatkowo w dniach 2. - 5.

Chorzy, u których wystąpi reakcja na leczenie indukcyjne (tj. pierwszych 8 cykli leczenia) produktem leczniczym RTX w skojarzeniu ze schematami przedstawionymi powyżej lub chorzy, u których choroba jest stabilna, powinni kontynuować przyjmowanie dawki 375 mg/m² rytuksymabu 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).

Tabela 6.
Dawkowanie leków

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w cyklu
Obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią	1000 mg	Cykl 1. – 1000 mg w dniach 1., 8., 15. Cykle 2.-6. – 1000 mg w dniu 1. lub Cykle 2-8 – 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
Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	375 mg/m ²	Cykle 1.-6. – 375 mg/m ² w dniu 1. (cykl 28 dni) lub Cykle 1.-8. – 375 mg/m ² w dniu 1. (cykl 21 dni)
Rytuksymab w monoterapii	375 mg/m ²	375 mg/m ² raz na dwa miesiące przez 2 lata lub do wystąpienia progresji choroby

CHEMIOTERAPIA

Wnioskowana interwencja OBI jak również komparator rytuksymab stosowane są w skojarzeniu z następującymi schematami chemioterapii: BEN, CHOP, CVP.

W tabeli poniżej przedstawiono opis poszczególnych substancji wchodzących w skład wymienionych schematów wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania ze środków publicznych w Polsce.

Tabela 7.
Charakterystyka substancji wchodzących w skład schematów chemioterapii rozważanych, jako komparatory dla produktu leczniczego Gazyvaro[®] (wraz z analizą sposobu finansowania i poziomu odpłatności)

Opcja terapeutyczna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
Bendamustyna	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące Kod ATC: L 01 AA 09</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 3 września 2010 r. Podmiot odpowiedzialny: Astellas Pharma GmbH</p> <p>Działanie leku: działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze bendamustyny wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA, ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>) w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.</p> <p>Zarejestrowane wskazanie: Bendamustyna jest stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w chłoniakach nieziarniczych o powolnym przebiegu, szpiczaku mnogim, przewlekłej białaczce limfocytowej.</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania: należy podawać we wlewie dożylnym przez 30–60 minut. Podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych.</p>	<p>Zgodnie z Zarządzeniem Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (z późn. zm.), bendamustyna jest finansowana w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A.</p> <p>Finasowanie w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego) w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) oporności na rytuksymab; b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii; c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii. <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie</p>
Cyklofosfamid	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe immunomodulujące, leki alkilujące, analogi iperytu azotowego Kod ATC: L 01 AA 01</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 1 września 1993 r. Podmiot odpowiedzialny: Baxter Polska Sp. z o.o.</p> <p>Działanie leku: działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami a DNA. Alkilacja powoduje fragmentacje łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko.</p> <p>Zarejestrowane wskazanie: Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w chłoniakach złośliwych (tj. chłoniak nieziarniczy, ziarnica złośliwa, szpiczak mnogi). Pozostałe wskazania obejmują: łite guzy złośliwe wywołujące (lub nie) przerzuty (np. rak jajnika, rak piersi, kostniakomięsak), białaczki i leczenie immunosupresyjne w</p>	<p>Zgodnie z Zarządzeniem Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (z późn. zm.), cyklofosfamid jest finansowany w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A.</p> <p>Finasowanie w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego).</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie</p>

Opcja terapeutyczna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
	<p>przeszczepieniach organów.</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania: dawki i czas trwania leczenia zależą od wskazania, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia i wyników badań kontrolnych.</p>	
Doksorubicyna	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulacyjne; antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne Kod ATC: L 01 DB 01</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 20 lipca 1999 r. Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG</p> <p>Działanie leku: Przeciwnowotworowe działanie doksorubicyny wykazano na kilku modelach zwierzęcych. Chociaż skuteczność doksorubicyny została potwierdzona u ludzi, nie ustalono jednoznacznie mechanizmu przeciwnowotworowego działania doksorubicyny i innych antracyklin. Proponowano trzy podstawowe mechanizmy biochemiczne: wstawki w DNA, wiązanie z błonami i aktywacja metaboliczna poprzez redukcję.</p> <p>Zarejestrowane wskazanie: Doksorubicyna jest stosowana w leczeniu chłoniaków nieziarniczych. Pozostałe wskazania obejmują: mięsaki tkanek miękkich i pochodzące z tkanki kostnej, ziarnicę złośliwą, ostrą białaczkę limfoblastyczną, ostrą białaczkę szpikową, raka tarczycy, raka piersi, raka jajnika, raka pęcherza moczowego, raka drobnokomórkowego płuc i neuroblastomę.</p> <p>Stosowanie leku daje wyraźne korzyści w leczeniu: szpiczaka mnogiego, raka endometrium, raka szyjki macicy, guza Wilmsa, guzów głowy i szyi, raka żołądka, raka trzustki, raka gruczołu krokowego, raka jądra i raka wątroby.</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania: Doksorubicynę można podawać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 2 – 5 minut albo w infuzji dożylniej z roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9%, roztworem glukozy o stężeniu 5% (m/v) albo roztworem do infuzji dożylnych, zawierającym chlorek sodu i glukozę. Najczęściej zalecana dawka doksorubicyny w monoterapii wynosi 60 – 75 mg/m² w infuzji dożylniej, podawana co trzy tygodnie. Podczas podawania produktu leczniczego jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o podobnym działaniu toksycznym dawkę należy zmniejszyć.</p>	<p>Zgodnie z <i>Zarządzeniem Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (z późn. zm.)</i>, doksorubicyna jest finansowana w <i>Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A</i>.</p> <p>Finasowanie w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego).</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie</p>
Prednizon	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy Kod ATC: H 02 AB 07</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 28 sierpnia 1990 r. Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.</p> <p>Działanie leku: Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit</p>	<p>Zgodnie z <i>Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 r.</i> prednizon jest finansowany w ramach listy <i>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym</i></p>

Opcja terapeutyczna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
	<p>prednizonu – prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego.</p> <p>Zarejestrowane wskazanie: Prednizon jest wskazany w ramach leczenia paliatywnego (łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym) w białaczce i chłoniakach u dorosłych oraz ostrej białaczce u dzieci.</p> <p>Pozostałe wskazania obejmują choroby układu endokrynnego, choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia, kolagenozy, choroby skóry i błon śluzowych, choroby przewodu pokarmowego, choroby układu krwiotwórczego choroby neurologiczne, choroby oka, choroby układu oddechowego i choroby reumatyczne.</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania: Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Przeciętnie stosowane dawki – dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.</p>	<p><i>zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie we wskazaniu nowotwory złośliwe/ryczałt we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p>
Winkrystyna	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe, alkaloidy <i>Vinca</i> i analogi Kod ATC: L 01 CA 02</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 28 kwietnia 1999 r. Podmiot odpowiedzialny: Gedeon Richter Plc.</p> <p>Działanie leku: Winkrystyna, alkaloid pochodzenia roślinnego (<i>Catharanthus roseus</i>), jest cytostatykiem hamującym tworzenie się w komórce wrzeciona kariokinetycznego, co prowadzi to zatrzymania mitozy w stadium metafazy. Winkrystyna wiążąc się z wewnątrzkomórkowym białkiem – tubuliną hamuje powstawanie mikrotubuli biorących udział w procesie mitozy. W komórkach nowotworowych hamuje wybiórczo mechanizmy naprawy DNA.</p> <p>Zarejestrowane wskazanie: Winkrystyna stosowana jest w monoterapii lub jako jeden ze składników skojarzonego leczenia cytostatycznego we wszystkich histopatologicznych podtypach i stadiach klinicznych chłoniaka nieziarniczego. Pozostałe wskazania obejmują: ostrą białaczkę limfoblastyczną, chorobę Hodgkina (ziarnicę złośliwą), mięśniakomięsaka prążkowanego, mięsaki kości i tkanek miękkich, mięsaka Ewinga, nerwiaka niedojrzałego (neuroblastoma), guza Wilmsa, raka sutka, raka drobnokomórkowego płuc i większość guzów litych u dorosłych w chemioterapii skojarzonej.</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania: Produkt leczniczy wyłącznie do podawania dożylnego. Całkowita dawka winkrystyny użyta w trakcie jednego kursu leczenia nie</p>	<p>Zgodnie z Zarządzeniem Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (z późn. zm.), winkrystyna jest finansowana w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A.</p> <p>Finasowanie w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego).</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie</p>

Opcja terapeutyczna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
	powinna przekraczać 10 do 12 mg/m ² powierzchni ciała.	

Źródło: opracowano na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych, Zarządzenia Nr 68/2016/DGL* oraz Charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych [7, 8, 9, 11, 13,38]

W dostarczonym przez Zamawiającego modelu dostępna jest opcja zmiany uwzględnianego dawkowania. Poniżej przedstawiono dostępne warianty:

- ⊗ Planned_dose – w wariacie tym dawka (liczba fiolek) została oszacowana biorąc pod uwagę przeciętnego chorego, planowana dawka,
- ⊗ Actual dose wo. vial sharing – na podstawie badania *GALLIUM*; w tym wariacie liczba fiolek została oszacowana w oparciu o średnią ilość podanego leku na populację i na leczenie, rzeczywista dawka zastosowana w badaniu.

W analizie podstawowej przyjęto wariant „Actual dose wo. vial sharing”, natomiast drugi wariant: „Planned_dose” przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

W modelu dostępna jest również opcja dzielenia fiolek. W wariacie podstawowym przyjęto możliwość dzielenia fiolek, natomiast brak dzielenia przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

W analizie podstawowej przyjęto, że odsetki stosowanych terapii (w obu ramionach uwzględniono po trzy terapie) są uwzględnione zgodnie z danymi z badania *GADOLIN*. Odpowiednio: 57% OBI+BEN, 33% OBI+CHOP, 10% OBI+CVP w ramieniu interwencji oraz 57% RTX+BEN, 34% RTX+CHOP, 9% RTX+CVP w ramieniu komparatora. Jednak zgodnie z danymi otrzymanymi z NFZ, dotyczącymi stosowanych terapii u chorych na chłoniaka grudkowego w stopniu zaawansowania III lub IV w ramach programu lekowego *Leczenie chłoniaków złośliwych* w ramach terapii skojarzonej z RTX (szczegółowe dane przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego* [25]), najczęściej stosowane są cyklofosfamid, doksorubicyna i winkrystyna. Leki te wchodziły w skład najczęściej zalecanych schematów chemioterapii, czyli CHOP i CVP. Z kolei dane dotyczące stosowania bendamustyny pojawiają się dopiero od 2015 r. Można przypuszczać, że w kolejnych latach więcej chorych będzie przyjmowało bendamustynę wraz z RTX. Zatem ostatecznie w analizie wrażliwości przetestowano wariant uwzględniający w obu ramionach rozkład stosowania: 50% dla terapii z CHOP oraz po 25% dla terapii w skojarzeniu z CVP i BEN).

7.1.2. Ceny leków

OBINUTUZUMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych wcześniej nieleczonych na zaawansowanego 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 [56].

[Redacted text block]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 9.).

Tabela 8.
Efektywne ceny leku Gazyvaro® uwzględnione w analizie (PLN)

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

RYTUKSYMAB

Rytuksymab jest obecnie finansowany w ramach katalogu leków stosowanych programie lekowym oraz w chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [38]. Prezentacje obecnie znajdujące się na wykazie leków refundowanych wskazano w tabeli poniżej:

Tabela 9.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ	CH	Wysokość limitu finansowania	Cena na podstawie danych refundacyjnych
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	2 445,01	2 567,26	2 567,26	1 909,52
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	6 112,52	6 418,15	6 418,15	4 770,26
MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg	1 fiol.po 11,7 ml	7 824,02	8 215,22	8 215,22	5 999,79

Dla powyższych prezentacji zebrano dane odnośnie wielkości refundacji za okres styczeń 2016 – czerwiec 2017 z komunikatów NFZ [20]. Stąd oszacowano cenę opakowań rytuksymabu wykorzystaną w analizie podstawowej. Ceny RTX na podstawie Obwieszczenia MZ zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano również wariant z ceną RTX na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych obniżoną o 38%. W analizie uwzględniono obniżenie ceny RTX w związku z możliwym pojawieniem się leku biopodobnego do RTX w trakcie trwania procesu refundacyjnego dla OBI. W celu oceny możliwej redukcji ceny przeanalizowano leki biologiczne, refundowane w ramach programów lekowych, dla których refundacją objęto jeden dodatkowy lek biopodobny (taka sytuacja może mieć miejsce w przypadku RTX). Brano pod uwagę produkty obejmowane refundacją w czasie ostatnich 3 lat (najbardziej aktualne dane rynkowe). Ostatecznie w oszacowaniach uwzględniono stopień redukcji ceny etanerceptu, do którego w 2016 refundacją objęto lek biopodobny. Oszacowano, że rzeczywista cena (określona na podstawie danych refundacyjnych) po wprowadzeniu do refundacji leku biopodobnego była niższa od ceny oficjalnej (z Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych) leku oryginalnego z okresu przed refundacją jego odpowiednika o 38%. Ceny oficjalne leku biopodobnego są natomiast niższe od cen leku oryginalnego o 25%.

Zauważyć należy, że etanercept jest lekiem biologicznym mniej zaawansowanym technologicznie niż RTX. Zatem koszty jego produkcji mogą być niższe niż RTX, a w związku z tym prawdopodobne jest, że producent leku mógł w przetargach zaoferować niższą cenę niż w przypadku ewentualnego leku biopodobnego dla RTX. Również doniesienia literaturowe wskazują, że z uwagi na zaawansowane procesy technologiczne oraz czas trwania procesu wytwarzania leku biopodobnego, ceny tych leków są zazwyczaj o 15%-30% niższe od cen leków oryginalnych [17]. Stąd, cena leku biopodobnego dla RTX może być

wyższa niż w przypadku biopodobnego etanerceptu. Zastosowane w analizie podejście uwzględniające redukcję efektywnej ceny RTX o 38% względem ceny oficjalnej, można zatem traktować jako konserwatywne.

W analizie podstawowej przyjęto proporcję RTX s.c. i i.v. równą 12%, oszacowaną na podstawie danych refundacyjnych NFZ (z okresu styczeń 2017 – czerwiec 2017) uwzględniających liczbę zrefundowanych miligramów leku w poszczególnych opakowaniach. W analizie wrażliwości przetestowano proporcję równą 32% oszacowaną na podstawie prognozy danych refundacyjnych NFZ (z okresu styczeń 2017 – czerwiec 2017) na okres jednego roku uwzględniających liczbę zrefundowanych miligramów leku w poszczególnych opakowaniach.

