



IGNORANTIA NOCET

Polivy[®] (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 13.04.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 13.04.2021 r. *Analiza ekonomiczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.8.2021.MPo.3. Pierwotnie analiza została zakończona 17.08.2020 r.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli

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

jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	16
4. Horyzont czasowy	16
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
5.1. Skuteczność kliniczna	17
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	19
6. Technika analityczna.....	20
7. Modelowanie.....	21
7.1. Struktura modelu.....	21
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	23
7.3. Jakość życia w modelu.....	36
7.4. Horyzont czasowy w modelu	39
7.5. Dyskontowanie.....	41
8. Analiza kosztów.....	41
8.1. Koszt leków.....	43
8.1.1. Dawkowanie leków.....	43

8.1.2. Ceny leków	48
8.1.3. Koszt leków.....	51
8.2. Koszty przepisania i podania leków.....	53
8.3. Koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych.....	54
8.4. Koszty leczenia wspomagającego.....	55
8.5. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	61
8.6. Koszt leczenia po progresji	62
8.7. Całkowity koszt różniący	63
9. Założenia i dane wejściowe	65
10. Wyniki analizy	71
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	71
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	73
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	76
11.1. Analiza scenariuszy	76
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	95
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	96
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	96
13. Walidacja modelu	101
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	101
13.2. Walidacja konwergencji.....	103
13.3. Walidacja zewnętrzna	104

14. Ograniczenia i założenia	105
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	106
16. Dyskusja	108
17. Załączniki	110
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	110
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	110
17.1.2. Strategia wyszukiwania	110
17.1.3. Selekcja badań.....	111
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	113
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	113
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	113
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	113
17.2.2. Strategia wyszukiwania	114
17.2.3. Selekcja badań.....	115
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	117
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	117
17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	118
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	118

18. Spis tabel	121
19. Spis rysunków	125
20. Bibliografia.....	126

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AKL	analiza kliniczna
allo-SCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplant</i> – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BR	Bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
DHAP	schemat chemioterapii obejmujący deksametazon, cytarabinę i cisplatynę
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według <i>Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej</i> pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową

Skrót	Rozwinięcie
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ESHAP	schemat chemioterapii obejmujący etopozyd, metylprednizolon, cytarabinę i cisplatynę
EUR	euro
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
GDP	schemat chemioterapii obejmujący gemcytabinę, deksametazon i cisplatynę
HR	ang. hazard ratio – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto

Skrót	Rozwinięcie
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
POL	polatuzumab wedotyny
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RT	radioterapia
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
sd	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik umieralności
TK	tomografia komputerowa
TTOT	ang. <i>time to end off treatment</i> - czas do zakończenia leczenia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce polatuzumabu wedotyny (Polivy®) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- ⊕ **dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.**

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy standardowych schematów chemioterapii nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Rokowanie u chorych z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych jest zdecydowanie niekorzystne, z medianą przewidywanego czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy (mediana przeżycia u chorych niekwalifikujących się przeszczepienia wynosi poniżej 6 miesięcy). Stosowanie polatuzumabu wedotyny ma na celu zwiększenie częstości występowania odpowiedzi na leczenie, a także wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (schemat POL+BR) porównano z komparatorem

wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. schematem chemioterapii z wykorzystaniem bendamustyny i rytuksymabu (schemat BR). [REDACTED]

[REDACTED] Niemniej schemat BR [REDACTED]

[REDACTED], a za jego wyborem jako komparatora w *Analizie ekonomicznej* przemawia również fakt, iż dla polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, przeprowadzono międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane otwarte badanie kliniczne II fazy – GO29365. Chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do dwóch grup, otrzymujących schemat POL+BR lub schemat BR przez sześć 21-dniowych cykli. Badanie GO29365 stanowi podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej

Do oceny opłacalności stosowania schematu POL+BR względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania klinicznego: GO29365, przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*) dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu uwzględniono dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków (w tym koszty leków podawanych w kolejnych liniach leczenia), koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty leczenia wspomagającego. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez

Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla POL+BR vs BR

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted content]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania POL+BR z BR mają następujące scenariusze:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Polivy®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak równie skutecznego alternatywnego leczenia, finansowanie polatuzumabu wedotyny z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

Finansowanie polatuzumabu wedotyny u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu nawrotowego lub opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

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

Populacja:

- ⊗ Dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Interwencja:

- ⊗ Polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POL+BR).

Komparator:

- ⊗ Bendamustyna stosowana w skojarzeniu z rytuksymabem (BR).

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Zamawiającego, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla schematu POL+BR względem BR stosowanego w Polsce w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia do progresji (PFS), lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model podzielonego przeżycia (ang. partitioned survival model) zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

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

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊗ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii

medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. [REDACTED]

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W *Analizie klinicznej* wyniki przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej technologii wnioskowanej w porównaniu z komparatorem na podstawie badania GO29365 (publikacja *Sehn 2019* – okres obserwacji 22,3 miesiące, a także abstrakt konferencyjny *Sehn 2019a* – okres obserwacji 30 miesięcy). Wyniki przedstawiono dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ Pierwszorzędowy punkt końcowy:
 - ⊗ W przypadku występowania **odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii, ocenianej przez niezależny komitet oceniający**, wykazano istotną statystycznie przewagę POL+BR (odpowiedź wystąpiła u 40,0% chorych) względem BR (odpowiedź wystąpiła u 17,5% chorych);
- ⊗ Pozostałe punkty końcowe:
 - ⊗ W przypadku występowania **odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii, ocenianej przez badacza**, wykazano istotną statystycznie przewagę POL+BR (odpowiedź wystąpiła u 42,5% chorych) względem BR (odpowiedź wystąpiła u 15,0% chorych);
 - ⊗ Obiektywna i całkowita odpowiedź na leczenie, oceniane w ramach **najlepszej odpowiedzi na leczenie** wystąpiły u znamienne statystycznie wyższego odsetka chorych z grupy badanej niż kontrolnej zarówno w populacji ITT (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem), jak i AT (populacja obejmująca chorych, którym podano co najmniej 1 dawkę leku) i niezależnie od podmiotu

dokonywającego oceny (niezależny komitet oceniający vs badacz), co świadczy na korzyść terapii POL+BR względem terapii BR;

- ⊕ Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a* dla dłuższego okresu obserwacji chorych tj. dla 30 miesięcy, **czas trwania odpowiedzi na leczenie** u chorych wykazujących odpowiedź i u chorych wykazujących potwierdzoną odpowiedź na leczenie był zdecydowanie dłuższy w grupie badanej (mediana wynosiła odpowiednio 12,7 i 27,9 mies.) niż w kontrolnej (mediana wynosiła odpowiednio 4,1 i 12,7 mies.). Różnica między grupami dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wykazujących odpowiedź była istotna statystycznie. Co ważne, według danych przedstawionych w tym abstrakcie, utrzymanie odpowiedzi na leczenie (tzn. brak progresji choroby) w grupie badanej odnotowano u 9 (47,4%) chorych wykazujących potwierdzoną odpowiedź na leczenie, zaś w grupie kontrolnej jedynie u 2 (28,6%) z 7 chorych;
- ⊕ Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a* (okres obserwacji równy 30 miesięcy) w populacji ogólnej mediana **czasu przeżycia wolnego od progresji choroby** (PFS) wynosiła w ocenie badacza 7,5 miesiąca w grupie badanej i 2,0 mies. w grupie kontrolnej. Wartość parametru HR wskazuje na 67% mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej;
- ⊕ Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a* (okres obserwacji równy 30 miesięcy) w populacji ogólnej mediana **czasu przeżycia całkowitego** (OS) wynosiła 12,4 miesiąca w grupie badanej i 4,7 mies. w grupie kontrolnej. Wartość parametru HR wskazuje na 59% mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu w grupie stosującej POL+BR względem grupy kontrolnej.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora wykorzystano następujące punkty końcowe:

- ⊕ Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS);
- ⊕ Czas przeżycia całkowitego (OS),

zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym *Sehn 2019a*, w którym to przedstawiono wyniki dla daty odcięcia danych Kaplana Meiera w marcu 2019.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9.

