

# Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2018

#### **Autorzy**

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

#### **Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/ fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

#### **Zamawiający**

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

#### **Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>5</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>9</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny</b> .....	<b>10</b>
<b>3 Perspektywa</b> .....	<b>12</b>
<b>4 Horyzont czasowy</b> .....	<b>13</b>
<b>5 Technika analityczna</b> .....	<b>14</b>
<b>6 Model</b> .....	<b>15</b>
6.1 Informacje dotyczące badania klinicznego .....	15
6.2 Struktura modelu i uzasadnienie .....	18
6.2.1 Struktura modelu.....	18
6.2.1.1 Uzasadnienie .....	18
6.2.2 Projekt modelu.....	19
6.2.2.1 Stany zdrowia.....	20
6.2.3 Leczenie z wyboru badacza .....	20
6.2.4 Korekta połowy cyklu .....	21
6.2.5 Korzyści zdrowotne.....	21
6.3 Dane wejściowe modelu.....	22
6.3.1 Charakterystyka pacjentów .....	22
6.3.2 Skuteczność leczenia.....	22
6.3.2.1 Dane dotyczące przeżycia .....	22
6.3.2.2 Dostosowanie o zmianę leczenia w badaniu .....	24
6.3.3 Modelowanie przeżycia .....	26
6.3.3.1 Modelowanie parametryczne .....	27
6.3.3.1.1 Dostosowywanie modeli parametrycznych.....	27
6.3.3.1.2 Implementacja dostosowywanego modelu w programie Excel.....	35
6.3.3.1.3 Przeżycie wolne od progresji .....	35
6.3.3.1.4 Przeżycie całkowite.....	36
6.3.3.1.5 Generowanie prawdopodobieństw przejścia .....	38
6.3.3.1.6 Ekstrapolacja danych .....	39
6.3.4 Macierz przejścia pomiędzy stanami choroby .....	39
6.3.5 Wartości użyteczności stanów zdrowia .....	40
6.3.5.1 Stan zdrowia przed progresją .....	41

---

6.3.5.2	Stan zdrowia po progresji.....	41
6.3.5.3	Opieka paliatywna .....	42
6.3.5.4	Zdarzenia niepożądane.....	42
6.3.5.5	Utrata użyteczności dla zdarzeń niepożądanych .....	43
6.3.6	Parametry kosztowe.....	44
6.3.6.1	Dawkowanie i koszty zakupu leków .....	46
6.3.6.2	Monitorowanie choroby .....	52
6.3.6.3	Koszty podania leków .....	54
6.3.6.4	Diagnostyka w programie lekowym.....	57
6.3.6.5	Opieka końca życia .....	58
6.3.6.6	Zdarzenia niepożądane.....	59
6.3.6.7	Dyskontowanie .....	59
6.4	Podsumowanie założeń i parametrów modelu .....	60
6.5	Walidacja modelu .....	62
6.5.1	Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	62
6.5.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia .....	63
6.6	Analiza wrażliwości .....	64
6.6.1	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	65
6.6.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	68
6.7	Analiza progowa .....	69
<b>7</b>	<b>Wyniki analizy - ██████████</b> .....	<b>70</b>
7.1	Perspektywa NFZ .....	70
7.1.1	Analiza podstawowa.....	70
7.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	71
7.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	72
7.1.4	Analiza progowa .....	73
7.2	Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta .....	75
7.2.1	Analiza podstawowa.....	75
7.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	75
7.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	76
7.2.4	Analiza progowa .....	78
<b>8</b>	<b>Wyniki analizy - ██████████</b> .....	<b>80</b>
8.1	Perspektywa NFZ .....	80
8.1.1	Analiza podstawowa.....	80
8.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	81
8.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	82
8.1.4	Analiza progowa .....	83

---

8.2	Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta .....	85
8.2.1	Analiza podstawowa .....	85
8.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	85
8.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	86
8.2.4	Analiza progowa .....	88
<b>9</b>	<b>Ograniczenia i dyskusja .....</b>	<b>90</b>
<b>10</b>	<b>Wyniki końcowe .....</b>	<b>93</b>
<b>11</b>	<b>Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>95</b>
<b>12</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>97</b>
12.1	Treść ankiety .....	97
12.1.1	Badanie zużycia zasobów .....	98
12.1.1.1	Schematy leczenia MCL w II i kolejnych liniach .....	98
12.1.1.2	Zużycie zasobów związane z monitorowaniem chorego .....	99
12.1.1.3	Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych 3 i 4 stopnia 99	
12.1.2	Oszacowanie liczebności populacji docelowej .....	101
12.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	103
12.3	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia .....	106
12.4	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ .....	110
<b>13</b>	<b>Spis rysunków .....</b>	<b>113</b>
<b>14</b>	<b>Spis tabel .....</b>	<b>114</b>
<b>15</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>117</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AIC</b>	kryterium Informacyjnego Akaike (ang. <i>Akaike information criterion</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIC</b>	Bayesowskie kryterium informacyjnego (ang. <i>Bayesian information criterion</i> )
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> , BMI)
<b>BSA</b>	powierzchnia ciała pacjentów (ang. <i>body surface area</i> )
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CSR</b>	badanie kliniczne (ang. <i>clinical study report</i> )
<b>CT</b>	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EORTC</b>	European Organization for Research and Treatment
<b>HR</b>	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>IPCW</b>	<i>inverse probability censor weighting</i>
<b>IPD</b>	indywidualne dane pacjenta (ang. <i>individual patient data</i> )
<b>IV</b>	dożylnie (ang. <i>intravenous</i> )
<b>n.d.</b>	nie dotyczy
<b>MCL</b>	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle-cell lymphoma</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>MRI</b>	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NHL</b>	chłoniak nieziarnicy (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> )
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>ORR</b>	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall rate of response</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PO</b>	doustnie (łac. <i>per os</i> )
<b>RDI</b>	Średnia względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensities</i> )
<b>RPSFT</b>	<i>rank-preserving structural failure time</i>
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
<b>QoL</b>	bezpieczeństwo i jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>quality of life</i> )
<b>RCHOP</b>	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę i prednizon
<b>RCOP</b>	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę i prednizon
<b>RHAD</b>	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cytarabinę i deksametazon
<b>SCT</b>	przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>stem cell transplantation</i> )
<b>TTP</b>	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i> )

---

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle-cell lymphoma*, MCL).

Analizę ekonomiczną oparto na wynikach badania MCL-002. Populacja chorych w badaniu jest spójna z wnioskowaną i opisaną kryteriami włączenia do programu lekowego, jednak schematy leczenia zawarte w ramieniu komparatora w badaniu MCL-002 (wybór badacza: gemcytabina, rytuksymab, fludarabina, chlorambucyl i cytarabina) różnią się od uwzględnionych w modelu schematów wskazanych przez polskich ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka leczenia drugiej i dalszych linii nawracającego lub opornego na leczenie MCL (wybór lekarza: ██████████). W modelu uwzględniono dane dotyczące skuteczności leczenia dla ramienia komparatora z badania MCL-002 i dane kosztowe dla schematów chemioterapii uzyskanych z badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych. Wykorzystane podejście analityczne jest zidentyfikowanym ograniczeniem analizy, niemniej jest jedyną możliwością porównania leczenia lenalidomidem z aktualną praktyką kliniczną z wykorzystaniem dostępnych wyników badania randomizowanego. Podobne podejście zostało wykorzystane w Analizie ekonomicznej dla ibrutynibu (Imbruvica®) stosowanego w leczeniu opornego na leczenie lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka ocenionej przez AOTMiT (Ibrutynib Analiza weryfikacyjna).

### Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę ██████████. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego PHMR, a następnie został zaadaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły strukturę stosowanych leków w ramach aktualnej praktyki klinicznej (wybór lekarza), zużycie zasobów, koszty zakupu, podania i monitorowania choroby, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia.

W modelu zaimplementowano parametry w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w populacji pacjentów z randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną (wyniki dla pełnej populacji), zgodnie z populacją wskazaną w PICO niniejszego opracowania.

### Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono wykorzystując model typu Markowa. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta. Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła 67,8 lat).

W modelu przyjęto 20-letni horyzont czasowy, który ze względu na charakter schorzenia odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu (do 19 roku w grupie lenalidomidu i do 11

roku w grupie leczenia wybieranego przez badacza następował zgon 99,99% pacjentów w modelu). Długość cyklu wynosi 4 tygodnie. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Uwzględnione koszty związane z leczeniem chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia oparto na danych pochodzących z Analizy weryfikacyjnej i Analizy klinicznej dla ibrutynibu (Imbruvica®) (Ibrutynib Analiza weryfikacyjna, Ibrutynib Analiza ekonomiczna), danych dotyczących zużycia zasobów opracowanych przez 3 ekspertów klinicznych oraz na obowiązujących wycenach procedur medycznych (Zarządzenia NFZ) i cenach leków wraz z poziomem finansowania (najnowszy komunikat DGL [za okres styczeń-sierpień 2018 r.] i Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.). Podejście odpowiada rzeczywistym kosztom ponoszonym przez płatnika i jest zgodne z praktyką weryfikacji raportów przez Analityków AOTMiT.

Analiza objęła cztery warianty, tj.: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 139 953 PLN/QALY.

## Wyniki

Analiza z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE]:

- W grupie lenalidomidu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną (wyborem lekarza), co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie lenalidomidu.
- Stosowanie lenalidomidu powodowało uzyskanie w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną większej liczby lat życia (3,50 vs 2,49) i lat życia skorygowanych o jakość (1,85 vs 1,34).

- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- **Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDAKTOWANE] w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną.**
  - Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDAKTOWANE].



## Wnioski

Lenalidomid przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia o rok oraz poprawy jakości życia. Wyniki analiz wskazują na [REDACTED]

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia w pełnym zdrowiu w docelowej populacji chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r.: „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”. Biorąc pod uwagę fakt, że dla terapii stosowanych w nowotworach współczynniki kosztowej efektywności są przeważnie wysokie, [REDACTED]

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle-cell lymphoma, MCL*).

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza Problemu Decyzyjnego).

Komparatorem dla lenalidomidu stosowanego u dorosłych chorych z MCL w Polsce są leki stosowane w ramach wyboru lekarza określone na podstawie opinii 3 ekspertów klinicznych (lipiec 2017, Warszawa).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

**Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z chłoniakiem z komórek płaszczka
interwencja (I)	lenalidomid (Revlimid®)
komparator (C)	aktualna praktyka kliniczna (leki/schematy leczenia stosowane w ramach wyboru lekarza)
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) perspektywa wspólna NFZ i pacjenta
horyzont czasowy	20 lat (dożywotni)
parametry	skuteczność i zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"><li>• na podstawie badań klinicznych</li></ul> użyteczność stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none"><li>• na podstawie badania klinicznego oraz przeglądu systematycznego</li></ul> koszty: <ul style="list-style-type: none"><li>• bezpośrednie koszty medyczne ustalone w ramach badania ankietowego</li></ul>
wyniki (O)	koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY) koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Lenalidomid jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1120.0, Lenalidomid w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie lub włączenie analizowanego leku do którejś z istniejących grup limitowych nie będzie konieczne.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla lenalidomidu w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego o stosowanie w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

**W związku z powyższym, lenalidomid kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).**

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” (Ustawa refundacyjna 2011).

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższość lenalidomidu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (Analiza kliniczna), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu lenalidomidu (Revlimid®, kaps. twarde) dla opakowań zawierających odpowiednio 5 mg, 10 mg, 15 mg i 25 mg leku przyjęto [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że w ramach dostosowywania dawki preparatu istnieje możliwość przyjmowania przez chorych dawki 20 mg (patrz rozdz. 3.1), która nie jest dostępna w Polsce. W takim przypadku pacjent będzie przyjmować kapsułkę zawierającą 15 mg lenalidomidu oraz dodatkowo kapsułkę zawierającą 5 mg leku, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3 Perspektywa

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika - wszystkie koszty procedur medycznych oraz większość kosztów generowanych zużyciem substancji czynnych ponosi w Polsce NFZ.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła 67,8 lat), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Ponieważ nie wszystkie leki stosowane w leczeniu chorych z MCL są refundowane (chory ponosi część kosztów monitorowania choroby, najlepszej terapii wspomagającej, opieki końca życia, leczenia zdarzeń niepożądanych), w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego.

## 4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.

W niniejszej ocenie zastosowano dożywotni horyzont czasowy w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów w naturalnym przebiegu MCL. Ponadto, ze względu na fakt, iż badanym wynikiem jest przeżycie, horyzont czasowy jest wystarczająco długi do uchwycenia wszystkich stosownych różnic w przyszłych kosztach i wynikach na podstawie rozważanych alternatyw.

Wybrany horyzont czasowy modelu jest wystarczająco długi, aby uchwyczone zostały wszystkie poniesione koszty i osiągnięte korzyści z leczenia (NICE, 2013). Wyniki badania randomizowanego II fazy porównującej skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu z lekami stosowanymi w ramach wyboru badacza, MCL-002 (Trněný 2016; NCT00875667) wskazują, że mediana OS w ramieniu lenalidomidu wyniosła ██████████, natomiast w grupie kontrolnej ██████████ (dane Wnioskodawcy pochodzące z raportu z badania klinicznego [ang. *clinical study report*, CSR] dla MCL-002; dane nieopublikowane). Mediana przeżycia dla pacjentów z MCL od momentu diagnozy wynosi 4-5 lat (McKay 2012). Wyniki modelu wykazały, że do 19 roku w grupie lenalidomidu i do 11 roku w grupie leczenia wybieranego przez badacza następował zgon 99,99% pacjentów w modelu. W związku z tym wybrano 20-letni horyzont czasowy. Można przyjąć, że model odpowiada horyzontowi dożywotniemu.

Ponadto, w analizie wrażliwości rozważany jest horyzont wynoszący 10 lat. Długość cyklu zaimplementowana w modelu wynosiła 4 tygodnie.

## 5 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów-efektywności.

## 6 Model

### 6.1 Informacje dotyczące badania klinicznego

Badaniem kluczowym dla niniejszego modelu jest MCL-002, które przeprowadzono w ramach programu rozwoju klinicznego we wskazaniu MCL przez firmę Celgene (Celgene, Trnëný 2016, CSR MCL-002 - dane nieopublikowane).

Było to wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie II fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w monoterapii (ramię lenalidomidu) vs monoterapia lekiem wybranym przez badacza spośród rytuksymabu, gemcytabiny, chlorambucylu, cytarabiny i fludarabiny (wybór badacza) pacjentów z MCL opornym na stosowany schemat lub z jednym, dwoma lub trzema nawrotami (Celgene, CSR MCL-002).

Pacjenci musieli spełnić następujące kryteria, aby zakwalifikować się do badania:

- ukończone 18 lat i histologicznie potwierdzony MCL oraz choroba mierzalna za pomocą obrazowania tomografii komputerowej;
- wcześniejsze otrzymanie przynajmniej jednego schematu łączonej chemioterapii zawierającej czynnik alkilujący, w połączeniu z antracykliną i/lub cytarabiną i/lub fludarabiną (z lub bez rytuksymabu). Ponadto nie mogli kwalifikować się do intensywnej chemioterapii i/lub przeszczepu w momencie włączenia do badania (Celgene, CSR MCL-002);
- oporność na leczenie stosowanym schematem lub jeden, dwa lub trzy nawroty oraz udokumentowana progresja choroby (*progressive disease*, PD);
- wynik statusu funkcjonowania wg skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) na poziomie 0, 1 lub 2;
- choroba mierzalna za pomocą przekrojowego obrazowania tomografii komputerowej (ang. *computed tomography*, CT) lub, w przypadku przeciwwskazań do CT, przy użyciu obrazowania rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI), o średnicy minimum 2 cm w najdłuższym miejscu oraz mierzalna w 2 prostopadłych wymiarach;
- niespełnione kryteria kwalifikacji do intensywnej chemioterapii i/lub przeszczepu podczas włączenia do badania;
- oczekiwane przeżycie przekraczające trzy miesiące.

Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do ramienia lenalidomidu lub ramienia kontrolnego oraz stratyfikowano zgodnie z następującymi kryteriami:

- czas od diagnozy do podania pierwszej dawki (< 3 lata lub ≥ 3 lata);
- czas od zakończenia ostatniego wcześniejszego ogólnoustrojowego leczenia chłoniaka do podania pierwszej dawki (< 6 miesięcy lub ≥ 6 miesięcy);



- wcześniejsze przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. *stem cell transplantation*, SCT) (tak lub nie).

Lenalidomid podawano pacjentom w ramieniu lenalidomidu w dawce 25 mg podawanej doustnie (PO) raz dziennie przez 21 pierwszych dni (od dnia pierwszego do 21) 28-dniowego cyklu. Pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek otrzymywali niższą dawkę początkową lenalidomidu wynoszącą 10 mg w takim samym harmonogramie (Celgene, CSR MCL-002).

Badacz dokonywał wyboru leku dla każdego pacjenta przed randomizacją do ramion badania.

Pacjenci w grupie kontrolnej mieli możliwość zmiany na leczenie lenalidomidem w momencie progresji. Po zmianie leczenia lenalidomid podawano w dawce 25 mg PO raz dziennie od 1 do 21 dnia 28-dniowego cyklu, o ile nie wystąpiła umiarkowana niewydolność nerek, w której to sytuacji pacjenci otrzymywali mniejszą dawkę początkową lenalidomidu w wysokości 10 mg w takim samym schemacie (Celgene, CSR MCL-002).

Badanie składało się z 3 faz: fazy badań przesiewowych, fazy leczenia i obserwacji.

W fazie badań przesiewowych sprawdzano czy pacjenci spełniają wymagania protokołu w ciągu 28 dni przed randomizacją. W fazie leczenia pacjenci byli randomizowani 2:1 do grup otrzymujących monoterapię lenalidomidem lub leczenie wybrane przez badacza. Pacjenci z udokumentowaną progresją podczas leczenia z wyboru badacza mieli szansę na zastosowanie leczenia lenalidomidem (Celgene, CSR MCL-002).

Wszyscy pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby lub nawrót, lub którzy przerwali leczenie z innych powodów przechodzili do fazy obserwacji. Podczas obserwacji pacjenci z obu ramion odbywali wizytę w celu skontrolowania bezpieczeństwa i oceny zdarzeń niepożądanych 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki (Celgene, CSR MCL-002).

Pierwszorzędownym punktem badania było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall rate of response*, ORR), czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP), przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), bezpieczeństwo i jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia (ang. *overall survival*, QoL). Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia raportowanego w CSR przedstawiono poniżej.

**Tab. 4. Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji w badaniu MCL-002.**

Ramiona w badaniu	Mediana przeżycia (tygodnie)	Przeżycie wolne od progresji
Lenalidomid	■	■
Wybór badacza	■	■

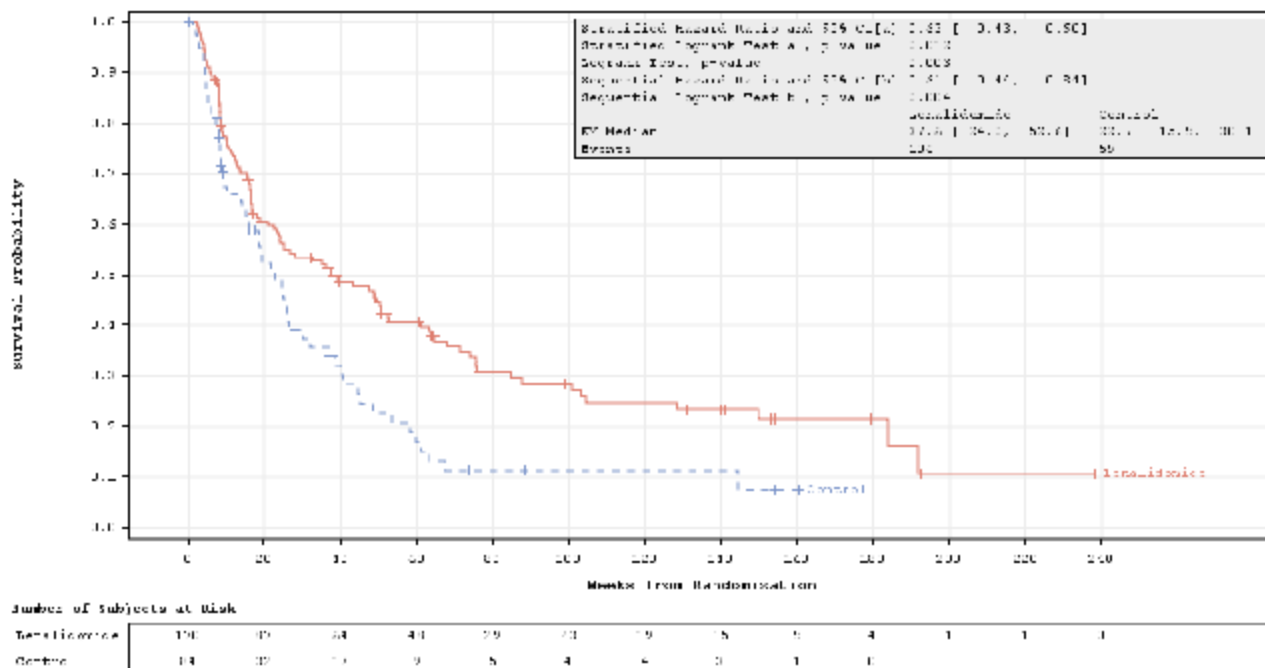
Źródło: Celgene, CSR MCL-002.