CHEMIOTERAPIA

Wnioskowana interwencja oraz komparator stosowane są w skojarzeniu z następującymi schematami chemioterapii: BEN, CHOP, CVP. Prezentacje leków wchodzących w skład wymienionych powyżej schematów chemioterapii znajdują się obecnie na wykazie leków refundowanych. Refundowane prezentacje wraz z cenami przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ	CH	CD	Wysokość limitu finansowania
Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	648,00	680,40	n/d	680,40
Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	2 592,00	2 721,60	n/d	2 721,60
Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	675,00	708,75	n/d	680,40
Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	2 700,00	2 835,00	n/d	2 721,60
Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	810,00	850,50	n/d	680,40
Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	3 240,00	3 402,00	n/d	2 721,60
Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	1 620,00	1 701,00	n/d	1 701,00
Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	405,00	425,25	n/d	425,25
Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. 100 mg	518,40	544,32	n/d	544,32
Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. 25 mg	129,60	136,08	n/d	136,08
Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. (100 mg)	648,00	680,40	n/d	544,32
Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. (25 mg)	162,00	170,10	n/d	136,08

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ	CH	CD	Wysokość limitu finansowania
Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	783,00	822,15	n/d	680,40
Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	3 132,00	3 288,60	n/d	2 721,60
Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	675,00	708,75	n/d	680,40
Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	2 700,00	2 835,00	n/d	2 721,60
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	4 890,24	5 134,75	n/d	2 721,60
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	1 222,56	1 283,69	n/d	680,40
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	14,58	15,31	n/d	11,54
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	54,96	57,71	n/d	57,71
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	259,20	272,16	n/d	272,16
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	25,38	26,65	n/d	26,65
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	124,20	130,41	n/d	130,41
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	7,56	7,94	8,32	1,18
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	22,45	23,57	29,60	29,60
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	16,20	17,01	20,34	11,84
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	21,60	22,68	27,95	23,68
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	9,72	10,21	12,09	5,92
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	10,93	11,48	n/d	8,62
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	36,72	38,56	n/d	38,56
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	8,64	9,07	n/d	8,62
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	41,04	43,09	n/d	43,09
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	82,08	86,18	n/d	86,18

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ	CH	CD	Wysokość limitu finansowania
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	164,16	172,37	n/d	172,36
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	16,09	16,89	n/d	8,62
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	30,24	31,75	n/d	17,24
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	38,88	40,82	n/d	40,82
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	103,68	108,86	n/d	108,86
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	138,24	145,15	n/d	145,15
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	7,24	7,60	n/d	7,60
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	32,40	34,02	n/d	34,02
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	120,96	127,01	n/d	127,01
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	16,20	17,01	n/d	17,01
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	66,96	70,31	n/d	70,31
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	8,64	9,07	n/d	9,07
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	32,40	34,02	n/d	34,02
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	64,80	68,04	n/d	68,04
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	9,03	9,48	n/d	9,48
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	42,12	44,23	n/d	44,23
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	75,60	79,38	n/d	79,38

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ	CH	CD	Wysokość limitu finansowania
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	6,48	6,80	n/d	6,80
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	17,28	18,14	n/d	18,14
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	34,56	36,29	n/d	36,29
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	64,80	68,04	n/d	68,04
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	42,12	44,23	n/d	44,23
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	84,24	88,45	n/d	88,45
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	168,48	176,90	n/d	176,90
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	8,42	8,84	n/d	8,84
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	8,42	8,84	n/d	8,84
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	39,96	41,96	n/d	41,96
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	79,92	83,92	n/d	83,92
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	151,24	158,80	n/d	158,80
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	11,03	11,58	n/d	11,58
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	42,12	44,23	n/d	44,23
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	84,24	88,45	n/d	88,45

W dostarczonym modelu koszt uwzględnionych opakowań leków oszacowano biorąc pod uwagę średni ważony koszt za miligram danego leku (ważony udziałami w rynku poszczególnych prezentacji leków dostępnych i refundowanych w Polsce) oraz wielkości opakowania.

Oszacowanie całego kosztu chemioterapii skojarzonej składającej się ze schematów: BEN, CHOP oraz CVP przeprowadzono uwzględniając udziały poszczególnych schematów na podstawie badania *GALLIUM*. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione udziały.

Tabela 11.
Udziały poszczególnych schematów chemioterapii w uwzględnionej chemioterapii skojarzonej

Terapie skojarzone	Poszczególne schematy terapii skojarzonej	Udział
OBI+CHEM	OBI+BEN	57%
	OBI+CHOP	33%
	OBI+CVP	10%
RTX+CHEM	RTX+BEN	57%
	RTX+CHOP	34%
	RTX+CVP	9%

W analizie podstawowej przyjęto, że odsetki stosowanych terapii (w obu ramionach uwzględniono po trzy terapie) są uwzględnione zgodnie w danymi z badania *GADOLIN*. Odpowiednio: 57% OBI+BEN, 33% OBI+CHOP, 10% OBI+CVP w ramieniu interwencji oraz 57% RTX+BEN, 34% RTX+CHOP, 9% RTX+CVP w ramieniu komparatora. Jednak zgodnie z danymi otrzymanymi z NFZ, dotyczącymi stosowanych terapii u chorych na chłoniaka grudkowego w stopniu zaawansowania III lub IV w ramach programu lekowego *Leczenie chłoniaków złośliwych* w ramach terapii skojarzonej z RTX (szczegółowe dane przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego* [25]), najczęściej stosowane są cyklofosamid, doksorubicyna i winkrystyna. Leki te wchodzi w skład najczęściej zalecanych schematów chemioterapii, czyli CHOP i CVP. Z kolei dane dotyczące stosowania bendamustyny pojawiają się dopiero od 2015 r. Można przypuszczać, że w kolejnych latach więcej chorych będzie przyjmowało bendamustynę wraz z RTX. Zatem ostatecznie w analizie wrażliwości przetestowano wariant uwzględniający w obu ramionach rozkład stosowania: 50% dla terapii z CHOP oraz po 25% dla terapii w skojarzeniu z CVP i BEN).

7.2. Koszt podania leków

Jednorazowy koszt podania leków ze schematu OBI+CHEM oraz RTX+CHEM wyceniono w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu. W tabeli poniżej przedstawiono

wyceny świadczeń. Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano warianty: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym, związane z wykonaniem programu dla OBI+CHEM oraz dla RTX+CHEM. Wyceny dla świadczeń związanych z programami lekowymi oparto na danych z Załącznika 1 do Zarządzenia nr 89/2017/DGL [61]. W analizie przyjęto, że koszt premedykacji dla leku Gazyvaro® zostanie pokryty w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leku.

Tabela 12.
Koszt podania leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Koszt naliczany w ramieniu	Świadczenie	Koszt (PLN)	Źródło
Koszty w analizie podstawowej			
OBI+CHEM RTX+CHEM	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	Zał. nr 1 do 98/2017/DGL [61]
Koszty w analizie wrażliwości			
OBI+CHEM RTX+CHEM	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	Zał. nr 1 do 98/2017/DGL [61]

7.3. Koszt monitorowania i oceny skuteczności

7.3.1. Koszt monitorowania w trakcie aktywnej terapii

Przyjęto, że koszt monitorowania chorych leczonych OBI będzie równy obecnemu kosztowi monitorowania w programie leczenia chłoniaków złośliwych. We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dołączona do istniejącego *Programu lekowego leczenia chłoniaków złośliwych (ICD-10 C.82, C.83)*. Roczny koszt diagnostyki w wymienionym programie przyjęto z Załącznika 2 do Zarządzenia nr 98/2017/DGL [61]. 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 13.
Koszt monitorowania w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Koszty naliczany w ramieniu	Świadczenie	Koszt roczny (PLN)	Koszt miesięczny (PLN)	Źródło
-----------------------------	-------------	--------------------	------------------------	--------

Koszt wizyty ambulatoryjnej oszacowano biorąc pod uwagę świadczenie: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym, związane z wykonaniem programu (w leczeniu indukcyjnym oraz podtrzymaniu) oraz porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (poza leczeniem indukcyjnym i podtrzymaniem). Koszty wizyt zaczerpnięto z Zarządzeń: Zarządzenia nr 98/2017/DGL [61] oraz Zarządzenia 54/2017/DGL [62].

Koszt tomografii komputerowej oszacowano na podstawie Zarządzenia nr 62/2017/DSOZ [64] 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. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania kosztów tomografii komputerowej w analizie podstawowej.

Tabela 15.
Koszty tomografii komputerowej

Kod produktu	Świadczenie	Wycena	Koszt (PLN)
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) bez wzmocnienia kontrastowego	233,00	386,67
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) ze wzmocnieniem kontrastowym	436,00	
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491,00	

Dodatkowe badania (badania fizykalne i inne) rozliczono w ramach świadczenia W12 na podstawie Zarządzenia nr 62/2017/DSOZ. W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty.

Tabela 16.
Koszty dodatkowych badań

Kod produktu	Świadczenie	Koszt (PLN)
5.30.00.0000013	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00

W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione koszty.

Tabela 17.
Koszty leczenia wspomagającego

Faza leczenia	Koszt (PLN)
Indukcja	0,00
Podtrzymanie	0,00
Kontynuacja do 30. Miesiąca	43,29
Wczesna progresja	173,16
Późna progresja	43,29

W analizie wrażliwości przetestowano również wariant z uwzględnieniem kosztów leczenia przeciwbólowego w ramach kosztów leczenia wspomagającego (uwzględniono, iż 100% chorych stosuje leczenie przeciwbólowe). Poniżej przedstawiono oszacowanie kosztów leczenia przeciwbólowego.

Leczenie przeciwbólowe

Na podstawie publikacji *Jarosz 2002* [30] 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 [5]. Zgodnie z powyższym opisem, w niniejszej analizie, ze względu na analizowane wskazanie przyjęto, że chorzy w ramach terapii przeciwbólowej leczenia 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 18.
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 2016 – czerwiec 2017 [20]. 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 [38]. 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 19.
Koszt leczenia przeciwbólowego uwzględniony w analizie

Świadczenie	Koszt NFZ/miesiąc (PLN)	Koszt wspólny/miesiąc (PLN)
Leczenie przeciwbólowe	190,05	216,26

7.5. Koszty kolejnej linii leczenia

Chorzy, którzy doświadczą progresji po pierwszej linii leczenia otrzymają kolejną linię leczenia. W analizie przyjęto, że w następnej linii leczenia chorzy będą mogli stosować:

- ⊗ chemioterapie,
- ⊗ rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią;
- ⊗ rytuksymab w monoterapii;
- ⊗ radioterapie,
- ⊗ przeszczepienie autologiczne [40].

W ramach chemioterapii uwzględniono te same schematy co stosowane w I linii leczenia. Słuszność takiego wyboru potwierdzają wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [43].

Odsetki stosowanych terapii w kolejnej linii leczenia otrzymano od Zamawiającego [18] (dane z badania *GALLIUM*, data on file), uwzględnione wartości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 20.
Stosowane technologie medyczne w ramach kolejnej linii leczenia

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

Powyższe odsetki przyjęto takie same w obu ramionach analizy we wczesnej i późnej progresji.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano dwa dodatkowe skrajne warianty: wariant 1 w którym 100% chorych będzie leczonych rytuksymabem w terapii skojarzonej (najdroższa terapia) oraz wariant 2, w którym żaden chory nie będzie leczony (100% brak leczenia).

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* [38] obliczono średnią cenę za 1 mg danej substancji.

Na podstawie informacji zawartych w Załączniku do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 36/2004 [60] oraz ChPL dla bendamustyny i rytuksymabu [11, 12] określono dawkowanie leków w uwzględnionych chemioterapiach.

Tabela 21.
Schematy dawkowania chemioterapii użyte w analizie

Nazwa chemioterapii	Leki	Dawkowanie	Liczba stosowanych cykli
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	5
	winkrystyna		
	prednizon		
CHOP	cyklofosfamid	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	7
	winkrystyna		
	doksorubicyna		
	prednizon		
Bendamustyna	bendamustyna	375 mg/m ² w 1. dniu	6
Rytuksymab	rytuksymab	120 mg/m ² w 1. i 2. dniu	8

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

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

Przyjęto, iż podanie chemioterapii odbywa się w ramach hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie. Przy użyciu danych z aktualnego *Obwieszczenia MZ* [38] wyznaczono koszty na cykl stosowanych chemioterapii, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Koszt poszczególnych chemioterapii

Nazwa chemioterapii	Koszt na cykl (PLN) – perspektywa NFZ	Koszt na cykl (PLN) – perspektywa wspólna	Liczba cykli stosowania	Koszt całkowity (PLN) – perspektywa NFZ	Koszt całkowity (PLN) – perspektywa wspólna
CVP	696,35	701,52	5,00	3 481,77	3 507,60

Nazwa chemioterapii	Koszt na cykl (PLN) – perspektywa NFZ	Koszt na cykl (PLN) – perspektywa wspólna	Liczba cykli stosowania	Koszt całkowity (PLN) – perspektywa NFZ	Koszt całkowity (PLN) – perspektywa wspólna
CHOP	783,09	790,05	7,00	5 481,64	5 530,32
Bendamustyna	2 755,26	2 755,26	6,00	16 531,55	16 531,55
Rytuksymab	7 186,90	7 186,90	8,00	57 495,20	57 495,20

W przypadku stosowania chemioterapii skojarzonych z rytuksymabem (bendamustyna, CVP, CHOP) przyjęto, że każdy ze schematów jest stosowany równie często i do analizy przyjęto średni koszt z trzech wycen.

W celu oszacowania kosztów przeszczepień autologicznych zebrano dane ze statystyk JGP z 2016 roku.

Tabela 23.
Koszt przeszczepienia na podstawie danych ze statystyk JGP 2016

Grupa JGP	Nazwa grupy	Liczba pacjentów	Średnia wartość grupy (PLN)
S21	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych*	988,00	53 322,83

Dodatkowo na podstawie publikacji *Klychnikov 2015* [33] określono, że najczęściej stosowanym schematem kondycjonującym przeszczepienie autologicznie u chorych z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym jest schemat DHAP. Zatem jego wycenę dodano do kosztu przeszczepienia.