5.2. Profil bezpieczeństwa

W *Analizie klinicznej* wyniki przedstawiono ocenę bezpieczeństwa technologii wnioskowanej w porównaniu z komparatorem na podstawie badania GO29365 (publikacja *Sehn 2019*). Wyniki przedstawiono dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ **zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu** ogółem wystąpiły mniejszego odsetka chorych z grupy badanej (23,1%) niż z grupy kontrolnej (28,2%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, które wystąpiły w czasie 35 dni od rozpoczęcia leczenia także zaobserwowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio u 7,7% chorych z grupy POL+BR i 10,3% chorych z grupy BR);
- ⊕ **Zdarzenia niepożądane** prowadzące do zaprzestania leczenia ogółem wystąpiły w badaniu u 33,3% chorych z grupy badanej i 10,3% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej). Istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej obserwowano niedokrwistość o dowolnym stopniu nasilenia, limfopenię o dowolnym i 3.-4. stopniu nasilenia oraz neuropatię obwodową o dowolnym stopniu nasilenia;
- ⊕ Mimo że w grupie badanej odnotowano wyższy odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość czy trombocytopenia o 3.- 4. stopniu nasilenia w porównaniu w grupą BR, to częstość wykonanych **transfuzji** krwinek czerwonych lub transfuzji płytek krwi była zbliżona w obu grupach (nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie).

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych o stopniu zasilenia 3. – 4. przedstawione w publikacji *Sehn 2019* w zakresie:

- ⊕ Zaburzeń krwi i układu chłonnego (niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, gorączka neutropeniczna)
- ⊕ Zaburzeń żołądka i jelit (biegunka, nudności, zaparcia);
- ⊕ Zaburzeń metabolizmu i odżywiania (zmniejszenie łaknienia);
- ⊕ Zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (zmęczenie, gorączka).

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9.

6. Technika analityczna

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

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano bezpośrednio różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorem oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatora w zakresie przeżycia całkowitego (LYG), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 51 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania POL+BR vs BR w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model podzielonego przeżycia otrzymany od Zamawiającego. Na podstawie danych z badania włączonego do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami nie są stałe, lecz zależą od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

7.1. Struktura modelu

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

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. 









Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.





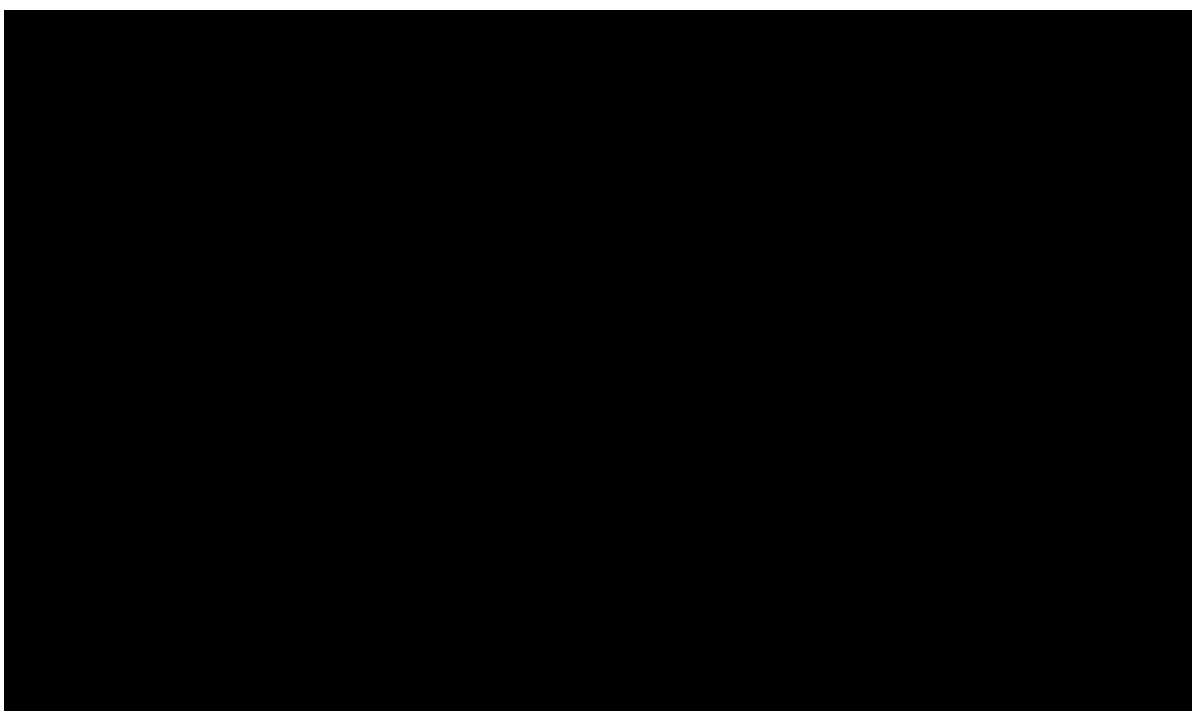
[Redacted]

[Redacted]

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

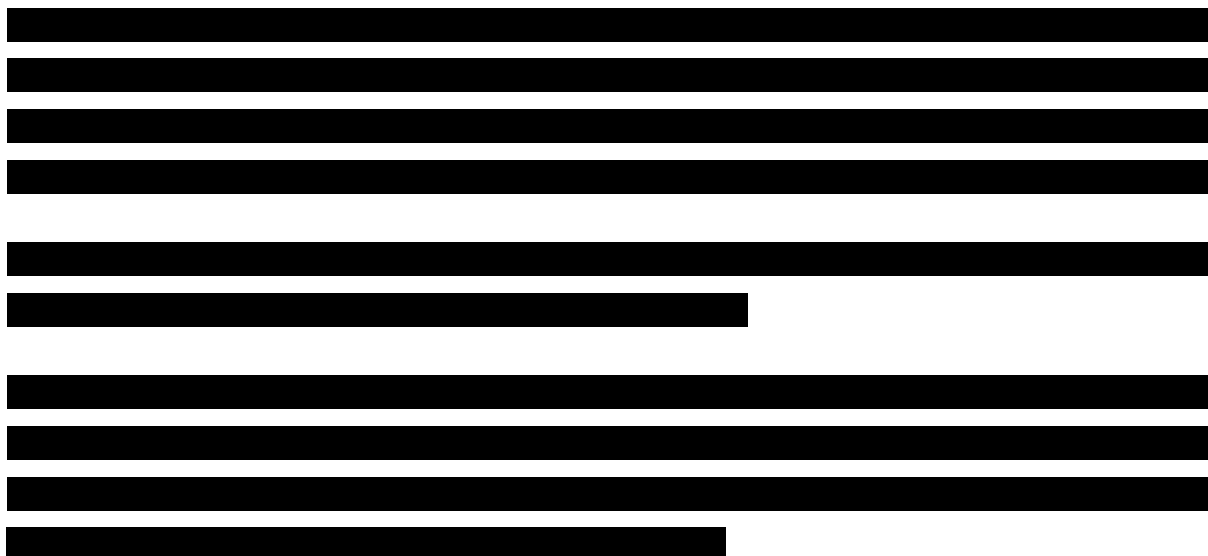
[REDACTED]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.3.

