



IGNORANTIA NOCET

Polivy[®] (polatuzumab vedotyny) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 24.05.2023 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

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 24 maja 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.14.2023.3.PZ z dnia 28 kwietnia 2023 r. Pierwotnie analiza została zakończona 16 grudnia 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • 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
	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jakości
	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę 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. Technika analityczna.....	17
5. Modelowanie.....	18
5.1. Struktura modelu.....	18
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	20
5.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	23
5.2.2. Progresja choroby (PROG)	27
5.2.3. Przeżycie całkowite chorych (ZGON).....	27
5.3. Jakość życia w modelu.....	30
5.4. Horyzont czasowy w modelu	34
5.5. Dyskontowanie.....	36
5.6. Charakterystyka populacji	36
6. Analiza kosztów.....	37
6.1. Koszt leków.....	39
6.1.1. Dawkowanie leków.....	39
6.1.2. Ceny leków	45

6.1.3. Zestawienie kosztów leków	50
6.2. Koszty przepisania i podania leków.....	52
6.3. Koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych.....	53
6.4. Koszty leczenia wspomagającego.....	54
6.5. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	59
6.6. Koszt leczenia po progresji	60
6.7. Podsumowanie kosztów różniących	63
7. Założenia i dane wejściowe	65
8. Wyniki analizy	70
8.1. Analiza kosztów-użyteczności	70
8.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	72
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	75
9.1. Analiza wartości skrajnych	75
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	82
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	85
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	86
11. Walidacja modelu	90
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	90
11.2. Walidacja konwergencji.....	92
11.3. Walidacja zewnętrzna	95
12. Ograniczenia.....	96

13. Podsumowanie i wnioski końcowe	97
14. Dyskusja	99
15. Załączniki	101
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	101
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	101
15.1.2. Strategia wyszukiwania	102
15.1.3. Selekcja badań.....	102
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	104
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	104
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	105
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	105
15.2.2. Strategia wyszukiwania	106
15.2.3. Selekcja badań.....	106
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	109
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	109
15.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia populacji generalnej	109
15.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	109
15.3.2. Strategia wyszukiwania	110
15.3.3. Selekcja badań.....	110

15.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	113
15.3.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	113
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	119
16. Spis tabel	122
17. Spis rysunków	127
18. Bibliografia.....	128

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
CAR-T	ang. <i>chimeric antigen receptor T-cell therapy</i> – terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T
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
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
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 Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
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
GDP	schemat chemioterapii obejmujący gemcytabinę, deksametazon i cisplatynę
GemOx	schemat chemioterapii obejmujący oksaliplatyna i gemcytabinę

Skrót	Rozwinięcie
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICE	schemat chemioterapii obejmujący ifosfamid, karboplatynę i etopozyd
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
KM	Kaplana-Meiera
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
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
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
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
POL	polatuzumab wedotyny
POL+R-CHP	polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem i rytuksymabem
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-CHP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
R-DHAP	schemat chemioterapii obejmujący deksametazon, cytarabinę i cisplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem
R-GDP	schemat chemioterapii obejmujący gemcytabinę, deksametazon i cisplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem

Skrót	Rozwinięcie
R-GemOx	schemat chemioterapii obejmujący oksaliplatyna i gemcytabinę w skojarzeniu z rytuksymabem
R-ICE	schemat chemioterapii obejmujący ifosfamid, karboplatynę i etopozyd w skojarzeniu z rytuksymabem
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnie
sd	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TK	tomografia komputerowa
TTOT	ang. <i>time to end off treatment</i> - czas do zakończenia leczenia
USD	dolar amerykański

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- dorośli chorzy na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, z wynikiem IPI 3-5 (ang. *International Prognostic Index*, międzynarodowy indeks prognostyczny), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Wnioskowana populacja jest dodatkowo ograniczona pozostałymi zapisami proponowanego *Programu lekowego*.

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. Mimo dostępnych terapii u wielu chorych nadal nie jest osiągnięta zadowalająca odpowiedź na leczenie. Pierwszą linią leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) jest zwykle terapia rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (R-CHOP). Jednak tylko 60% chorych zostaje wyleczonych za pomocą R-CHOP, natomiast aż do 40% chorych może być oporna na leczenie lub może wystąpić u nich nawrót choroby [Tilly 2022]. 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 istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem porównano z komparatorem wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. rytuksymabem stosowanym w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem.