**Tab. 5. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu MCL-002.**

Ramiona w badaniu	Mediana przeżycia (tygodnie)	Przeżycie całkowite
Lenalidomid	■	■
Wybór badacza	■	■

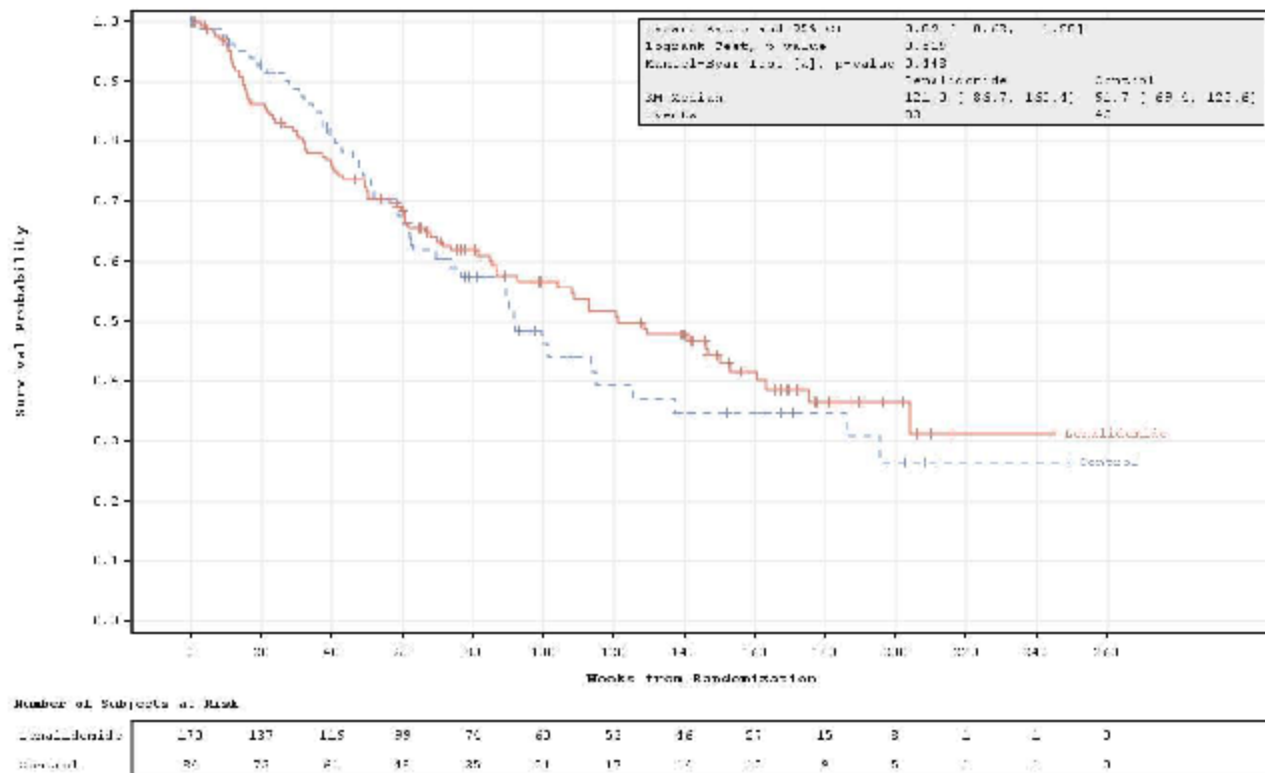
Źródło: Celgene, CSR MCL-002.

Rys. 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w badaniu MCL-002.



Źródło: Celgene, CSR MCL-002.

Rys. 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w badaniu MCL-002.



Źródło: Celgene, CSR MCL-002.

## 6.2 Struktura modelu i uzasadnienie

### 6.2.1 Struktura modelu

W ocenie ekonomicznej wykorzystano model Markova z trzema stanami MCL: przed progresją, po progresji i zgonem. Wykorzystanie modelu Markova stanowi dobrze uzasadnione podejście stosowane w ocenach ekonomicznych, a struktura modelu obejmująca 3 stany, zastosowana w niniejszej analizie, jest podobna do struktury wykorzystanej w opublikowanych ocenach ekonomicznych i raportach oceny technologii medycznych AOTMiT, m.in. dla ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą (Ibrutinib Analiza weryfikacyjna) oraz agencji *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), zarówno dla ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą (NICE TA 502), jak i w leczeniu stosowanym w leczeniu chłoniaków niezaiamiczych (ang. *Non-Hodgkin lymphoma*; NHL) (Hornberger 2012; Ray 2010; Soini 2011; Kasteng 2008; Hornberger 2008; NICE TA 243; NICE TA 306; Roche STA 137).

Do oszacowania czasu spędzonego w różnych stanach zdrowia wykorzystano krzywe przeżycia. W modelu szacowane są wszystkie koszty i korzyści wynikające ze stosowania leczenia w każdym z tych trzech stanów.

#### 6.2.1.1 Uzasadnienie

W efekcie dogłębnych rozważań na temat struktury modelu Markova najodpowiedniejszej do problemu decyzyjnego podejmowano decyzję o wyborze modelu Markova z trzema (przed progresją, po progresji, zgon) lub czterema stanami (uwzględniając dodatkowy stan w postaci odpowiedzi). Wybór struktury opierał się na rozważaniach dotyczących uwzględnienia kosztów i jakości życia oraz dotychczas opublikowanej literatury.

**Uwzględnienie kosztów:** Rozważano w jakim stopniu dana struktura modelu uwzględni wszystkie koszty (koszt nabycia, koszty podania i koszty zużycia zasobów) zdeterminowane przez pacjentów przyjmujących różne schematy. Zgodnie z protokołem badania MCL-002 koszty związane ze zużyciem zasobów, koszty nabycia i podania miały być naliczone w określonym wcześniej czasie w badaniu. W głównej części badania pacjentów leczono do progresji choroby, co wskazuje na brak redukcji w zakresie zużycia zasobów, kosztów nabycia i kosztów podania ze względu na lepszy odsetek odpowiedzi. W związku z tym model o czterech stanach zawierający dodatkowy stan odpowiedzi nie uchwyciłby kosztów lepiej, niż model zawierający trzy stany.

**Uchwycenie jakości życia (*quality of life*, QoL):** Rozważano w jakim stopniu dana struktura modelu uwzględni wszystkie korzyści na rzecz pacjentów przyjmujących różne schematy. Odpowiedź na leczenie określano na podstawie czasu przeżycia i jakości życia. Odpowiedź na leczenie przekłada się na lepszy czas przeżycia, określanej za pomocą PFS i OS; natomiast poprawa w zakresie QoL określana jest za pomocą kwestionariusza European Organization

for Research and Treatment (EORTC) QLQ-30. Zgromadzonych danych dotyczących jakości życia nie można było rozdzielić na pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie. Na tej podstawie w modelu kosztów-efektywności założono, że głównym determinantem jakości życia pacjentów jest kwestia doświadczanej przez pacjentów progresji, w związku z czym model o czterech stanach zawierający dodatkowy stan odpowiedzi nie uchwyciłby jakości życia lepiej, niż model zawierający trzy stany.

### Opublikowana literatura

Przeprowadzono przegląd opublikowanej literatury i raportów HTA w bazie Medline i na stronie NICE. Poszukiwano analiz ekonomicznych dotyczących MCL, nawracającego/lekoopornego chłoniaka nieziarniczego i chłoniaków nie-Hodgkina. Zidentyfikowano analizę dla ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (NICE TA 502) oraz 8 innych analiz, które nie dotyczyły chłoniaka z komórek płaszczka. Pięć z nich stanowiły opublikowane artykuły (Hornberger 2012; Ray 2010; Soini 2011; Kasteng 2008; Hornberger 2008), a trzy stanowiły wytyczne NICE lub oceny indywidualnych technologii w pojedynczych wskazaniach (*Single Technology Assessments*, STA) przedłożone w NICE (NICE TA 243; NICE TA 306; Roche STA 137). W każdej z odnalezionych analiz zastosowano model Markova wykorzystujący trzy stany. NICE nie rekomenduje określonej struktury modelu, którą należy stosować. Niemniej, NICE wymaga, aby wybrana struktura modelu przedstawiała naturalną historię choroby (NICE, 2013). Wcześniej NICE wydał wskazania dotyczące leczenia NHL przy pomocy modeli Markova zawierających 3 stany (NICE TA 243; NICE TA 306).

Na podstawie zaprezentowanych powyżej wyników wykazano, że model zawierający cztery stany mógłby jedynie wychwycić te same poniesione koszty i zyskane korzyści, co model zawierający trzy stany. Ponadto, przegląd literatury wskazywał, że w publikowanych ocenach ekonomicznych i wytycznych NICE zarówno w MCL, jak i w ściśle powiązanej chorobie – chłoniaku nieziarniczym (NHL) – wykorzystywane są modele zawierające trzy stany (MCL stanowi podgrupę NHL). W związku z tym, aby zachować prostotę modelowania problemu decyzyjnego i spójność z publikowaną literaturą wybrano model Markova zawierający trzy stany.

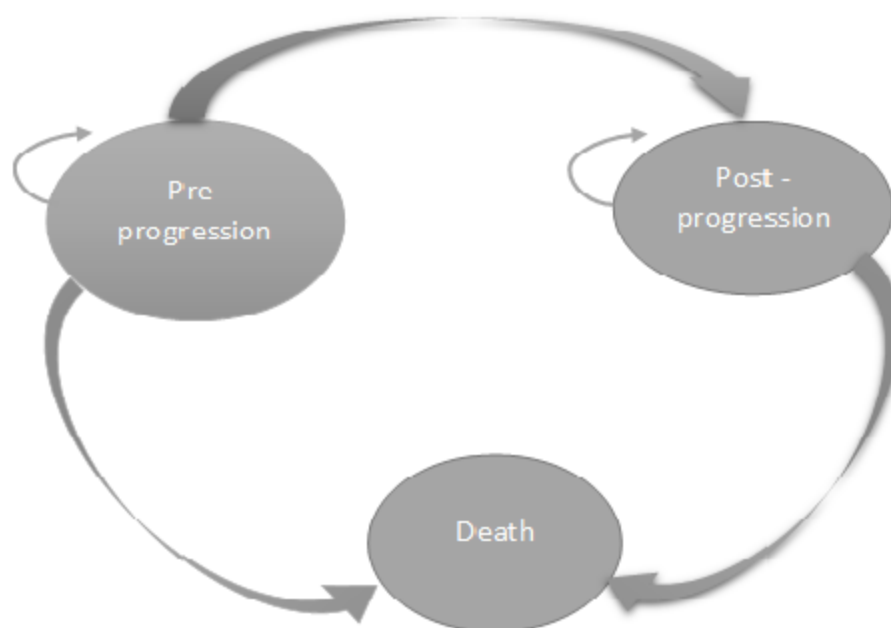
### 6.2.2 Projekt modelu

Strukturę modelu przedstawiono na Rycinie 3 poniżej. Stany zdefiniowano jako:

- przed progresją;
- po progresji;
- zgon.

Pacjenci rozpoczynają od stanu przed progresją choroby. Pod koniec każdego cyklu (4 tygodnie) pozostają w tym stanie, przechodzą do stanu po progresji lub umierają. Pod koniec każdego cyklu w stanie po progresji pacjenci pozostają w tym stanie lub umierają. Po przejściu do stanu po progresji, pacjent nie może wrócić do stanu przed progresją. Ruch pomiędzy stanami zdrowia w modelu zarządzany jest prawdopodobieństwami przejścia (patrz rozdz. 6.3.3.1.5).

Rys. 3 Projekt modelu (Pre-progression - przed progresją, Post-progression - po progresji, Death - zgon).



### 6.2.2.1 Stany zdrowia

- Przed progresją: uznany jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia nawrotu, progresji choroby lub zaprzestania leczenia z innych przyczyn. Przejście ze stanu przed progresją do stanu po progresji opiera się na PFS i OS obserwowanych w badaniu MCL-002. Przejście ze stanu po progresji do zgonu opiera się na OS obserwowanym w badaniu MCL-002.
- Po progresji: uznany jako czas od progresji choroby spowodowanej nawrotem, progresją choroby lub zaprzestania leczenia z innych przyczyn do zgonu lub utraty z obserwacji. Przejście ze stanu po progresji do zgonu oparto na OS obserwowanych w badaniu MCL-002.
- Zgon: jest to stan pochłaniający modelu. Pacjenci przechodzą do tego stanu po śmierci.

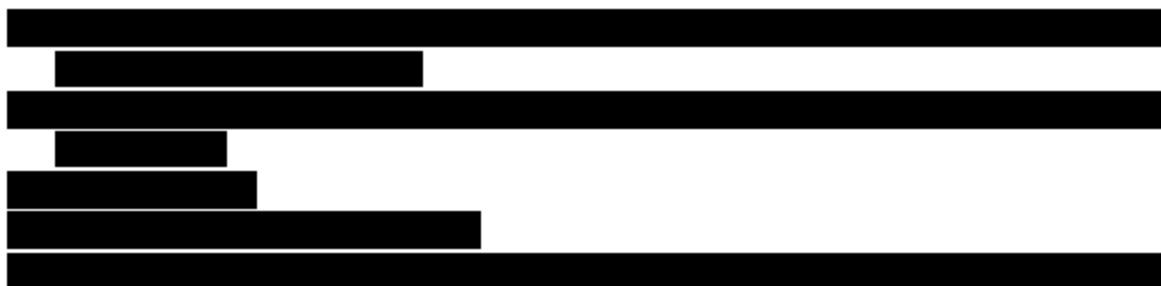
### 6.2.3 Leczenie z wyboru badacza

Pierwotnie w modelu ekonomicznym w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa aktualnej praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu uwzględnione są jedynie komparatory z badania MCL-002. Ze względu na brak danych dotyczących skuteczności nie było możliwe włączenie innych stosownych komparatorów. Monoterapie stosowane w ramach badania MCL-002 wymieniono poniżej:

- gemcytabina
- rytuksymab
- fludarabina

- chlorambucyl
- cytarabina
- wybór badacza (obejmujący gemcytabinę, fludarabinę, chlorambucyl, cytarabinę i rytuksymab).

Schematy leczenia zawarte w ramieniu komparatora w badaniu MCL-002 różnią się od uwzględnionych w modelu schematów wskazanych przez polskich ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka leczenia drugiej i dalszych linii nawracającego lub opornego na leczenie MCL:



Mając na uwadze specyfikę kliniczną leczenia drugiej i dalszych linii nawracającego lub opornego na leczenie MCL, w modelu uwzględniono dane dotyczące skuteczności leczenia dla ramienia komparatora z badania MCL-002 i dane kosztowe dla schematów uzyskanych z badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych.

Włączenie do modelu parametrów skuteczności leczenia komparatora z badania MCL-002 stanowi ograniczenie analizy, jednak należy zaznaczyć, że jest to jedyna możliwość porównania się w oparciu o dane z badania randomizowanego. Z powodu identycznych ograniczeń danych podobne podejście zostało wykorzystane w Analizie ekonomicznej dla ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu MCL (Ibrutynib Analiza weryfikacyjna). Brak opcji terapeutycznych uznanych za leczenie standardowe może sugerować, że niezależnie od zastosowanego leczenia skuteczność leczenia kolejnej linii jest podobna. Tym samym obciążenie błędem w związku z przyjętym upraszczającym założeniem nie powinno w istotny sposób wpływać na wnioskowanie. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi ESMO z 2017 lenalidomid jest opcją wymienianą jako skuteczną w leczeniu postaci nawrotowych lub opornych na leczenie (ESMO 2017).

#### **6.2.4 Korekta połowy cyklu**

Aby zrekompensować fakt, że przejścia między stanami są zwykle modelowane tak, aby miały miejsce na początku lub na końcu cyklu, podczas gdy średnio przejścia między stanami zdrowia mają miejsce w środku cyklu, zastosowano korektę połowy cyklu.

#### **6.2.5 Korzyści zdrowotne**

Korzyści zdrowotne w modelu szacowano, stosując rok życia skorygowany jego jakością (ang. *quality adjusted life year, QALY*). QALY obejmują zarówno korzyści w zakresie jakości życia (użyteczność), jak i długość życia mierzoną za pomocą różnic w przeżyciu (zyskane lata

życia). Miara QALY jest powszechnie stosowana do pomiaru wyników w ocenach ekonomicznych.

## 6.3 Dane wejściowe modelu

### 6.3.1 Charakterystyka pacjentów

Podstawowa charakterystyka pacjentów odzwierciedla charakterystykę populacji kwalifikującej się do stosowania leku w praktyce klinicznej.

Dane dotyczące średniego wieku, wagi, wzrostu, wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) i powierzchni ciała pacjentów (ang. *body surface area*, BSA) z badania MCL-002 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 6. Charakterystyka pacjentów.

Charakterystyka	Średnia	Błąd standardowy
Wiek (lata)	■	■
Waga (kg)	■	■
Wzrost (cm)	■	■
BSA (m <sup>2</sup> )	■	■
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	■	■

BMI, wskaźnik masy ciała; BSA, powierzchnia ciała  
Źródło: Celgene, CSR MCL-002.

W modelu uwzględniono całą populację zgodną z zaplanowanym leczeniem z badania MCL-002 (ang. *intention-to-treat*, ITT).

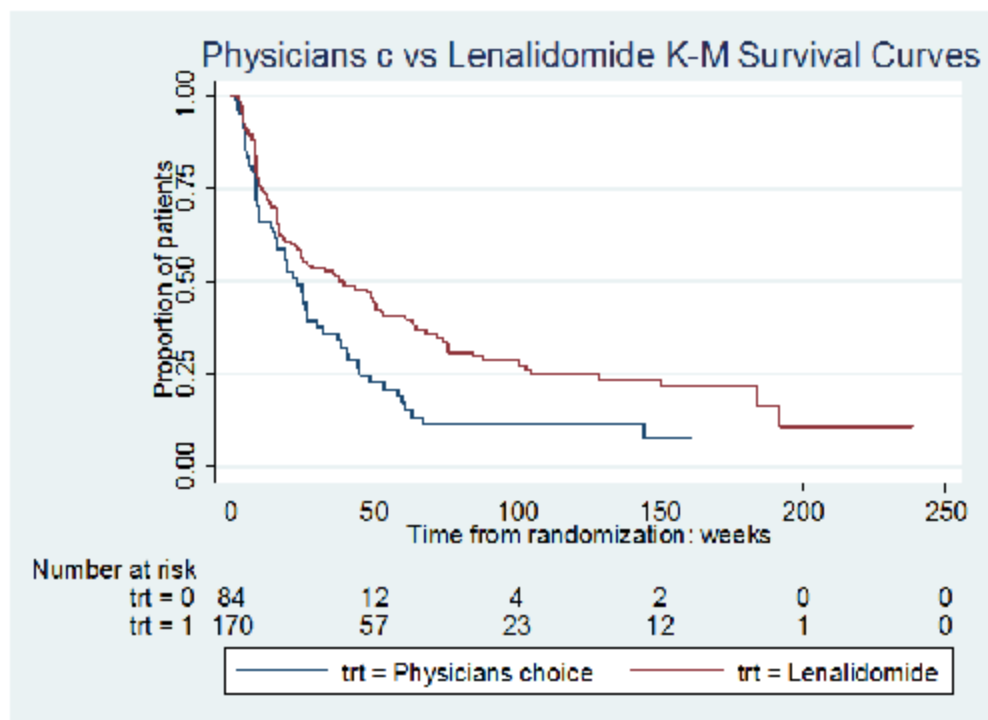
### 6.3.2 Skuteczność leczenia

#### 6.3.2.1 Dane dotyczące przeżycia

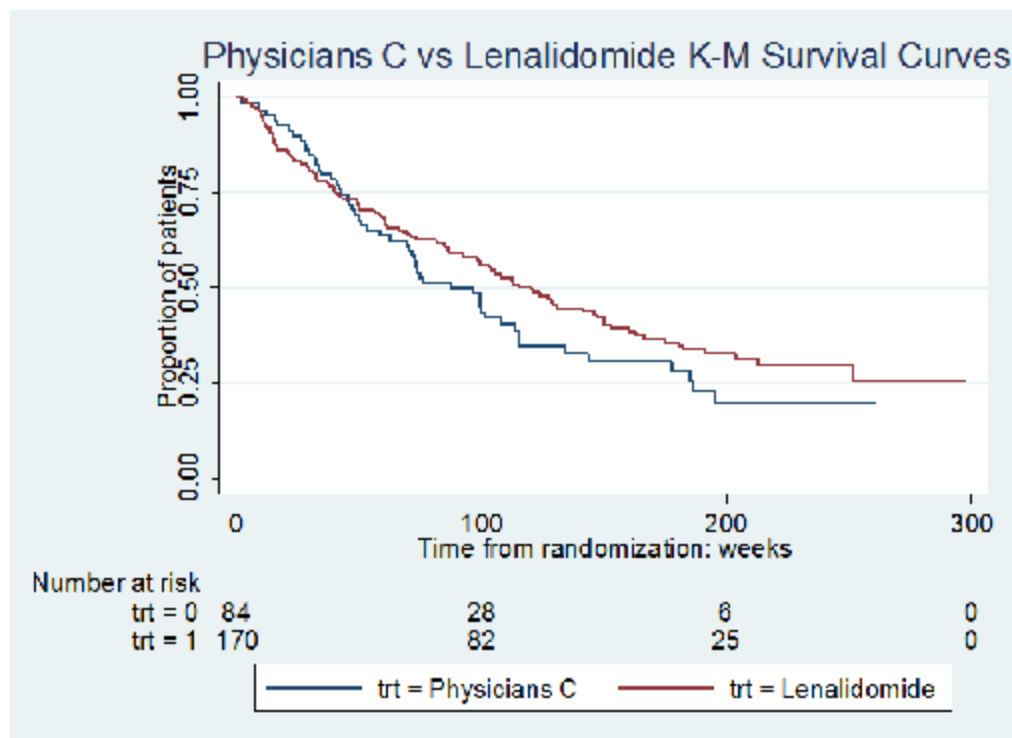
W kluczowym badaniu MCL-002 lenalidomid porównywano z wyborem badacza. W ramieniu wyboru badacza znajdowali się pacjenci leczeni rytuksymabem, cytarabiną, chlorambucylem, gemcytabiną i fludarabiną (doustnie i dożylnie). W analizach przeżycia wykorzystano przeżycie wolne od progresji (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) oraz przeżycie całkowite (jeden z drugorzędowych punktów badania). W analizie uwzględniono założenie o takim samym efekcie leczenia dla wyboru badacza w badaniu i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce (patrz rozdz. 6.3.6.1).