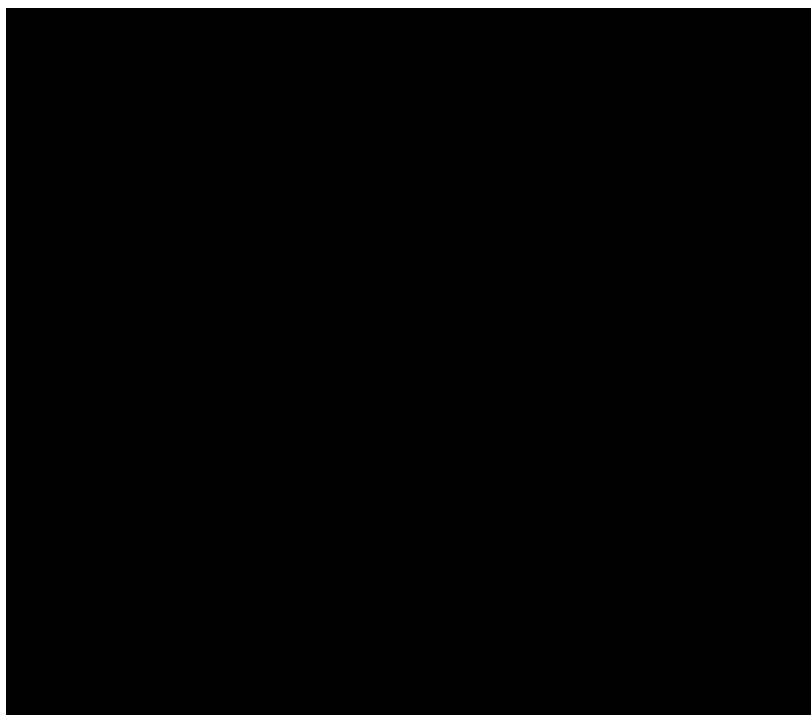
Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

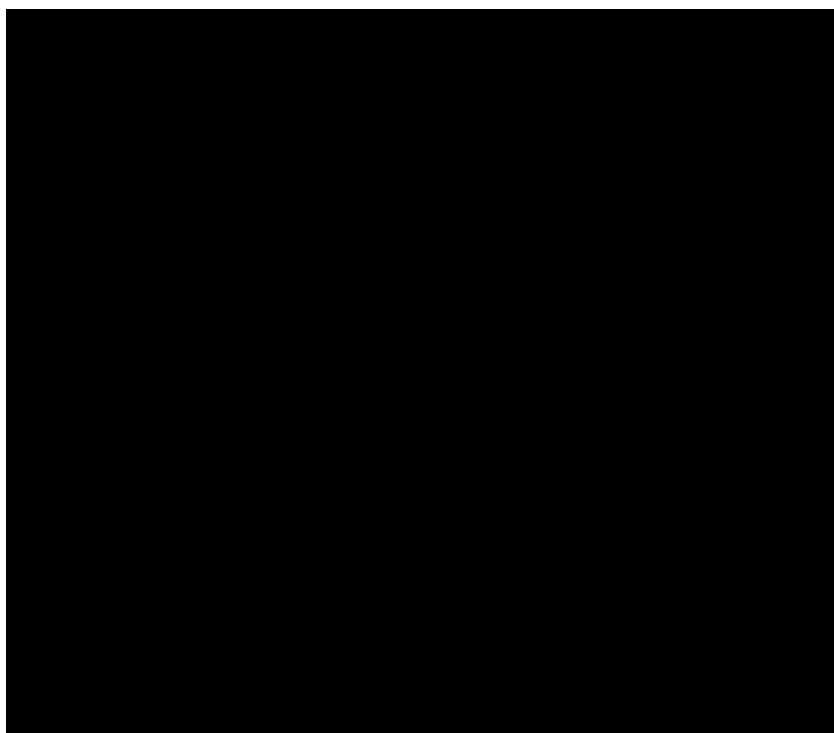
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu dla poszczególnych interwencji zostały określone przy pomocy zastosowania funkcji parametrycznych. Wykorzystanie takich funkcji wymaga oszacowania jej nieznanymi parametrów. [REDACTED]



Rysunek 2.





[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹ [REDACTED]

Rysunek 3.






[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

Rysunek 4.



[Redacted text block]

Tabela 1.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Na poniższym rysunku wskazano wybrane funkcje parametryczne modelujące PFS w horyzoncie czasowym analizy.

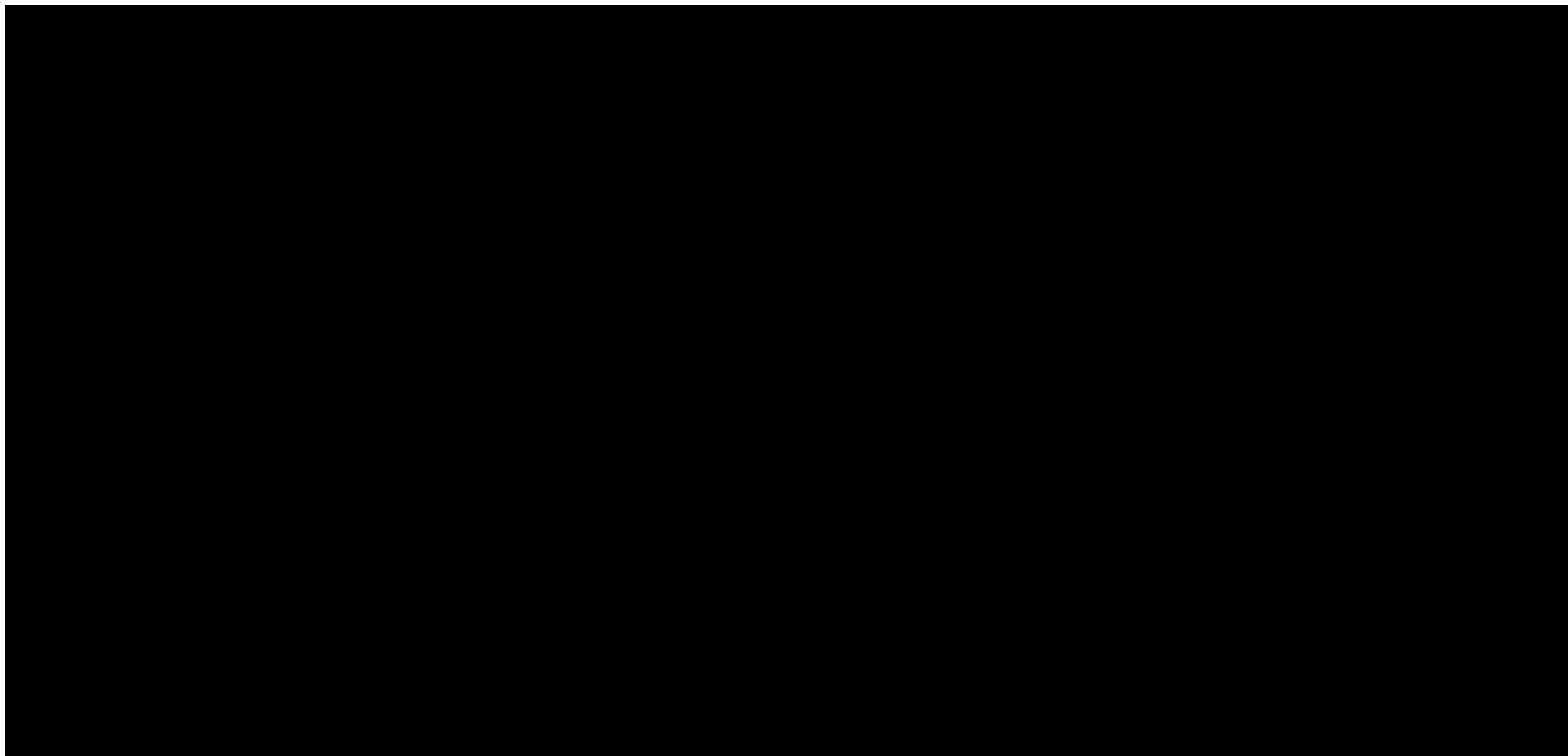
Rysunek 5.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 6.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 7.