Do oceny opłacalności stosowania POL+R-CHP 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 następującego badania klinicznego: *POLARIX*, przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

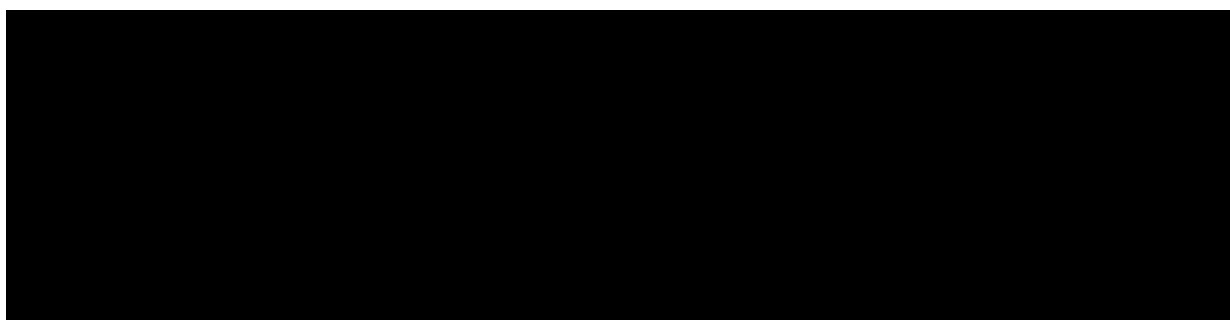
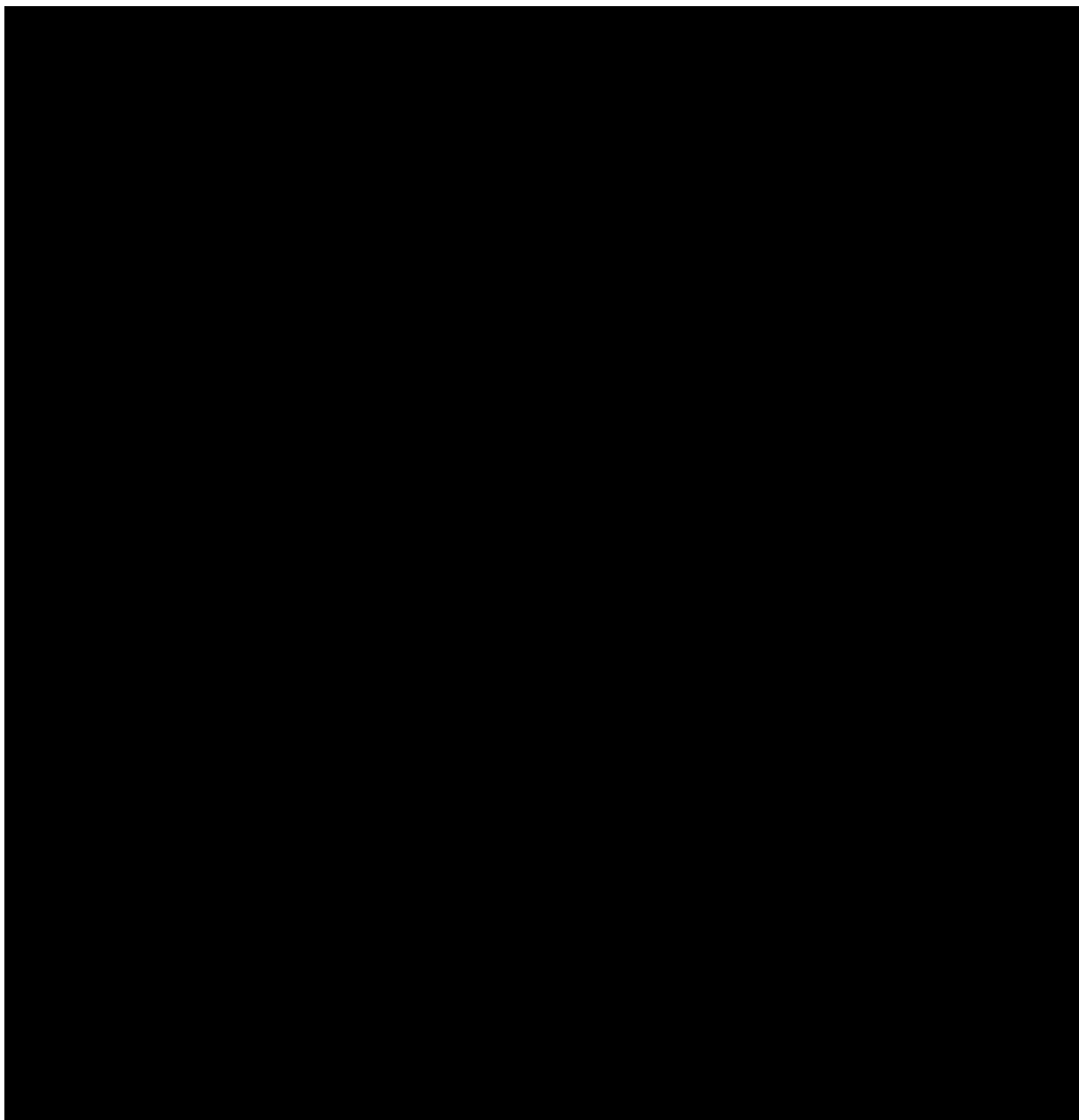
W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*) dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu uwzględniono dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu 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 wariancie 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+R-CHP vs R-CHOP