Tabela 24.
Koszt schematu DHAP

Nazwa chemioterapii	Leki	Dawkowanie	Liczba cykli stosowania	Koszt na cykl (PLN) – perspektywa NFZ	Koszt na cykl (PLN) – perspektywa wspólna
DHAP	deksametazon cisplatyna cytarabina	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	4,00	2 960,09	2 960,09

Koszt uwzględniony w analizie związany z przeszczepieniami zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Wycena kosztu przeszczepień uwzględnione w analizie w obu perspektywach (PLN)

Świadczenie	Koszt	Koszt terapii kondycjonującej	SUMA
Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	53 322,83	11 840,34	64 163,17

W przypadku leczenia chorych radioterapią, w analizie przyjęto wycenę świadczenia: Teleradioterapia paliatywna. Wycenę oszacowano na podstawie Zarządzenia nr 57/2017/DSOZ [63]. W analizie podstawowej przyjęto wycenę z Załącznika nr 8. Analizowane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Wycena kosztu radioterapii (PLN)

Świadczenie	Kod produktu	Koszt (PLN)	Źródło
Teleradioterapia paliatywna	5.07.01.0000021	2758,08	Załącznik nr 8 do 57/2017/DSOZ

KOSZT CAŁKOWITY KOLEJNEJ LINII LECZENIA

W poniższych tabelach zaprezentowano koszty całkowite uwzględnione ostatecznie w ramach niniejszej analizy związane z kolejną linią leczenia. Przedstawione koszty uwzględniono w perspektywie NFZ i perspektywie wspólnej w obu ramionach analizy.

Tabela 27.
Koszt kolejnej linii leczenia (PLN)

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, iż 100% chorych po aktywnej terapii (progresujący) wykonywane ma badanie PET-TK. Wycenę badania zaczerpnięto z AWA dla Gazyvaro® we wskazaniu opornego na RTX chłoniaka grudkowego [3] i wynosi ona 3 300 PLN [29].

7.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane istotne statystycznie, których odsetek wystąpień był wyższy niż 5%. W poniższych rozdziałach opisano koszty uwzględnionych zdarzeń niepożądanych.

7.6.1. Neutropenia

W leczeniu neutropenii założono, że zamyka się ono w jednym cyklu leczenia, następnie możliwa jest profilaktyka, której koszt z uwagi na nieznaczną wysokość uznano za pomijalny w niniejszej analizie. Na podstawie Charakterystyk produktów leczniczych dla leków stosowanych w leczeniu tego zdarzenia niepożądanego, publikacji *Potemski 2013* [44] oraz *Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej dla leku filigrastim* [48] określono, że u chorych cierpiących na neutropenię wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów oraz czynników wzrostu granulocytów i makrofagów. W analizie uwzględniono koszt hospitalizacji chorego oraz założono, że rozliczona zostanie ona w obrębie grupy JGP (doboru i wyceny punktowej świadczenia dokonano na podstawie *Katalogu grup JGP* [32] i Zarządzenia nr 57/2017/DSOZ [63]) lub jako wizyta ambulatoryjna na podstawie *Zarządzenia nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ* [61] (przyjęto udziały obu świadczeń na równym 50% poziomie). Poniższa tabela zawiera dodatkowe szczegóły na temat kosztu hospitalizacji występującej w leczeniu neutropenii.

Tabela 28.
Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	n/d	5.08.05.0000173	108,16
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	S07	5.51.01.0016007	324,00
Średni koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej PLN			216,08

Koszt leczenia farmakologicznego neutropenii obliczony został na podstawie cen detalicznych leków odnalezionych na liście aptecznej aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia o wykazie leków refundowanych (oraz na podstawie wysokości limitów finansowania i wysokości dopłaty świadczeniobiorcy) leków w grupie limitowej 133.0, *Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – immunostymulujące – czynniki stymulujące wzrost granulocytów*. Na podstawie danych dotyczących liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków na okres styczeń 2016 – czerwiec 2017 [20] obliczono średni ważony koszt za mg z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej na podstawie udziału zrefundowanych DDD⁸ poszczególnych leków w całkowitej wielkości refundacji tych substancji. Na podstawie *ChPL Zarzio*® (filgrastimum) ustalono, że włączone do analizy leki podawane są głównie poza okresem hospitalizacji chorego. Dawkowanie leków w analizie ustalono na podstawie informacji zawartej w *ChPL Zarzio*® tj. leku stosowanego w leczeniu neutropenii (filgrastimum) [14]. W niniejszej analizie przyjęto, że masa ciała dorosłego człowieka wynosi przeciętnie 75,70 kg (masa chorych uwzględniona w modelu na podstawie badania *GALLIUM*). Po chemioterapii stosowanej w leczeniu chłoniaków przewiduje się, że czas trwania leczenia wyniesie do 14 dni [14]. Poniższe tabela przedstawia koszt całkowity leczenia neutropenii z zastosowaniem leków włączonych do analizy w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

Tabela 29.
Koszt całkowity leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Parametr	Całkowity koszt leczenia (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt leczenia (perspektywa wspólna)
Koszt łączny (PLN)	1 199,52	1 241,06

⁸ DDD dla substancji filgrastimum wynosi 0,35 mg zaś dla substancji lipegfilgrastimum i pegfilgrastinum 0,30 mg, zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie WHO [54]

7.6.2. Trombocytopenia

W przypadku wystąpienia trombocytopenii założono, że koszt leczenia tego zdarzenia niepożądanego zamyka się w cyklu leczenia i naliczany jest jednorazowo, następnie zastosowane może być leczenie profilaktyczne, którego koszt jest pomijalny.

Na podstawie publikacji *Potemski 2013* [44] 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 (średnio 5 jednostek). Szczegóły na temat kosztu przetoczenia (wyceny punktowej dokonano na podstawie Zarządzenia nr 57/2017/DSOZ [63]) zawarte zostały w tabeli poniżej (Tabela 30.).

Tabela 30.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych

Świadczenie	Wycena (za każdą przetoczoną jednostkę)	Przetaczana liczba jednostek koncentratu	Koszt (PLN)
Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	94,10	5,00	470,50

Szczegóły na temat kosztu hospitalizacji związanej z przetoczeniem koncentratu krwinek płytkowych przedstawione zostały w poniższej tabeli (Tabela 31.).

Tabela 31.
Koszt hospitalizacji związanej w koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	S04	5.51.01.0016004	811,00

Koszt całkowity leczenia trombocytopenii z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej oszacowano na poziomie 1 281,50 PLN.

7.6.3. Reakcje związane z wlewem

W niniejszej analizie przyjęto, iż koszt leczenia objawów związanych z wlewem rozliczany jest w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leku. Przyjęcie powyższego założenia związane jest z faktem, że nie zawsze wymagane jest leczenie objawowe.

Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem może wymagać czasowego przerwania podawania, zmniejszenia prędkości wlewu lub zakończenia leczenia produktem leczniczym Gazyvaro®, w sposób określony poniżej:

- ⊕ stopień 4. (zagrożające życiu): należy bezwzględnie zakończyć wlew i leczenie produktem;
- ⊕ stopień 3. (ciężkie): należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem), a jeżeli u chorego nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki. Należy bezwzględnie zakończyć wlew i całkowicie zakończyć leczenie produktem, jeżeli u chorego zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem 3. stopnia.
- ⊕ stopień 1. - 2. (łagodne do umiarkowanych): prędkość wlewu musi być zmniejszona a objawy leczone. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić, a jeżeli u chorego nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki [10].

Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniony w niniejszej analizie zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Całkowity koszt leczenia (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt leczenia (perspektywa wspólna)
Neutropenia	1 415,60	1 457,14
Trombocytopenia	1 281,50	1 281,50

Tabela 35.
Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) (z RSS) w perspektywie wspólnej

Tabela 36.
Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) (bez RSS) w perspektywie wspólnej

8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania OBI+CHEM→OBI vs RTX+CHEM→RTX w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano niejednorodny model Markowa dostarczony

przez Zamawiającego [18]. Model został dostosowany do warunków polskich. Szczegółowe informacje dotyczące struktury modelu przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.1. Struktura modelu

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

Model wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym. Ponadto przyjęto miesięczne cykle modelowania, ze względu na przejrzystość oraz biorąc pod uwagę dawkowanie ocenianej interwencji (taki cykl pozwala na dokładniejsze modelowanie w dalszym horyzoncie analizy – podtrzymanie). Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 480 cyklom. Przyjęto czas modelowania równy 480 cyklom, co przekłada się na 40-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni⁹). W ramieniu OBI+CHEM przeżycie po tym okresie wyniosło 1,6%, w ramieniu RTX+CHEM 0,9%.

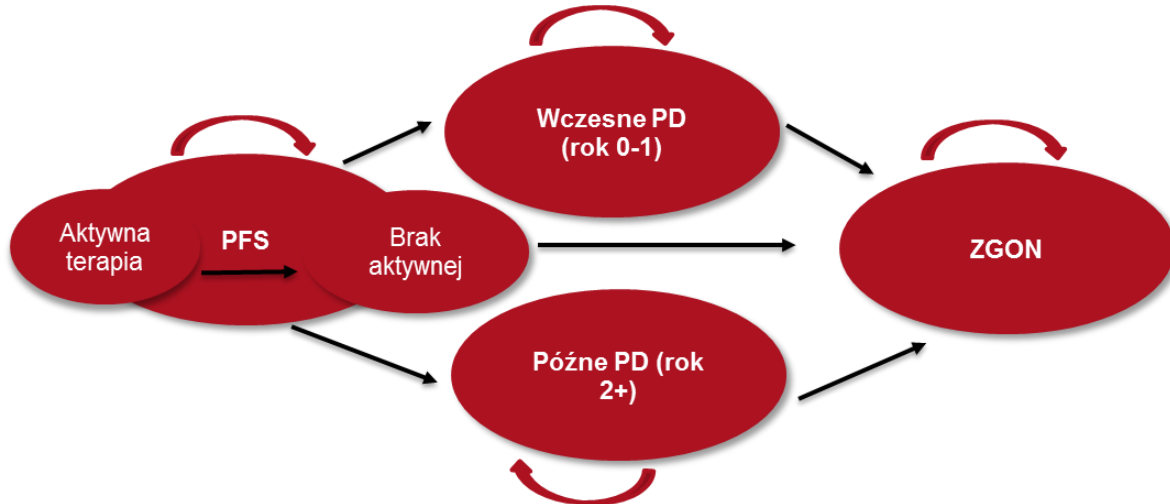
Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2010.

Model ekonomiczny uwzględnia cztery główne, wykluczające się stany zdrowia:

- ⊗ PFS (aktywna terapia / brak aktywnej terapii),
- ⊗ Wczesne PD (w ciągu dwóch pierwszych lat),
- ⊗ Późne PD (w kolejnych latach);
- ⊗ ZGON.

⁹ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Na początku modelowania 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.

Przeżycie całkowite było niedojrzałe w badaniu *GALLIUM* (przy czym dane pokazywały poniżej 10% zgonów w obu ramionach badania, tj. OBI+CHEM i RTX+CHEM). W tym przypadku model typu AUC (ang. *area under the curve*) (czyli model analizujący bezpośrednio pola powierzchni pod krzywymi Kapłana-Meiera) był niemożliwy do wykonania ze względu na fakt, iż ekstrapolacja w oparciu o tak krótkie dane nie jest zalecana. W rezultacie został zbudowany model Markowa, który wykorzystuje PFS oraz czas przeżycia po progresji choroby (PPS, ang. *post-progression survival*) w celu oszacowania OS. W szczególności PFS (określany jako czas do śmierci lub progresji) jest używany do modelowania przejść poza stan PFS (PFS-> Zgon i PFS-> PD). Czas po progresji choroby (PPS) jest następnie wykorzystywany do modelowania przejścia do stanu „Zgon” po progresji chorego (PD-> Zgon).

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

W badaniu *GALLIUM* przedstawiono dwie oceny PFS: ocenę badacza (INF, ang. *investigator*) i ocenę niezależną (IRC, ang. *independent review committee*). W modelu ostatecznie uwzględniono ocenę badacza PFS, stanowiącą pierwszorzędowy punkt końcowy

badania. Punkt ten uznano za nadrzędny względem PFS ocenianego przez niezależną komisję (IRC) ze względu na dostęp badaczy do szerszego spektrum danych pozwalających na dokładniejszą ocenę stanu chorego niż na podstawie tylko standardowych kryteriów odpowiedzi na leczenie. Ocenę wykonaną przez niezależną komisję przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Ekstrapolacja danych powyżej obserwowanego czasu badania została przeprowadzona przy użyciu funkcji parametrycznych, jak przedstawiono w dalszych rozdziałach analizy.

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 *GALLIUM*.
- ⊕ 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. Chorzy, którzy progresują w trakcie leczenia lub nieleczeni w ciągu pierwszego roku, przechodzą do stanu „Wczesne PD (rok 0-1)”. Natomiast chorzy, którzy progresują w późniejszych latach przechodzą do stanu „Późne PD (rok 2+)” i pozostają w nim do śmierci. Uzasadnienie podziału stanu PD na Wczesne PD i Późne PD wynika z faktu, że dane OS są bardzo niedojrzałe w *GALLIUM*. Dzielenie na dwa wyżej wspomniane stany w zależności od czasu progresji ułatwia dostosowanie rozkładów statystycznych do PPS. W momencie przebywania w stanie PD, chorzym przypisywana jest wartość użyteczności odpowiednia dla stanu progresji i koszty związane z opieką nad chorymi w tym stanie. Chorzym 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 stanie zdrowia PFS jest determinowane przez prawdopodobieństwa PFS uzyskane z badania *GALLIUM*. Jak zostało to omówione w *Analizie klinicznej*, dane dotyczące PFS są nadal niedojrzałe (mediana PFS nie została osiągnięta w żadnej z grup).

Parametryczne dopasowanie

W celu ekstrapolacji danych poza okres obserwacji, do istniejących danych KM dopasowano rozkłady: Wykładniczy, Weibulla, Log-logistyczny, Log-normalny, uogólniony Gamma 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} .