[Redacted text block]

7.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

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

[Redacted text block]

⊕ [Redacted]
[Redacted]
⊕ [Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

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

[Redacted] Wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.

[Redacted]

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

[Redacted]

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

7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni,

[Redacted text]

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Nie jest zatem właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji, to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatora będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie). Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty. Dla skuteczniejszej terapii (z dłuższym okresem odpowiedzi, a więc i podawania leku)

utrzymującym się efektem terapeutycznym (pomimo progresji choroby) jest np. wydłużone przeżycie. Jeżeli chory później progresuje, to także później umiera (w badaniu klinicznym wykazano przewagę w zakresie OS wnioskowanej technologii względem komparatora).

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należyście uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należyście interpretowane.

7.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

8. Analiza kosztów

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

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

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

- ⊗ koszty leków (w tym koszty leków podawanych w kolejnych liniach leczenia);
- ⊗ koszty przepisania i podania leków;
- ⊗ koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszty leczenia wspomagającego;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: charakterystyk produktów leczniczych, danych z badania ankietowego, danych literaturowych, danych z badania klinicznego GO29365 oraz modelu globalnego.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [*dane dostarczone przez Zamawiającego*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych DGL*, *Danych NFZ – Średni koszt rozliczenia* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne, opieka paliatywna i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie opieka paliatywna, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

Koszty wycenianych świadczeń szacowanych w oparciu o *Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie opieka paliatywna, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna* oszacowano przy uwzględnieniu średniej wyceny jednego punktu oszacowanej na podstawie Informatora o umowach NFZ. Z każdego województwa wybrano losowo jednego świadczeniodawcę i wyznaczono średnią wycenę punktu dla świadczeń uwzględnianych w niniejszej analizie. W tabeli poniżej zebrano wyceny punktów dla

wykorzystanych świadczeń. W przypadku wyceny świadczeń dla projektowanego *Programu lekowego* przyjęto wartość jednego punktu 1 PLN.

Tabela 4.
Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie Informatora o umowach NFZ

Województwo	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarym	Hematologia - Hospitalizacja - Poza pakietem lub Hematologia Hospitalizacja*	Świadczenia w zakresie hematologii (ambulatorium)
Dolnośląskie	55,28	1	1,02
Kujawsko-pomorskie	56,19	1	1,08
Lubelskie	56,19	1	0,9
Lubuskie	56,19	1	1
Łódzkie	56,19	1	n/a
Małopolskie	56,19	1	1,09
Mazowieckie	56,19	1	1
Opolskie	54	1	n/a
Podkarpackie	56,19	1	1,01
Podlaskie	56,19	1	1,12
Pomorski	50,57	1	1,11
Śląskie	56,19	1	1,14
Świętokrzyskie	52	0,98	n/a
Warmińsko-mazurskie	56,19	1	1,1
Wielkopolskie	56,19	1	1,02
Zachodniopomorskie	50	1	1,04
Średnia	55,00	1,00	1,05

*Jeśli w danym oddziale nie było rozliczonego świadczenia Hematologia – Hospitalizacja – Poza pakietem wykorzystano wartość punktu dla świadczenia Hematologia - Hospitalizacja

8.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Dawkowanie leków

POLATUZUMAB WEDOTYNY W SKOJARZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ (POL+BR)

Dawkowanie określone zostało na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Polivy®*, projektu *Programu lekowego* oraz badania klinicznego GO29365 (publikacja *Sehn 2019*) odnalezione w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. Poniżej przedstawiono dokładny opis dawkowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem.

Zalecana dawka produktu leczniczego Polivy® to 1,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 240 mg/cykl), podawanego w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli. Polatuzumab wedotyny, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu.

W leczeniu skojarzonym z polatuzumabem wedotyny zalecana dawka bendamustyny wynosi 90 mg/m² pc./dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z chemioterapią.

Tabela 5.
Schematy dawkowania produktu leczniczego Polivy® w skojarzeniu z chemioterapią

Substancja	Nazwa schematu	Ilość cykli	Odstęp pomiędzy cyklami (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Polatuzumab wedotyny	POL+BR	6	21	1,8	mg/kg	1
Bendamustyna				90	mg/m ²	2
Rytuksumab				375	mg/m ²	1

KOMPARATOR (BR)

Dawkowanie komparatora zostało określone na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego Polivy®* oraz badania klinicznego GO29365 odnalezione w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. Komparatorem wybranym zgodnie z *Analizą problemu decyzyjnego* jest schemat BR, oparty na bendamustynie oraz rytuksymabie.

Bendamustyna uwzględniona w schemacie podawana w infuzji dożylniej w 2. oraz 3. dniu w 1. cyklu oraz w 1. i 2. dniu kolejnych cykli, w dawce 90 mg/m² pc. wraz z rytuksymabem

podawanym w 1. dniu każdego cyklu w dawce 375 mg/m² pc. Leki w schemacie podawane są przez maksymalnie 6 cykli, z 21. dniową długością trwania cyklu.

Tabela 6.
Schemat leczenia komparatora - BR

Substancja	Nazwa schematu	Ilość cykli	Odstęp pomiędzy cyklami (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Bendamustyna	BR	6	21	90	mg/m ² pc.	2
Rytuksymab				375	mg/m ² pc.	1

[Redacted content]

SUBSTANCJE STOSOWANE W MONOTERAPII LUB W SCHEMATACH PO PROGRESJI

[Redacted content]

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione substancje bądź schematy, wraz ze szczegółami ich dawkowania.

BENDAMUSTYNA

Bendamustyna jest obecnie finansowana w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 9).

Tabela 9.
Ceny opakowań bendamustyny zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania
Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 620,00	1 701,00	1 701,00
Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	486,00	510,30	425,25
Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	2484,00	2608,20	1701,00
Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	621,00	652,05	425,25
Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 620,00	1 701,00	1 701,00
Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	405,00	425,25	425,25
Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	864,00	907,20	907,20
Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	216,00	226,80	226,80

RYTUKSYMAB

Rytuksymab jest obecnie finansowany zarówno w ramach *Programu lekowego*, jak i w katalogu leków stosowanych w chemioterapii. W niniejszej analizie brano pod uwagę

rytuksymab stosowany w ramach chemioterapii. Substancja wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10).

Tabela 10.
Ceny opakowań rytuksymabu zgodne z *Wykazem leków refundowanych* (PLN)

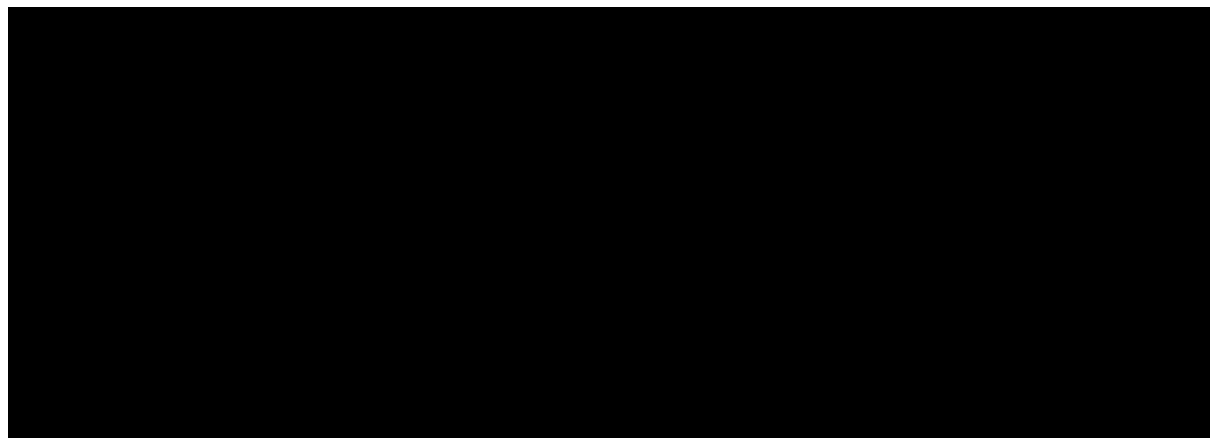
Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania
Blitzima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 151,41	1 208,98	1 208,98
Blitzima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	2 878,52	3 022,45	3 022,45
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 444,04	2 566,24	1 208,98
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	6 111,72	6 417,31	3 022,45
Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 035,72	1 087,51	1 087,51
Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	2 589,30	2 718,77	2 718,77