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

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]

[REDACTED] Finansowanie polatuzumabu wedotyny u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

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 rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

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

POPULACJA	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii
INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> Polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (POL+R-CHP).
KOMPARATORZY	<ul style="list-style-type: none"> rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem (R-CHOP)
WYNIKI	<ul style="list-style-type: none"> koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN) efekty zdrowotne mierzono za pomocą <ul style="list-style-type: none"> 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

chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii [*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 Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla schematu POL+R-CHP względem R-CHOP stosowanego w Polsce w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. 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. 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 58 642 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **175 926 PLN**.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania POL+R-CHP vs R-CHOP w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model podzielonego przeżycia otrzymany od Wnioskodawcy. [REDACTED]

[REDACTED]

5.1. 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).

[REDACTED]

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

[REDACTED]

¹ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

[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 5.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

5.2. 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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

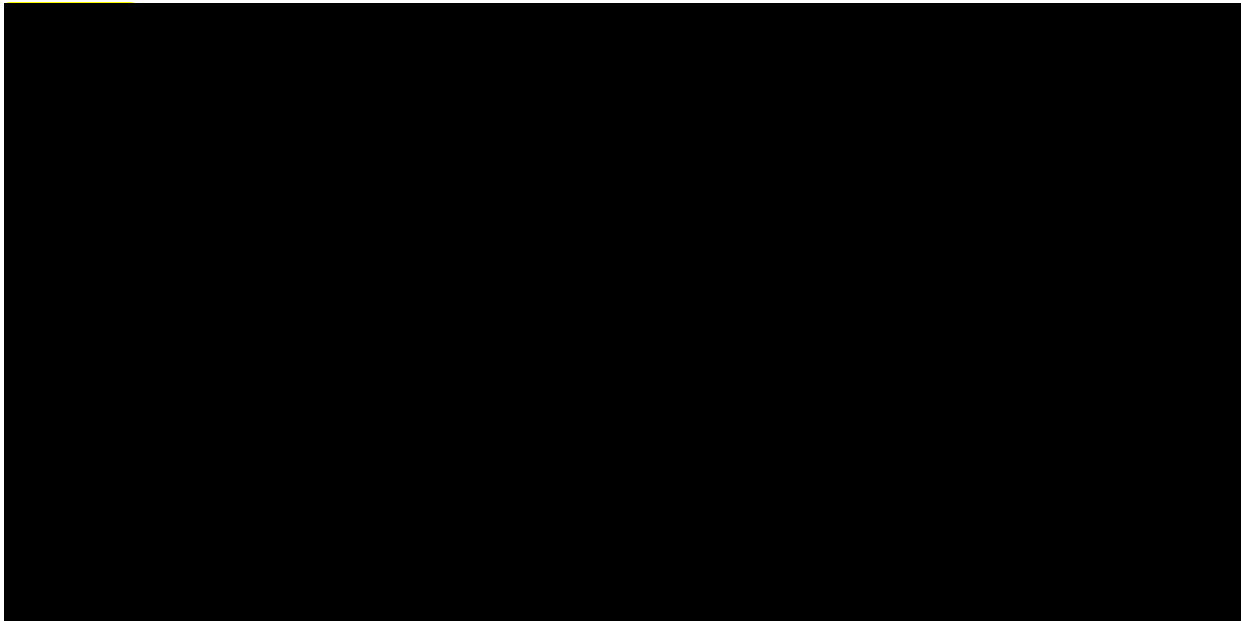
[Redacted text block]