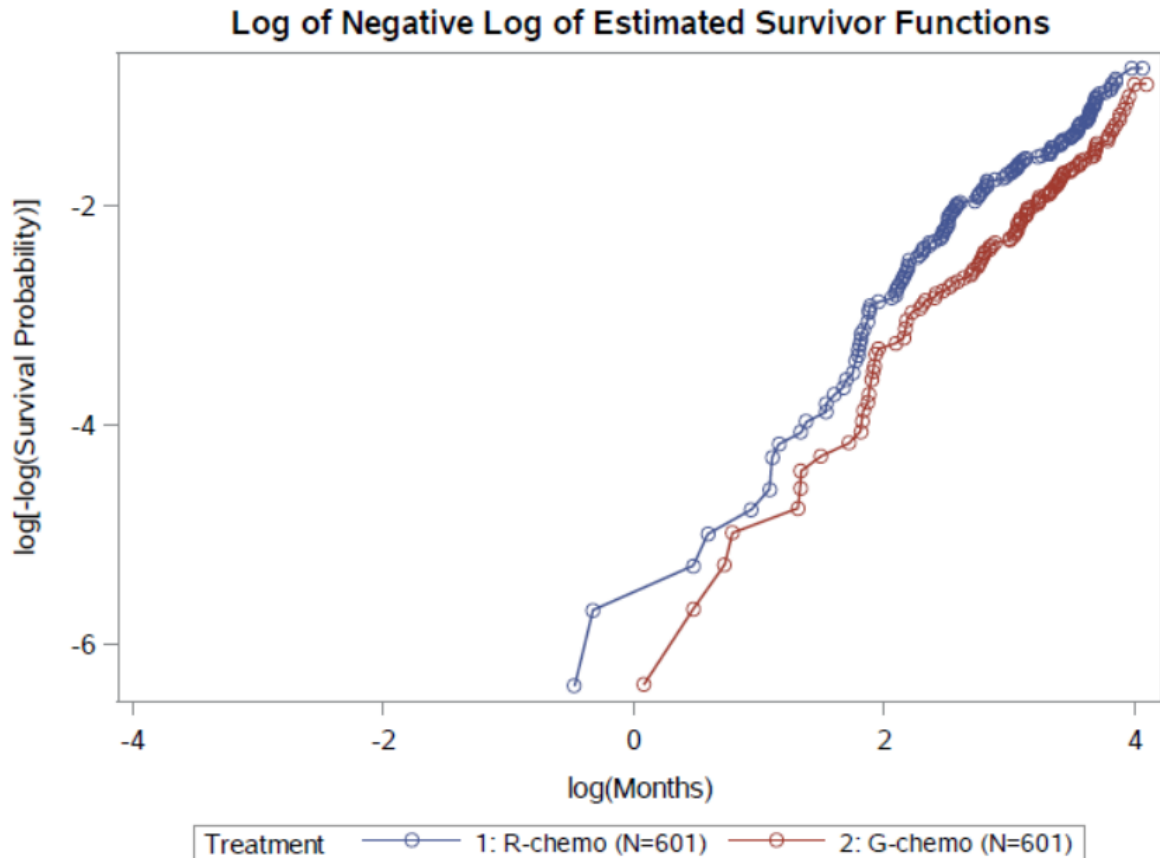
Dokładność dopasowania funkcji parametrycznych

Użycie funkcji parametrycznej wymagało oszacowania nieznanymi parametrów tej funkcji. Do rozważanych funkcji parametrycznych brano pod uwagę rozkłady: Wykładniczy, Weibulla, Log-normalny, Log-logistyczny, uogólniony Gamma i Gompertza. Parametry wymienionych funkcji zostały uzyskane od Zamawiającego.

W badaniu *GALLIUM* w ocenie badacza zaobserwowano HR wynoszący 0,68. Jednakże należy mieć na uwadze, że mediany w badaniu *GALLIUM* dla PFS nie zostały jeszcze osiągnięte. Przyjęto założenie, o proporcjonalności hazardów. Słuszność takiego założenia sprawdzono metodą graficzną, tj. analizując wykres log-skumulowanego hazardu. Wykres analizuje zależność między funkcją $\log(\text{czas})$ oraz $\log(-\log(S(\text{czas})))$, gdzie S oznacza funkcję przeżycia. Jeżeli wykres przedstawia krzywe równoległe, to założenie o proporcjonalności hazardu w modelu jest zasadne.

Rysunek 2.

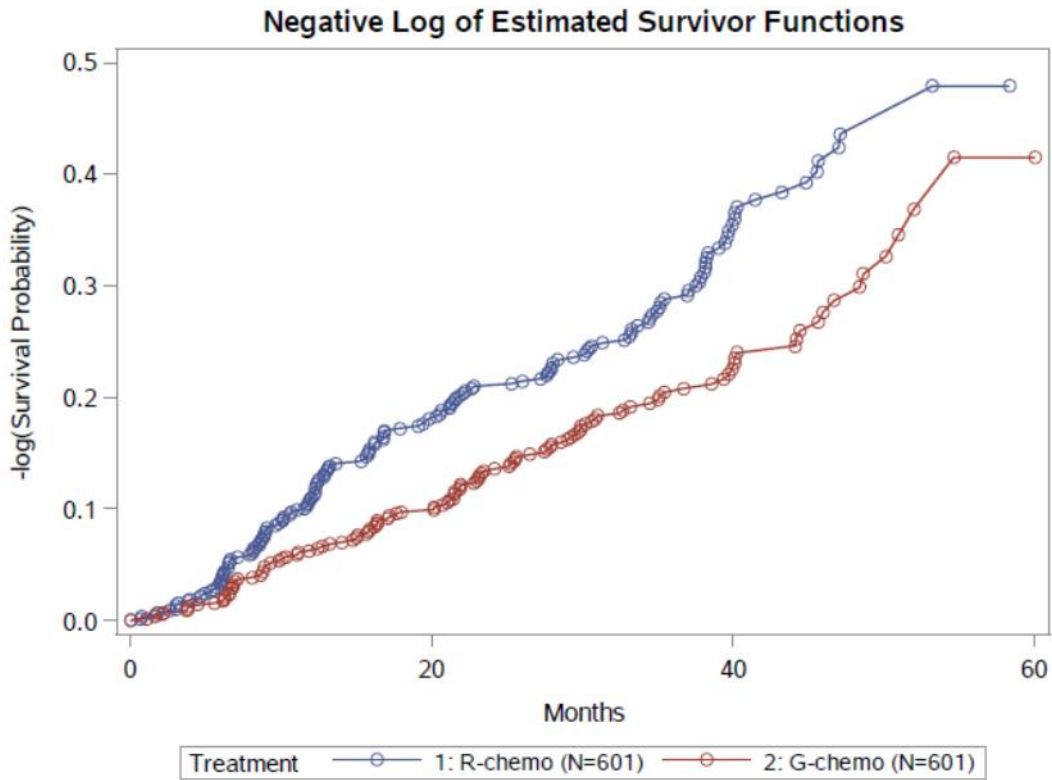
Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS z badania GALLIUM (populacja ITT¹⁰ FL)



Na powyższym wykresie widać wyraźnie, że krzywe z obu ramion analizy znajdują się cały czas blisko siebie. Dodatkowo przeanalizowano alternatywny wykres przedstawiający skumulowany hazard w czasie dla krzywych PFS z badania GALLIUM. Aby móc określić, że założenie o proporcjonalnym hazardzie jest poprawne krzywa znajdująca się wyżej (na poniższym wykresie to R-Chemo) powinna być wielokrotnością drugiej krzywej.

¹⁰ ITT – ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

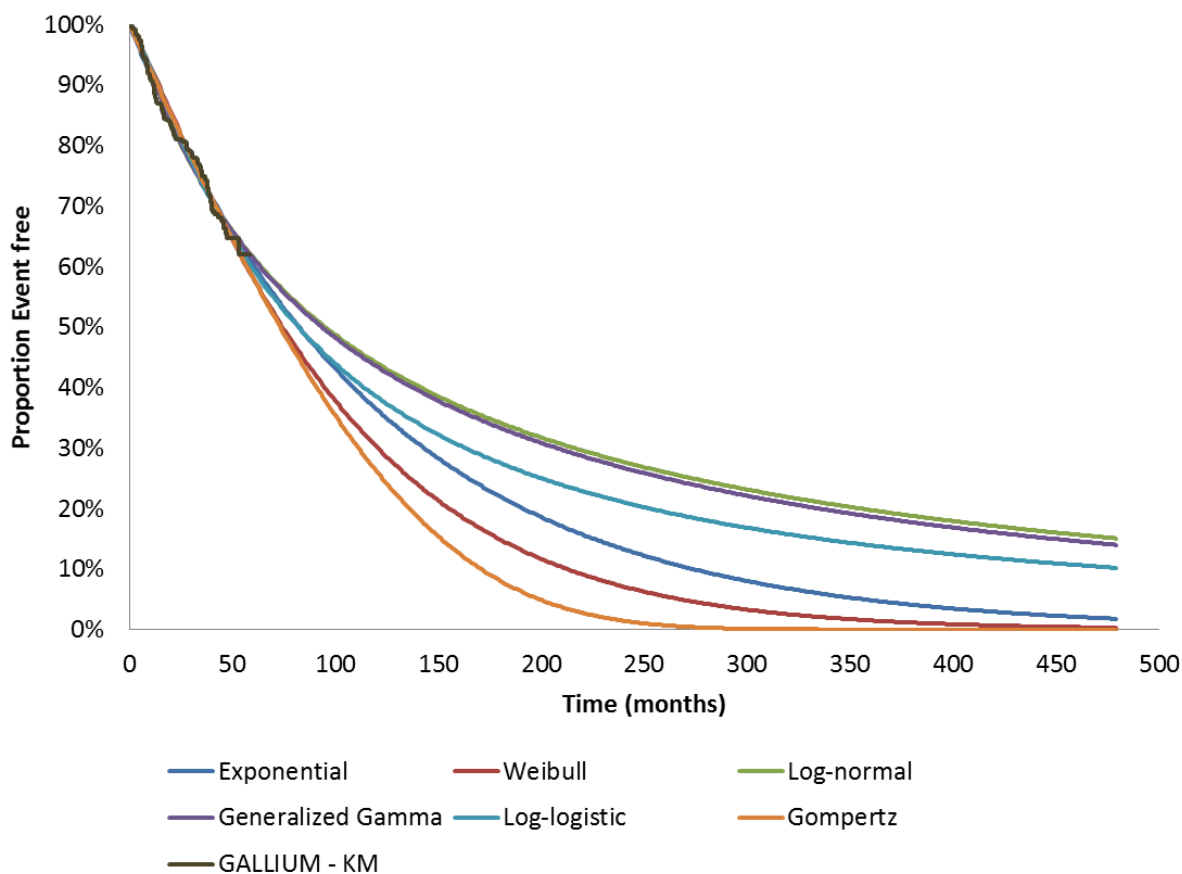
Rysunek 3.
Wykres skumulowanego hazardu dla PFS z badania GALLIUM (populacja ITT FL)



Podsumowując, po przeprowadzonej analizie założenie przyjęte o proporcjonalności hazardu jest zasadne, zatem możliwe jest zbudowanie modelu w oparciu o to założenie.

Na rysunku poniżej przedstawiono różne modele ekstrapolacji, które zostały użyte do dopasowania do danych PFS w *GALLIUM* dla ramienia RTX+CHEM. Ze względu na niedojrzałość danych w ogonie ekstrapolacji występuje duża rozbieżność rysunku krzywej.

Rysunek 4.
Krzywe PFS w ramieniu RTX+CHEM z badania GALLIUM oraz krzywe KM



Na podstawie wartości wskaźników AIC (ang. *Akaike Information Criterion*) oraz BIC (ang. *Bayesian Information Criterion*) dostępnych w dostarczonym modelu wybrano 5 najlepiej dopasowanych rozkładów: Wykładniczy, Weibulla, Log-normalny, Log-logistyczny i uogólniony Gamma. Poniżej zestawiono wartości wskaźników AIC i BIC dla wybranych rozkładów.

Tabela 37.
Wartości AIC i BIC dla wybranych rozkładów

Model	AIC	BIC
Weibulla	1782,2 (4)	1797,5 (5)
Log-logistyczny	1779,9 (3)	1795,1 (2)
Log-normalny	1774,5 (1)	1789,7 (1)
Uogólniony Gamma	1776,4 (2)	1796,8 (4)

Model	AIC	BIC
Wykładniczy	1785,9 (5)	1796,1 (3)

Należy mieć na uwadze, że wskaźniki AIC i BIC, nie są preferowanymi kryteriami do wyboru krzywej parametrycznej, ponieważ uwzględniają jedynie dopasowanie krzywych do danych empirycznych, natomiast nie oceniają wyglądu krzywej dla danych ekstrapolowanych. W przypadku budowania modeli na niedojrzałych danych, należy przede wszystkim mieć na uwadze racjonalny wygląd krzywej i wyniki, które są przez nie generowane. W poniższej tabeli przedstawiono odsetki PFS w kolejnych punktach czasu.

Tabela 38.
Odsetki chorych w PFS w kolejnych latach analizy generowane przez wybrane rozkłady

Rozkład	PFS po 6 latach	PFS po 8 latach	PFS po 10 latach	PFS po 15 latach
Wykładniczy	54,6%	44,6%	36,4%	22,0%
Weibulla	51,3%	39,6%	30,2%	14,9%
Log-logistyczny	54,1%	45,2%	38,5%	27,5%
Log-normalny	57,1%	49,8%	44,1%	34,2%
Uogólniony Gamma	56,8%	49,3%	43,5%	33,3%

W poniższej tabeli przedstawiono wartości parametrów dopasowań w ramieniu interwencji i w ramieniu komparatora uzyskane wraz z modelem od Zamawiającego (dla 5 najlepiej dopasowanych rozkładów).