8.1.3. Koszt leków

W niniejszej analizie uwzględniono ceny substancji zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* oraz koszty oszacowane na podstawie danych refundacyjnych NFZ, w przypadku leków z listy A1 oparto się na *Dane DGL*, natomiast w przypadku listy C na *Dane NFZ – Średni koszt rozliczenia*

W celu oszacowania kosztów dla interwencji oraz komparatora wykorzystano rozkład powierzchni ciała oraz masy ciała określone na podstawie badania klinicznego GO29365. Średnia masa ciała w badaniu wyniosła 74,9 kg (SD – 16,4 kg) a powierzchnia ciała = 168,56 cm² (SD – 11,43 cm²), przy czym wskaźnik BSA nie był parametrem rejestrowanym bezpośrednio w badaniu - został oszacowany z wykorzystaniem wzrostu i masy ciała chorych.

Rysunek 8.



W przypadku szacowania kosztów leków w tych schematach uwzględniono także rzeczywiste zużycie leku (założono możliwość dzielenia przygotowanych leków na różnych pacjentów). W analizie wrażliwości testowano wpływ tego parametru na wyniki analizy, przyjmując brak możliwości dzielenia substancji pomiędzy różnych chorych. W celu określenia realnego kosztu leków przypadających na pacjenta wykorzystano krzywe TTOT (ang. *time to end off treatment*, czas do zakończenia leczenia).

W poniższych tabelach (Tabela 11. i Tabela 12.) przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie koszty substancji.

Tabela 11.

Substancja	T	Wykaz A1		Wykaz C	
		Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna
Methylprednisolonum	■	0,06	0,09	0,07	0,09
Dexamethasonum	■	0,64	0,71	0,71	0,71
Prednisolonum	■	0,06	0,13	0,09	0,13
	■	0,06	0,13	0,09	0,13
Bendamustinum hydrochloridum	■	1,58	1,58	3,37	3,37
	■	1,58	1,58	3,37	3,37
Rituximabum	■	4,17	4,17	6,04	6,04
Cytarabinum	■	0,09	0,09	0,09	0,09

Tabela 12.

Koszty leków uwzględnione w niniejszej analizie w przeliczeniu na miligram (średnia ważona przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji) (PLN)

Substancja	Analiza podstawowa (Dane DGL / Średni koszt rozliczenia)		Analiza wrażliwości (Obwieszczenie MZ)	
	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna
Wykaz A1				
Methylprednisolonum	0,06	0,09	0,07	0,09
Dexamethasonum	0,64	0,71	0,71	0,71
Prednisolonum	0,06	0,13	0,09	0,13
Wykaz C				
Bendamustinum hydrochloridum	1,58	1,58	3,37	3,37
Rituximabum	4,17	4,17	6,04	6,04
Cytarabinum	0,09	0,09	0,09	0,09

Substancja	Analiza podstawowa (Dane DGL / Średni koszt rozliczenia)		Analiza wrażliwości (Obwieszczenie MZ)	
	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna
Cisplatinum	0,52	0,52	0,75	0,75
Etoposidum	0,16	0,16	0,21	0,21
Gemcitabinum	0,05	0,05	0,10	0,10
Ifosfamidum	0,11	0,11	0,12	0,12
Carboplatinum	0,22	0,22	0,32	0,32
Cyclophosphamidum	0,06	0,06	0,06	0,06
Vincristini sulfas	25,19	25,19	26,08	26,08

8.2. Koszty przepisania i podania leków

W analizie wyznaczono również koszty podania rozważanych technologii medycznych.

Koszt podania leków w ramach *Programu lekowego* wyznaczono na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Przyjęto, że podanie leków w ramieniu wnioskowanej interwencji rozliczane jest w ramach świadczenia: *hospitalizacja związana z wykonaniem programu*.

Koszt podania leków w ramach chemioterapii w ramieniu komparatora oraz w leczeniu po progresji wyznaczono na podstawie *Zarządzenia w chemioterapii*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono koszt podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 13.

8.3. Koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie brano pod uwagę działania/zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia 3.-4., występujące w badaniu GO29365, opisane w publikacji *Sehn 2019*.

Koszty za poszczególne działania/zdarzenia niepożądane wyznaczono na podstawie *Zarządzenia w chemioterapii*. W tabeli poniżej (Tabela 14.) przedstawiono uwzględnioną wycenę kosztów.

Tabela 14.

Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
5.08.05.0000013	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia	54,08	54,01
5.08.05.0000014	leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	54,01

W celu oszacowania całkowitych kosztów leczenia działań/zdarzeń niepożądanych pomnożono częstotliwość występowania zdarzeń przez wskazany powyżej koszt, a następnie zsumowano i przypisano jako koszt przypadający na chorego w ramieniu interwencji bądź komparatora.

W poniższej tabeli (Tabela 15.) zebrano częstotliwość występowania działań/zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, wraz z oszacowanymi kosztami.

Tabela 15.

Częstotliwość występowania działań/zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia na podstawie badania klinicznego GO29365 wraz z kosztem ich leczenia uwzględnionym w analizie

Działanie/zdarzenie niepożądane	Częstotliwość występowania		Koszt (PLN)	
	POL+BR	BR	POL+BR	BR
Niedokrwistość	28%	18%	15,25	9,71
Neutropenia	46%	33%	24,96	18,03
Trombocytopenia	41%	23%	22,19	12,48
Limfopenia	13%	0%	6,93	0,00
Gorączka neutropeniczna	10%	13%	5,55	6,93
Biegunka	3%	3%	1,39	1,39
Nudności	0%	0%	0,00	0,00
Zaparcie	0%	3%	0,00	1,39
Zmęczenie	3%	3%	1,39	1,39
Gorączka	3%	0%	1,39	0,00
Zmniejszenie łaknienia	3%	0%	1,39	0,00
Całkowity koszt leczenia na chorego			80,43	51,31

8.4. Koszty leczenia wspomagającego

W analizie uwzględniono także koszty leczenia wspomagającego. Ze względu na brak dokładnych danych literaturowych związanych z polską praktyką kliniczną, w celu oszacowania kosztu leczenia wspomagającego oparto się na zużyciu zasobów określonych w modelu globalnym. Dla obu stanów w modelu globalnym – progresji oraz przeżycia wolnego od progresji określono zużycie zasobów oraz świadczeń. Dodatkowo dla stanu wolnego od progresji wyszczególniono także odsetek chorych potrzebujących danego badania lub świadczenia.



W poniższej tabeli (Tabela 17.) przedstawiono wycenę świadczeń uwzględnionych do szacowania kosztu wizyt.

Tabela 17.
Świadczenia dotyczące rozliczania wizyt uwzględnione w niniejszej analizie

Nazwa	Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	46,13
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	78,63
okresowa ocena skuteczności chemioterapii – analiza wrażliwości	5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	283,50
podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii – analiza wrażliwości	5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	111,40	111,27

Dodatkowo dokonano także wyceny badania tomografii komputerowej, szacując średni koszt świadczeń wymienionych w *Zarządzenia opieka ambulatoryjna*. Uwzględnione świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 18.).