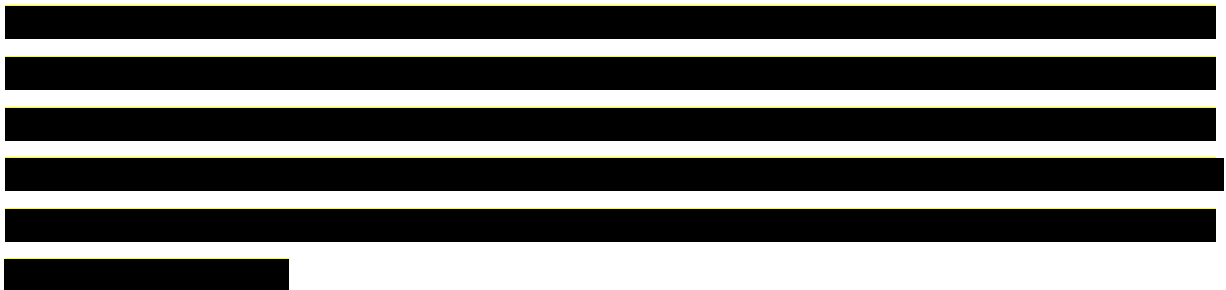
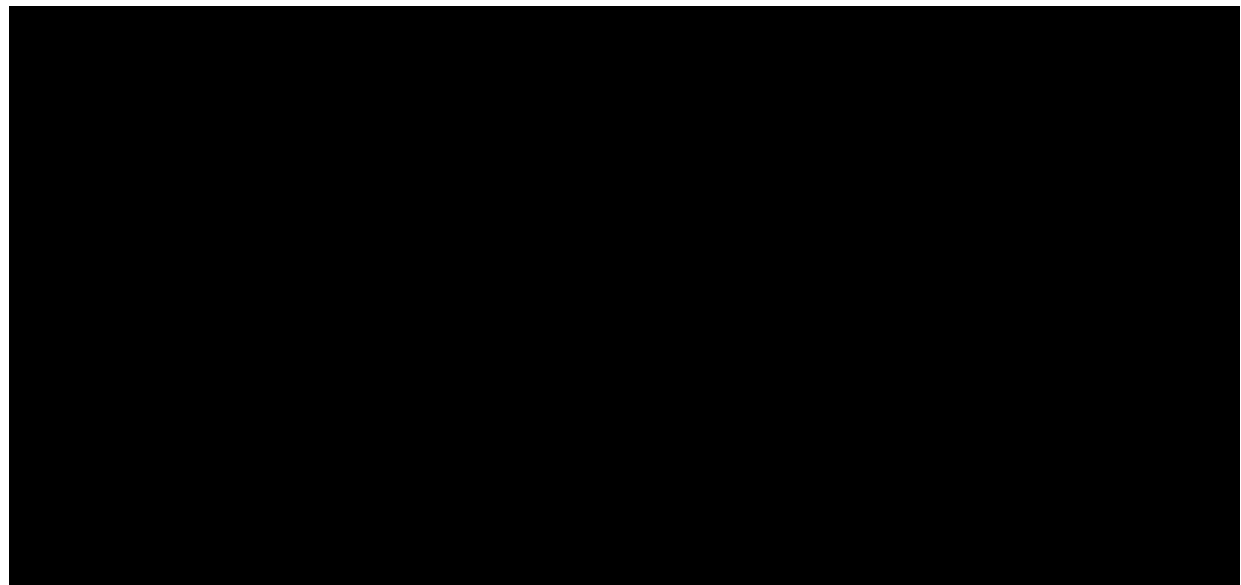
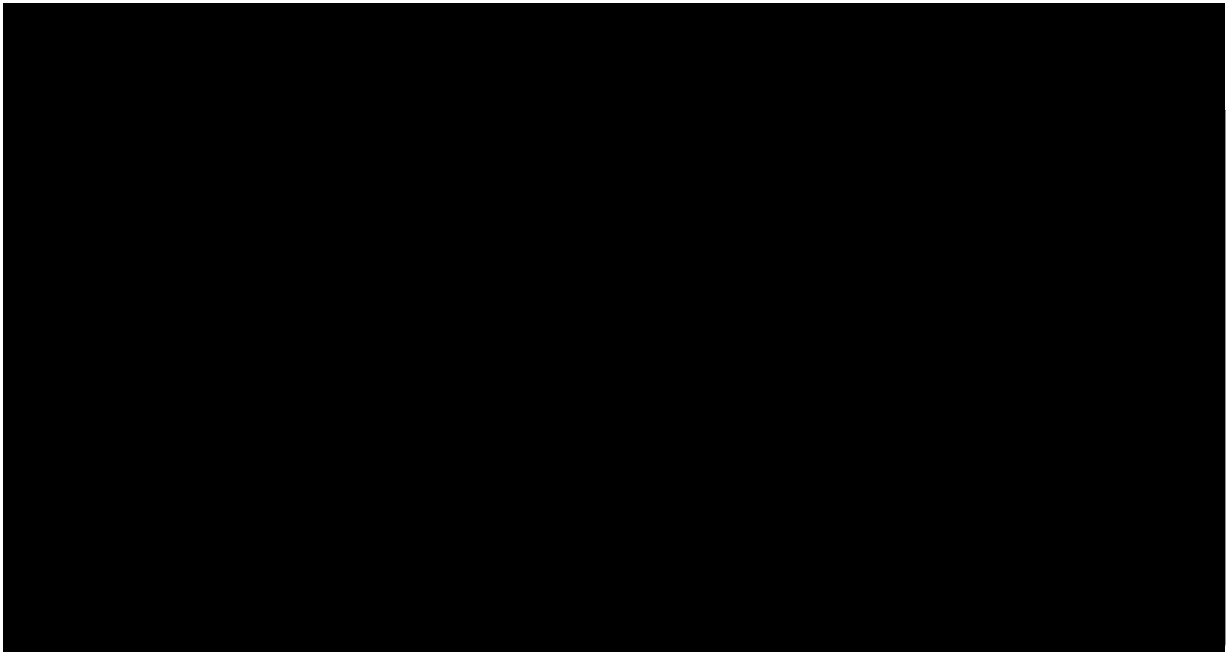
[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