Krzywe Kaplana-Meiera (PSF i OS) porównujące lenalidomid z wyborem badacza (na przykładzie rytuksymabu) w populacji ITT przedstawiono na wykresach poniżej.

Rys. 4. PFS dla krzywych Kaplana-Meiera dla wyboru lekarza vs lenalidomid (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).



Rys. 5. OS dla krzywych Kaplana-Meiera dla wyboru lekarza vs lenalidomid (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).





Zgodnie z wynikami z badania MCL-002 (Trněný 2016; mediana czasu obserwacji 15,9 mies.) ocenianymi centralnie mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 8,7 mies. (95% CI: 5,5-12,1) w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem i 5,2 mies. (95% CI: 3,7-6,9) w grupie pacjentów leczonych lekami zaliczanymi do wyboru badacza (HR=0,61; 95% CI: 0,44-0,84; test log-rank p=0,004). Podobne wyniki uzyskano dla oceny badacza - patrz tabela poniżej.

**Tab. 7. Mediana oszacowań PFS (Trněný 2016).**

Schemat	Mediana PFS (mies.)	95% Przedział ufności	p
Ocena centralna			
Lenalidomid	8,7	5,5-12,1	0,004
Wybór badacza	5,2	3,7-6,9	
Ocena badacza			
Lenalidomid	8,6	5,6-12,1	0,006
Wybór badacza	5,4	3,6-7,7	

PFS - przeżycie bez progresji

Zgodnie z wynikami z badania MCL-002 (Trněný 2016; mediana czasu obserwacji 15,9 mies.) mediana czasu przeżycia w badaniu wyniosła 27,9 mies. (95% CI: 20,0-36,9) w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem i 21,2 mies. (95% CI: 16,0-28,9) w grupie pacjentów leczonych lekami zaliczanymi do wyboru badacza (HR=0,89; 95% CI: 0,62-1,28; test log-rank p=0,045) - patrz tabela poniżej. Należy zaznaczyć, że badanie to nie miało odpowiedniej mocy statystycznej, aby stwierdzić różnicę w zakresie przeżycia całkowitego.

**Tab. 8. Mediana oszacowań OS (Trněný 2016).**

Schemat	Mediana PFS (mies.)	95% Przedział ufności	p
Lenalidomid	27,9	20,0-36,9	0,45
Wybór badacza	21,2	16,0-28,9	

OS - przeżycie całkowite

### 6.3.2.2 Dostosowanie o zmianę leczenia w badaniu

W badaniu MCL-002 pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu podczas leczenia w ramieniu wyboru badacza mogli przejść na terapię lenalidomidem. Oszacowania przedstawione powyżej i wykorzystane do modelowania ekonomicznego dostosowano tak, aby uwzględniały pacjentów, którzy przeszli z jednego ramienia do drugiego. Podejścia zastosowane w tym celu przedstawiono poniżej.

Pod kątem dostosowywania zmiany leczenia z grupy kontrolnej na leczenie aktywne rozważano dwa podejścia (Rozdział 1.2.2, Celgene, 2015). Pierwsze podejście opiera się na modelu *rank preserving structural accelerate failure time* (RPSFT). W celu oszacowania dostosowanego efektu leczenia w modelu RPSFT podjęto opisane poniżej kroki.

- Na podstawie modelu RPSFT czas przeżycia dla aktywnego leczenia konwertowano za pomocą współczynnika przyspieszenia (ang. *accelerate factor*) na alternatywny czas dla leczenia kontrolnego.
- Konwertowane czasy były następnie ponownie cenzurowane zgodnie z datą odcięcia badania.
- Czasy konwertowane między randomizowanymi ramionami leczenia porównano za pomocą testu logarytmicznego rang przy użyciu regresji Coxa.
- Powyższe kroki powtarzano dla różnych wartości czynnika przyspieszenia, a tę o najwyższej p wartości uznano za oszacowany efekt leczenia w modelu RPSFT.
- Aby dokonać ponownego oszacowania ryzyka względnego oszacowany czynnik przyspieszenia wykorzystano do dostosowania czasu po ponownym przejściu do grupy kontrolnej i dostosowywano model Coxa.

Również krzywe przeżycia Kaplana-Meiera przygotowano ponownie, wykorzystując dostosowane dane.

Drugie wykorzystane podejście stanowiło *inverse probability censor weighting* (IPCW). W tym podejściu pacjenci, którzy przechodzili do aktywnego ramienia, byli cenzurowani w momencie zmiany. Następnie dostosowywano model Coxa za pomocą podejścia IPCW z wagami zmiennymi w czasie przez odwrócenie funkcji przeżycia przejścia między stanami.

Ponieważ pacjenci w grupie kontrolnej mogli przejść do grupy z leczeniem aktywnym po wystąpieniu progresji (zgodnie z decyzją badacza) do oszacowania funkcji przeżycia zastosowano regresję logistyczną zmiany leczenia wśród pacjentów z progresją w ramieniu kontrolnym, korzystając z odpowiednich czynników zakłócających stanu podstawowego i po progresji dla zmiany. Funkcja przeżycia zmiany ma wartość 1 przed progresją oraz wartość uzyskaną w wyniku regresji logistycznej po progresji. Pacjentów z brakiem czynników zakłócających, a zatem brakiem wag, również uznano za ocenzurowanych i uwzględniono podczas kalkulacji wag. Podejście to opiera się na założeniu natychmiastowej zmiany leczenia po progresji, co jest w przybliżeniu prawdą (tj. czas między zmianą leczenia, a progresją w przypadku większości pacjentów jest ignorowany). Do czynników ryzyka zaliczono następujące zmienne: poziom LDH przed rozpoczęciem badania (wysoki vs niski/normalny), liczba wcześniejszych systemowych terapii chłoniaka (<3 vs ≥3), czas od ostatniej dawki rytuksymabu do pierwszej dawki (<230 vs ≥230 dni), wskaźnik *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index* (MPI) przed rozpoczęciem badania (wysoki vs niski/umiarkowany), ciężka choroba przed rozpoczęciem badania (tak vs nie) i indeks Ki-67 (wysoki vs niski/normalny). Zmienne te wybrano na podstawie wyników wielowariantowego modelu proporcjonalnych ryzyk Coxa przeżycia wolnego od progresji oraz czynników związanych z rokowaniem w MCL.

Obydwa podejścia, przy zastosowaniu daty odcięcia 07 marca 2014, skutkowały większą skutecznością leczenia lenalidomidem niż główna analiza w raporcie z badania bez zastosowania *crossover*. Dla metody *rank-preserving structural failure time* (RPSFT) uzyskano wynik OS HR (95% CI) = 0,85 (0,51, 1,41), natomiast dla metody IPCW otrzymano OS HR (95% CI) = 0,71 [0,50, 1,01], o istotności niemal na poziomie 5%.

---

W procesie modelowania ekonomicznego do ekstrapolacji do horyzontu dożywnotnego, wykorzystano wynik RPSFT. Tym samym dostosowano czas przeżycia ogólnego dla pacjentów ze zmianą leczenia w grupie kontrolnej do czasu przeżycia ogólnego w przypadku braku możliwości zmiany na leczenie lenalidomidem. Wykorzystanie analizy RPSFT (HR = 0,85) jest bardziej konserwatywnym podejściem analizy niż IPCW (HR = 0,71). Analiza RPSFT stanowi ponadto prostsze i bardziej przejrzyste podejście do ekstrapolacji wyników w horyzoncie dożywnotnym niż metoda IPCW.

### 6.3.3 Modelowanie przeżycia

Aby możliwe było uwzględnienie wpływu nowej interwencji i komparatorów na przeżycie w ocenie ekonomicznej, oraz wpływu na jakość życia, niezbędne było modelowanie przeżycia (Latimer 2013). W związku z tym potrzebne były oszacowania rozkładów całkowitego przeżycia, aby zapewnić, że średni wpływ na czas do zdarzeń (przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie ogólne) zaczerpnięto w postaci średniej, a nie mediany, skutki były bardziej istotne pod kątem analizy kosztów-efektywności.

Modelowanie przeżycia było potrzebne również w celu prognozowania przeżycia, które następnie służyło do wychwycenia wszystkich możliwych korzyści leczenia.

Podejście do modelowania przeżycia w niniejszej analizie było zdeterminowane charakterem danych z kluczowego badania MCL-002. Podczas przeprowadzania niniejszej analizy nie wszystkie kluczowe punkty końcowe zostały już obserwowane dla każdego z pacjentów. Do przeprowadzenia kompletnej analizy niezbędna była ekstrapolacja danych. W związku z powyższym metoda *restricted mean* oraz techniki analizowania modelowania danych zewnętrznych uznano za nieodpowiednie do modelowania danych, ponieważ w pierwszym wypadku wszystkie dane muszą być dostępne, a w drugim osiągane są niezadowalające efekty, gdy niezbędna jest ekstrapolacja. Zgodnie z rozdziałem 4.7 krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla przeżycia ogólnego w badaniu MCL-002 przecinają się.

Oznaczało to, że metoda modelowania proporcjonalnego ryzyka nie mogła być zastosowana, ponieważ takie działanie spowodowałoby naruszenie założenia o proporcjonalnym ryzyku przez skrzyżowanie się krzywych. W związku z tym podejście modelowania parametrycznego stanowiło najlepsze podejście do zastosowania w odniesieniu do modelowania dostępnych danych.

Modelowanie parametryczne wiązało się z różnymi podejściami do analizowania danych. W niniejszej analizie dostosowywano modele: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny i log-normalny do indywidualnych danych z badania MCL-002 z poziomu pacjentów, a wyboru modelu o najlepszym dopasowaniu dokonano na podstawie kontroli wzrokowej, stopnia statystycznego dopasowania oraz wiarygodności klinicznej dostosowywanego modelu. Zgodnie z algorytmem procesu selekcji modelu przeżycia Latimera (Latimer 2013), ze względu na fakt, iż wykresy Kaplana-Meiera nie były równoległe do każdego ramienia w badaniu dostosowywano osobne modele.

### 6.3.3.1 Modelowanie parametryczne

#### 6.3.3.1.1 Dostosowywanie modeli parametrycznych

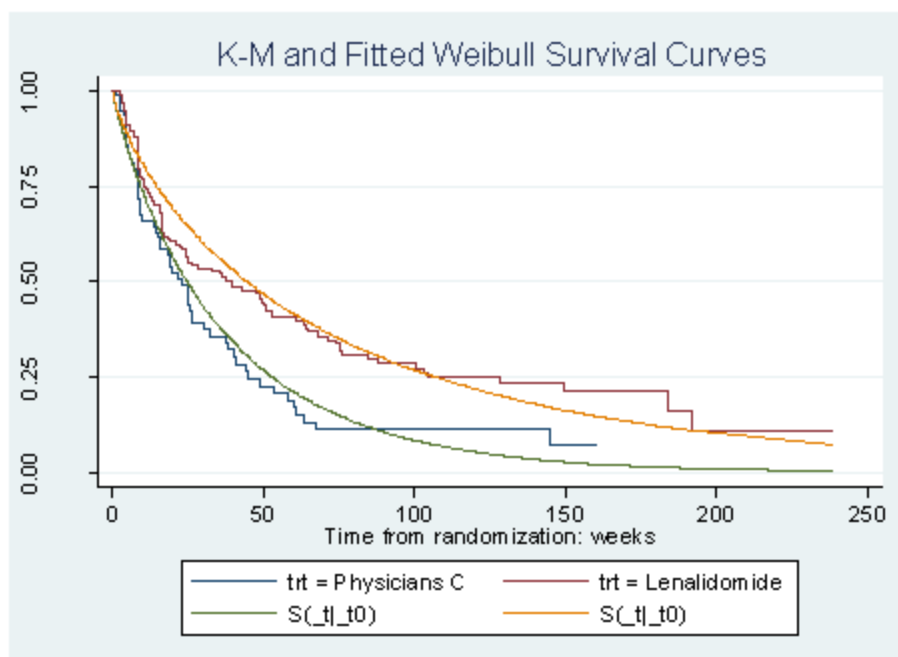
Modelowanie parametryczne przeprowadzono w programie Stata, aby dostosować indywidualne dane pacjenta (*individual patient data*, IPD). Do IPD dla PFS i OS dostosowywano modele: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny i log-normalny. Model o najlepszym dopasowaniu był wybrany za pomocą kontroli wizualnej, dopasowania statystycznego oraz wiarygodności klinicznej modelu.

##### 6.3.3.1.1.1 Kontrola wzrokowa

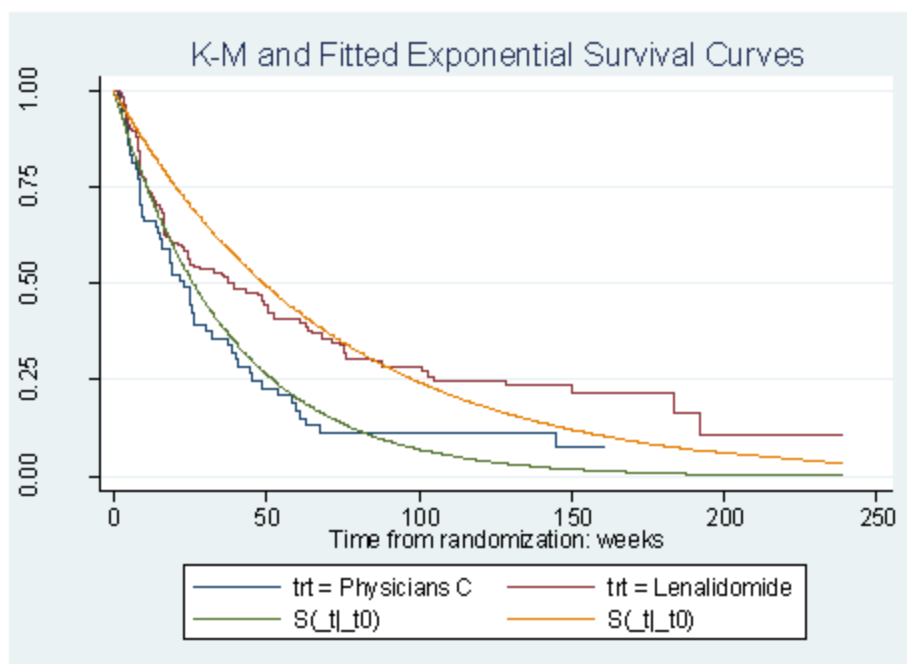
Wyniki wizualne modeli dopasowywanych do krzywych Kaplan-Meiera dla porównania lenalidomid vs wybór badacza przedstawiono poniżej.

**Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i dostosowywane modele parametryczne dla wyboru badacza vs lenalidomid:**

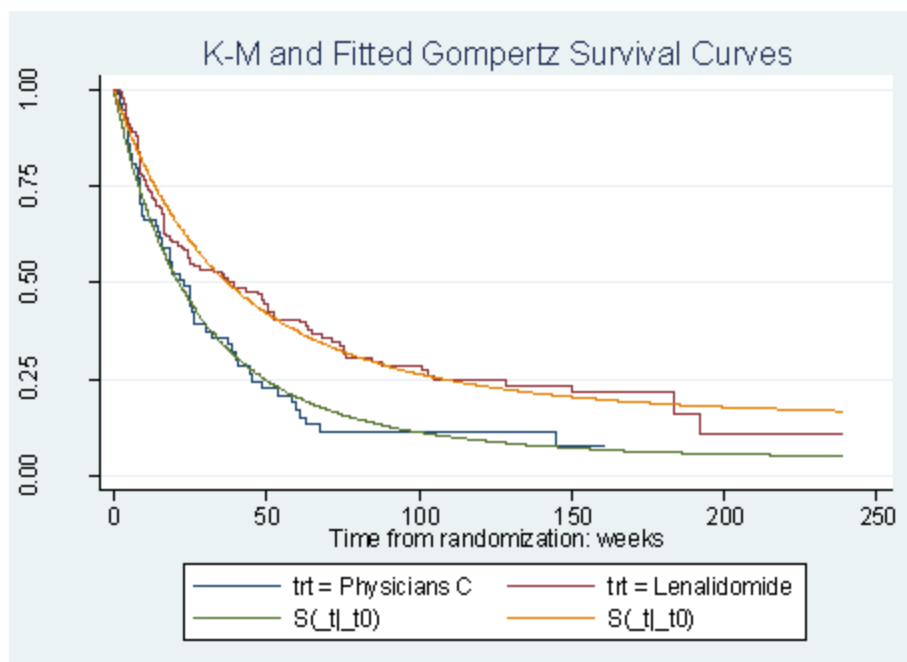
**Rys. 6. Dopasowanie krzywych Weibulla (Physicians C - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).**



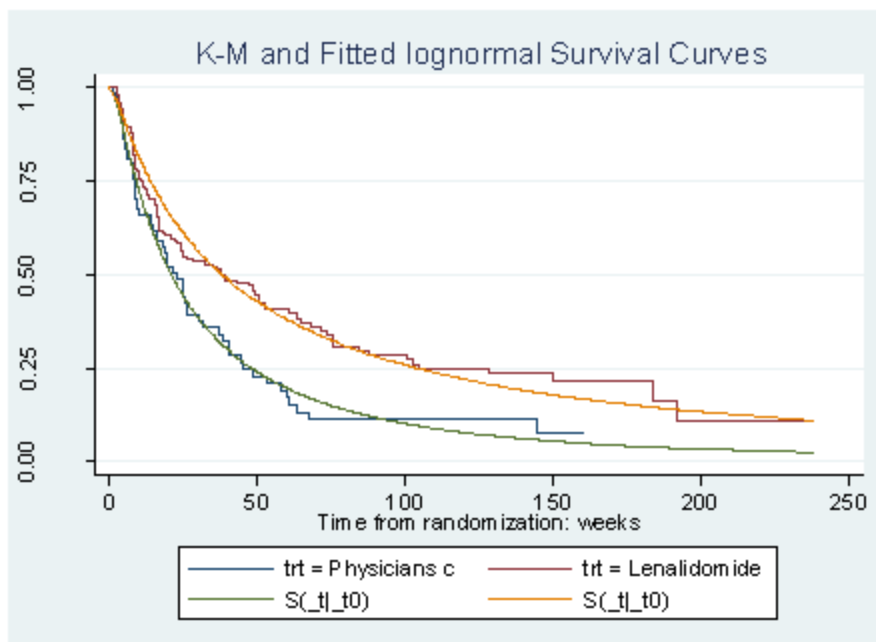
Rys. 7. Dopasowanie krzywych wykładniczych (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).



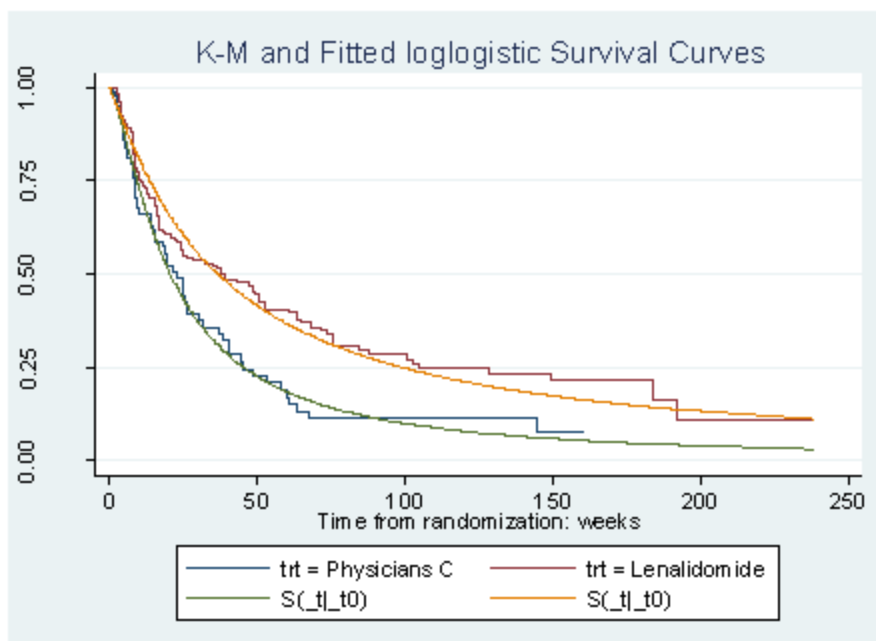
Rys. 8. Dopasowanie krzywych Gompertza (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).



Rys. 9. Dopasowanie krzywych log-normalnych (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).