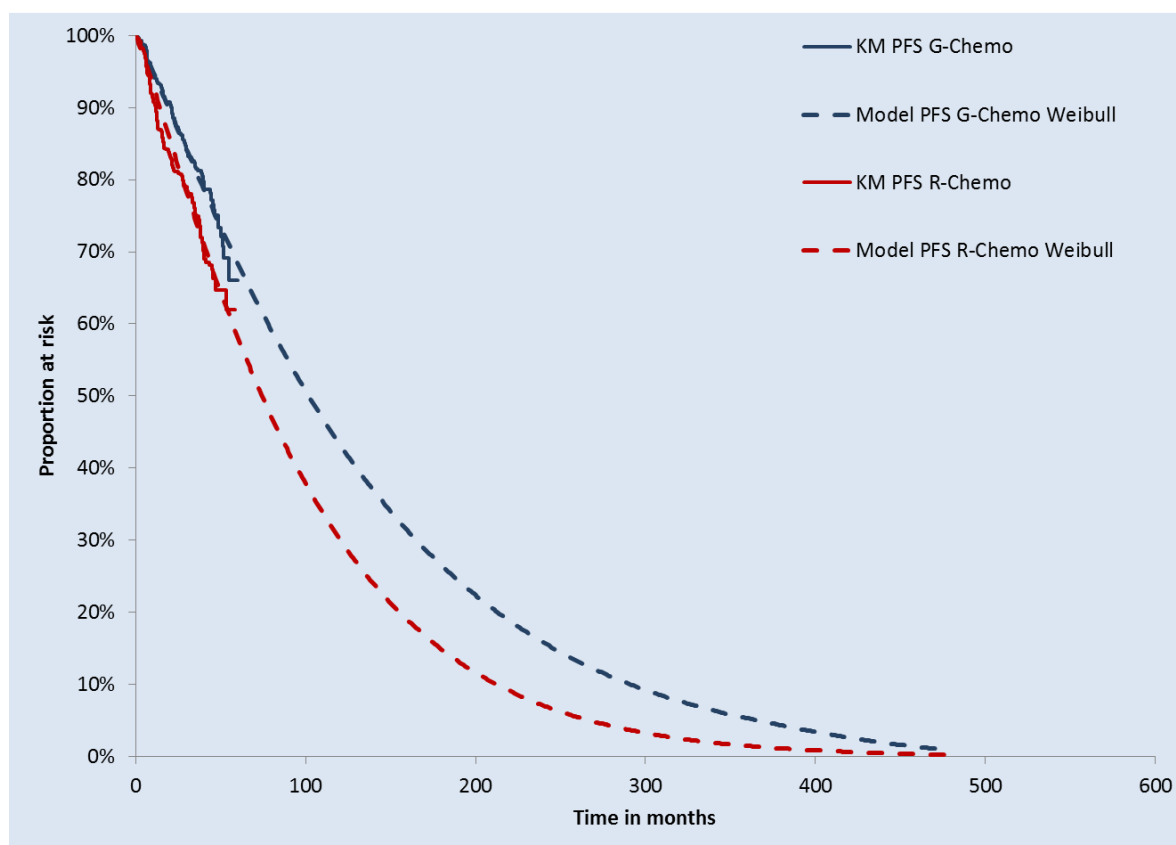
Tabela 39.
Wartości parametrów dopasowania w ramieniu OBI+CHEM i RTX+CHEM dla wybranych rozkładów

Rozkład	OBI+CHEM	RTX+CHEM
Weibulla	$\Lambda=0,0035$ $\Upsilon=1,1445$	$\Lambda=0,0050$ $\Upsilon=1,1445$
Log-logistyczny	$\Lambda=0,0028$ $\Upsilon=1,2342$	$\Lambda=0,0043$ $\Upsilon=1,2342$
Log-normalny	$\Lambda=4,9477$ $\Upsilon=1,5639$	$\Lambda=4,5550$ $\Upsilon=1,5639$
Uogólniony Gamma	$\Lambda=274,0430$	$\Lambda=277,9304$

Rozkład	OBI+CHEM	RTX+CHEM
	$Y=327,8522$ $\Delta= 0,0362$	$Y=327,8522$ $\Delta=0,0362$
Wykładniczy	$\Lambda=0,0059$	$\Lambda=0,0084$

Ostatecznie w analizie podstawowej zdecydowano wybrać rozkład Weibulla ze względu na wiarygodny kształt wykresu, racjonalne odsetki chorych w kolejnych latach analizy oraz poparcie ekspertów klinicznych współpracujących z twórcami modelu centralnego [18]. Pozostałe dopasowania testowane były w ramach analizy wrażliwości.

Rysunek 5.
Krzywe PFS przy rozkładzie Weibulla w ramieniu OBI+CHEM i w ramieniu RTX+CHEM



8.2.2. Prawdopodobieństwo przejścia w stan 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 „Actual treatment duration”) albo przyjmując teoretyczny czas leczenia (opcja w modelu „According to label”). 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 drugim scenariuszu TTOT jest równoznaczny z PFS aż do maksymalnego czasu terapii, czyli 30 miesięcy (indukcja + podtrzymanie). 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 trwania 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. Stan zdrowia PD obejmuje chorych, którzy zgodnie z niezależną oceną wykazali progresję w ciągu pierwszych dwóch lat od początku modelu „Wczesne PD (rok 0-1). Pozostałą populację przypisano do stanu „Późne PD (rok 2+).

8.2.4. PFS: Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PFS do stanu ZGON

Progresja choroby i śmiertelność stanowią zagrożenia dla każdego chorego w stanie zdrowia PFS. Jak opisano wcześniej, prawdopodobieństwo pozostania w tym stanie zdrowia zależy od łącznych prawdopodobieństw przeżycia uzyskanych z szacunków Kaplana-Meiera lub dopasowanej funkcji parametrycznej. Prawdopodobieństwo śmierci chorych podczas PFS oblicza się na podstawie odsetka chorych doświadczających zgonu podczas PFS obserwowanych w ramach badania klinicznego *GALLIUM* przed progresją choroby. Zgony przed progresją choroby są zwykle spowodowane zdarzeniami niepożądanymi lub innymi przyczynami, a nie progresją.

Dla obliczenia proporcji chorych, którzy zmarli przed progresją rozważono stopę śmiertelności populacji Polski jak również stopę śmiertelności w PFS zaobserwowaną w każdym z ramion w badaniu *GALLIUM*. Model uwzględnia wyższą wartość dwóch wskazanych powyżej stóp, ponieważ zakłada się, że chorzy z FL nie mają niższej śmiertelności niż średnia populacja w tym samym wieku. Odsetek zmarłych w stanie zdrowia PFS określono następnie jako odsetek pacjentów w PFS w czasie t pomnożony przez maksymalną wartość stopy śmiertelności. W przypadku, gdy proporcja pacjentów umierających w czasie t będzie większa niż odsetek pacjentów pozostających w stanie zdrowia PFS w czasie $t + 1$, założono, że wszyscy pacjenci opuszczający PFS przeszli do stanu Zgon i nie ma chorych progresujących.

Prawdopodobieństwo zgonu w PFS zaobserwowane w badaniu *GALLIUM* wyniosło 0,099%. Ten wskaźnik zgonów na miesiąc został oszacowany na podstawie liczby chorych, którzy zmarli w PFS podzielony przez całkowitą liczbę pacjentów z grupy ryzyka podczas PFS (PFS osobomiesiące). "Osobomiesiące" zostały obliczone jako suma miesięcy w całym okresie PFS dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu. U pacjentów, u których wystąpiła progresja stosuje się czas progresji, natomiast w przypadku pacjentów poddawany cenzurze, czas do momentu zanotowania ostatniej obserwacji. Ta miesięczna stopa zgonu została następnie przeliczona na miesięczne prawdopodobieństwo śmierci przy użyciu następującego wzoru:

$$1 - \exp(-\text{stopa}).$$

W analizie została wykorzystana ta sama śmiertelność w obu ramionach ze względu na niewielką liczbę zdarzeń w długim okresie czasu, co zwiększa niepewność. Ponadto przyjmuje się założenie podobnej śmiertelności po progresji i bardziej rozsądne jest zastosowanie tego samego założenia przed progresją jak po progresji. Stosowanie tej samej śmiertelności w obydwu ramionach pozwala uniknąć wszelkich założeń dotyczących niepewnego długoterminowego przeżycia, co stanowi konserwatywne założenie analizy.

8.2.5. PPS: Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PD do stanu ZGON

Po progresji choroby chorzy opuszczają stan PFS i wchodzi do stanu zdrowia PD. W zależności od tego kiedy nastąpiła progresja: przed czy po dwóch latach, chorzy są

przydzielani do dwóch różnych stanów. W obu tych stanach przyjmuje się, że chorzy pozostają aż do śmierci. Literatura medyczna sugeruje, iż wcześniej progresujący mają niższe prawdopodobieństwo śmiertelności w PD niż ci, którzy progresują później. Badania *Casulo 2015* [6] oraz *Maurer 2016* [34] potwierdzają obserwacje, że wczesne epizody po początkowej immunochemioterapii wskazują podgrupę chorych, którzy mają wysokie ryzyko wczesnej śmiertelności.

Na podstawie dwóch publikacji wskazanych powyżej oraz opinii lekarskiej analizowano śmiertelność chorych po progresji, u których progresją wystąpiła przed i po dwóch latach. Pozwoliło to oszacować różne prawdopodobieństwa zgonu w PD u wcześniej progresujących i późno progresujących.

We wczesnej progresji uwzględniono dane z GALLIUM a w późnej GALLIUM_Pooled, czyli złączono oba ramiona i zastosowano wspólną ekstrapolację danych z badania. Takie rozwiązanie miało na celu uwzględnienie dłuższej krzywej z danymi empirycznymi w ramieniu komparatora, co pozwoliło na dokładniejsze ekstrapolowanie wyników.



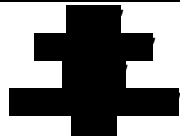


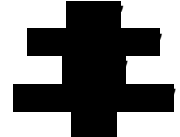
8.2.6. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Całkowite przeżycie oblicza się za pomocą modelu opartego na odsetku chorych w stanie PFS i w stanie PD ($OS = 1 - PFS - PD$). Chorzy którzy progresują wcześniej i późno pozostają w tym stanie do śmierci. Model nie uwzględnia kolejnych progresji z uwagi na niepewność i niedojrzałość danych.

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 40.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	40 lat	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	1 miesiąc	Założenie
Dawka jednorazowa OBI	1000 mg	ChPL Gazyvaro® [10]
Średni wiek chorych (lata)	57,9	Badanie GALLIUM [25]
Średnia waga chorych (kg)	75,70	Badanie GALLIUM [25]
Średni wzrost chorych (cm)	168,30	Badanie GALLIUM [25]
		
		
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	AOTMiT [1]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	AOTMiT [1]

Parametr	Wartość	Źródło
Próg opłacalności (PLN)	130 002,00	<i>Ustawa refundacyjna [56] oraz dane GUS [39]</i>
Wartości użyteczności w stanie PFS	0,805	<i>Wild 2006 [59]</i>
Wartość użyteczności w stanie PD	0,618	

Parametr	Wartość						Źródło	
	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ	CH	Wysokość limitu finansowania	Cena na podstawie danych refundacyjnych		
Koszt prezentacji opakowań RTX (PLN)	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	2 445,01	2 567,26	2 567,26	1 909,52	Obwieszczenie MZ [38], Dane refundacyjne [20]	
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	6 112,52	6 418,15	6 418,15	4 770,26		
	MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg	1 fiol.po 11,7 ml	7 824,02	8 215,22	8 215,22	5 999,79		
	Nazwa, postać i dawka leku	Koszt uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)						
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 909,52						
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	4 770,26						
	MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg	5 999,79						

Parametr	Wartość			Źródło
	Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w cyklu	
Dawkowanie interwencji i komparatora	Obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią	1000 mg	Cykl 1. – 1000 mg w dniach 1., 8., 15. Cykle 2.-6. – 1000 mg w dniu 1. lub Cykle 2-8 – 1000 mg w dniu 1	Rozdział 7.1.1
	Obinutuzumab w monoterapii podtrzymującej	1000 mg	1000 mg raz na dwa miesiące przez 2 lata lub do wystąpienia progresji choroby	
	Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	375 mg/m ²	Cykle 1.-6. – 375 mg/m ² w dniu 1. (cykl 28 dni) lub Cykle 1.-8. – 375 mg/m ² w dniu 1. (cykl 21 dni)	
	Rytuksymab w monoterapii	375 mg/m ²	375 mg/m ² raz na dwa miesiące przez 2 lata lub do wystąpienia progresji choroby	
Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (PLN)	486,72			Rozdział 7.2
Koszt hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie (PLN)	540,80			Rozdział 7.5
Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych (koszt roczny) (PLN)	3 374,59			Rozdział 7.3

Parametr	Wartość				Źródło
				Koszt (PLN)	
Koszt leczenia wspomagającego (PLN)	Indukcja			0,00	Rozdział 7.4
	Podtrzymanie			0,00	
	Kontynuacja do 30 miesięcy			43,29	
	Wczesna progresja			173,16	
	Późna progresja			43,29	
Koszty kolejnej linii leczenia w ramieniu (PLN)	[REDACTED]				Rozdział 7.5
	[REDACTED]				
	[REDACTED]				
	[REDACTED]				
	[REDACTED]				
	[REDACTED]				
	[REDACTED]				
	[REDACTED]				
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	Zdarzenie niepożądane		Całkowity koszt leczenia (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt leczenia (perspektywa wspólna)	Rozdział 7.6
	Neutropenia		1 415,60	1 457,14	
	Trombocytopenia		1 281,50	1 281,50	

kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.

Tabela 42.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym w wersji z 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 text]

Tabela 43.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym w wersji 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 text]

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.

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 44.

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

Tabela 45.

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]	[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 46.
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	57,90	alter	60,21	Uwzględnienie polskich danych, wartość oszacowana na podstawie wieku chorych w momencie zachorowania w grupie C82	Obliczenia własne na podstawie danych KRN [47]
Waga	81,09	alter	72,51	Uwzględnienie polskich danych	Estymator 2006 [26]
Wzrost	169,66	alter	169,89	Uwzględnienie polskich danych	Estymator 2006 [26]
Horyzont czasowy	40	min	35	Wartości wybrano w oparciu o analizę krzywych przeżycia	Typowe założenie w oparciu o wartości charakterystyczne dla ogona przeżycia; Wytyczne AOTMIT
Horyzont czasowy	40	max	45		Typowe założenie w oparciu o wartości charakterystyczne dla ogona przeżycia; Wytyczne AOTMIT
Jakość życia	Wild 2006	alter	GALLIUM EQ-5D	Alternatywny wariant zestawu użyteczności	GALLIUM [25]
Zmiana użyteczności związana z wiekiem	NO	alter	YES	Wariant uwzględniający obniżkę jakości życia związaną z wiekiem	Ara 2010 [2]
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi	NO	alter	YES	Wariant uwzględnia odsetki chorych odczuwających dane zdarzenie niepożądane, długość trwania tego zdarzenia oraz obniżkę jakości życia związaną z danym zdarzeniem.	Nafees 2008 [35]; Tolley 2013 [55]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło
Czas leczenia uwzględniony w modelu	Rzeczywisty czas leczenia	alter	Teoretyczny czas leczenia	Wariant alternatywny zakłada pozostanie chorych w terapii opierając się na krzywej PFS (w wariacie podstawowym czas leczenia jest party o krzywą TTOT)	Dane od Zamawiającego [18]
Wybór definicji PFS	Investigator	alter	IRC	Wariant z innym zdefiniowaniem PFS	Dane od Zamawiającego [18]
Modelowanie krzywej PFS	Weibull	alter	Exponential	Alternatywne warianty modelowania krzywych PFS w ramieniu interwencji i komparatora	Klasycznie modelowane krzywe parametryczne
Modelowanie krzywej PFS	Weibull	alter	Log-normal		Klasycznie modelowane krzywe parametryczne
Modelowanie krzywej PFS	Weibull	alter	Generalized Gamma		Klasycznie modelowane krzywe parametryczne
Modelowanie krzywej PFS	Weibull	alter	Log-logistic		Klasycznie modelowane krzywe parametryczne
Modelowanie krzywej PFS	Weibull	alter	KM with Exponential tail		Klasycznie modelowane krzywe
Modelowanie krzywej PFS	Weibull	alter	KM with Weibull tail		Klasycznie modelowane krzywe
Modelowanie krzywej PFS	Weibull	alter	KM with Log-normal tail		Klasycznie modelowane krzywe
Modelowanie krzywej PFS	Weibull	alter	KM with Generalized Gamma tail		Klasycznie modelowane krzywe
Modelowanie krzywej PFS	Weibull	alter	KM with Log-logistic tail		Klasycznie modelowane krzywe
Dzielenie fiolek	PRAWDA	alter	FAŁSZ		W wariacie alternatywnym testowany jest wariant, który uniemożliwia dzielenie fiolek leków
Proporcja RTX S.C. vs IV	12%	alter	32%	W wariacie podstawowym dane	Prognozowana wartość na