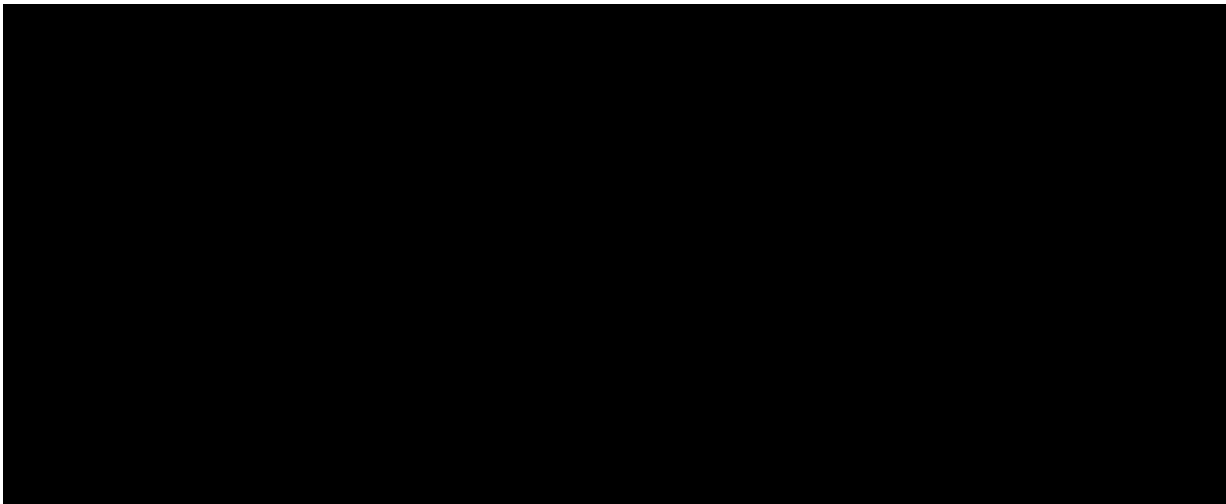
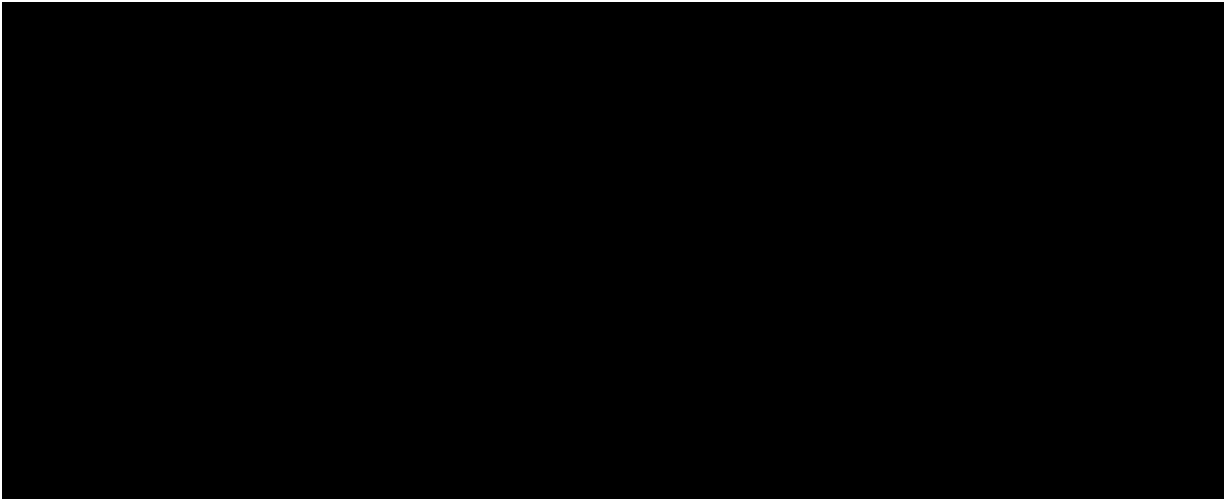
[Redacted text block]