Tabela 18.
Świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztu badania tomografii komputerowej

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000070	192	401,56
TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000095	320	
TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000071	415	

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000096	233	
TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000115	274	
TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000097	436	
TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000116	481	
TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000073	491	
TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000117	564	
TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000099	424	

W ramach leczenia wspomagającego uwzględniono również koszt hospitalizacji biorąc pod uwagę *Zarządzenie leczenie szpitalne*. Do wyceny zasobu wykorzystano świadczenie *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia*.

Tabela 19.

Koszt hospitalizacji uwzględniony w niniejszej analizie

Świadczenie	Kod grupy	Kod produktu	Wartość punktowa	Koszt (PLN)
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	S03	5.51.01.0016003	3 825,00	3 820,22

W celu oszacowania kosztu leczenia wspomagającego w stanie wolnym od progresji PFS wykorzystano wycenę świadczeń, średnią liczbę zasobów na rok oraz odsetek chorych wykorzystujących dane świadczenie. Zebrane koszty przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 20).

Tabela 20.

[REDACTED]	+	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 21.

[REDACTED]	+	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.5. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W analizie przyjęto, że monitorowanie w *Programie lekowym* będzie rozliczane za pomocą ryczału za diagnostykę. Po porównaniu programu *Projektu lekowego* oraz innych programów lekowych w leczeniu chłoniaka, zdecydowano o przyjęciu za koszt diagnostyki wycenę kosztu rozliczanego w programie *B.12 Leczenie chłoniaków złośliwych*, tj. *Diagnostyki w programie leczenia chłoniaków złośliwych – 1 rok terapii*.

Tabela 24.
Koszt monitorowania w Programie lekowym (ryczałt roczny)

Wariant	Ryczałt (PLN)	Koszt na cykl w modelu (PLN)
Koszt monitorowania w PL	3 999,00	76,47
Koszt monitorowania w PL - analiza wrażliwości	1 119,36	21,45

Koszt monitorowania w chemioterapii (poza programem lekowym) oszacowano uwzględniając wycenę okresowej oceny skuteczności chemioterapii na podstawie *Zarządzenia w chemioterapii*.

Tabela 25.

[Redacted]

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

8.6. Koszt leczenia po progresji

Oprócz schematów lub substancji stosowanych po progresji wskazanych w rozdziale 8.1.1.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 26.

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted] W poniższej tabeli (Tabela 27.) przedstawiono dodatkowy koszt wykorzystany w analizie wrażliwości.

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

Tabela 29.

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

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

9. Założenia i dane wejściowe

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

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 32.

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

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

Wartości inkrementalnych kosztów, QALY, LY, współczynników kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.

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

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta². Parametry te określono w rozdziale 9.

² przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 9.

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

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

W analizie wrażliwości wykonano w postaci analizy scenariuszy, w której uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9.

11.1. Analiza scenariuszy

Wyniki analizy wrażliwości (w postaci analizy scenariuszy), przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

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

[Redacted text block containing several lines of blacked-out information]

W przypadku pozostałych parametrów wpływ na wynik analizy jest nie większy [Redacted]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

Tabela 39.

[Redacted text above table]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	■	■	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	■	■	[Redacted]

[Redacted text block]

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

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

[Redacted text block]

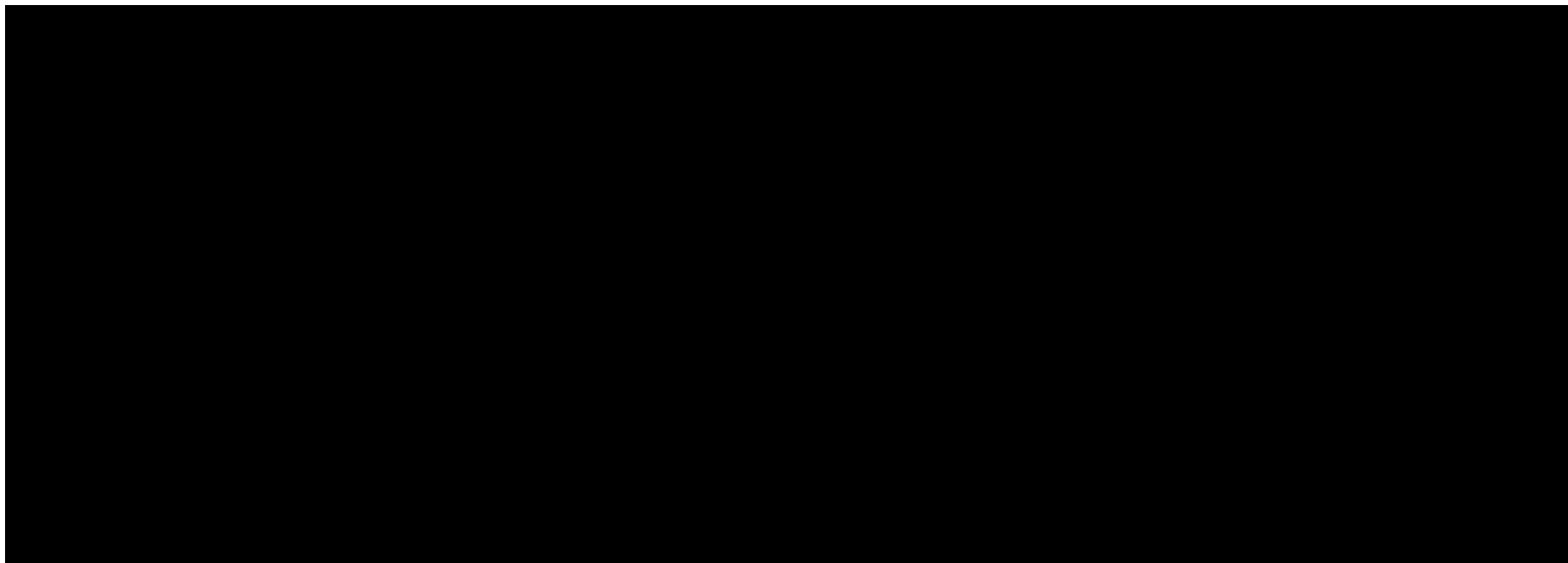
Tabela 40.

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

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

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

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji.



Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego w wariacie z RSS oraz w wariacie bez RSS. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 155 514 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi XXXXXXXXXX

Rysunek 10.



13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

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

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

[Redacted content]

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej autorzy modelu globalnego ocenili dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM oraz dokonali weryfikacji wszystkich formuł obliczeniowych znajdujących się w modelu.

13.2. Walidacja konwergencji

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13.3. Walidacja zewnętrzna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14. Ograniczenia i założenia

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania polatuzumabu wedotyny (Polivy®) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem względem bendamustyna stosowanej w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. W analizie dodatkowo oszacowano współczynnik kosztów-efektywności z uwagi na wpływ na przeżycie chorych interwencji wnioskowanej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model podzielonego przeżycia dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

[Redacted text block]

Finansowanie POL+BR u chorych z nawrotowym bądź opornym na leczenie DLBCL przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu tej choroby. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do

poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

16. Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 42.