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło
				otrzymane od Zamawiającego, natomiast w wariantcie alternatywnym oszacowanie na podstawie danych refundacyjnych	podstawie danych refundacyjnych
Ceny leków RTX	Dane refundacyjne	alter	Obwieszczenie MZ	Testowanie wyceny RTX na podstawie Obwieszczenia MZ	Obwieszczenie MZ [38]
Ceny leków RTX	Dane refundacyjne	alter	Obwieszczenie MZ + obniżka	Uwzględniono obniżkę ceny RTX w związku z możliwością pojawienia się leku biopodobnego do RTX (obniżka o 38%)	Dane refundacyjne [20]; Obwieszczenie MZ [38]
Dawkowanie	Actual dose wo. vial sharing	alter	Planned dose	W analizie podstawowej uwzględniono rzeczywiste dawki leków stosowane w badaniu, natomiast w analizie wrażliwości przetestowano wariant z teoretycznymi dawkami leków	Dane od Zamawiającego [18]
Koszt kolejnej linii leczenia	analiza podstawowa	alter	aw wariant 1	Testowanie najdroższej kolejnej linii leczenia u wszystkich chorych	Założenie na podstawie wyceny kosztu kolejnej linii
Koszt kolejnej linii leczenia	analiza podstawowa	alter	aw wariant 2	Testowanie najtańszej linii leczenia u wszystkich chorych	Założenie na podstawie wyceny kosztu kolejnej linii
Koszty BSC - leczenie przeciwbólowe	NIE	alter	TAK	Uwzględnienie dodatkowego leczenia przeciwbólowego w ramach BSC	Założenie własne twórców analizy
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	min	108,16	Testowanie przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym	Zał. Nr 1 do Zarządzenia 89/2017/DGL [61]
Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	540,80	min	162,24	Testowanie przyjęcia chorego w trybie ambulatoryjnym	Zał. Nr 1 (1e) do Zarządzenia 54/2017/DGL [62]
Badanie PET-TK	NIE	alter	TAK	Przetestowano wariant, iż 100% chorych po aktywnej terapii (progresujący) wykonywane ma	AWA [3]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło
				badanie PET-TK	
Odsetki stosowanych terapii	z Badania GALLIUM	alter	pismo z NFZ	Założenie własne w oparciu o dane z pisma NFZ mające na celu uwzględnienie polskich danych	APD [25]

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

Tabela 47.

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

Wariant	Wzrost		Ciężar ciała	Wiek	Wzrost	Ciężar ciała		Wiek		Wzrost	
	Min	Max				Min	Max	Min	Max	Min	Max
Wariant bazowy	1,65	1,85	70	65	1,65	70	65	1,65	1,85	70	65
Wzrost +10%	1,815	1,915	77	71,5	1,815	77	71,5	1,815	1,915	77	71,5
Wzrost -10%	1,485	1,585	63	58,5	1,485	63	58,5	1,485	1,585	63	58,5
Ciężar ciała +10%	1,65	1,85	77	65	1,65	77	65	1,65	1,85	77	65
Ciężar ciała -10%	1,65	1,85	63	65	1,65	63	65	1,65	1,85	63	65
Wiek +10%	1,65	1,85	70	71,5	1,65	70	71,5	1,65	1,85	70	71,5
Wiek -10%	1,65	1,85	70	58,5	1,65	70	58,5	1,65	1,85	70	58,5
Wzrost +10%, Ciężar ciała +10%	1,815	1,915	77	65	1,815	77	65	1,815	1,915	77	65
Wzrost +10%, Ciężar ciała -10%	1,815	1,915	63	65	1,815	63	65	1,815	1,915	63	65
Wzrost -10%, Ciężar ciała +10%	1,485	1,585	77	65	1,485	77	65	1,485	1,585	77	65
Wzrost -10%, Ciężar ciała -10%	1,485	1,585	63	65	1,485	63	65	1,485	1,585	63	65

Lp.	Nazwa leku	Dawkowanie	Czas trwania	Cena	Leczenie indukcyjne		Leczenie podtrzymujące		Łączna cena	
					Opis	Cena	Opis	Cena	Opis	Cena
1	Obinutuzumab	1000 mg	12 tygodni	120000	120000	120000	120000	240000	240000	480000
2	Obinutuzumab	1000 mg	12 tygodni	120000	120000	120000	120000	240000	240000	480000
3	Obinutuzumab	1000 mg	12 tygodni	120000	120000	120000	120000	240000	240000	480000
4	Obinutuzumab	1000 mg	12 tygodni	120000	120000	120000	120000	240000	240000	480000
5	Obinutuzumab	1000 mg	12 tygodni	120000	120000	120000	120000	240000	240000	480000
6	Obinutuzumab	1000 mg	12 tygodni	120000	120000	120000	120000	240000	240000	480000
7	Obinutuzumab	1000 mg	12 tygodni	120000	120000	120000	120000	240000	240000	480000
8	Obinutuzumab	1000 mg	12 tygodni	120000	120000	120000	120000	240000	240000	480000
9	Obinutuzumab	1000 mg	12 tygodni	120000	120000	120000	120000	240000	240000	480000

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[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 50.

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

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

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry¹¹:

- ⊗ **zmiana wyboru krzywych parametrycznych modelujących PFS**, (dokładny opis wyboru wraz z uzasadnieniem znajduje się w rozdziale dotyczącym modelowania - Rozdział 8);
- ⊗ **zmiana stóp dyskonta na: 0% dla wyników zdrowotnych i kosztów**,
- ⊗ **zmiana długości leczenia**, w wariacie podstawowym uwzględniono rzeczywisty czas leczenia z krzywej TTOT z badania *GALLIUM*, w wariacie alternatywnym uwzględniono teoretyczny czas leczenia z krzywej PFS, który nie oddaje rzeczywistej praktyki,
- ⊗ **zmiana cen leku RTX**, w wariacie podstawowym uwzględniono ceny na podstawie danych refundacyjnych, w wariacie alternatywnym uwzględniono ceny na podstawie Obwieszczenia MZ oraz na podstawie Obwieszczenia MZ z uwzględnieniem 38% obniżki ceny

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.

¹¹Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 9

Tabela 51.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Parametry	Wartość z analizy podstawowej	Min	Max	SE	Rozkład
Średni wiek chorego	57,90	57,90	60,21	n/d	trójkątny
Stopa dyskonta dla kosztów	0,05	0,00	0,05	n/d	trójkątny
Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	0,04	0,00	0,05	n/d	trójkątny
Horyzont czasowy (lata)	40,00	35,00	45,00	n/d	trójkątny
Jakość życia w stanie PFS	0,81	n/d	n/d	0,02	beta
Jakość życia w stanie PD	0,62	n/d	n/d	0,06	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 jakości życia modelowano przy użyciu rozkładu beta z uwagi na fakt, że jest to rozkład właściwy dla zmiennych, które mają naturalne ograniczenia wartości 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 52.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie NFZ z uwzględnieniem RSS

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

Przy czym należy zauważyć, że ■ wyników AWW znajduje się poniżej progu opłacalności.

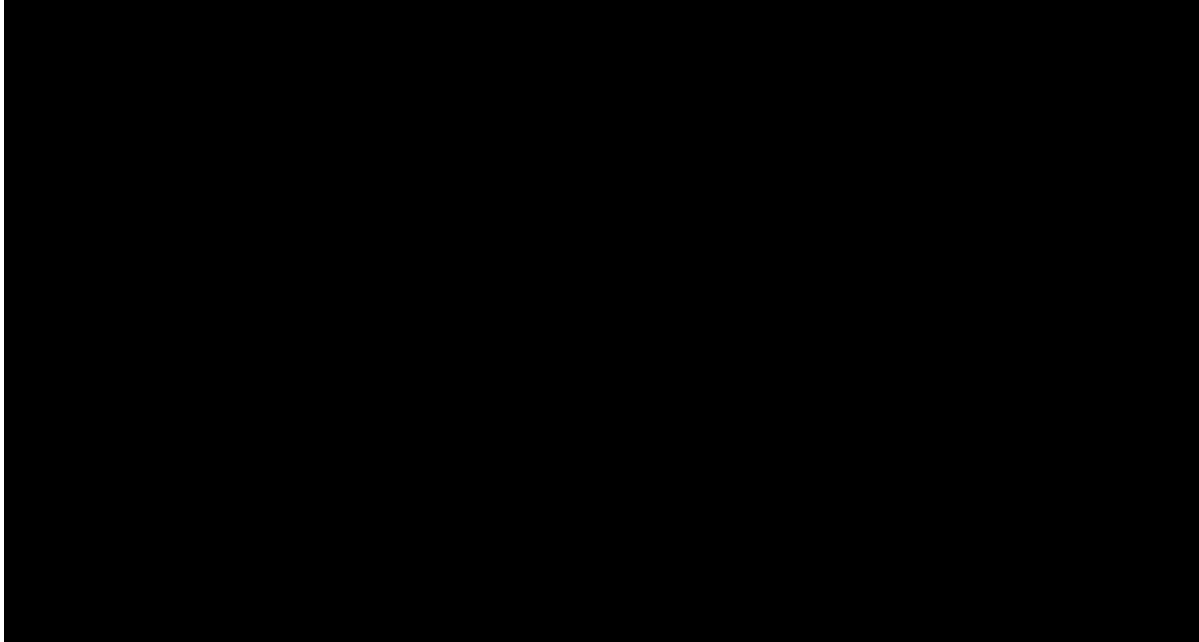
11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

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.

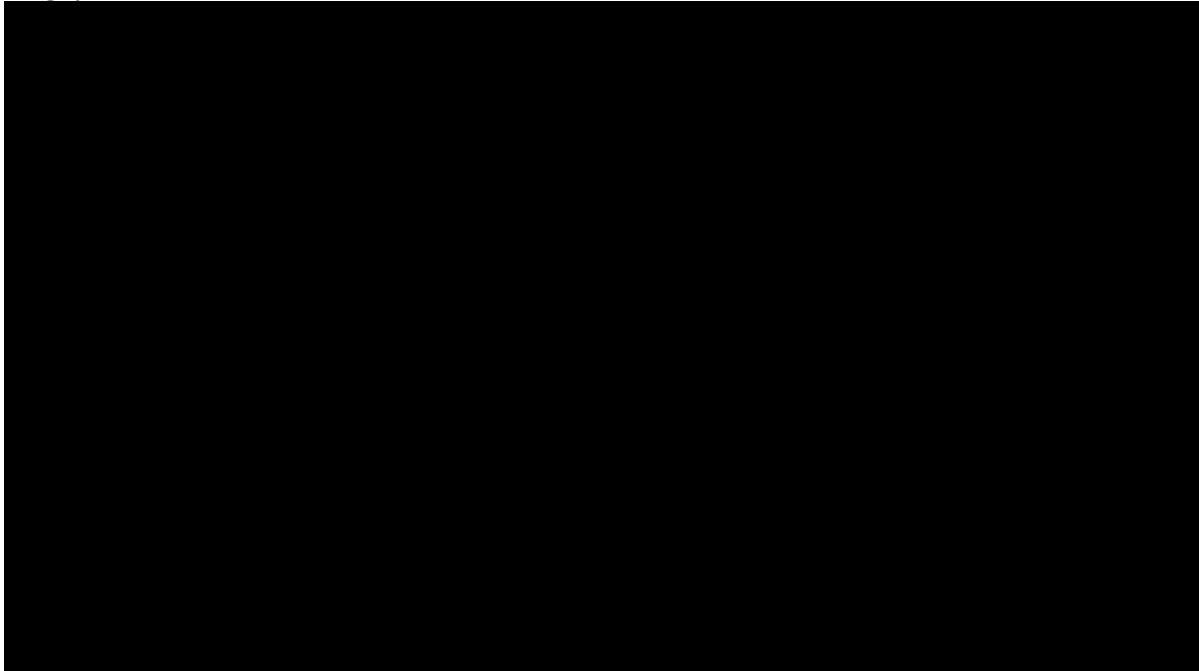
Rysunek 6.

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



Rysunek 7.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora



12. Analiza progowa

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [49] 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* [56]. 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* [57]). 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 [39] 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 53.
Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej (PLN)

[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-żyteczności 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 55.).

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.

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* [36] w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Gazyvaro[®] (obinutuzumab). Opis publikacji znajduje się w rozdziale 16. Wyniki z niniejszej analizy nie mogą być bezpośrednio porównane z odnalezioną analizą przede wszystkim ze względu na inną linię leczenia chłoniaka grudkowego. Niemniej jednak przeprowadzono dogłębną analizę publikacji *NICE 2016* i uwag zamieszczonych przez ERG (ang. *evidence review group*), a następnie wykorzystano je analizując model na potrzebę niniejszej analizy. W odnalezionej publikacji zwrócono m.in. uwagę na następujące elementy modelowania oraz opracowania kosztów:

- ⊗ obniżenie jakości życia chorych wraz z wiekiem;
- ⊗ koszt leków generycznych;
- ⊗ dane użyteczności z badania.

Wszystkie powyższe aspekty zostały przetestowane w analizie wrażliwości niniejszego opracowania.

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.

W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono długoterminowych wyników dla badań *PRIMA* i *GALLIUM*. Zatem w ramach analizy wybranych publikacji nie odnaleziono danych, które można odnieść do niniejszej analizy, stąd walidacja zewnętrzna nie była możliwa.