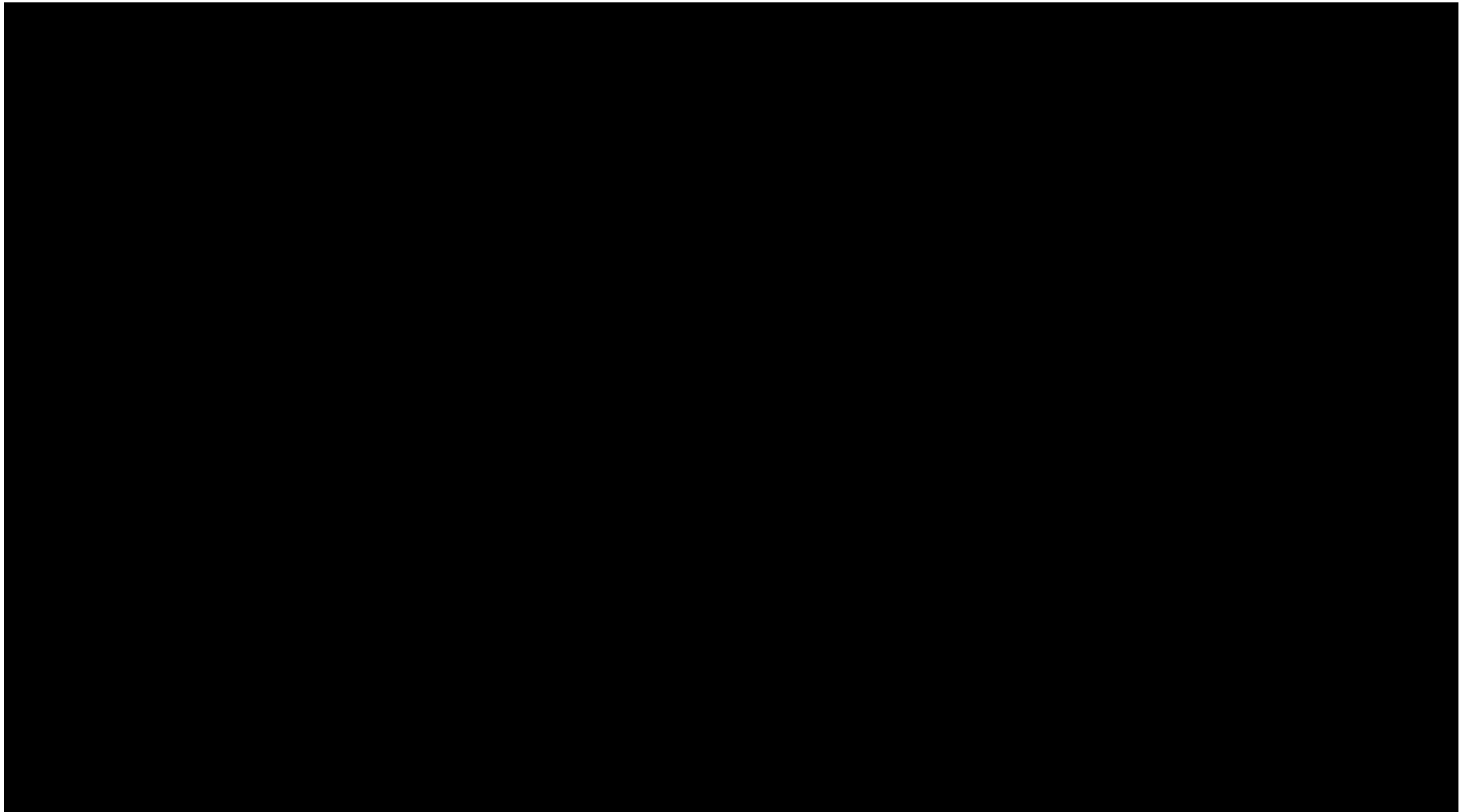
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[REDACTED]