[Redacted text line]

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

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

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL);
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.1.2. Strategia wyszukiwania

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

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

Tabela 43.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D	73 411
#2	DLBCL OR Diffuse large B-cell lymphoma	27 167
#3	#1 AND #2	43

Data ostatniego wyszukiwania: 7.08.2020

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

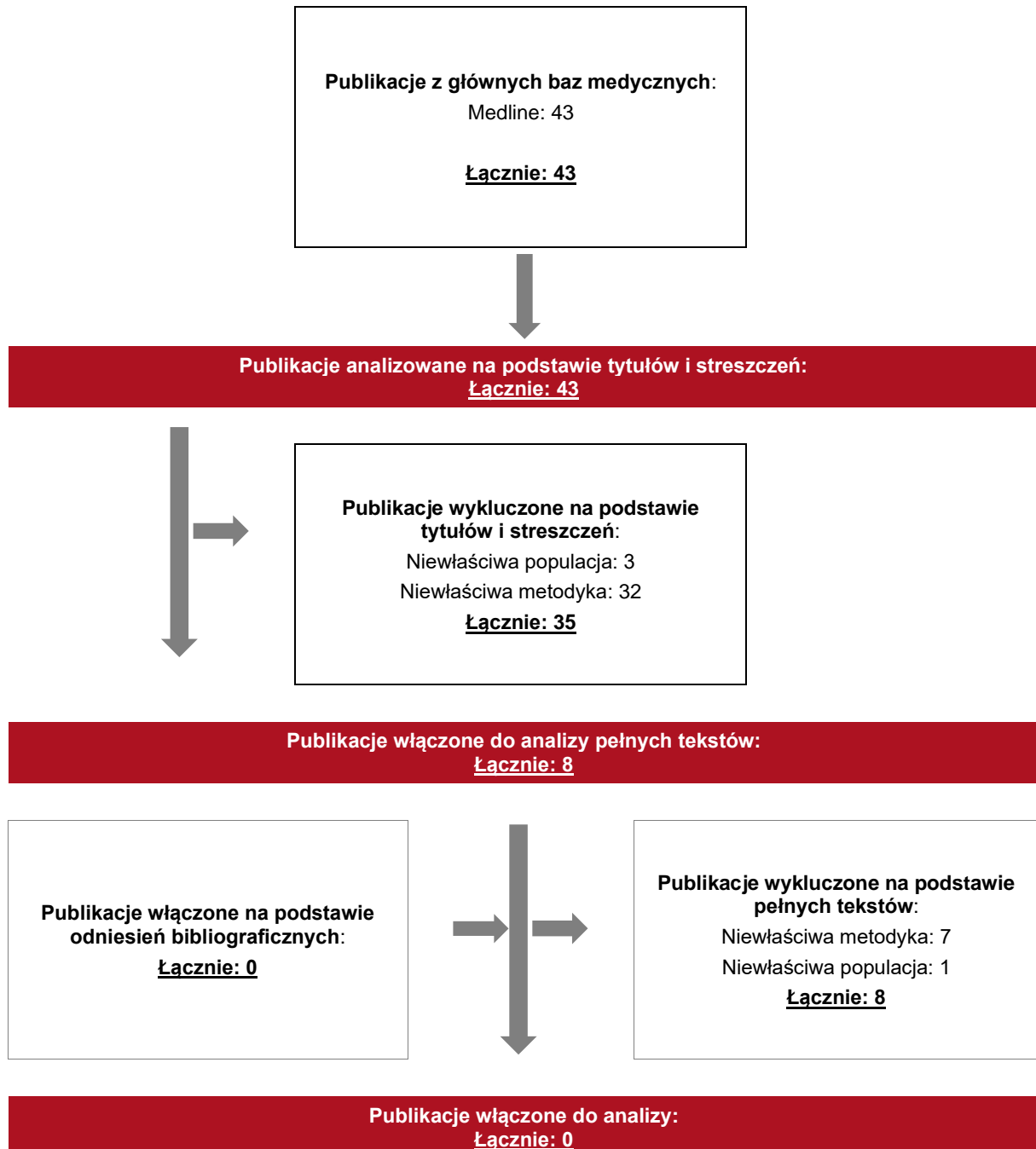
17.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 11.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 30 publikacji w formie tytułów i abstraktów w bazie Medline.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 8 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji do oceny jakości życia chorej.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorej

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym nie odnaleziono żadnej publikacji do oceny jakości życia chorej.

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

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

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych;
- ⊗ **interwencja:** polatuzumab vedotyny stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem;
- ⊗ **komparatory:** schematem chemioterapii z wykorzystaniem bendamustyny i rytuksymabu;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 44.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 368 049	81 663
#2	Polivy OR polatuzumab vedotin	227	54
#3	#1 AND #2	5	3

Data ostatniego wyszukiwania: 7.08.2020

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 45.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Polivy	0
2	polatuzumab vedotin	1

Data ostatniego wyszukiwania: 7.08 2020

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

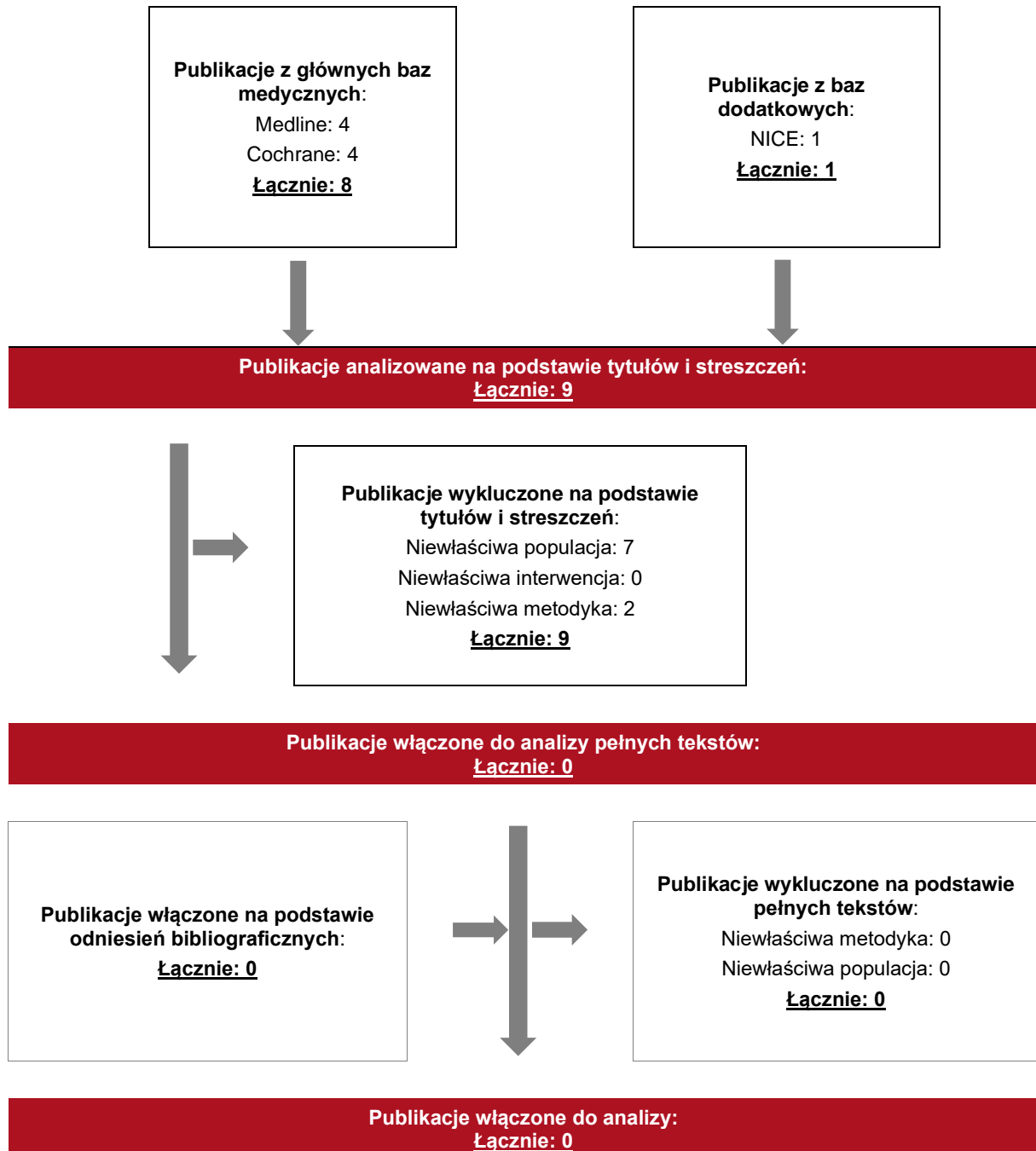
17.2.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 12.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 9 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 4 publikacji;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 4 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 1 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania polatuzumabu wedotyny w porównaniu ze schematem chemioterapii z wykorzystaniem bendamustyny i rytuksymabu (schemat BR) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego/opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Polivy® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Dodatkowo w przypadku leku Polivy® nie są także spełnione warunki określone w art. 15, ust. 3, pkt 1 i 3 *Ustawy o refundacji*. Nie ma to jednak wpływu na utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Objęcie refundacją polatuzumabu wedotyny może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Polivy® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