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

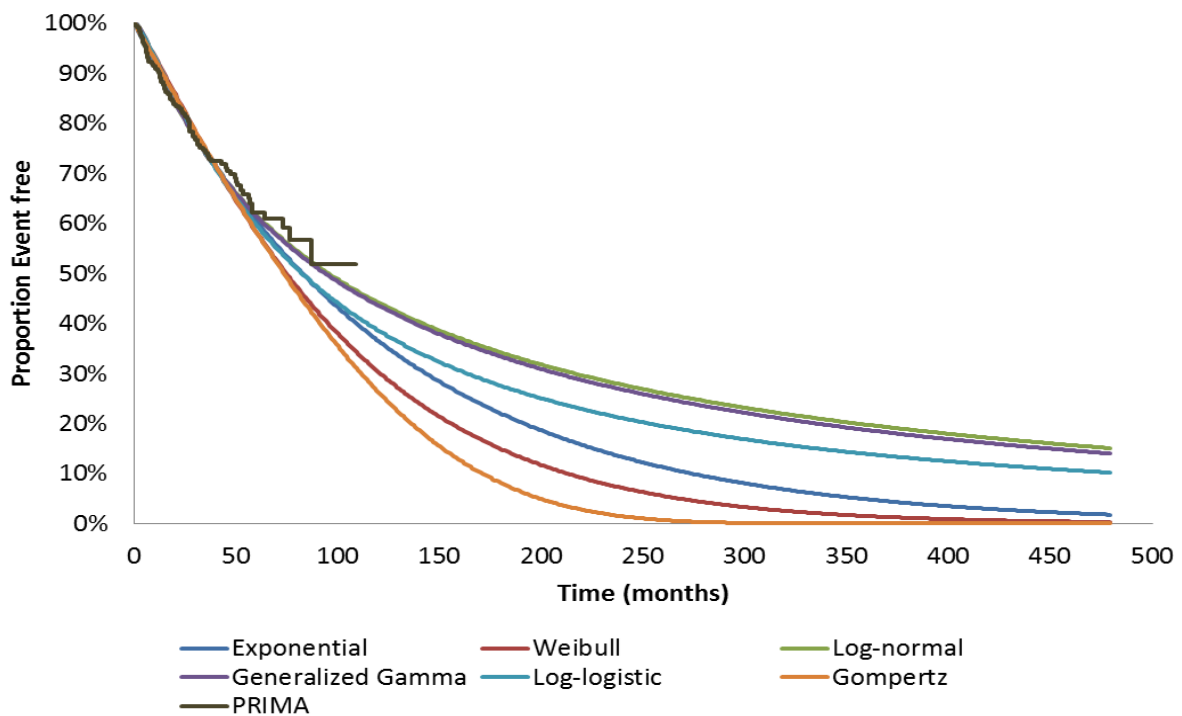
Na podstawie *Analizy problemu decyzyjnego* [24] ogółem przewidywany czas przeżycia całkowitego chorych po rozpoznaniu FL mieści się w zakresie od 8 do 12 lat. Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego wynosi około 80% u chorych, u których występuje III lub IV stopień zaawansowania FL, przy czym wskaźnik ten zmniejsza się wraz z wiekiem i np. u chorych powyżej 80 r.ż. wskaźnik ten wynosi już 50-55%. Na podstawie modelu dostarczonego przez Zamawiającego i dostosowanego do warunków polskich średnie przeżycie całkowite w ramieniu RTX+CHEM wynosi około 10 lat, natomiast w ramieniu OBI+CHEM około 11 lat, co jest zgodne ze wskazanym powyżej rokowaniem chorych po rozpoznaniu FL.

Dodatkowo w analizie porównano wyniki modelowania PFS z badania *GALLIUM* z danymi z badania *PRIMA*¹² dla ramienia RTX. Wyniki uzyskane w badaniu *GALLIUM* dla ramienia komparatora są bardzo zbliżone do wyników dla RTX przedstawionych w badaniu *PRIMA*. Rysunek poniżej zapewnia zewnętrzną (wizualną) weryfikację ekstrapolacji PFS. Wykres ten zawiera ekstrapolacje krzywych PFS w ramieniu RTX+CHEM z badania *GALLIUM*, ale jest on kontrastowany z krzywą PFS z badania *PRIMA* (ramie RTX). Jednakże należy mieć na

¹² W badaniu *PRIMA* wcześniej nieleczeni chorzy na FL zostali zrandomizowani do grup przyjmujących jako leczenie indukcyjne immunochemioterapię, a następnie w ramach podtrzymania prowadzono leczenie RTX lub obserwacją. W czasie 36 miesięcy ryzyko wystąpienia progresji u chorych leczonych RTX względem chorych poddanych jedynie obserwacji zostało istotnie statystycznie zredukowane (HR=0,55 (95% CI: 0,44; 0,68)). Z kolei po 72 miesiącach obserwacji parametr HR dla PFS wynosił 0,58 (95% CI: 0,48; 0,69), czyli skuteczność RTX utrzymywała się.

uwadze, że badanie *PRIMA* zostało zaprojektowane, aby porównać rytuksymab w utrzymaniu po chemioterapii w indukcji z obserwacją (bez utrzymania). Zatem nie jest spójne z badaniem *GALLIUM*, a porównanie wyników obu badań należy traktować pogładowo.

Rysunek 8.
Krzywe PFS w ramieniu RTX+CHEM z badania GALLIUM vs PRIMA ramie RTX



14. Ograniczenia i założenia

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

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie badania *GALLIUM* 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* [26].

W analizie podstawowej przyjęto proporcję RTX s.c. i i.v. równą 12%, oszacowaną na podstawie danych refundacyjnych NFZ (z okresu styczeń 2017 – czerwiec 2017) uwzględniających liczbę zrefundowanych miligramów leku w poszczególnych opakowaniach. W analizie wrażliwości przetestowano proporcję równą 32% oszacowaną na podstawie prognozy danych refundacyjnych NFZ (z okresu styczeń 2017 – czerwiec 2017) na okres jednego roku uwzględniających liczbę zrefundowanych miligramów leku w poszczególnych opakowaniach.

W analizie podstawowej przyjęto wariant dawkowania „Actual dose wo. vial sharing”, natomiast drugi wariant: „Planned_dose” przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

W wariantcie podstawowym niniejszej analizy przyjęto możliwość dzielenia fiolek, natomiast brak dzielenia przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

Przyjęto, że uwzględnione w modelu kolejne linie 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.

Dane KM są niedojrzałe (nie osiągnięto mediany OS i PFS). Modelowanie na takich danych wiąże się z pewną niepewnością otrzymanego wyniku analizy. W rezultacie został

zbudowany model Markowa, który wykorzystuje PFS oraz czas przeżycia po progresji choroby (PPS) w celu oszacowania OS.

W wariacie podstawowym analizy uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych istotnych statystycznie wykazanych w *Analizie Klinicznej* (uwzględniono zdarzenia w stopniu III i IV, które występują u powyżej 5% chorych). Natomiast wariant z dodatkowym obniżeniem jakości życia związanej z wystąpieniem danych zdarzeń przetestowano w analizie wrażliwości.

Koszty związane z kolejną linią leczenia oraz BSC opracowano w oparciu o dane otrzymane od Zamawiającego. Ze względu na brak odnalezienia dokładnych danych odnośnie stosowanych technologii w polskiej praktyce klinicznej, przetestowano różne warianty wyceny BSC oraz kolejnej linii leczenia w analizie wrażliwości.

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

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

[Redacted content]

[REDACTED]

W celu określenia opłacalności stosowania OBI wykorzystano globalny model Markowa dostarczony przez Zamawiającego. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTMiT*.

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, jak również z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

1. koszty leków, 2. koszty podania leku, 3. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, 4. koszty leczenia wspomagającego, 5. koszty kolejnej linii leczenia, 6. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie wytycznych i standardów postępowania, charakterystyk produktów leczniczych, zapisów wnioskowanego *Programu lekowego* oraz publikacji naukowych. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz aktualnego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych*. Cenę jednostkową OBI uzyskano od Zamawiającego.

[REDACTED]

[REDACTED]

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* [36].

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 odcięcia danych: 01.05.2015 r.). Analizę deterministyczną i probabilistyczną przeprowadzono w horyzoncie 25-letnim. Wynik ICUR w wariancie

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 publikacji *NICE 2016* trudno odnieść do niniejszej analizy ze względu na fakt, że wyniki właściwe analizy zostały zaczerpnięte, jak również analizowaną inną linię leczenia obinutuzumabem. Należy również zwrócić uwagę, że w analizie *NICE 2016* przyjęto inne stopy dyskonta (3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych), inne kolejne linie leczenia. Zbieżność występuje natomiast w przypadku: 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]

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry¹³:

- ⊗ **zmiana wyboru krzywych parametrycznych modelujących PFS**, (dokładny opis wyboru wraz z uzasadnieniem znajduje się w rozdziale dotyczącym modelowania - Rozdział 8);
- ⊗ **zmiana stóp dyskonta na: 0% dla wyników zdrowotnych i kosztów**,
- ⊗ **zmiana długości leczenia**, w wariantcie podstawowym uwzględniono rzeczywisty czas leczenia z krzywej TTOT z badania *GALLIUM*, w wariantcie alternatywnym uwzględniono teoretyczny czas leczenia z krzywej PFS, który nie oddaje rzeczywistej praktyki,
- ⊗ **zmiana cen leku RTX**, w wariantcie podstawowym uwzględniono ceny na podstawie danych refundacyjnych, w wariantcie alternatywnym uwzględniono ceny na podstawie Obwieszczenia MZ.

¹³Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 9

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 57.

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: 02.10.2017 r.

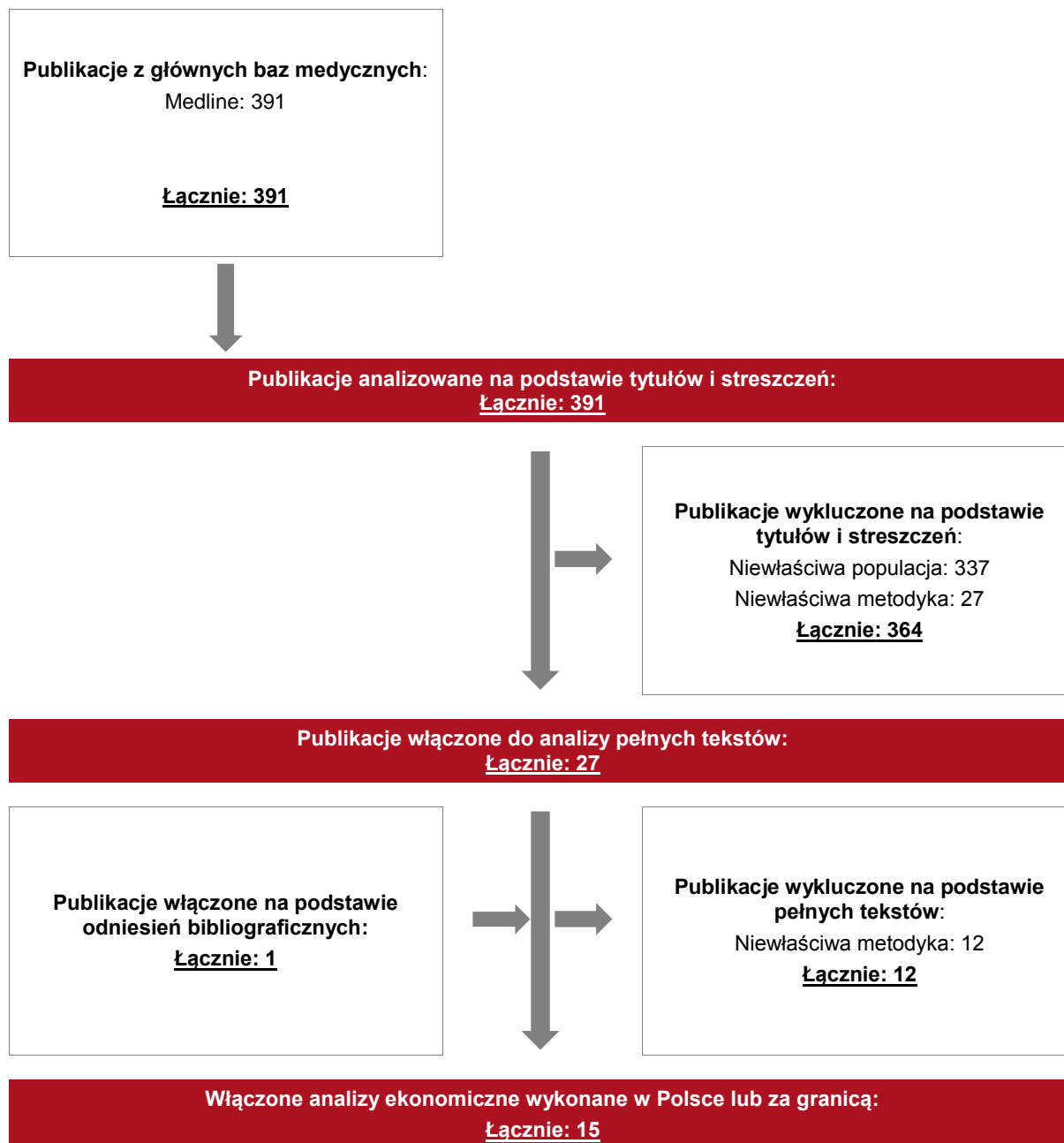
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline 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 9.
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 396 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 391 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 27 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 15 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 14 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Sabater 2016* [51], *Prica 2015* [45], *Chen 2015* [15], *Blommestein 2014* [4], *Dewilde 2014* [22], *Papaioannou 2012* [40], *Hornberger 2012* [27], *Soini 2012* [52], *Pink 2012* [42], *Soini 2011* [53], *Ray 2010* [46], *Deconinck 2010* [21], *Kasteng 2008* [31], *Hornberger 2008* [28]. Na podstawie odniesień bibliograficznych włączono dodatkowo jedną publikację *Wild 2006* [59].

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 dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy kanadyjskiego płatnika publicznego. Wartości użyteczności dla stanów przed progresją oraz progresji przyjęto na podstawie publikacji *Wild 2006*.

Publikacja *Chen 2015* miała na celu porównanie kosztu-użyteczności leczenia rytuksymabem w podtrzymaniu (MR, ang. *maintenance rituximab*) i konsolidacji radioimmunoterapii (RIT, ang. *radioimmunotherapy*) po pierwszej linii leczenia w porównaniu z obserwacją u chorych z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym. W badaniu wykorzystano model Markowa, który uwzględniał stany PF (ang. *progression-free* – wolny od progresji), PD1 (ang. *first progression* – pierwsza progresja), PD2 (ang. *second progression* – druga progresja) oraz D (ang. *death* – zgon). Należy mieć na uwadze, że model w niniejszej analizie różni się w budowie od modelu Wnioskodawcy, zatem przedstawione wartości QoL nie były testowane w ramach analizy.

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 dożywotnim. 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 rytuksmab, 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*.

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.

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

Tabela 58.