5.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu wskazano w rozdziale 5.1. 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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

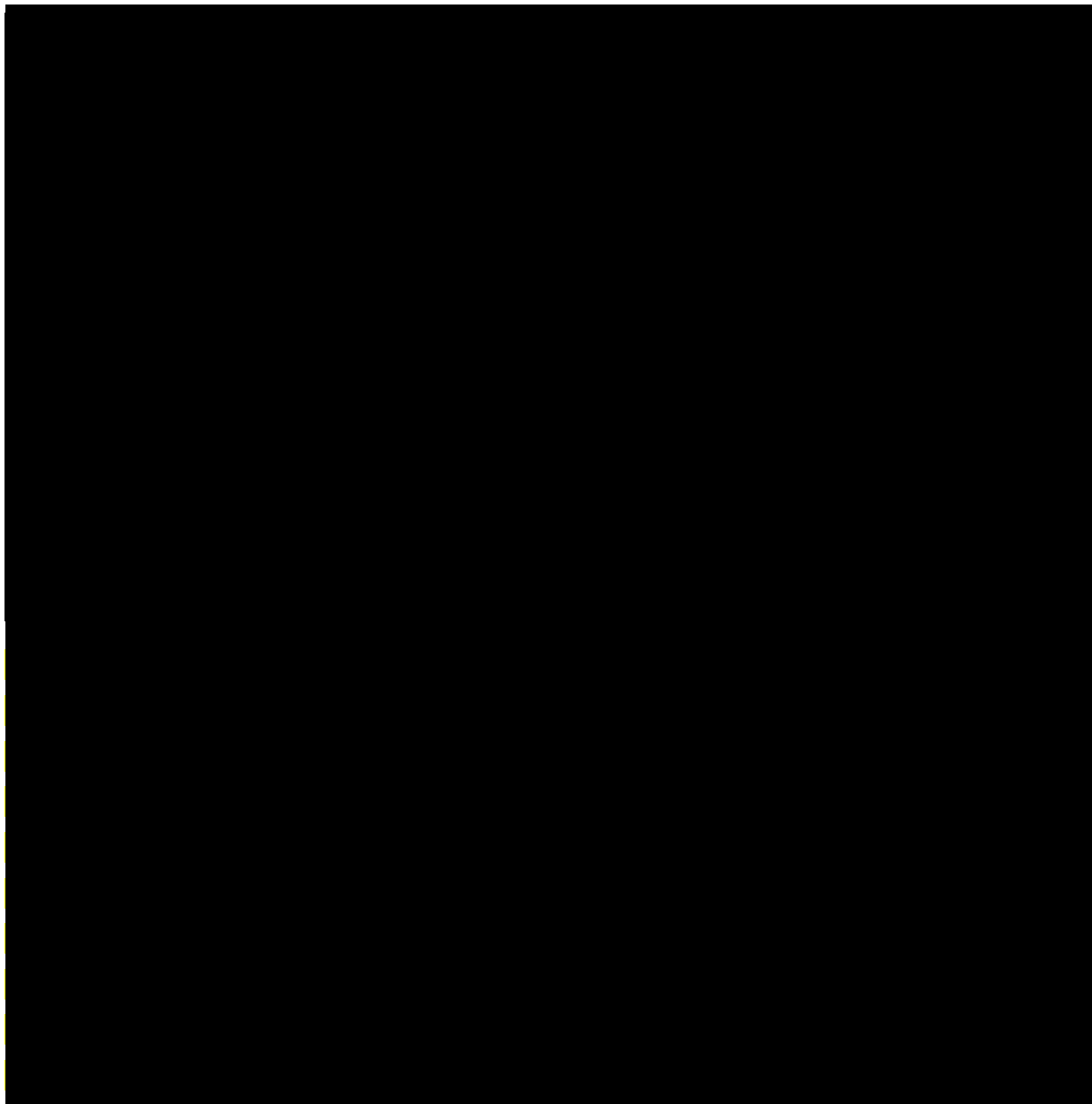
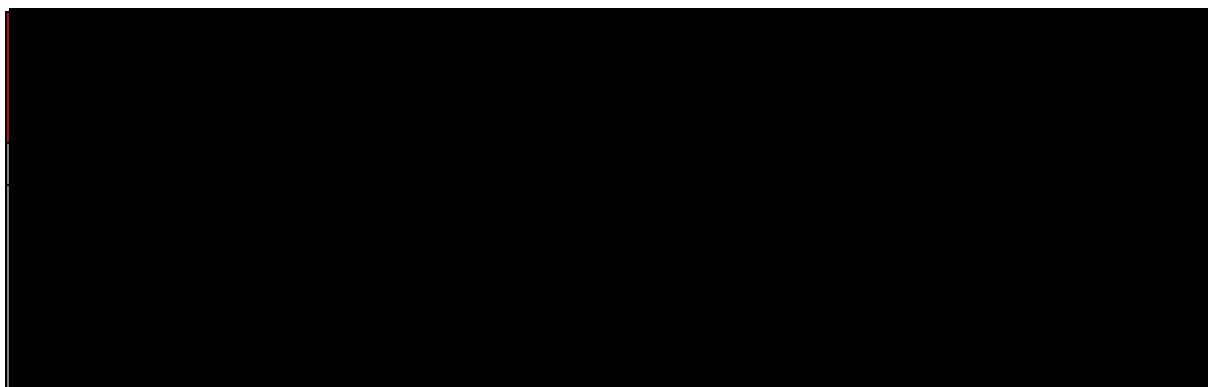