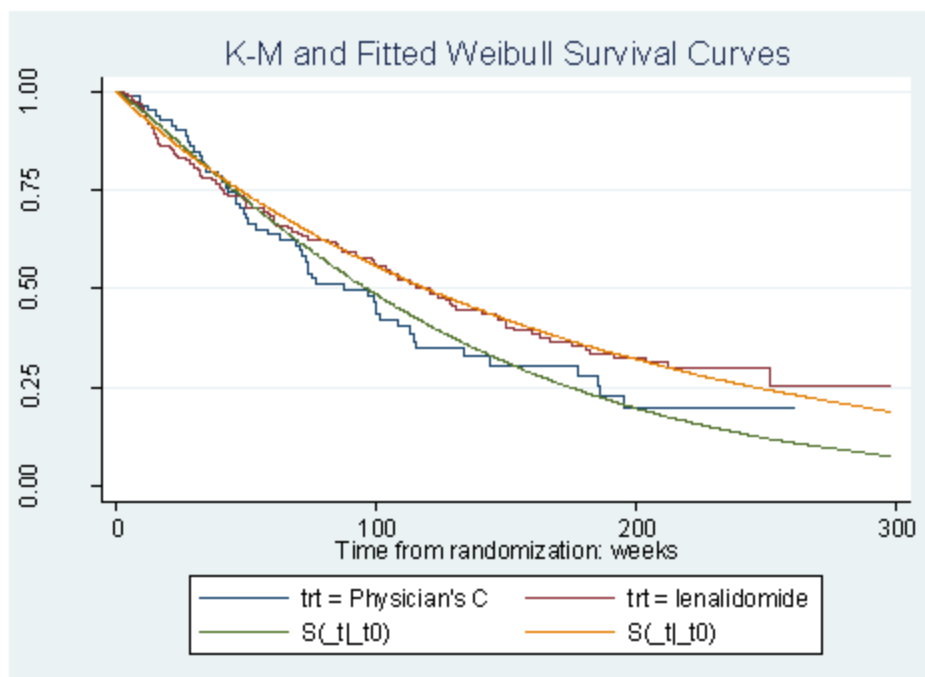


Rys. 10. Dopasowanie krzywych log-logistycznych (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).

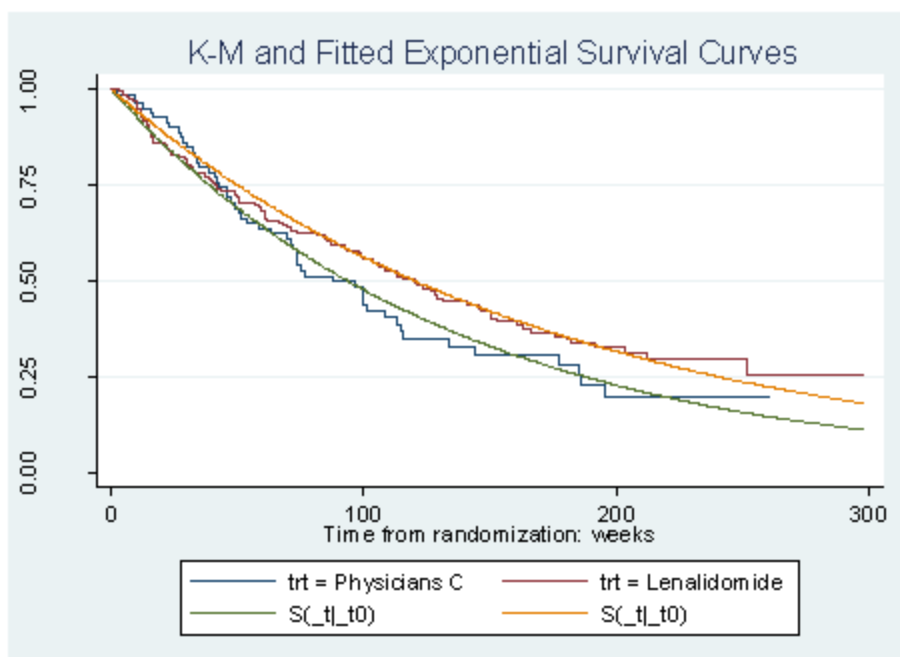


## Krzywe OS Kaplana-Meiera i dostosowywane modele parametryczne dla porównania wybór badacza vs lenalidomid:

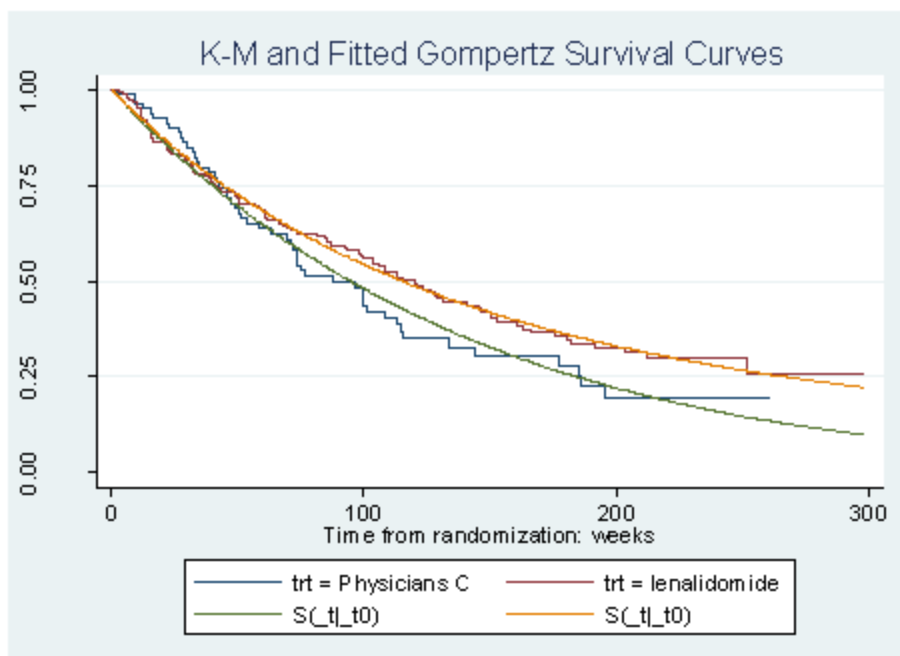
Rys. 11. Dopasowanie krzywych Weibulla (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).



Rys. 12. Dopasowanie krzywych wykładniczych (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).

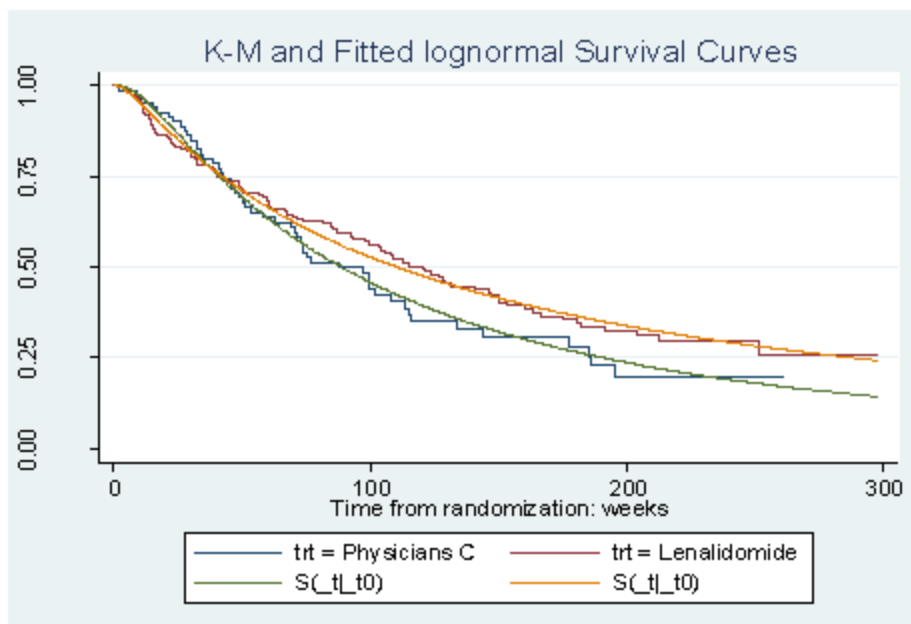


Rys. 13. Dopasowanie krzywych Gompertza (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).

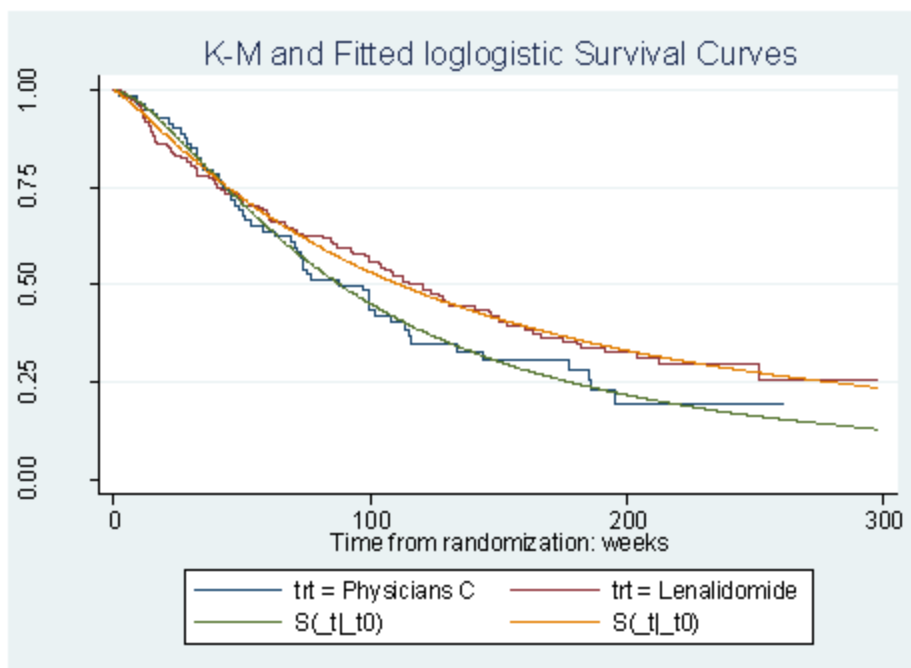




Rys. 14. Dopasowanie krzywych log-normalnych (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).



Rys. 15. Dopasowanie krzywych log-logistycznych (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).



### 6.3.3.1.1.2 Statystyczna dokładność dopasowania

Statystyczny stopień dopasowania dla dostosowywanych modeli parametrycznych określono za pomocą kryterium Informacyjnego Akaike (*Akaike information criterion*, AIC) oraz Bayesowskiego kryterium informacyjnego (*Bayesian information criterion*, BIC). Metody te zapewniają pomiar o jakości zbliżonej do modeli statystycznych dla IPD. Obie umożliwiają stosowne oszacowanie, jakie informacje mogą zostać utracone w wyniku wyboru określonego modelu. Obie radzą sobie z kompromisem między dokładnością dopasowania, a złożonością modelu. Krzywe otrzymane na podstawie opisywanych analizach statystycznych dla PFS i OS dla lenalidomidu i wyboru badacza przedstawiono w tabelach poniżej. Statystyczna dokładność dopasowania była testowana jedynie dla analiz danych z badania. Model użyty do analizy danych z badania był następnie użyty również do analizy poza badaniem celem utrzymania jednorodności.

Tab. 9. Statystyczna dokładność dopasowania według AIC.

	Model	Lenalidomid	Wybór badacza
<b>PFS</b>	Wykładniczy	499,8288	234,2134
	Weibulla	491,6864	235,1549
	Gompertza	480,2654	229,4957
	Log-normalny	<b>470,6651</b>	<b>224,3618</b>
	Log-logistyczny	477,3758	225,9618
<b>OS</b>	Wykładniczy	456,1843	211,0741
	Weibulla	457,9418	211,2775
	Gompertza	456,727	213,0197
	Log-normalny	<b>452,6678</b>	<b>207,8865</b>
	Log logistyczny	455,463	209,4896

AIC – kryterium Informacyjnego Akaike (ang. *Akaike information criterion*).

Liczyby **pogrubione** są najniższe dla krzywej, co wskazuje na najlepsze dopasowanie statystyczne.

**Tab. 10. Statystyczna dokładność dopasowania według BIC.**

	Model	Lenalidomid	Wybór badacza
<b>PFS</b>	Wykładniczy	502,9646	236,6442
	Weibulla	497,958	240,0165
	Gompertza	486,537	234,3573
	Log-normalny	<b>476,9367</b>	<b>229,2234</b>
	Log-logistyczny	483,6473	230,8234
<b>OS</b>	Wykładniczy	459,3201	213,5049
	Weibulla	464,2134	216,1391
	Gompertza	462,9986	217,8813
	Log-normalny	<b>458,9394</b>	<b>212,7481</b>
	Log-logistyczny	461,7346	214,3512

BIC - Bayesowskie kryterium informacyjnego (*Bayesian information criterion*).

Liczby **pogrubione** są najniższe dla krzywej, co wskazuje na najlepsze dopasowanie statystyczne.

W wizualnej ocenie, model log-normalny stanowi najlepsze dopasowanie spośród dostosowywanych modeli przedstawionych powyżej. Zostało to potwierdzone danymi wyjściowymi z analizy statystycznej dokładności dopasowania.

Charakterystyka modelu log-normalnego:

- odsetek niepowodzeń rośnie do maksimum a następnie spada do zera gdy osiągnięta zostaje nieskończoność (Gupta 1997);
- jeżeli obserwowane są zgony z powodu konkurującego ryzyka ogólnego starzenia rozkład log-normalny dostarczy słabe dostosowanie w sytuacji ekstrapolacji danych (Gupta 1997);
- lepszy dla chorób z przeżyciem o rozkładzie wyraźnie prawoskośnym (Gupta 1997).

Rozważania w zakresie danych z poziomu pacjentów w badaniu MCL-002:

- obecnie mediana przeżycia od diagnozy wynosi 4-5 lat wśród pacjentów rozpoznanych MCL (McKay 2012), co wskazuje, że przeżycie nie jest znacząco przekrzywione w prawo wbrew temu, na co wskazywać powinien model log-normalny;
- pacjenci nie są wyleczeni z MCL, co wskazuje, że odsetki niepowodzeń nie będą osiągały zera wraz z osiągnięciem nieskończoności;
- średni wiek pacjentów w badaniu MCL-002 wynosił 67,8 lat, co wskazuje na fakt, że zgon mógł nastąpić z powodu konkurującego ryzyka ogólnego starzenia.

Mimo tego, że po przeprowadzeniu kontroli wzrokowej oraz testu dokładności dopasowania model log-normalny cechował się najlepszym dopasowaniem, rozważania kliniczne wskazywały, że nie był on odpowiedni dla tej grupy pacjentów. Ze względu na formę funkcjonalną modele log-logistyczne często charakteryzują się długim ogonem w funkcji przeżycia (Kalenthaler, NICE TSD 13), w związku z czym model log-logistyczny, podobnie jak

model log-normalny, również nie był wiarygodny klinicznie. Model Gompertza można parametryzować jedynie jako model proporcjonalnego ryzyka (Kaltenthaler, NICE TSD 13), a ponieważ krzywe Kaplana-Meiera krzyżują się w tym zbiorze danych i niezbędne było dostosowywanie indywidualnych modeli, model Gompertza nie mógł być zastosowany.

W związku z powyższym, jako model podstawowy w analizie zastosowano model Weibulla, który był drugim, po rozkładzie log-normalnym, modelem o najlepszym wzrokowym i statystycznym dopasowaniu; natomiast do analiz wrażliwości zastosowano model wykładniczy.

### 6.3.3.1.2 Implementacja dostosowywanego modelu w programie Excel

PFS i OS modelowano parametrycznie przy użyciu funkcji Weibulla i funkcji wykładniczej, korzystając z metody najmniejszych kwadratów. W przypadku funkcji wykładniczej nieznanymi parametrami – lambda ( $\lambda$ ) – szacowano za pomocą regresji ujemnego logu przeżycia vs czas. W przypadku funkcji Weibulla, nieznanymi parametrami – lambda ( $\lambda$ ) i gamma ( $\gamma$ ) – szacowano poprzez regresję logu ujemnego logu przeżycia vs log czasu. Oszacowania przeprowadzono w odniesieniu do indywidualnych funkcji przeżycia IPD, ponieważ krzywe Kaplana-Meiera wykazały, że krzywe przeżycia krzyżowały się.

Wyniki tych analiz regresji dla lenalidomidu i wyboru badacza przedstawiono poniżej.

### 6.3.3.1.3 Przeżycie wolne od progresji

Parametry PFS dla funkcji Weibulla i wykładniczej generowano w programie Stata i wykorzystano do modelowania w programie Excel. Parametry dla modelu Weibulla i wykładniczego wykorzystane do modelowania PFS dla lenalidomidu vs wybór badacza przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tab. 11. Dane wyjściowe PFS modelu Weibulla dla lenalidomidu.**

```
Weibull regression -- log relative-hazard form
```

No. of subjects =	170	Number of obs =	170
No. of failures =	106		
Time at risk =	7541.142857		
		LR chi2(0) =	0.00
Log likelihood =	-243.8432	Prob > chi2 =	.

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
_cons	-3.378162	.2738571	-12.34	0.000	-3.914912 -2.841412
/ln_p	-.2328535	.0773436	-3.01	0.003	-.3844441 -.0812629
p	.7922696	.061277			.680829 .9219513
1/p	1.262197	.0978228			1.084656 1.468798

**Tab. 12. Dane wyjściowe PFS modelu Weibulla dla wyboru badacza.**

Weibull regression -- log relative-hazard form

No. of subjects -	84	Number of obs -	84
No. of failures -	59		
Time at risk -	2228.428571		
		LR chi2(0) -	-0.00
Log likelihood -	-115.57744	Prob > chi2 -	.

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
_cons	-9.278973	.3562569	-9.21	0.000	-3.976932 -2.581134
/ln_p	-.0970985	.0969825	-1.00	0.317	-.2871808 .0829838
p	.9074666	.0883084			.750376 1.097444
1/p	1.101969	.1068718			.9112083 1.332665

**Tab. 13. Dane wyjściowe PFS modelu wykładniczego dla lenalidomidu.**

Exponential regression -- log relative-hazard form

No. of subjects -	170	Number of obs -	170
No. of failures -	106		
Time at risk -	7541.142857		
		LR chi2(0) -	0.00
Log likelihood -	-248.91439	Prob > chi2 -	.

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
_cons	-4.26469	.0971286	-43.91	0.000	-4.455058 -4.074321

**Tab. 14. Dane wyjściowe PFS modelu wykładniczego dla wyboru badacza.**

Exponential regression -- log relative-hazard form

No. of subjects -	84	Number of obs -	84
No. of failures -	59		
Time at risk -	2228.428571		
		LR chi2(0) -	-0.00
Log likelihood -	-116.10671	Prob > chi2 -	.

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
_cons	-3.631514	.1301889	-27.89	0.000	-3.88668 -3.376349

### 6.3.3.1.4 Przeżycie całkowite

Parametry OS dla funkcji Weibulla i wykładniczej generowano w programie Stata i wykorzystano do modelowania w programie Excel. Parametry funkcji Weibulla

i wykładniczej wykorzystane do modelowania OS dla lenalidomidu vs wybór badacza przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tab. 15. Dane wyjściowe OS modelu Weibulla dla wyboru badacza.**

```

Weibull regression -- log relative-hazard form

No. of subjects =      11          Number of obs =      11
No. of failures =      53          LR chi2(0) =      -1.00
Time at risk =  3160.271161          Prob > chi2 =      .

Log likelihood =  -103.63073
    
```

_t	Coeff.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
_cons	-5.701169	.604460	-9.39	0.000	-6.965202 -4.451136
/ln_g	.1555721	.1119459	1.39	0.165	-.0630379 .374932
g	1.1619326	.1307193			.931157 1.454965
1/g	.8559254	.0958174			.6879016 1.16592

**Tab. 16. Dane wyjściowe OS modelu Weibulla dla lenalidomidu.**

```

Weibull regression -- log relative-hazard form

No. of subjects =      171          Number of obs =      171
No. of failures =      101          LR chi2(0) =      -1.00
Time at risk =  17336.71429          Prob > chi2 =      .

Log likelihood =  -226.9309
    
```

_t	Coeff.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
_cons	-4.955721	.4166134	-11.89	0.000	-5.772260 -4.139174
/ln_g	-.041371	.0055441	-7.44	0.000	-.0524344 -.0293073
g	.9590093	.0020444			.9110429 1.006976
1/g	1.042856	.000193			.9913490 1.23240

**Tab. 17. Dane wyjściowe OS modelu wykładniczego dla lenalidomidu.**

```
Exponential regression -- log relative-hazard form
```

No. of subjects =	171	Number of obs =	171
No. of failures =	111		
Time at risk =	13376.71429		
		LR chi2(1) =	1.11
Log likelihood =	-227.19217	Prob > chi2 =	.

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% ConF. Interval]
_cons	-5.157716	.1	-51.51	1.000	-5.353713 -4.96172

**Tab. 18. Dane wyjściowe OS modelu wykładniczego dla wyboru badacza.**

```
Exponential regression -- log relative-hazard form
```

No. of subjects =	11	Number of obs =	11
No. of failures =	53		
Time at risk =	7168.271161		
		LR chi2(1) =	1.11
Log likelihood =	-111.53783	Prob > chi2 =	.

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% ConF. Interval]
_cons	-4.917121	.1373116	-35.72	1.000	-5.17635 -4.657916

### 6.3.3.1.5 Generowanie prawdopodobieństw przejścia

Po przeprowadzonym modelowaniu parametrycznym w programie Stata wygenerowanie współczynników wykorzystano do wygenerowania zależnych od czasu prawdopodobieństw przejść w programie Excel.