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
Sabater 2016	PFS	0,805	Pettengell 2008, Dewilde 2014
	PD	0,618	
Prca 2015	PF1/PF2	0,805	Wild 2006
	PD1	0,618	
	PD2/3/4	0,53	
Chen 2015	PFS-MR	0,88	Hornberger 2012, Wild 2006, Papaionnou 2012, Deconinck 2010, Gondek 2007
	PFS-RIT	0,84	
	PFS-OBS: PRIMA study	0,88	
	PFS-OBS: FIT study	0,83	
	PFS-OBS: Łącznie	0,87	
Blommestein 2014	PFS	0,88 / 0,859	Wild 2006
	APS	0,78 / 0,798	
Dewilde 2014	CR, PR, NR – first line	0,805	Wild 2006
	Response, no response – second line	0,805	
	PD	0,7363	
Papaioannou 2012	PFS	0,805	Wild 2006
	PD	0,618	
Hornberger 2012	PF	0,88	Wild 2006, Pettengell 2008
	PD1	0,79	
	PD2	0,62	
Soini 2012	PF	0,78	Pettengell 2008
	PD	0,62	
Pink 2012	PFS	0,805	Ray 2010
	PFL	0,618	
Soini 2011	PF	0,805	Pettengell 2008
	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	

Autor badania i rok publikacji	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakość życia	Źródło
Hornberger 2008	PFS	0,805	Wild 2006
	PD	0,618	

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 nieziarniczymi;
- ⊕ **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 poglądowe, 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 59.

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: 02.10.2017 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 60.

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: 02.10.2017 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.

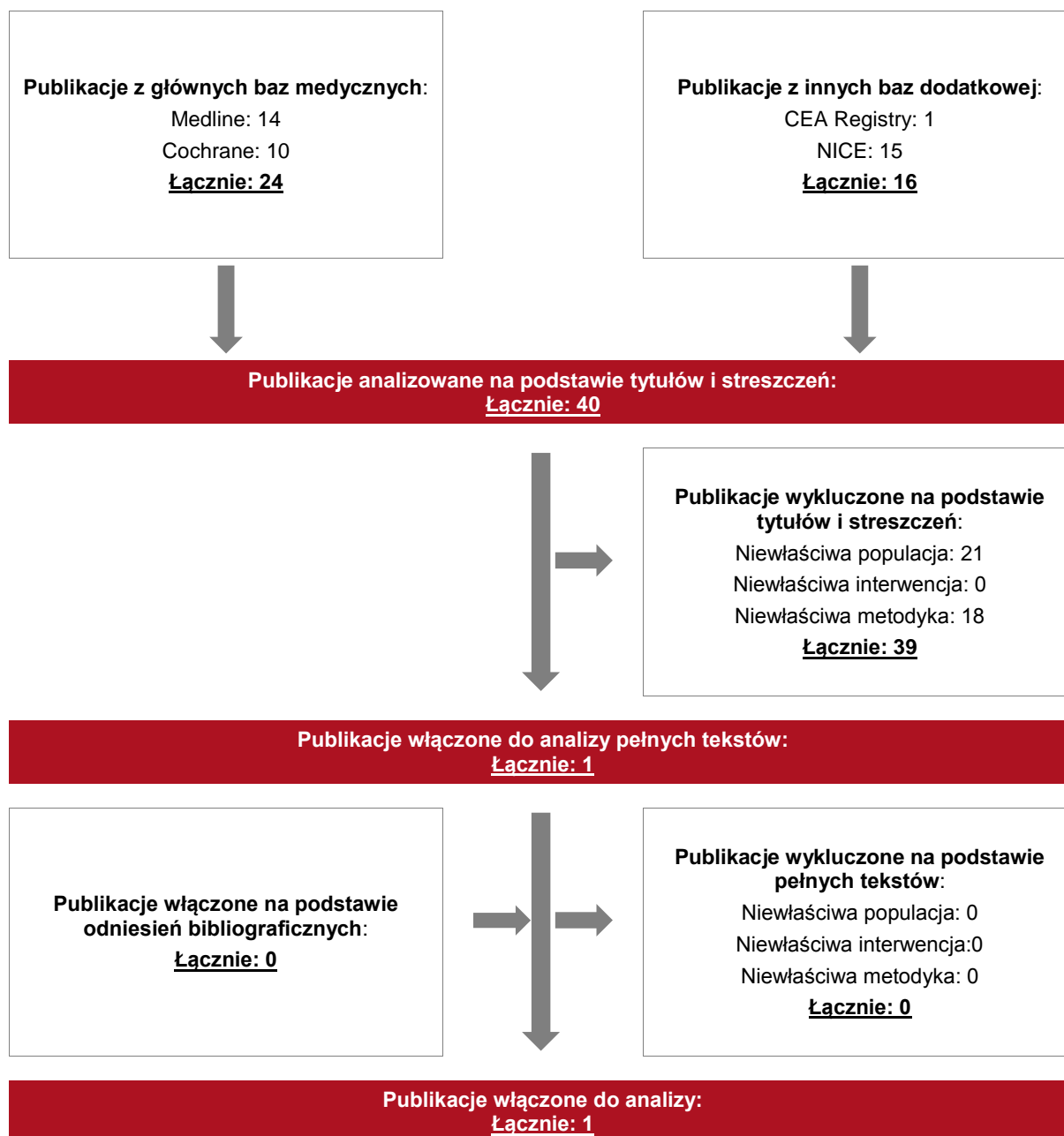
17.2.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 10.

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 40 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 14 publikacji;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 10 publikacji;
- ⊗ w bazie CEAR odnaleziono 1 publikację;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 15 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 w szerszym wskazaniu niż analizowane w niniejszej analizie.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, wyniki wskazanej powyżej analizy ekonomicznej przedstawiono w dyskusji (Rozdział 16).

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 odcięcia 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 publikacji *NICE 2016* trudno odnieść do niniejszej analizy ze względu na fakt, że wyniki właściwe analizy zostały zaczerpnięte, jak również analizowaną inną linię leczenia obinutuzumabem.

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

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie Wykazu leków refundowanych* [38] 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 [56].

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

Tabela 61.

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.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1
5.2.	dotatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	
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
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.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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. Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-Lym względem wartości początkowych	25
Tabela 2. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych	29
Tabela 3. Wartości użyteczności użyte w analizie podstawowej	30
Tabela 4. Wartości użyteczności na podstawie badania <i>GALLIUM</i>	31
Tabela 5. Zestaw disutilities związany ze zdarzeniami niepożądanymi, do analizy wrażliwości.....	32
Tabela 6. Dawkowanie leków	37
Tabela 7. Charakterystyka substancji wchodzących w skład schematów chemioterapii rozważanych, jako komparatory dla produktu leczniczego Gazyvaro [®] (wraz z analizą sposobu finansowania i poziomu odpłatności).....	39
Tabela 8. Efektywne ceny leku Gazyvaro [®] uwzględnione w analizie (PLN).....	44
Tabela 9. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)	44
Tabela 10. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)	47
Tabela 11. Udziały poszczególnych schematów chemioterapii w uwzględnionej chemioterapii skojarzonej.....	51
Tabela 12. Koszt podania leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN).....	52
Tabela 13. Koszt monitorowania w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN).....	52
Tabela 14. Udział kategorii kosztowych w BSC.....	53

Tabela 15. Koszty tomografii komputerowej.....	54
Tabela 16. Koszty dodatkowych badań	54
Tabela 17. Koszty leczenia wspomagającego	55
Tabela 18. Liczba DDD poszczególnych opioidów w ramach leczenia bólu nowotworowego	56
Tabela 19. Koszt leczenia przeciwbólowego uwzględniony w analizie	56
Tabela 20. Stosowane technologie medyczne w ramach kolejnej linii leczenia	57
Tabela 21. Schematy dawkowania chemioterapii użyte w analizie	58
Tabela 22. Koszt poszczególnych chemioterapii	58
Tabela 23. Koszt przeszczepienia na podstawie danych ze statystyk JGP 2016.....	59
Tabela 24. Koszt schematu DHAP	59
Tabela 25. Wycena kosztu przeszczepień uwzględnione w analizie w obu perspektywach (PLN)	60
Tabela 26. Wycena kosztu radioterapii (PLN).....	60
Tabela 27. Koszt kolejnej linii leczenia (PLN).....	60
Tabela 28. Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii.....	62
Tabela 29. Koszt całkowity leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	62
Tabela 30. Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych	63
Tabela 31. Koszt hospitalizacji związanej w koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych.....	63
Tabela 32. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	64

Tabela 33. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) (z RSS) w perspektywie NFZ	65
Tabela 34. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) (bez RSS) w perspektywie NFZ.....	65
Tabela 35. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) (z RSS) w perspektywie wspólnej.....	66
Tabela 36. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) (bez RSS) w perspektywie wspólnej.....	66
Tabela 37. Wartości AIC i BIC dla wybranych rozkładów	74
Tabela 38. Odsetki chorych w PFS w kolejnych latach analizy generowane przez wybrane rozkłady.....	75
Tabela 39. Wartości parametrów dopasowania w ramieniu OBI+CHEM i RTX+CHEM dla wybranych rozkładów	75
Tabela 40. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	80
Tabela 41. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu.....	86
Tabela 42. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym w wersji z RSS.....	88
Tabela 43. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym w wersji bez RSS.....	89
Tabela 44. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem z uwzględnieniem RSS.....	91
Tabela 45. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem bez uwzględnienia RSS.....	91

Tabela 46. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	93
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OBI+CHEM vs RTX+CHEM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	98
Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OBI+CHEM vs RTX+CHEM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	101
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OBI+CHEM vs RTX+CHEM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej	105
Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OBI+CHEM vs RTX+CHEM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	109
Tabela 51. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	115
Tabela 52. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie NFZ z uwzględnieniem RSS	116
Tabela 53. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej (PLN)	118
Tabela 54. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem	119
Tabela 55. Wyniki walidacji wewnętrznej	123
Tabela 56. 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.	125
Tabela 57. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	135
Tabela 58. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych.....	142
Tabela 59. 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 60. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	144
Tabela 61. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	149

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	68
Rysunek 2. Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS z badania GALLIUM (populacja ITT FL).....	72
Rysunek 3. Wykres skumulowanego hazardu dla PFS z badania GALLIUM (populacja ITT FL).....	73
Rysunek 4. Krzywe PFS w ramieniu RTX+CHEM z badania GALLIUM oraz krzywe KM.....	74
Rysunek 5. Krzywe PFS przy rozkładzie Weibulla w ramieniu OBI+CHEM i w ramieniu RTX+CHEM.....	76
Rysunek 6. Rozkład możliwych wyników dla współczynnika ICUR (liczonego z perspektywy NFZ) będących rezultatem analizy probabilistycznej, z uwzględnieniem RSS.....	117
Rysunek 7. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora.....	117
Rysunek 8. Krzywe PFS w ramieniu RTX+CHEM z badania GALLIUM vs PRIMA ramie RTX.....	127
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	136
Rysunek 10. 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. 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
 3. Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Nr AOTMiT-OT-4351-24.2017; *Gazyvaro (obinutuzumab) Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD 10: C82.0, C82.1, C82.7)*, 31 sierpnia 2017 r.
 4. 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
 5. Boon N.A., Colledge N.R., Walker B.R., *Choroby wewnętrzne Davidsona. Tom 1, Opieka paliatywna i leczenie bólu (Oxenham D.)*, wyd. I polskie, red. F. Kokot, L. Hyla-Klekot 2009, 115-125
 6. Casulo C., Byrtek M., Dawson K., i in., *Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study*, Volume 33, number 23 August 10 2015
 7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicin-Ebewe®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8795> (data dostępu 18.08.2017 r.)
 8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2202> (data dostępu 18.08.2017 r.)
 9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®*, http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Endoxan50.pdf (data dostępu 18.08.2017 r.)
 10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gazyvaro®*
 11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Levact®*, http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_Levact.pdf (data dostępu 18.08.2017 r.)
-

-
12. *Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera[®]*,
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf (data dostępu 18.08.2017 r.)
 13. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Vincristin-Richter[®]*,
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7057> (data dostępu 18.08.2017 r.)
 14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zarzio[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 15. Chen Q., Ayer T., Nastoupil L., I in., *Comparing the Cost-Effectiveness of Rituximab Maintenance and Radioimmunotherapy Consolidation versus Observation Following First-Line Therapy in Patients with Follicular Lymphoma*, Value in health 18 (2015) 189-197
 16. Cost-Effectiveness Analysis Registry,
<http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/SearchingtheCEARRegistry/SearchtheCEARRegistry.aspx>
 17. Czech M., Jasinski Z., Zięba P., *Polityka lekowa w zakresie leków biologicznych i biopodobnych. Od specyfiki cząsteczki do sytuacji rynkowej – analiza w wybranych krajach unii europejskiej*. Nowiny Lekarskie 2013, 82, 4, 277–287
 18. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 19. Dane udostępnione przez NFZ 25 maja 2017 r., Znak: DGL.4502.108.2017
 20. Dane refundacyjne NFZ - komunikaty DGL (styczeń 2016 - czerwiec 2017)
 21. 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
 22. 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
 23. Dreyling M., Ghilmini M., Rule S. i in., *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*; Annals of Oncology 27; 2016
-

-
24. ██████████ Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2017
 25. ██████████ Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Analiza kliniczna, Warszawa 2017
 26. Estymator, Wynika 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
 27. 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
 28. 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
 29. Informator o umowach NFZ 2017
 30. Jarosz J., Hilgier M., i in., *Leczenie bólów nowotworowych*, Nowa Medycyna 2002
 31. 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
 32. Katalog grup JGP, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>
 33. Klyuchnikov E., Bacher U., Woo Ahn K., i in., *Long-term survival outcomes of reduced-intensity allogeneic or autologous transplantation in relapsed grade 3 follicular lymphoma*, Bone Marrow Transplantation (2015), 1-9
 34. Maurer M., Bachy E., Ghesquieres H., I in., *Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma*
-

-
35. Nafees B., Stafford M., Gavriel S., i in., *Health state utilities for non small cell lung cancer 2008 6:B4*
 36. 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
 37. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008
 38. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 r.
 39. 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
 40. 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
 41. 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
 42. 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
 43. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, *Chłoniak grudkowy*, 2013, 1-11
 44. Potemski P., Krzakowski M., *Leczenie wspomagające Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.*
 45. 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
 46. 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
-

-
47. Raporty na podstawie danych KRN, <http://onkologia.org.pl/raporty/> (data dostępu: 10.08.2017 r.)
 48. Rekomendacja nr 3/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „filigrastim (Neupogen®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”
 49. 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
 50. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
 51. 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
 52. 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
 53. 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
 54. Światowa Organizacja Zdrowia, http://www.whooc.no/atc_ddd_index/
 55. 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
 56. 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.)
-

-
57. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 58. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 59. Wild D., Walker M., Pettengell R. i in., *Utility elicitation on patients with follicular lymphoma*; *ValueHealth* 2006; 9:A294.
 60. Załącznik do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 36/2004 w sprawie zmiany "Katalogu świadczeń onkologicznych"
 61. Zarządzenie nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
 62. Zarządzenie nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (z późn. zm.).
 63. Zarządzenie nr 57/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (z późn. zm.).
 64. Zarządzenie nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późn. zm.).
-