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

Tabela 46.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11- 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	TAK, rozdział 10.1.
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 10.1.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 10.1.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 0.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 0.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 0.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. [REDACTED]	30
Tabela 2. [REDACTED]	37
Tabela 3. [REDACTED]	38
Tabela 4. Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie Informatora o umowach NFZ	43
Tabela 5. Schematy dawkowania produktu leczniczego Polivy® w skojarzeniu z chemioterapią	44
Tabela 6. Schemat leczenia komparatora - BR	45
Tabela 7. [REDACTED]	46
Tabela 8. Ceny technologii wnioskowanej uwzględnionej w analizie (PLN)	48
Tabela 9. Ceny opakowań bendamustyny zgodne z <i>Wykazem leków refundowanych</i> (PLN)	49
Tabela 10. Ceny opakowań rytuksymabu zgodne z <i>Wykazem leków refundowanych</i> (PLN)	50
Tabela 11. [REDACTED]	52
Tabela 12. Koszty leków uwzględnione w niniejszej analizie w przeliczeniu na miligram (średnia ważona przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji) (PLN)	52
Tabela 13. [REDACTED]	54
Tabela 14. Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie	54

Tabela 15. Częstotliwość występowania działań/zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia na podstawie badania klinicznego GO29365 wraz z kosztem ich leczenia uwzględnionym w analizie	55
Tabela 16. [REDACTED]	56
Tabela 17. Świadczenia dotyczące rozliczania wizyt uwzględnione w niniejszej analizie.....	57
Tabela 18. Świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztu badania tomografii komputerowej	57
Tabela 19. Koszt hospitalizacji uwzględniony w niniejszej analizie	58
Tabela 20. [REDACTED]	59
Tabela 21. [REDACTED]	59
Tabela 22. [REDACTED]	60
Tabela 23. [REDACTED]	60
Tabela 24. Koszt monitorowania w Programie lekowym (ryczałt roczny)	61
Tabela 25. [REDACTED]	61
Tabela 26. [REDACTED]	62
Tabela 27. [REDACTED]	63
Tabela 28. [REDACTED]	63



























Tabela 29.	64
Tabela 30.	66
Tabela 31.	68
Tabela 32.		
	72
Tabela 33.		
	73
Tabela 34.		
	75
Tabela 35.		
		
	77
Tabela 36.		
		
	81
Tabela 37.		
		
	86
Tabela 38.		
		
	90
Tabela 39.		
	96
Tabela 40.		
	97
Tabela 41.	103

Tabela 42. [REDACTED]	109
Tabela 43. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	112
Tabela 44. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	115
Tabela 45. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	116
Tabela 46. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	119

19. Spis rysunków

Rysunek 1.	22
Rysunek 2.	24
Rysunek 3.	27
Rysunek 4.	29
Rysunek 5.	31
Rysunek 6.	33
Rysunek 7.	35
Rysunek 8.	51
Rysunek 9.	Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego z RSS).....	99
Rysunek 10.	101
Rysunek 11.	Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	113
Rysunek 12.	Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	117

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Achcar 2012	Achcar J.A., Coelho-Barros E.A., Mazucheli J. i in., <i>Cure fraction models using mixture and non-mixture models</i> , Tatra Mountains Mathematical Publications 2012; 51(1):1-9.
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna, Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, MAHTA, Warszawa 2021 r.
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, MAHTA, Warszawa 2021 r.
Ara 2011	Ara R., Brazier J., <i>Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available</i> , Value Health. 2011 Jun;14(4):539-45
Badanie ankietowe 2019	Badanie ankietowe : leczenie opornego i nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, 2019
Betts 2019	Betts K. A., Thuresson P. O., Du E. X. i in., <i>PCN238 Is polatuzumab vedotin plus bendamustine-rituximab cost-effective for patients in the United States with transplant-ineligible relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma?</i> Value in Health, Volume 22, S482, November 2019
Briggs 2006	Briggs A., Claxton K., Sculpher M. (pod redakcją), <i>Decision modelling for health economic evaluation</i> . Oxford, UK, Oxford University Press 2006
ChPL Polivy®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy®
Cancer Therapy Advisor -Schematy leczenia	Cancer Therapy Advisor - Strona internetowa https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma-nhl-treatment-regimens-diffuse-large-b-cell-lymphoma/ (data dostępu: 11.12.2019)
ChPL Carboplatin Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Accord®
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane przez Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej.
Dane DGL	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (01.2019 - 03. 2019 r.) NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (01.2020 - 12.2020 r.)
Dane NFZ – Średni koszt rozliczenia	NFZ, Komunikaty DGL – Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2021 r.
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Färkkilä 2014	Färkkilä N., Torvinen S., Roine R. i in., <i>Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease</i> , Qual Life Res. 2014 May;23(4):1387-94
Hauschild 2018	Hauschild A., Dummer R., Schadendorf D. i in., <i>Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma</i> , J Clin Oncol. 2018 Dec 10; 36(35): 3441–3449
Jia 2013	Jia X., Sima C.S., Brennan M.S., i in., <i>Cure models for the analysis of time-to-event data in cancer studies</i> , J Surg Oncol 2013, 108(6):342-7.
Latimer 2013	Latimer N., <i>Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data</i> , National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013 Mar. NICE DSU Technical Support Document No. 14
Maurer 2014	Maurer M., Ghesquières H., Jais J-P. i in., <i>Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy</i> , J Clin Oncol. 2014 Apr 1;32(10):1066-73.
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sehn 2019	Sehn L.H., Herrera A.F., Flowers C. i in., <i>Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> . J Clin Oncol. 2019 Nov 6: 1-22
Sehn 2019a	Sehn L., Matasar M., Flowers C. i in., <i>Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine with Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study</i> , ASH Program: Oral and Poster Abstracts Session: 626. Aggressive Lymphoma (Diffuse Large B-Cell and Other Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas)—Results from Prospective Clinical Trials: Poster III, 2019 (dane otrzymane od Zamawiającego)
TA559	NICE, <i>TA559. Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies (pp. 1–33)</i> , Final appraisal document 2018.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
TA567	NICE, TA567. <i>Tisagenlecleucel-T for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [ID1166]</i> . Single Technology Appraisal No. ID1166; pp. 1–609, 2019 https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/documents/committee-papers
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych / Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 206/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie Prezesa NFZ - Schematy	Zarządzenie nr 80/2006 Prezesa NFZ z dnia 18 września 2006 r. w sprawie przyjęcia "Szczegółowych materiałów informacyjnych o przedmiocie postępowania w sprawie zawarcia umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej oraz o realizacji i finansowaniu umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: leczenie szpitalne"
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 59/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
Zarządzenie opieka paliatywna	Zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: opieka paliatywna i hospicyjna