Do wygenerowania prawdopodobieństw przejść dla modelu Weibulla zastosowano następujące równania:

Przy założeniu długości cyklu: u

$$\begin{aligned}
 tp(t) &= 1 - \exp\{H(t-u) - H(t)\} \\
 &= 1 - \exp\{\lambda(t-u)^\gamma - \lambda t^\gamma\}
 \end{aligned}$$

gdzie:

tp(t) = prawdopodobieństwo przejścia w dowolnym momencie

$\lambda$  = lambda

H = ryzyko względne

$\gamma$  = gamma

t = czas (cykl)

Do wygenerowania prawdopodobieństw przejścia dla modelu wykładniczego zastosowano następujące równania:

Przy założeniu długości cyklu: u

$$\begin{aligned}tp(t) &= 1 - \exp\{H(t-u) - H(t)\} \\ &= 1 - \exp\{\lambda(t-u) - \lambda t\} \\ &= 1 - \exp\{-\lambda u\}\end{aligned}$$

gdzie:

tp(t) = prawdopodobieństwo przejścia w dowolnym momencie

H = ryzyko względne

$\lambda$  = lambda

t = czas

#### 6.3.3.1.6 Ekstrapolacja danych

Wartości z okresu badania ekstrapolowano na 20 lat. Są one zależne od czasu na podstawie funkcji Weibulla dostosowywanej do PFS i OS jako model podstawowy oraz, na podstawie funkcji wykładniczej dla analizy wrażliwości.

### 6.3.4 Macierz przejścia pomiędzy stanami choroby

Parametry przedstawione w Tab. 18 wykorzystano do wygenerowania zależnych od czasu prawdopodobieństw przejść dla modelu Weibulla i wykładniczego dostosowywanych do PFS i OS.

Prawdopodobieństwa przejść dla modelu Weibulla są monotonicznymi funkcjami czasu. W trakcie korzystania z modelu Weibulla prawdopodobieństwa przejść między stanami różnią się w zależności od punktu w czasie (w każdym cyklu).

W trakcie używania modelu wykładniczego prawdopodobieństwa przejść pozostają stałe niezależnie od momentu w czasie. Ze względu na fakt, iż czynnik czasu jest wykładniczy, związek zgonu z czasem podczas implementacji modelu jest również wykładniczy.

Macierz przejścia zastosowaną w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.



Tab. 19. Macierz przejść zastosowana w modelu MCL.

Przed progresją	Po progresji	Zgon
1- PFS- OS	PFS	OS
0	1- OS	OS
0	0	1

PFS, przeżycie bez progresji (prawdopodobieństwa przejścia Weibulla lub wykładnicze zależne od czasu);

OS, przeżycie całkowite (prawdopodobieństwa przejścia Weibulla lub wykładnicze zależne od czasu).

### 6.3.5 Wartości użyteczności stanów zdrowia

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 zastosowano do zgromadzenia danych dotyczących jakości życia bezpośrednio od uczestników badania MCL-002. Przejście na wartości użyteczności, które można wykorzystać w modelu użyteczności kosztów wymaga zastosowania technik mapowania.

#### Mapowanie

Opublikowano kilka algorytmów do mapowania danych EORTC QLQ-C30 na wyniki EQ-5D. Kontodimopoulos i wsp. (Kontodimopoulos 2009) analizowali dane dotyczące 48 pacjentów z rakiem żołądka otrzymujących chemioterapię. Trzy spośród skal QLQ-C30 (funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne i ogólny stan zdrowia) stanowiły istotne predyktory wskaźników EQ-5D na poziomie  $p \leq 0,05$ , a dostosowany współczynnik  $R^2$  wyniósł 0,611 co wskazuje na duży poziom siły objaśniającej. Według autorów wyniki mogą być uogólnione w stosunku do pacjentów nowotworowych o podobnej punktacji QLQ-C30 otrzymujących chemioterapię (Kontodimopoulos 2009).

McKenzie i van der Pol (McKenzie i van der Pol 2009) analizowali dane z badania klinicznego 199 pacjentów w średnim wieku 74,8 lat, otrzymujących leczenie paliatywne w nieoperacyjnym raku przetyku. Dostosowywany  $R^2$  wyniósł 0,611, co wskazuje na duży poziom siły objaśniającej. Sześć spośród skal QLQ-C30 (ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie w rolach, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, ból i zmęczenie) stanowiło istotne predyktory dla wskaźników EQ-5D na poziomie  $p \leq 0,05$ . Wszystkie bieżące wyniki EQ-5D znajdują się w 95% przedziale ufności wyników EQ-5D przewidywanych w algorytmie mapowania. Przewidywania modelu były również dobre dla grupy pacjentów w podobnym wieku z innym rodzajem nowotworu (McKenzie 2009).

Rowen i wsp. (Rowen 2012) porównali te dwa opublikowane algorytmy z trzecim algorytmem (Crott 2010), korzystając z danych dotyczących 674 pacjentów ze zdiagnozowanym ostatnio szpiczakiem mnogim (średnia wieku 71,58 lat). W tej analizie algorytm McKenziego i van der Pola (McKenzie 2009) dał bardziej trafne oszacowania EQ-5D, niż inne (średni błąd bezwzględny wynosił 0,144 dla algorytmu McKenziego i van der Pola, w porównaniu z 0,156 dla algorytmu Kontodimopoulosa i wsp. i 0,177 dla algorytmu Crotta i Briggsa). W efekcie wykorzystaliśmy algorytm opublikowany przez McKenzie and van der Pol (McKenzie 2009) do mapowania danych QLQ-C30 z badania na wyniki EQ-5D do użycia w modelu.

### 6.3.5.1 Stan zdrowia przed progresją

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 zastosowano do zgromadzenia danych dotyczących jakości życia bezpośrednio od uczestników badania MCL-002. Dane gromadzono jedynie w czasie leczenia do progresji choroby (jako takie, jedynie dane ze stanu przed progresją dotyczące jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia były dostępne w badaniu). Dane mapowano do EQ-5D (standaryzowane i walidowane narzędzie generyczne powszechnie stosowane oraz walidowane dotychczas w wielu populacjach pacjentów) przy pomocy opublikowanych algorytmów. Więcej informacji na temat mapowania przedstawiono w poniższym rozdziale na temat mapowania. Jest to zgodne ze scenariuszem podstawowym, ponieważ dane dotyczące użyteczności zaczerpnięto bezpośrednio od pacjentów w badaniu.

Wynik mapowania (patrz rozdz. 6.3.5) przedstawiono w tabeli poniżej.

W podstawowej wersji modelu oddzielne wartości użyteczności stosowano się do ramienia lenalidomidu i ramienia wyboru badacza. Średnia wartość jest stosowana w analizie wrażliwości.

Wartości użyteczności wykorzystane w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 20. Użyteczność stanów zdrowia przed progresją.

Źródło	Średnia	Błąd standardowy	95% przedział ufności	
Badanie MCL-002 (średnia)	■	■	■	■
Badanie MCL-002 (ramię lenalidomidu)	■	■	■	■
Badanie MCL-002 (ramię wyboru badacza)	■	■	■	■

### 6.3.5.2 Stan zdrowia po progresji

W stanie zdrowia po progresji wykorzystywano wartości użyteczności zaczerpnięte ze zidentyfikowanych systematycznie opublikowanych źródeł zgodnych z wymaganiami NICE dotyczącymi wzorca analizy (NICE 2013). W celu odnalezienia stosownych wartości użyteczności do wykorzystania w modelu przeprowadzono pragmatyczny przegląd literatury. Odnaleziono dwie analizy dotyczące chłoniaka z komórek płaszczka (NICE TA 370, NICE TA 502) oraz trzy analizy dla pozostałych chłoniaków nieziarniczych (NICE TA 306, NICE TA 137, NICE TA 243). Jako że MCL jest jedną z form chłoniaka nieziarniczego, uznano że użyteczności stanów zdrowia po progresji choroby w innych formach chłoniaków nieziarniczych będą dobrym przybliżeniem wartości tego stanu dla MCL. W analizie podstawowej wykorzystano podejście konserwatywne oraz najniższą wartość użyteczności - 0,6 z NICE TA 306. W analizie wrażliwości uwzględniono najwyższą wartość użyteczności, która została przyjęta w analizie dla ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (NICE TA 502).

W poniższej tabeli zestawiono odnalezione wartości użyteczności dla stanu zdrowia po progresji.

**Tab. 21. Użyteczność stanów zdrowia po progresji.**

Źródło	Pełny tytuł	Użyteczność po progresji	Błąd standardowy
NICE TA 306	Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B cell lymphoma	0,6	0,06
NICE TA 137	Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma: Review of technology appraisal guidance 37	0,618	-
NICE TA 243	Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma: (review of NICE technology appraisal guidance 110)	0,618	-
NICE TA 370	Bortezomib for previously untreated mantle cell lymphoma	0,624*	-
NICE TA 502	Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma	0,68	-

\* wartość przyjęta przez Evidence Review Group dla progresji po leczeniu drugiej linii.

W dodatkowej analizie wrażliwości uwzględniono wartość użyteczności stanu zdrowia po progresji uwzględnioną w ocenianej przez AOTMiT analizie HTA dla ibrutynibu (Imbruvica®) stosowanego w leczeniu opornego na leczenie lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą (Ibrutinib Analiza weryfikacyjna; Ibrutinib Analiza ekonomiczna). Do analizy tej włączono badanie Doorduijn 2005 dla nowo rozpoznanego, agresywnego chłoniaka niezłazmowego, w którym wartość użyteczności w stanie po progresji była o 36,6% niższa niż w stanie przed progresją (bazowym) – 0,450 (Doorduijn 2005).

### 6.3.5.3 Opieka paliatywna

W modelu zastosowano jednorazowy spadek użyteczności do stanu zdrowia po progresji w celu odzwierciedlenia preferencji pacjentów w 4 ostatnich tygodniach ich życia (w przypadku opieki paliatywnej).

**Tab. 22. Użyteczność stanu zdrowia dla opieki paliatywnej.**

Źródło	Pełny tytuł	Opieka paliatywna	Błąd standardowy
Raport ERG, ID 168	ABRAXANE (nab-paclitaxel) in combination with gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer	0,146*	-

\* Wartość rekomendowana w raporcie NICE przez grupę ds. kontroli dowodów.

### 6.3.5.4 Zdarzenia niepożądane

W raporcie z badania klinicznego MCL-002 (Celgene, CSR MCL-002) wymieniono wszystkie zdarzenia niepożądane (zdefiniowane jako dowolne zdarzenia niepożądane, które wystąpiło lub pogorszyło się po pierwszym leczeniu oraz 30 dni po zastosowaniu ostatniej dawki

badanego leczenia) doświadczane przez pacjentów w związku ze stosowaniem badanych terapii.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia. Koszty i korzyści wywołane zdarzeniami 1 stopnia (słabe) i 2 stopnia (umiarkowane) charakteryzowały się niewielkim prawdopodobieństwem istotności, związku z czym zostały wykluczone z analizy.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas badania, odsetek pacjentów, którzy ich doświadczyli był raportowany w CSR, co przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 23. Zdarzenia niepożądane w badaniu MCL-002.**

Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (%) (lenalidomid)	Odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (%) (wybór badacza)
Neutropenia	44%	34%
Trombocytopenia	18%	28%
Anemia	8%	7%
Leukopenia	8%	11%
Limfopenia	1%	6%

Założono, że odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym wskazuje na prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia w każdym cyklu. Na przykład odsetek pacjentów z neutropenią wyniósł 44% w grupie lenalidomidu i 34% w grupie wyboru badacza, co przełożono na prawdopodobieństwo 0,44 dla ramienia lenalidomidu i 0,34 dla ramienia wyboru badacza. Prawdopodobieństwa te przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 24. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego.**

Zdarzenia niepożądane	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego (lenalidomid)	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego (wybór badacza)
Neutropenia	0,44	0,34
Trombocytopenia	0,18	0,28
Anemia	0,08	0,07
Leukopenia	0,08	0,11
Limfopenia	0,01	0,06

### 6.3.5.5 Utrata użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

Dane dotyczące jakości życia zebrane podczas trwania badania nie zawierały redukcji użyteczności dla zdarzeń niepożądanych. Brak jest wcześniejszych analiz ekonomicznych w MCL (zgodnie z przeglądem systematycznym wykonanym przez autorów pierwotnej analizy ekonomicznej oraz w wyniku dostosowania analizy do warunków polskich – patrz rozdz. 12.3), w związku z czym spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych zidentyfikowano

podczas celowanego przeglądu dostępnej opublikowanej literatury. Dla zdarzeń niepożądanych, dla których nie odnaleziono spadku użyteczności założono, że wartość spadku równa się najwyższemu dostępnemu spadkowi użyteczności. Procedura ta jest zgodna z rekomendacjami NICE TA 306 (założono nieużyteczność zdarzeń niepożądanych na poziomie maksimum wszystkich zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia).

W celu włączenia tych spadków użyteczności do modelu pomnożono oszacowania nieużyteczności przez prawdopodobieństwo doświadczenia zdarzenia niepożądanego na cykl aby oszacować wagę użyteczności dostosowaną o zdarzenia niepożądane na cykl. Następnie wartość tę pomnożono przez wagę użyteczności stanu zdrowia dla stanu zdrowia przed progresją w każdym cyklu, aby oszacować wartość użyteczności dla każdego cyklu. Zastosowane w modelu spadki użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 25. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia.**

Zdarzenie niepożądane	Użyteczność	Błąd standardowy
Neutropenia	-0,089 <sup>a</sup>	0,015
Trombocytopenia	-0,108 <sup>b</sup>	N/R
Anemia	-0,119 <sup>d</sup>	N/R
Leukopenia	-0,119 <sup>c</sup>	N/R
Limfopenia	-0,119 <sup>c</sup>	N/R

<sup>a</sup> Nafees 2008, <sup>b</sup>Tolley 2012, <sup>c</sup>Założenie zgodne z raportem NICE TA306 ERG, <sup>d</sup>Swinburn 2010; N/R, nie raportowano.

### 6.3.6 Parametry kosztowe

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe. Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono poniżej.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła 67,8 lat), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. Ponadto, zgodnie z polskimi danymi literaturowymi mediana wieku w chwili rozpoznania MCL wynosi 68 lat (Szymczyk 2010), co wskazuje że populacja odpowiada populacji chorych w Polsce.

Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z chłoniakiem z komórek płaszczą w Polsce (ekspert 1, ekspert 2, ekspert 3 - dane ekspertów w osobnym dokumencie; patrz rozdz. 12.1) oraz na danych pochodzących z Analizy weryfikacyjnej (Ibrutynib Analiza weryfikacyjna) i Analizy ekonomicznej (Ibrutynib Analiza ekonomiczna) dla ibrutynibu (Imbruvica®).

**Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel, który dołączono do raportu.**

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
  - lenalidomidu - [REDACTED]
  - leków refundowanych - koszty poszczególnych leków na podstawie najnowszych danych sprzedażowych DGL NFZ, tj. za okres styczeń-sierpień 2018 r. (Komunikaty DGL) oraz/lub Obwieszczenia MZ w odniesieniu do kosztów z perspektywy NFZ, jeśli były niższe niż wynikające z danych sprzedażowych oraz dopłat pacjenta (Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.);
- koszty procedur medycznych:
  - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
  - chemioterapia - Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
  - leczenie szpitalne - Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
  - programy lekowe - Zarządzenie nr 98/2018/DGL oraz 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
  - świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie - Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
  - opieka paliatywna i hospicyjna - Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ za 2018 rok - przyjęto średnią z ośrodków o najwyższej wartości kontraktów z 5 województw (Informator NFZ). Wycenę punktu szpitalnego przyjęto na 1 PLN.

W przypadkach w których było to możliwe, odsetki pacjentów rozpoczynających przyjmowanie poszczególnych dawek leków obliczane są w modelu na podstawie danych z charakterystyki wyjściowej z raportu z badania klinicznego (ang. *clinical study report*; CSR) przedstawionej w tabeli poniżej. Charakterystyki nie mają wpływu na skuteczność leczenia. Konkretnie charakterystyki mają jedynie zastosowanie do stosowanych kosztów leku i dawkowania w modelu. Średnia powierzchnia ciała ma zastosowanie w odniesieniu do kosztów leków z wyboru lekarza.

**Tab. 26 Podstawowa charakterystyka pacjentów.**

Charakterystyka	Wartość podstawowa
Średnia powierzchnia ciała	[REDACTED]
Średnia masa	[REDACTED]
Średni wzrost	[REDACTED]
Wiek	[REDACTED]

\* testowane w ramach analizy wrażliwości; \*\* dane z CSR dla badania MCL-002.

### 6.3.6.1 Dawkowanie i koszty zakupu leków

#### Lenalidomid

W analizie ekonomicznej zastosowano dawkowanie początkowe lenalidomidu takie jak w badaniu MCL-002. Lenalidomid podawano w 28-dniowych cyklach przez pierwszych 21 dni. W modelu nie uwzględniono dawki 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg oraz 20 mg leku - patrz tabela poniżej. Przyjęcie możliwości stosowania dawek niższych i tańszych byłoby związane z niższymi kosztami w ramieniu interwencji. Tym samym założenie ma charakter konserwatywny i może być związane z przeszacowaniem kosztów leczenia lenalidomidem.

Tab. 27. Dawkowanie i koszty lenalidomidu.

Substancja czynna	Cena za 1 opak., PLN	Liczba tabletek w opak.	Długość cyklu	Liczba podań w cyklu	Koszt przeliczony na 28 dni, PLN*
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

\*Bez uwzględnienia RDI (na podstawie wyników z badania MCL-002 - ██████████ w ramieniu lenalidomidu). Perspektywa NFZ jest równa perspektywie wspólnej NFZ i pacjenta.

W analizie podstawowej zastosowano średnie względne intensywności dawki (ang. *relative dose intensities*, RDI) na podstawie wyników z badania MCL-002 (██████████ w ramieniu lenalidomidu). Podeście związane z wykorzystaniem intensywności dawki lepiej oddaje rzeczywistość praktyki klinicznej (m.in. redukcję dawki z powodu przejściowych zdarzeń niepożądanych lub ominięcie dawki leku) niż uwzględnieniu pełnej dawki do momentu rozpoczęcia leczenia do progresji. Założenie RDI = 100% testowano w ramach analizy wrażliwości.

#### Aktualna praktyka kliniczna (wybór lekarza)

W ocenie ekonomicznej zastosowano schematy leczenia wskazane przez ekspertów. Do modelu włączono schematy leczenia, w których odsetek chorych wskazany przez ekspertów wyniósł >5,0%. Wyniki badania ankietowego oraz schematy zaimplementowane w modelu przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 28. Wybór lekarza - wyniki badania ankietowego.

Lek/schemat	Dawkowanie	Odsetek chorych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





Tab. 29. Wybór lekarza - schemat leczenia zastosowany w modelu.

Lek/schemat	Dawkowanie	Odsetek chorych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Do modelu włączono 6 schematów leczenia:

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

Otrzymana struktura chemioterapii stosowanej w Polsce nie odbiega znacząco od struktury uwzględnionej w Analizie ekonomicznej dla ibrutynibu (Imbruvica®) ocenianej przez AOTMiT. W analizie tej uwzględniono 8 schematów leczenia, z czego 3 wymienione jako pierwsze (nie opublikowano odsetków pacjentów stosujących poszczególne schematy) są spójne z niniejszą analizą ([REDACTED]).

Koszt schematów chemioterapii w przeliczeniu na 28-dniowy cykl analizy obliczono na podstawie danych zamieszczonych w tabelach poniżej. Dawkowanie zaczerpnięto z Analizy ekonomicznej dla ibrutynibu (Imbruvica® (ibrutinib Analiza ekonomiczna) oraz danych wskazanych przez ekspertów klinicznych (patrz rozdz. 12.1).

Tab. 30 Koszty leków w schematach włączonych do wyboru lekarza.

Schemat	Substancja czynna	Odsetek chorych	Cena za 1 mg, PLN	Dawka, mg**	Długość cyklu	Liczba podań w cyklu	Koszt NFZ przeliczony na 28 dni, PLN	Koszt łączny 28 dni terapii, NFZ, PLN***
■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	

\*Ważona odsetkiem chorych. ■ z perspektywy łącznej NFZ i chorego. \*\* Przy założeniu powierzchni ciała wynoszącej ■ - średnia z badania MCL-002; \*\*\* Bez uwzględnienia RDI (na podstawie wyników z badania MCL-002 - ■ w ramieniu komparatora). # Założono zerowy koszt leczenia (założenie konserwatywne).



Tab. 31. Koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją (PLN/28 dni).

Procedura	Liczba wizyt/badań w okresie 12 miesięcy	Odsetek pacjentów	Wycena punktowa/ długość leczenia	Wartość punktu/cena za 1 mg	Koszt, PLN
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████ ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████ ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████ ████████████████████ ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████					██████████



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

Podsumowanie kosztów podania substancji czynnych w ramach wyboru lekarza przedstawiono w tabeli poniżej.





**Tab. 34 Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii (Zarządzenie Nr 56/2018/DGL NFZ).**

Kod	Nazwa	Wycena punktowa
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (1-3 dzień)	378,56
	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (za 4 i kolejny)	648,96
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	594,88

W analizie podstawowej założono, że koszt schematu „badania kliniczne i leczenie objawowe” będzie zerowy. W ramach analizy wrażliwości testowano dopełnienie tych kosztów aktywnym leczeniem wskazanym przez ekspertów. Testowano również przyjęcie za wybór lekarza najtańszego i najdroższego schematu leczenia wskazanego jako wybór lekarza (patrz rozdz. 6.6.1).

#### 6.3.6.4 Diagnostyka w programie lekowym

W przypadku ramienia lenalidomidu w modelu uwzględniono koszty diagnostyki w programie lekowym obliczone na podstawie kosztów diagnostyki w innych programach lekowych dla innych nowotworów hematologicznych - patrz tabela poniżej.

**Tab. 35 Koszty diagnostyki w programie lekowym lenalidomidu na podstawie wyceny kosztów w innych programach lekowych dla układu krwiotwórczego (Zarządzenie Nr 75/2018/DGL NFZ).**

Kod	Nazwa	Wartość punktowa za rok	Koszt cyklu 28-dniowego
5.08.08.0000020	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej	3 134,00	240,25
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	726,00	55,66
5.08.08.0000073	Diagnostyka w programie leczenia dazatyribem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)	7 656,96	586,98
5.08.08.0000074	Diagnostyka w programie leczenia beksarotenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sezary'ego	2 943,00	225,61
5.08.08.0000085	Diagnostyka w programie leczenia opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ *	3 861,00	295,98
5.08.08.0000087	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem	2 207,00	169,19

Kod	Nazwa	Wartość punktowa za rok	Koszt cyklu 28-dniowego
5.08.08.0000093	Diagnostyka w programie lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delekcji 5q	2 078,00	159,30
5.08.08.0000101	Diagnostyka w programie ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	2 598,00	199,16
5.08.08.0000102	Diagnostyka w programie piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych	2 528,50	193,83
5.08.08.0000110	Diagnostyka w programie leczenia odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu*	3 302,67	253,18
5.08.08.0000115	Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych - 1 rok terapii*	3 990,00	305,87
5.08.08.0000116	Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych - 2 i kolejny rok terapii*	873,00	66,92
5.08.08.0000121	Diagnostyka w programie leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej - 1 rok terapii*	790,00	60,56
5.08.08.0000122	Diagnostyka w programie leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej - 2 i kolejny rok terapii*	195,00	14,95
<b>Mediana</b>			<b>196,50</b>

### 6.3.6.5 Opieka końca życia

Koszt opieki końca życia oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2016 roku (Hospicjum im. św. Wawrzyńca 2016), co jest zgodne z oszacowaniami przedstawionymi w Analizie ekonomicznej dla ibrutynibu (Imbruvica®) (Ibrutynib Analiza ekonomiczna).

Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego.

Koszt punktu dla świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie kontraktów z ośrodków o najwyższej wartości kontraktów z 5 województw (Informator NFZ).

**Tab. 36. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2016.**

Świadczenie	Liczba pacjentów objętych opieką w 2014 roku	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2014 roku	Wycena punkto wa	Wartość punktu	Średni koszt 28 dni dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	787	74,46%	1,0	52,71	1 475,81
Opieka stacjonarna	270	25,54%	6,1	54,95	9 385,80
<b>Średnia ważona odsetkiem chorych</b>					<b>3 496,34</b>

### 6.3.6.6 Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, które obserwowano w badaniu MCL-002 oszacowane na podstawie Analizy ekonomicznej dla ibrutynibu (Imbruvica®) (Ibrutynib Analiza ekonomiczna) oraz opinii ekspertów klinicznych.

**Tab. 37. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, które obserwowano w badaniu MCL-002 (PLN/zdarzenie).**

Zdarzenie niepożądane	NFZ	NFZ + pacjent	Źródło
Limfopenia	■	■	Opinia ekspertów
Leukopenia	1 646,82	1 716,94	Ibrutynib Analiza ekonomiczna
Niedokrwistość	2 162,04	2 162,04	Ibrutynib Analiza ekonomiczna
Trombocytopenia	485,79	485,79	Ibrutynib Analiza ekonomiczna
Neutropenia	1 646,82	1 716,94	Ibrutynib Analiza ekonomiczna

### 6.3.6.7 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ 2012).

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (AOTMiT 2016).

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

## 6.4 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych w punktach i tabelach.

1. Analizę ekonomiczną oparto na wynikach badania MCL-002. Populacja chorych w badaniu jest spójna z wnioskowaną i opisaną kryteriami włączenia do programu lekowego, jednak schematy leczenia zawarte w ramieniu komparatora w badaniu MCL-002 (wybór badacza: gemcytabina, rytuksymab, fludarabina, chlorambucyl i cytarabina) różnią się od uwzględnionych w modelu schematów wskazanych przez polskich ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka leczenia drugiej i dalszych linii nawracającego lub opornego na leczenie MCL (wybór lekarza: ██████████ ██████████). W modelu uwzględniono więc dane dotyczące skuteczności leczenia dla ramienia komparatora z badania MCL-002 i dane kosztowe dla schematów uzyskanych z badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych. Podobne podejście zostało wykorzystane w Analizie ekonomicznej dla ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu MCL (Ibrutynib Analiza weryfikacyjna).
2. W modelu założono, że odsetek przyszłych zdarzeń będzie niezależny od zdarzeń, które miały miejsce we wcześniejszych cyklach zgodnie z ograniczeniami modeli Markova.
3. W przypadku braku odpowiednich danych założono, że spadki użyteczności związane z występowaniem konkretnych zdarzeń niepożądanych nie będą zróżnicowane dla różnych rodzajów nowotworów z wyjątkiem długości czasu, w jakim były doświadczane.
4. Założono, że przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji są zgodne z oddzielnie dostosowanymi rozkładami Weibulla.
5. Do korekty połowy cyklu zastosowano średnią liczbę pacjentów we wcześniejszych i obecnych cyklach w różnych stanach zdrowia.
6. Wszyscy pacjenci w danym stanie zdrowia mają podobną jakość życia. Podobnie - wszyscy pacjenci w danym stanie zdrowia charakteryzują się podobnym kosztem obserwacji na cykl jeżeli znajdują się w stanie przed progresją lub po progresji w fazie aktywnego leczenia. Jediną różnicę stanowi długość czasu, jaki spędzają w tym stanie zdrowia, co stanowi różnicę w całkowitym koszcie i QALY pomiędzy komparatorami.
7. W efekcie gromadzonych użyteczności spośród pacjentów w badaniu założono, że efekt zdarzeń niepożądanych jest nieodłącznie związany z zastosowanymi spadkami użyteczności zdarzeń niepożądanych.
8. Założono, że odsetek zdarzeń niepożądanych będzie taki sam przez cały czas trwania leczenia.
9. Ze względu na fakt, że większość pacjentów będzie wymagała opieki u schyłku życia - została ona uwzględniona w modelu. Założono, że pacjenci będą otrzymywać opiekę u schyłku życia przez 4 ostatnie tygodnie życia. Zastosowano jednorazowy spadek

użyteczności i jednorazowy koszt, aby odzwierciedlić poniesione koszty i preferencje zdrowotne w tym stanie.

10. Założono, że po wystąpieniu progresji podczas leczenia pacjenci otrzymują terapię z wyboru lekarza. Dla wszystkich pacjentów w stanie zdrowia po progresji w modelu zastosowano dla tych terapii średni koszt nabycia i podania leku. Założenie to jest uzasadnione przez eksperta klinicznego.
11. Gdy dla parametru zaczerpniętego z literatury nie raportowano błędu standardowego, a do pomiaru niepewności wymagane było dostosowanie rozkładu gamma, założono, że błąd standardowy był równy średniej.
12. Przyjęta długość cyklu w modelu wynosi 4 tygodnie.
13. Pacjenci w ramieniu lenalidominu musieli stosować profilaktykę lizy guza (allopurynol) w zespole rozpadu guza i przyjmować kwas acetylosalicylowy (aspiryna) w ramach profilaktyki incydentów żylnych. Koszt nabycia tych dodatkowo przyjmowanych leków nie było brany pod uwagę podczas modelowania, ponieważ założono, że byłyby zbyt niskie, aby mieć wpływ na wyniki analizy.

**Tab. 38. Podsumowanie parametrów klinicznych.**

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
horyzont czasowy	20 lat	dożywotni	4
model OS	rozkład Weibulla	dobrze dopasowanie i wiarygodność kliniczna	6.3.3
model PFS	rozkład Weibulla	dobrze dopasowanie i wiarygodność kliniczna	6.3.3
sSchematy chemioterapii	[redacted]	opinia ekspertów	6.3.6.1
powierzchnia ciała pacjentów	[redacted]	badanie MCL-002	6.3.6
zdarzenia niepożądane	związane z leczeniem 3-4 stopnia	badania MCL-002 (dane nieopublikowane)	6.3.5.4
użyteczność stanu bez progresji	[redacted]	badanie MCL-002 (dane nieopublikowane)	6.3.5.1
użyteczność stanu progresji	0,6	NICE TA 306	6.3.5.2
opieka paliatywna - redukcja użyteczności	0,146	Raport ERG, ID 168	6.3.5.3
redukcja użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Tab. 25	badanie MCL-002 (dane nieopublikowane)	6.3.5.5
prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Tab. 24	badanie MCL-002 (dane nieopublikowane)	6.3.5.4
dawkowanie	Tab. 27, Tab. 30	Ibrutyrib Analiza ekonomiczna	6.3.6.1

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
		opinie ekspertów	
względne intensywności dawek leków		WCL-002 (dane nieopublikowane)	6.3.6.1
stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	wytyczne AOT/WT 2016	6.3.6.7

Tab. 39. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ, PLN	NFZ+ pacjent, PLN
Koszt zakupu leków, PLN/28 dni		
Koszt podania leków, PLN/28 dni		
lenalidomid	99,50	99,50
wybór lekarza (średni koszt)		
Koszt monitorowania, PLN/28 dni		
lenalidomid		
wybór lekarza		
Koszt diagnostyki w programie lekowym, PLN/28 dni		
lenalidomid	196,50	196,50
Opieka końca życia, PLN/28 dni		
lenalidomid	3 496,34	3 496,34
wybór lekarza	3 496,34	3 496,34
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie		
Limfopenia		
Leukopenia	1 646,82	1 716,94
Niedokrwistość	2 162,04	2 162,04
Trombocytopenia	485,79	485,79
Neutropenia	1 646,82	1 716,94

## 6.5 Walidacja modelu

### 6.5.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzona przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 12.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla lenalidomidu w porównaniu ze schematami włączonymi do wyboru badacza/lekarza w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla lenalidomidu w porównaniu ze schematami włączonymi do wyboru badacza/lekarza w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 22 listopada 2018 r. nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

### **6.5.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia**

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 12.3. Dodatkowo badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu szukano w Analizie HTA dla ibrutynibu (Imbruvica®) stosowanego w leczeniu opornego na leczenie lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka ocenionej przez AOTMiT (Ibrutynib Analiza weryfikacyjna; Ibrutynib Analiza ekonomiczna).

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. stanu bez progresji choroby oraz stanu po progresji choroby lub zbliżone.
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;



- o w przypadków braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.

- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- nieleczeni pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczą;
- specyficzne subpopulacje chorych, np. populacja azjatycka;
- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 22 listopada 2018 r. zidentyfikowano 1 badanie, którego pełny tekst oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 opublikowane badanie opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą - patrz rozdz. 12.3.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie Hess 2017, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu i temsirolimusu u leczonych wcześniej chorych z MCL. Raportowana w badaniu Hess 2017 wartość bazowa użyteczności stanu zdrowia przed progresją mierzona metodą EQ-5D (0,7) była jednak równa użyteczności testowanej w ramach analizy wrażliwości pochodzącej z badania MCL-002 (patrz rozdz. 6.3.5.2 i 6.6.1).

## 6.6 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ 2012).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 6.6.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 6.6.2).

### **6.6.1 Deterministyczna analiza wrażliwości**

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: rozkład OS, rozkład PFS, średnią powierzchnię ciała pacjenta, wartości użyteczności, koszty oszacowane na podstawie opinii ekspertów, intensywność dawkowania oraz horyzont czasowy analizy.

Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 40. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1	rozkład OS	rozkład Weibulla	dobrze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	rozkład wykładniczy	dobrze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	6.3.2, 6.3.3
2	rozkład PFS	rozkład Weibulla	dobrze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	rozkład wykładniczy	dobrze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	6.3.2, 6.3.3
3A	powierzchnia ciała pacjenta	██████	MCL-002 (dane nieopublikowane)	██████	założenie	6.3.1
3B				██████		
4	intensywność dawkowania	Zgodnie z badaniem MCL-002	Zgodnie z badaniem MCL-002	100%	Założenie konserwatywne	6.3.6.1
5A	koszty na podstawie opinii ekspertów (koszty leków stosowanych w ramach wyboru lekarza, koszty podania leków, zdarzenia niepożądane, monitorowanie)	w zależności od kategorii	opinia ekspertów	-20%	założenie	6.3.6.1, 6.3.6.2, 6.3.6.3, 6.3.6.6
5A				+20%		
6A	koszty schematów włączonych w ramach wyboru lekarza	koszt średni schematów włączonych do modelu	opinia ekspertów	koszt najtańszego schematu	założenie	6.3.6.1, 6.3.6.2
6B				koszt najdroższego schematu		
7	koszty schematów włączonych w ramach wyboru lekarza	założono zerowy koszt schematu badania kliniczne/leczenie objawowe	założenie konserwatywne	dopełniono koszt schematu badania kliniczne/leczenie objawowe kosztami leczenia aktywnego	założenie	6.3.6.1, 6.3.6.2
8A	użyteczności	wartość wyjściowa: lenalidomid: 0,703 wybór badacza: 0,725	Badanie MCL-002, McKenzie 2009; różne wartości dla ramienia	wartość wyjściowa: 0,710 dla lenalidomidu i wyboru badacza	Badanie MCL-002, McKenzie 2009; wartość średnia	6.3.5.1

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
			lenalidomidu i wyboru badacza			
8B		Po progresji: 0,6	NICE TA 306	Po progresji: 0,680	NICE TA 502	6.3.5.2
8C		Po progresji: 0,6	NICE TA 306	Po progresji: 0,450	Doorduijn 2005 (-36,6% wartości wyjściowej) za lbrutynib Analiza ekonomiczna	6.3.5.2
9	horyzont czasowy	20 lat	dożywotni	10 lat	założenie	4
10	stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	wytyczne AOTMiT 2016	0% koszty i efekty	wytyczne AOTMiT	6.3.6.7

## 6.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (5000 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 5000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim lenalidomid jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

Kluczowe parametry uwzględnione w PSA obejmują dane kliniczne, koszty i użyteczności. Podsumowanie rozkładów zastosowanych w PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 41. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.**

Kategoria parametru	Parametry	Rozkład	Źródło danych
OS	Lenalidomid: 120,6 tyg.	rozkład Weibulla (92,8 - 150,3 tyg.)*	badanie MCL-002
	Wybór badacza: 87,4 tyg.	rozkład Weibulla (69,4 - 113,4 tyg.)*	badanie MCL-002
PFS	Lenalidomid: 37,6 tyg.	rozkład Weibulla (24 - 52,57 tyg.)*	badanie MCL-002
	Wybór badacza: 22,7 tyg.	rozkład Weibulla (15,14 - 30,14tyg.)*	badanie MCL-002
Użyteczność	Wartość wyjściowa Wartość po progresji	rozkład beta rozkład beta	95% CI dla oszacowania, dane Wnioskodawcy
Spadki użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	W zależności od zdarzenia	rozkład gamma	Nafees 2008, Tolley 2012, NICE TA306 ERG, Swinburn 2010
Intensywność dawkowania	Lenalidomid i wybór badacza	rozkład beta	założenie
Koszty	Nabycia leków, leczenia zdarzeń niepożądanych	rozkład beta	założenie
	Podania leków, monitorowanie leczenia, opieka końca życia	Rozkład gamma	założenie

\* confidence interval (CI)

## 6.7 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012), w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, ██████████, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **139 953 PLN/QALY** (Obwieszczenie Prezesa GUS 2018). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

## 7 Wyniki analizy - [REDACTED]

Poniżej zestawiono wyniki analiz [REDACTED]  
[REDACTED]

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.5) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.7).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu lenalidomidu w porównaniu do stosowania wyboru lekarza.

### 7.1 Perspektywa NFZ

#### 7.1.1 Analiza podstawowa

W populacji chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka zastosowanie lenalidomidu pozwala na wydłużenie życia o 1,01 lat (wartość zdyskontowana) oraz 0,51 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do wyboru lekarza. Jednocześnie stosowanie lenalidomidu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

### 7.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.6.1.

Wyniki analizy wykazały [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

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



### 7.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (5000 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu lenalidomidu w porównaniu z wyborem lekarza wyniosła [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



#### 7.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie lenalidomidu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 139 953 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Szukano takiej zmiany ceny lenalidomidu 25 mg, dla której wartość ICUR wyniesie 139 953 PLN/QALY. Dodatkowo dodano dawki lenalidomidu, których nie uwzględniono w modelu (cenę dla tych dawek zmieniono proporcjonalnie do zmiany cen lenalidomidu 25 mg).

Dla lenalidomidu w porównaniu z wyborem lekarza wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest






[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 7.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (5000 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu lenalidomidu w porównaniu z wyborem lekarza wyniosła [REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



#### 7.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie lenalidomidu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 139 953 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Szukano takiej zmiany ceny lenalidomidu 25 mg, dla której wartość ICUR wyniesie 139 953 PLN/QALY. Dodatkowo dodano dawki lenalidomidu, których nie uwzględniono w modelu (cenę dla tych dawek zmieniono proporcjonalnie do zmiany cen lenalidomidu 25 mg).

Dla lenalidomidu w porównaniu z wyborem lekarza wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest







## Wyniki analizy - [REDACTED]

Poniżej zestawiono wyniki analiz [REDACTED]  
[REDACTED]

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.5) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.7).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu lenalidomidu w porównaniu do stosowania wyboru lekarza.

### 8.1 Perspektywa NFZ

#### 8.1.1 Analiza podstawowa

W populacji chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka zastosowanie lenalidomidu pozwala na wydłużenie życia o 1,01 lat (wartość zdyskontowana) oraz 0,51 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do wyboru lekarza. Jednocześnie stosowanie lenalidomidu generuje

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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



### 8.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (5000 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu lenalidomidu w porównaniu z wyborem lekarza wyniosła [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



### 8.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie lenalidomidu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 139 953 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Szukano takiej zmiany ceny lenalidomidu 25 mg, dla której wartość ICUR wyniesie 139 953 PLN/QALY. Dodatkowo dodano dawki lenalidomidu, których nie uwzględniono w modelu (cenę dla tych dawek zmieniono proporcjonalnie do zmiany cen lenalidomidu 25 mg).

Dla lenalidomidu w porównaniu z wyborem lekarza wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest









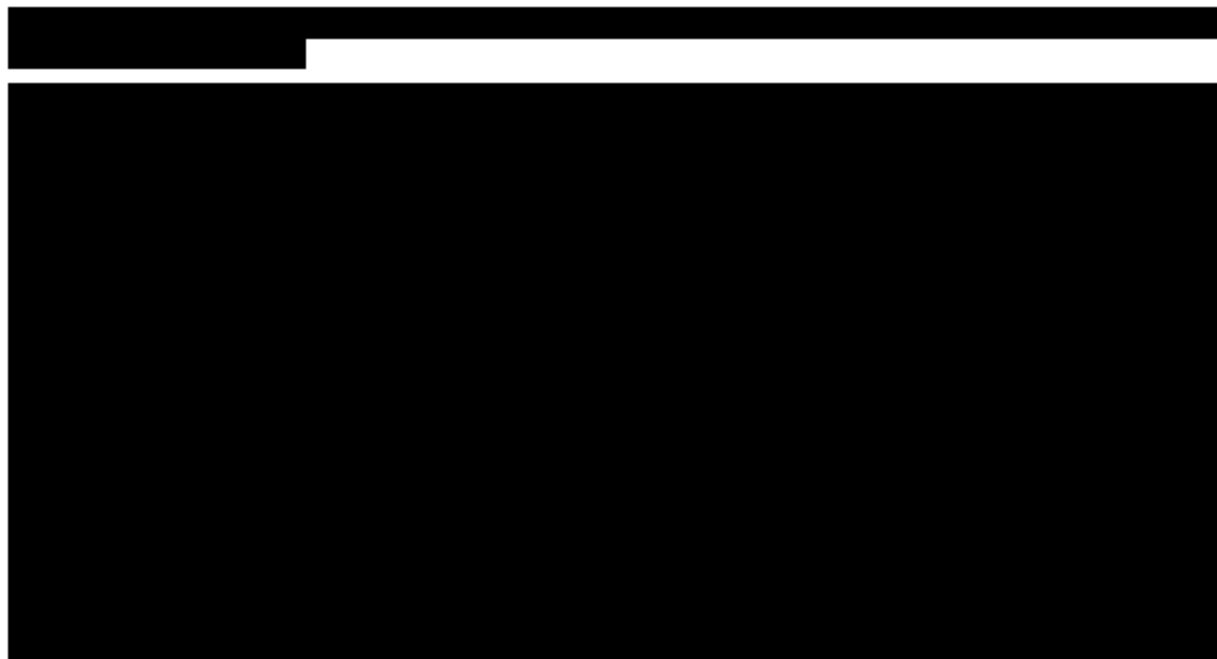
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]





#### 8.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie lenalidomidu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 139 953 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Szukano takiej zmiany ceny lenalidomidu 25 mg, dla której wartość ICUR wyniesie 139 953 PLN/QALY. Dodatkowo dodano dawki lenalidomidu, których nie uwzględniono w modelu (cenę dla tych dawek zmieniono proporcjonalnie do zmiany cen lenalidomidu 25 mg).

Dla lenalidomidu w porównaniu z wyborem lekarza wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest

The table content is completely redacted with black bars, preventing any data from being visible.





wiele modeli parametrycznych i dopasowywano do obserwowanych PFS i OS. Rozkład Weibulla został wybrany zarówno dla PFS, jak i dla OS, po uwzględnieniu kryteriów informacyjnych AIC i BIC oraz oceny dopasowania krzywych do danych rzeczywistych. Dodatkowo rozkład wykładniczy testowano w ramach analizy wrażliwości.

W badaniu MCL-002 pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu podczas leczenia w ramieniu wyboru badacza mogli przejść na terapię lenalidomidem. Oszacowania OS i PFS wykorzystane do modelowania ekonomicznego dostosowano tak, aby uwzględniały pacjentów, którzy przeszli z jednego ramienia do drugiego. Zastosowano dwa podejścia – *rank preserving structural accelerate failure time* (RPSFT) i *inverse probability censor weighting* (IPCW). Opis obu metod znajduje się w rozdziale 6.3.2.2. Obydwa podejścia skutkowały większą skutecznością leczenia lenalidomidem niż główna analiza w raporcie z badania bez zastosowania *crossover*. W procesie modelowania ekonomicznego do ekstrapolacji do horyzontu dożywności, wykorzystano wynik RPSFT. Tym samym dostosowano czas przeżycia ogólnego dla pacjentów ze zmianą leczenia w grupie kontrolnej do czasu przeżycia ogólnego w przypadku braku możliwości zmiany na leczenie lenalidomidem. Wykorzystanie analizy RPSFT (HR=0,85) jest bardziej konserwatywnym podejściem analizy niż IPCW (HR=0,71). Analiza RPSFT stanowi ponadto prostsze i bardziej przejrzyste podejście do ekstrapolacji wyników w horyzoncie dożywności niż metoda IPCW.

Użyteczności w stanie zdrowia przed progresją zaczerpnięto z badania MCL-002. W celu odnalezienia wartości użyteczności dla stanu zdrowia po progresji przeprowadzono pragmatyczny przegląd literatury dotyczący zarówno MCL, jak i pozostałych chłoniaków niezwojowych. Uznano, że użyteczności stanów zdrowia po progresji choroby w innych formach chłoniaków niezwojowych będą dobrym przybliżeniem wartości tego stanu dla MCL. Wartości użyteczności testowano w ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła 67,8 lat), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. Ponadto, zgodnie z polskimi danymi literaturowymi mediana wieku w chwili rozpoznania MCL wynosi 68 lat (Szymczyk 2010), co wskazuje że populacja odpowiada populacji chorych w Polsce.

Uwzględnione koszty związane z leczeniem chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia oparto na danych pochodzących z Analizy weryfikacyjnej i Analizy klinicznej dla ibrutynibu (Imbruvic®) w leczeniu pacjentów (Ibrutynib Analiza weryfikacyjna, Ibrutynib Analiza ekonomiczna), danych dotyczących zużycia zasobów, opracowanych przez 3 ekspertów klinicznych oraz na obowiązujących wycenach procedur medycznych (Zarządzenia NFZ) i cenach leków wraz z poziomem finansowania (najnowszy komunikat DGL za okres styczeń-sierpień 2018 r. oraz Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.). Przypisanie kosztów tą metodą daje obraz rzeczywistego zużycia zasobów medycznych i uwiarygodnia przyjęte wartości.

W analizie ekonomicznej dawkowanie początkowe lenalidomidu przyjęto na podstawie danych z badania MCL-002. W modelu nie uwzględniono innych dawek lenalidomidu, które również mogą być stosowane w ramach dostosowywania dawki preparatu (patrz Analiza problemu decyzyjnego). Dawka 20 mg nie będzie ponadto dostępna w Polsce. Pacjenci

przyjmujący lenalidomid w dawce 20 mg będą przyjmować kapsułkę zawierającą 15 mg leku, [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

W analizie zastosowano również względną intensywność dawki lenalidomidu, która wprost odpowiada za otrzymane w badaniu wyniki zdrowotne i która wpływa na koszty leczenia. RDI zastosowane dla wyboru lekarza stanowią średnią RDI dla ramienia komparatora z badania MCL-002 (wybór badacza). W analizie wrażliwości testowano założenie stosowania pełnych dawek (względna intensywność dawkowania 100%).

Niniejsza analiza odpowiada stanowi na grudzień 2018 r. Udział poszczególnych opakowań w kosztach leków przyjęto w oparciu o najnowsze dane sprzedażowe DGL NFZ, tj. za okres styczeń-sierpień 2018 r. Należy zauważyć, że zmiana udziałów poszczególnych preparatów leków uwzględnionych w modelu będzie miała pomijalnie mały wpływ na wyniki analizy. Ze względu na to, iż w wyniku możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz publikacji komunikatów DGL co miesiąc, oraz publikacji przez MZ obowiązującego wykazu leków refundowanych co 2 miesiące, koszty i wyceny technologii oraz procedur mogą ulegać niewielkim zmianom.

Analizę przeprowadzono w 4 wariantach, [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE].

W celu oszacowania niepewności parametrów użytych w modelu przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do kluczowych czynników, wykazała względną stabilność oszacowań wariantów analizy. Największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności miał [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

Testowana zmiana kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów nie miała istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynnika ICUR.

## 10 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki otrzymane w analizowanych wariantach analizy.

### **Wariant [REDACTED]**

#### *Analiza z perspektywy NFZ*

- W grupie lenalidomidu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną (wybozem lekarza), co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie lenalidomidu.
- Stosowanie lenalidomidu powodowało uzyskanie w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną większej liczby lat życia (3,50 vs 2,49) i lat życia skorygowanych o jakość (1,85 vs 1,34).

- **Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED] w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną.**

- Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDACTED].

#### *Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta*

- W grupie lenalidomidu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną (wybozem lekarza), co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie lenalidomidu.
- Stosowanie lenalidomidu powodowało uzyskanie w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną większej liczby lat życia (3,50 vs 2,49) i lat życia skorygowanych o jakość (1,85 vs 1,34).

- **Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED] w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną.**

- Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDACTED].

### **Wariant [REDACTED]**

#### *Analiza z perspektywy NFZ*

- W grupie lenalidomidu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną (wyborem lekarza), co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie lenalidomidu.
- Stosowanie lenalidomidu powodowało uzyskanie w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną większej liczby lat życia (3,50 vs 2,49) i lat życia skorygowanych o jakość (1,85 vs 1,34).

- ██  
██  
██
- **Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie ██████████ w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną.**
  - Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od ██████████.

*Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta*

- W grupie lenalidomidu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną (wyborem lekarza), co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie lenalidomidu.
- Stosowanie lenalidomidu powodowało uzyskanie w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną większej liczby lat życia (3,50 vs 2,49) i lat życia skorygowanych o jakość (1,85 vs 1,34).

- ██  
██  
██
- **Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie ██████████ w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną.**
  - Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od ██████████.

## 11 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania lenalidomidu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną (wyborem lekarza) w leczeniu chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.

Analizę ekonomiczną oparto na wynikach badania MCL-002. Populacja chorych w badaniu jest spójna z wnioskowaną i opisaną kryteriami włączenia do programu lekowego, jednak schematy leczenia zawarte w ramieniu komparatora w badaniu MCL-002 (wybór badacza: gemcytabina, rytuksymab, fludarabina, chlorambucyl i cytarabina) różnią się od uwzględnionych w modelu schematów wskazanych przez polskich ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka leczenia drugiej i dalszych linii nawracającego lub opornego na leczenie MCL (wybór lekarza: ██████████).

W modelu uwzględniono więc dane dotyczące skuteczności leczenia dla ramienia komparatora z badania MCL-002. Wykorzystane podejście analityczne jest zidentyfikowanym ograniczeniem analizy, niemniej jest jedną możliwością porównania leczenia lenalidomidem z aktualną praktyką kliniczną z wykorzystaniem dostępnych wyników badania randomizowanego. Podobne podejście zostało wykorzystane w Analizie ekonomicznej dla ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu MCL (Ibrutinib Analiza weryfikacyjna). Dane kosztowe dla schematów uzyskano z badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych.

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę ██████████. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego PHMR. Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły strukturę stosowanych leków w ramach aktualnej praktyki klinicznej (wybór lekarza), zużycie zasobów, koszty zakupu, podania i monitorowania choroby, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia.

W modelu zaimplementowano parametry w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w populacji pacjentów z randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną (wyniki dla pełnej populacji), zgodnie z populacją wskazaną w PICO niniejszego opracowania.

Analizę przeprowadzono wykorzystując model Markova. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta. Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła 67,8 lat).

Lenalidomid przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia o rok oraz poprawy jakości życia. Wyniki analiz wskazują na ██████████

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia w pełnym zdrowiu w docelowej populacji chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r.: „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”. Biorąc pod uwagę fakt, że dla terapii stosowanych w nowotworach współczynniki kosztowej efektywności są przeważnie wysokie, [REDACTED]

[REDACTED].

## 12 Aneks

### 12.1 Treść ankiety

Celem niniejszego badania ankietowego jest zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych na temat zużycia zasobów w leczeniu z nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*) w drugiej lub dalszych liniach leczenia.

Zebrane dane zostaną wykorzystane do oceny ekonomicznych skutków stosowania lenalidomidu w leczeniu docelowej populacji chorych.

W tym celu prosimy o weryfikację poniższych danych - **akceptację, modyfikację lub uzupełnienie wartości**.

Dane do uzupełnienia (tj. te, dla których nie wymieniono przykładowych wartości) zaznaczone zostały dwoma **XX** wyróżnionymi na kolor żółty.

Wypełniając ankietę prosimy mieć na uwadze przeciętnego/typowego chorego, którego leczenie odbywa się bez szczególnych powikłań (tj. prosimy nie kierować się wiedzą o skrajnych przypadkach klinicznych).

Prosimy o wskazanie zasobów istotnych z punktu widzenia kosztów pokrywanych przez NFZ (hospitalizacje, porady, zabiegi, leki refundowane) oraz przez pacjenta (leki nierefundowane). Prosimy o jak najbardziej precyzyjne określenie zużycia zasobów (m.in. wskazanie konkretnych grup JGP czy dawkowania leków wraz z liczbą dni ich stosowania).

Prosimy o nie zostawianie pustych miejsc - w przypadku, gdy uważają Państwo, że któreś z pól nie dotyczy danej kategorii prosimy o wstawienie wartości zerowej lub komentarz. Odpowiedzi prosimy wpisywać w wyznaczone pola.

## 12.1.1 Badanie zużycia zasobów

### 12.1.1.1 Schematy leczenia MCL w II i kolejnych liniach

Prosimy o uzupełnienie brakujących wartości dotyczących odsetka chorych leczonych schematami w ramach II i kolejnych linii.

W kolejnych tabelach przedstawiano schematy stosowane w II i kolejnych liniach leczenia MCL.

Akceptując upraszczające założenia analizy ekonomicznej, prosimy o weryfikację (PRZYKŁADOWYCH SCHEMATÓW)/uzupełnienie brakujących wartości dla 3-5 najczęściej stosowanych schematów leczenia w ramach każdej z sekwencji w Pana/Pani ośrodku.

Ze względu na spodziewaną wysoką heterogeniczność struktury schematów stosowanych w leczeniu drugiej i dalszych linii przyjęto upraszczające założenie o proporcjonalnym przejmowaniu rynku przez lenalidomid.

Tab. 66. Schematy leczenia (po nieskuteczności co najmniej 1 linii leczenia).

Lek	Odsetek chorych
RCHOP	XX
RCOP	XX
Bendamustyna 90 mg/m <sup>2</sup> 1. i 2. Dzień cyklu, cykl 28 dni	XX
Rytuksymab 375 mg/m <sup>2</sup> w 4 dawkach w każdym 56-dniowym cyklu	XX
Gemcytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> podawana 3 razy w 28-dniowym cyklu	XX
Badania kliniczne	XX
Inne (jakie? XX preparat, dawka, czas leczenia)	XX
Łącznie	100%

RCHOP: rytuksymab: 375 mg/m<sup>2</sup> 1. dzień cyklu, cyklofosfamid: 750 mg/m<sup>2</sup> 1. dzień cyklu, doksorubicyna: 50mg/m<sup>2</sup> 1. dzień cyklu; winkrystyna: 1,4-2 mg/m<sup>2</sup> 1. dzień cyklu, prednizon: 100 mg/m<sup>2</sup> 1-5. dzień cyklu, cykl 21 dni

RCOP: rytuksymab: 375 mg/m<sup>2</sup> 1. dzień cyklu, cyklofosfamid: 750 mg/m<sup>2</sup> 1. dzień cyklu, winkrystyna: 1,4-2 mg/m<sup>2</sup> 1. dzień cyklu, prednizon: 40 mg/m<sup>2</sup> 1-5. dzień cyklu, cykl 21 dni

KOMENTARZ:.....  
 .....  
 .....  
 .....

### 12.1.1.2 Zużycie zasobów związane z monitorowaniem chorego

W celu ustalenia zużycia zasobów związanych z **monitorowaniem stanu chorego w okresie 4 tygodni** prosimy o uzupełnienie brakujących wartości. Np. wartości przy TK „0,5” i „100%” oznaczałyby badanie u każdego chorego co 8 tyg. (0,5 badania co 4 tyg.)

Tab. 67. Procedury/badania związane ze specyficznym monitorowaniem leczenia w okresie 4 tyg.

Terapia	Procedura, badania	Liczba na 4 tyg.	Odsetek chorych, %
Standardowe monitorowanie	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	XX	XX
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	XX	XX
	Hospitalizacja (jakie JGP?)	XX	XX
	TK	XX	XX
	Biopsja szpiku (jakie JGP?)	XX	XX
	inne...(jakie?)	XX	XX

KOMENTARZ:.....  
.....  
.....  
.....

### 12.1.1.3 Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych 3 i 4 stopnia

Prosimy o weryfikację/modyfikację wartości domyślnych i uzupełnienie brakujących wartości poprzez podanie zużycia zasobów związanych z **leczeniem pojedynczego zdarzenia 3 i 4 stopnia.**

Prosimy o wpisanie „0” tam gdzie nie wykonuje żadnych procedur u chorego.

Tab. 68. Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Parametr	Wartości domyślne (prosimy o weryfikację)	Odssetek chorych
Gorączka neutropeniiczna	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie spec. 1-go typu) 1 (W12 Świadczenie spec. 2-go typu, bo bad lab) 1 (W13 Świadczenie spec. 3-go typu, bo RTG klatki piersiowej + bad lab)	10% 20% 20%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (S56 Posocznica o ciężkim przebiegu) 1 (S05-S07: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony)	15% 20%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	filgrastim 48 MIO / d przez 7 dni amoksycylina + kwas klawulanowy 2000 mg/d przez 7 dni ciprofloksacyna 1000 mg/d przez 7 dni ceftiazydym 2500 mg/d przez 6 dni	90% 80% 90% 90%
	Inne...(jakie?)	XX	XX
Limfopenia	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	30%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (S05-S07: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony)	5%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	filgrastim 5 µg/kg m. c./ d przez 5 dni amoksycylina + kwas klawulanowy 1875 mg/d przez 7 dni cyprofloksacyna 500 mg/d przez 10 dni	30% 30% 30%
	Inne...(jakie?)	XX	XX

## 12.1.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

### Tło epidemiologiczne:

1. W Analizie wpływu na budżet dla ibrutynibu (Imbruvica®) (Ibrutynib Analiza wpływu na budżet) złożonej do AOTMiT częstość występowania chłoniaka, z komórek płaszczą przyjęto na podstawie 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii (dane z rejestru HMRN) (HMRN). Zgodnie z tymi danymi (współczynnik 10-letniej chorobowości 3,4 na 100 tys. mieszkańców) populację chorych z MCL w Polsce można oszacować na 1307 chorych.
2. Zgodnie z przytoczoną powyżej Analizą wpływu na budżet liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów oszacowano (na podstawie zapadalności na MCL w 2006 r. - dane Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego (Gałązka 2007), uwzględniając prognozowany wzrost zapadalności) na 294 przypadki rocznie.
3. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina w 2014 r. wyniosła 3257. Przyjmując, na podstawie danych literaturowych (Walewski 2013, Szymczyk 2015, Aguiar 2016), że odsetek nowych zachorowań na MLC wynosi ok. 5-10% zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina, liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów z MLC można na tej podstawie oszacować na ok. 160-330 (wynik zbliżony do oszacowań z punktu powyżej).

W Tab. 69 przedstawiono kolejne etapy oszacowania populacji docelowej dla lenalidomidu stosowanego w II i dalszych liniach leczenia chłoniaka z komórek płaszczą.

Akceptując upraszczające założenia, prosimy o akceptację i uzupełnienie brakujących wartości. Dane do uzupełnienia zaznaczone zostały dwoma **XX** wyróżnionymi na kolor żółty.

Odpowiedzi prosimy wpisywać w wyznaczone pola.

**Tab. 69. Oszacowanie populacji docelowej lenalidomidu stosowanego w II i dalszych liniach leczenia chłoniaka z komórek płaszczą.**

Parametr	Wartość	
Współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii (na podstawie danych z rejestru HMRN)	3,4 na 100 tys. mieszkańców	
<b>Liczba pacjentów z MCL w Polsce</b> (przy przyjęciu współczynnika chorobowości z Wielkiej Brytanii)	1307*	
Odsetek pacjentów z MCL stosujących leczenie (I linia lub dalsze)	100%	
Odsetek pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii (brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia)	XX	
<b>LICZBA pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii</b>	XX	
	I rok	II rok
w tym odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem	XX	XX
<b>LICZBA pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem</b>	XX	XX

Komentarze.....  
 .....  
 .....

## 12.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia lenalidomidem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą, w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN Search filters).

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 22.11.2018 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

Nie odnaleziono badań oceniających opłacalność leczenia lenalidomidem w analizowanej populacji chorych w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej.

**Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 22.11.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	219 839
#2	Cost allocation [mh]	1 989
#3	Cost-benefit analysis [mh]	74 650
#4	Cost control [mh]	32 026
#5	Cost savings [mh]	10 967
#6	Cost of illness [mh]	24 221
#7	Cost sharing [mh]	4 268
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	219 839
#9	lenalidomide [nm]	2 196
#10	lenalidomide [tw]	3 906
#11	revlimid [tw]	119
#12	#9 OR #10 OR #11	3 914
#13	"Lymphoma, Mantle-Cell" [mh]	2 706
#14	#8 AND #12 AND #13	0



**Tab. 71. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 22.11.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	78 810
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	136 295
#3	'Cost of illness'/exp	17 724
#4	'Cost control'/exp	63 329
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 198
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	270 893
#7	'lenalidomide'/exp	15 978
#8	revlimid	1 392
#9	#7 OR #8	16 000
#10	'Mantle-Cell Lymphoma'/exp	10 018
#11	#6 AND #9 AND #10	8

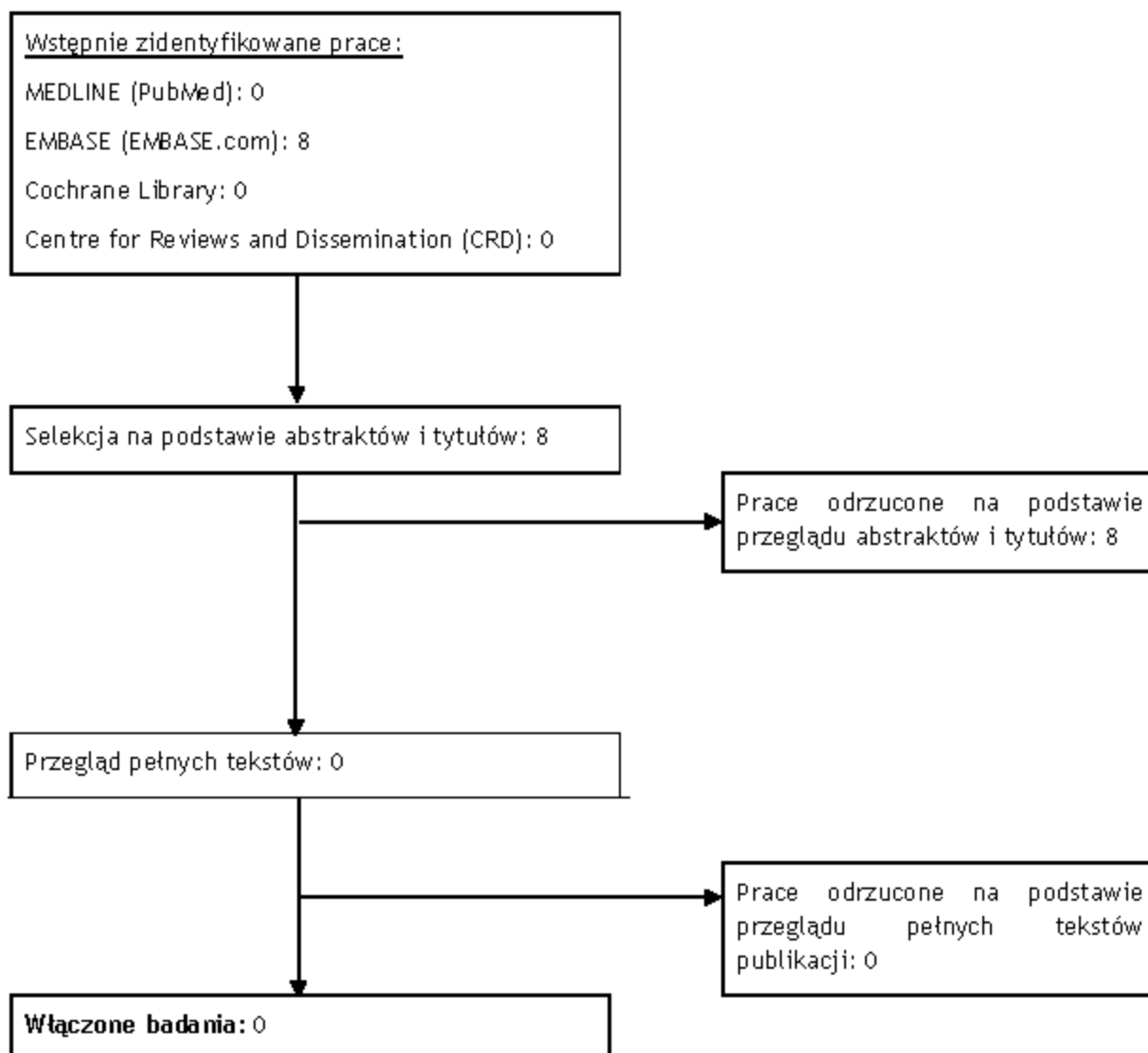
**Tab. 72. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy the Cochrane Library; dane na dzień 22.11.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	9 552
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	6 210
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	557
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	403
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	774
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	40
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	26 144
#8	lenalidomide	1 296
#9	revlimid	70
#10	#8 or #9	1 299
#11	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	111
#12	#7 and #10 and #11	0

**Tab. 73. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy the Centre for Reviews and Dissemination; dane na dzień 22.11.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(lenalidomide) OR (revlimid)	39
#2	cost*	24 376
#3	MeSH DESCRIPTOR Lymphoma, Mantle-Cell EXPLODE ALL TREE S	8
#3	#1 AND #2 AND #3	0

**Ryc. 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla lenalidomidu (diagram QUOROM/PRISMA).**



## 12.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE.com*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 22.11.2018 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 opublikowane badanie opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.

We włączonym do przeglądu badaniu Hess 2017, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu i temsiralimusu u leczonych wcześniej chorych z MCL zidentyfikowano wartość bazową użyteczności stanu zdrowia przed progresją, która była równa użyteczności testowanej w ramach analizy wrażliwości (0,7; EQ-5D-5).

**Tab. 74. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 22.11.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit*[tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	465 950
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	24 029
#3	"Lymphoma, Mantle-Cell" [mh]	2 706
#4	#1 AND #2 AND #3	0

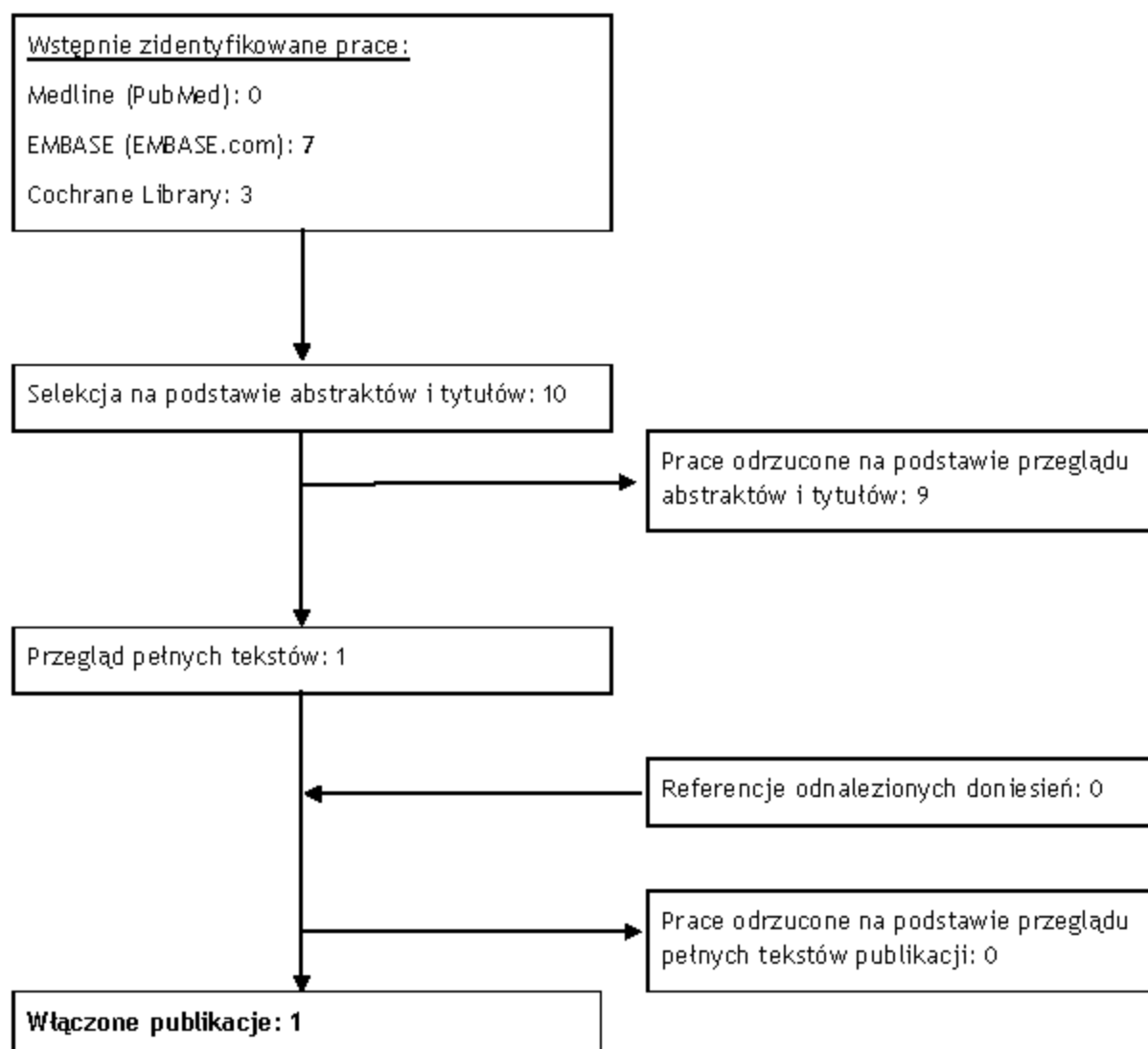
**Tab. 75. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 22.11.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life'/exp OR qol OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly'/exp OR 'health related quality of life'/exp OR hrqol OR 'health gain'	682 890
#2	euroqol OR 'eq 5d' OR 'short form 36'/exp OR 'sf 36'/exp OR 'short form 6d' OR 'sf 6d' OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'rating scale' OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qwb	489 133
#3	'Mantle-Cell Lymphoma'/exp	10 018
#4	#1 AND #2 AND #3	7

**Tab. 76. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 22.11.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life' OR QoL OR 'quality adjusted life year' OR QALY OR 'health related quality of life' OR HRQoL OR 'health gain'	91 421
#2	Euroqol OR EQ-5D OR 'short form 36' OR SF-36 OR 'short form 6D' OR SF-6D OR 'time trade off' OR TTO OR 'standard gamble' OR SG OR 'rating scale' OR 'Health Utilit* Index' OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR 'quality of well being' OR QWB	59 256
#3	MeSH descriptor: [Mantle-Cell Lymphoma] explode all trees	111
#4	#1 AND #2 AND #3	3

**Ryc. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).**



**Tab. 77. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania odnalezione w wyniku przeglądu		
1	Hess 2017	Hess G, Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, Santucci Silva R, Rusconi C, Caballero D, Joao C, Witzens-Harig M, Bence-Bruckler I, Cho SG, Zhou W, Goldberg JD, Trambitas C, Enny C, Vermeulen J, Traina S, Chiou CF, Diels J, Dreyling M. Health-related quality of life data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsirolimus. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2017 Dec;58(12):2824-2832.

## 12.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	7.1.1, 7.2.1, 8.1.1, 8.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	6.5, 7.1.2, 7.1.3, 7.2.2, 7.2.3, 8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	12.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	7	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	7	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	7	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	7	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	7	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	7.1.4, 7.2.4, 8.1.4, 8.2.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.4	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.4	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy

	<b>A n a l i z a e k o n o m i c z n a</b>	<b>R o z d z i a ł</b>	<b>K o m e n t a r z</b>
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	■	■
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	■
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	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,	-	nie dotyczy
	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;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	6.3.6.7, 7, 8	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	12.3	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	6.5	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	6.5	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	7.1.2, 7.1.3, 7.2.2, 7.2.3, 8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		



	<b>Analiza ekonomiczna</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	6.3.6, 7, 8	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	6.3.6, 7, 8	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	1.1, 12.3	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczną i dentyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	15	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

## 13 Spis rysunków

Rys. 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w badaniu MCL-002.....	17
Rys. 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w badaniu MCL-002.....	17
Rys. 3 Projekt modelu (Pre-progression - przed progresją, Post-progression - po progresji, Death - zgon).....	20
Rys. 4. PFS dla krzywych Kaplana-Meiera dla wyboru lekarza vs lenalidomid (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).....	23
Rys. 5. OS dla krzywych Kaplana-Meiera dla wyboru lekarza vs lenalidomid (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).....	23
Rys. 6. Dopasowanie krzywych Weibulla (Physicians C - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).....	27
Rys. 7. Dopasowanie krzywych wykładniczych (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).....	28
Rys. 8. Dopasowanie krzywych Gompertza (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).....	28
Rys. 9. Dopasowanie krzywych log-normalnych (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).....	29
Rys. 10. Dopasowanie krzywych log-logistycznych (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).....	29
Rys. 11. Dopasowanie krzywych Weibulla (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).....	30
Rys. 12. Dopasowanie krzywych wykładniczych (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).....	31
Rys. 13. Dopasowanie krzywych Gompertza (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).....	31
Rys. 14. Dopasowanie krzywych log-normalnych (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).....	32
Rys. 15. Dopasowanie krzywych log-logistycznych (Physicians choice - wybór lekarza, Proportion of patients - odsetek pacjentów, Time from randomization: weeks - czas od randomizacji w tygodniach).....	32

---

## 14 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	9
.....	10
.....	11
Tab. 4. Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji w badaniu MCL-002.....	16
Tab. 5. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu MCL-002. ....	16
Tab. 6. Charakterystyka pacjentów. ....	22
Tab. 7. Mediana oszacowań PFS (Trněný 2016). ....	24
Tab. 8. Mediana oszacowań OS (Trněný 2016). ....	24
Tab. 9. Statystyczna dokładność dopasowania według AIC. ....	33
Tab. 10. Statystyczna dokładność dopasowania według BIC. ....	34
Tab. 11. Dane wyjściowe PFS modelu Weibulla dla lenalidomidu. ....	35
Tab. 12. Dane wyjściowe PFS modelu Weibulla dla wyboru badacza. ....	36
Tab. 13. Dane wyjściowe PFS modelu wykładniczego dla lenalidomidu.....	36
Tab. 14. Dane wyjściowe PFS modelu wykładniczego dla wyboru badacza.....	36
Tab. 15. Dane wyjściowe OS modelu Weibulla dla wyboru badacza.....	37
Tab. 16. Dane wyjściowe OS modelu Weibulla dla lenalidomidu.....	37
Tab. 17. Dane wyjściowe OS modelu wykładniczego dla lenalidomidu.....	38
Tab. 18. Dane wyjściowe OS modelu wykładniczego dla wyboru badacza.....	38
Tab. 19. Macierz przejść zastosowana w modelu MCL. ....	40
Tab. 20. Użyteczność stanów zdrowia przed progresją. ....	41
Tab. 21. Użyteczność stanów zdrowia po progresji. ....	42
Tab. 22. Użyteczność stanu zdrowia dla opieki paliatywnej. ....	42
Tab. 23. Zdarzenia niepożądane w badaniu MCL-002.....	43
Tab. 24. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego.....	43
Tab. 25. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia. ....	44
Tab. 26. Podstawowa charakterystyka pacjentów.....	45
Tab. 27. Dawkowanie i koszty lenalidomidu. ....	46
Tab. 28. Wybór lekarza - wyniki badania ankietowego.....	47
Tab. 29. Wybór lekarza - schemat leczenia zastosowany w modelu. ....	49
Tab. 30. Koszty leków w schematach włączonych do wyboru lekarza. ....	51
Tab. 31. Koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją (PLN/ 28 dni). ....	53
Tab. 32. Koszty podania lenalidomidu (Zarządzenie Nr 98/2018/DGL NFZ). ....	54

---

Tab. 33. Koszty podania substancji czynnych w ramach wyboru lekarza. ....	56
Tab. 34 Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii (Zarządzenie Nr 56/2018/DGL NFZ). ....	57
Tab. 35 Koszty diagnostyki w programie lekowym lenalidomidu na podstawie wyceny kosztów w innych programach lekowych dla układu krwiotwórczego (Zarządzenie Nr 75/2018/DGL NFZ).....	57
Tab. 36. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2016. ....	59
Tab. 37. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, które obserwowano w badaniu MCL-002 (PLN/zdarzenie). ....	59
Tab. 38. Podsumowanie parametrów klinicznych. ....	61
Tab. 39. Podsumowanie parametrów kosztowych. ....	62
Tab. 40. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła). ....	66
Tab. 41. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA. ....	68
.....	70
.....	70
.....	71
.....	71
.....	72
.....	74
.....	75
.....	75
.....	75
.....	76
.....	76
.....	79
.....	80
.....	80
.....	81
.....	81
.....	82

---

.....	84
.....	85
.....	85
.....	85
.....	86
.....	86
.....	89
Tab. 66. Schematy leczenia (po nieskuteczności co najmniej 1 linii leczenia). ....	98
Tab. 67. Procedury/badania związane ze specyficznym monitorowaniem leczenia w okresie 4 tyg. ....	99
Tab. 68. Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych. .	100
Tab. 69. Oszacowanie populacji docelowej lenalidomidu stosowanego w II i dalszych liniach leczenia chłoniaka z komórek płaszczka.....	102
Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 22.11.2018 r.....	103
Tab. 71. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 22.11.2018 r.....	104
Tab. 72. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 22.11.2018 r. ....	104
Tab. 73. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 22.11.2018 r.....	104
Tab. 74. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności i stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 22.11.2018 r. ....	106
Tab. 75. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności i stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 22.11.2018 r. ....	107
Tab. 76. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności i stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 22.11.2018 r.....	107
Tab. 77. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. ....	109

---

## 15 Piśmiennictwo

- Aguiar 2016** Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S. Systematic review of the economic evaluations of novel therapeutic agents in multiple myeloma: what is the reporting quality? *J Clin Pharm Ther.* 2016 Apr;41(2):189-97.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- Celgene, CSR MCL-002** Celgene. Clinical Study Report MCL-002. Dane nieopublikowane.
- Doorduijn 2005** Doorduijn J, Buijt I, Holt B, Steijaert M, Uyl-de Groot C, Sonneveld P. Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Eur J Haematol.* 2005 Aug;75(2):116-23.
- ESMO 2017** Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii83-92.
- Gałązka 2007** Gałązka K, Szpor J, Maryniak R, et al. Incidence of lymphomas in Poland. The National Register Data for 2006. *Pol J Pathol* 2007, 58, 3, 199-206. [http://www.poljpathol.cm-uj.krakow.pl/07\\_3/06-gal.pdf](http://www.poljpathol.cm-uj.krakow.pl/07_3/06-gal.pdf)
- Gupta 1997** Gupta RC, Kannan N, Raychaudhuri A. Analysis of lognormal survival data. *Mathematical Biosciences* 1997;139:103-115.
- Hornberger 2008** Hornberger J, Reyes C, Lubeck D, Valente N. Economic evaluation of rituximab plus cyclophosphamide, vincristine and prednisolone for advanced follicular lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2008;49:227-236.
- Hornberger 2012** Hornberger J, Reyes C, Shewade A, et al. Cost-effectiveness of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia and Lymphoma* 2012;53:225-234.
- HMRN** Haematological Malignancy Research Network (HMRN), <https://www.hmrn.org/Statistics/disorders/27>
- Hospicjum im. św. Wawrzyńca 2016** Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2016. <http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2016/07/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-2016.pdf> [dostęp 16.07.2018 r.]
- Ibrutynib Analiza ekonomiczna** HealthQuest. Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2015. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/204/AW/204\\_AW\\_3\\_OT-4351-37\\_Imbruvica\\_MCL\\_2016.12.28.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AW/204_AW_3_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.28.pdf)
- Ibrutynib Analiza weryfikacyjna** HealthQuest. Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka. Analiza weryfikacyjna. Warszawa 2015. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/204/AWA/204\\_AWA\\_OT-4351-37\\_Imbruvica\\_MCL\\_2016.12.29\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AWA/204_AWA_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.29_BIP.pdf)
- Ibrutynib Analiza wpływu na budżet** HealthQuest. Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2015. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/204/AW/204\\_AW\\_2\\_OT-4351-37\\_Imbruvica\\_MCL\\_2016.12.28.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AW/204_AW_2_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.28.pdf)
- Informator NFZ** Informator o umowach. Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>
-

<b>Kaltenthaler, NICE TSD 13</b>	Kaltenthaler E, Tappenden P, Paisley S, Squires H. NICE DSU Technical Support Document (TSD) 13: Identifying and reviewing evidence to inform the conceptualisation and population of cost-effectiveness models. 2011. <a href="http://www.nicedsu.org.uk/TSD%2013%20model%20parameters.pdf">http://www.nicedsu.org.uk/TSD%2013%20model%20parameters.pdf</a>
<b>Kasteng 2008</b>	Kasteng F, Erlanson M, Hagberg H, et al. Cost-effectiveness of maintenance rituximab treatment after second line therapy in patients with follicular lymphoma in Sweden. <i>Acta Oncologica</i> 2008;47:1029-1036
<b>Komunikaty DGL</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/</a>
<b>Kontodimopoulos 2009</b>	Kontodimopoulos N, Aletras VH, Paliouras D, Niakas D. Mapping the cancer-specific EORTC QLQ-C30 to the preference-based EQ-5D, SF-6D, and 15D instruments. <i>Value in Health</i> 2009;12(8):1151-1157.
<b>Latimer 2013</b>	Latimer N. NICE DSU Technical Support Document (TSD) 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. <a href="http://www.nicedsu.org.uk">http://www.nicedsu.org.uk</a>
<b>McKay 2012</b>	McKay P, Leach M, Jackson R, et al. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> 2012; 159(4):405-26
<b>McKenzie 2009</b>	McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ-C30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. <i>Value in Health</i> 2009;12(1):167-171.
<b>Nafees 2008</b>	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non-small cell lung cancer. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2008;6:84.
<b>NICE 2013</b>	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal. 2013. <a href="http://www.nice.org.uk/article/pmg9/chapter/Foreword">http://www.nice.org.uk/article/pmg9/chapter/Foreword</a> [dostęp 28.06.2017 r.]
<b>NICE TA 137</b>	National Institute for Health and Care Excellence (NICE TA 137). Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma: Review of technology appraisal guidance 37. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/TA137">http://www.nice.org.uk/guidance/TA137</a>
<b>NICE TA 243</b>	Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma: (review of NICE technology appraisal guidance 110). <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/TA243">http://www.nice.org.uk/guidance/TA243</a>
<b>NICE TA 306</b>	National Institute for Health and Care Excellence (NICE TA 243). Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B cell lymphoma. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/TA306">http://www.nice.org.uk/guidance/TA306</a>
<b>NICE TA 370</b>	National Institute for Health and Care Excellence (NICE TA 370). Bortezomib for previously untreated mantle cell lymphoma. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta370">https://www.nice.org.uk/guidance/ta370</a>
<b>NICE TA 502</b>	National Institute for Health and Care Excellence (NICE TA 502). Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta502">https://www.nice.org.uk/guidance/ta502</a>
<b>Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r</a> [dostęp 22.11.2018 r.]

---

<b>Obwieszczenie Prezesa GUS 2018</b>	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto. <a href="https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html?contrast=black-white">https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html?contrast=black-white</a> [dostęp 15.11.2018 r.]
<b>PRISMA</b>	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097.
<b>QUOROM</b>	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i> . <i>Lancet</i> 1999;354:1896-900.
<b>Ray 2010</b>	Ray JA, Carr E, Lewis G, Marcus R. 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. <i>Value in Health</i> 2010; 13(4):346-357
<b>Roche STA 137</b>	Roche Single Technology Assessment (STA) submission. Rituximab for the treatment of relapsed follicular lymphoma. 13 June 2007. Available at: <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta137/documents/roche-products-limited2">http://www.nice.org.uk/guidance/ta137/documents/roche-products-limited2</a>
<b>Rowen 2012</b>	Rowen D, Young T, Brazier J, Gaugris S. Comparison of generic, condition-specific and mapped health state utility values for multiple myeloma cancer. <i>Value Health</i> 2012;15:1059-1068.
<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	Rozporządzenie 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.
<b>SIGN Search filters</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <a href="http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ">http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ</a>
<b>Soini 2011</b>	Soini EJ, Martikainen JA, 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. <i>Annals of Oncology</i> 2011;22:1189-1197
<b>Swinburn 2010</b>	Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2010;26:1091-1096.
<b>Szymczyk 2010</b>	Szymczyk M, Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka – współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. <i>Hematologia</i> 2010, tom 1, nr 4, 330-341.
<b>Szymczyk 2015</b>	Szymczyk M. Chłoniak z komórek płaszczka - nawrót po leczeniu pierwszej linii. <i>Acta Haematologica Polonica</i> . Volume 46, Issue 2, Pages 112-117, 2015.
<b>Trněný 2016</b>	Trněný M, Lamy T, Walewski J, Belada D, Mayer J, Radford J, Jurczak W, Morschhauser F, Alexeeva J, Rule S, Afanasyev B, Kaplanov K, Thyss A, Kuzmin A, Voloshin S, Kuliczowski K, Giza A, Milpied N, Stelitano C, Marks R, Trümper L, Biyukov T, Patturajan M, Bravo ML, Arcaini L; SPRINT trial investigators and in collaboration with the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2016 Mar;17(3):319-31
<b>Tolley 2012</b>	Tolley K, Goad C, Yi Y, et al.. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. <i>European Journal of Health Economics</i> 2012;14 :749-759.

---



<b>Walewski 2013</b>	Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczą u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii w wysokich dawkach. Acta Haematologica Polonia 2013, 44: 104-9.
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	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)
<b>Zarządzenie Nr 56/2018/DSOZ NFZ</b>	Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
<b>Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ NFZ</b>	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
<b>Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ NFZ</b>	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
<b>Zarządzenie Nr 75/2018/DGL NFZ</b>	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
<b>Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ NFZ</b>	Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
<b>Zarządzenie Nr 98/2018/DGL NFZ</b>	Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
<b>Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ NFZ</b>	Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.