Tabela 7.
Wartości użyteczności w populacji generalnej



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

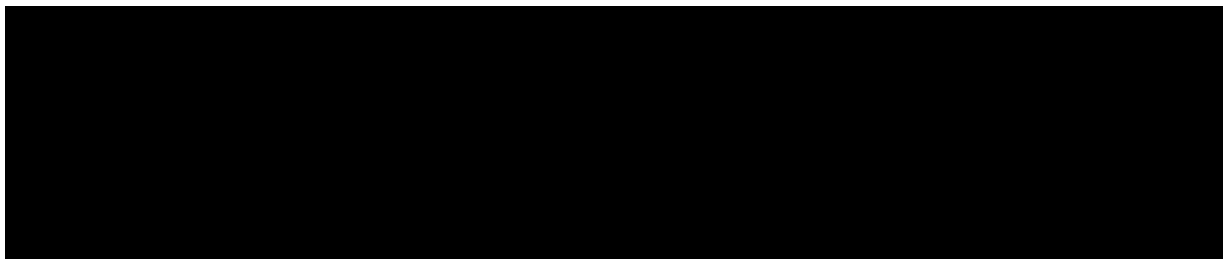
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



5.4. 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 



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 (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej), 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).

Podsumowując, 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 należycie 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 należycie interpretowane.

5.5. 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.

5.6. Charakterystyka populacji

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. 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;
- koszty leczenia po progresji.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.



Koszty leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych DGL, Danych refundacyjnych 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. Przyjęte wyceny punktowe poniższa tabela.

Tabela 9.
Wycena punktowa przyjęta w ramach analizy

Rodzaj świadczenia	Wycena (PLN)
Świadczenie w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	89,36
Świadczenie w zakresie hematologii / szpitalne	1,67
Świadczenie w zakresie hematologii / ambulatorium	1,59

Rodzaj świadczenia	Wycena (PLN)
Świadczenie w zakresie chorób wewnętrznych / amublatorium	1,54
Świadczenie w zakresie program lekowy – leczenie chorych na chłoniaki B - komórkowe	1,37
Badanie zgodności tkankowej	704

6.1. Koszt leków

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

6.1.1. Dawkowanie leków

POLATUZUMAB WEDOTYNY W SKOJARZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ (POL+R-CHP)

Dawkowanie określone zostało na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Polivy®*, projektu *Programu lekowego* oraz badania klinicznego *POLARIX*. Poniżej przedstawiono dokładny opis dawkowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem.

Zalecana dawka produktu leczniczego Polivy to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) przez 6 cykli. Polatuzumab wedotyny, rytuksymab, cyklofosfamid i doksorubicyna mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu. Cykle 7 i 8 polegają na podaniu rytuksymabu jako jedyne leku. Prednizon podawany jest w dawce doustnej.

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

Tabela 10.
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+R-CHP	6	21	1,8	mg/kg	1
Rytuksymab		8		375	mg/m ²	1

Cyklofosfamid		6		750	mg/m ²	1
Dokсорubicyna		6		50	mg/m ²	1
Prednizon		6		100	mg	5

KOMPARATOR (R-CHOP)

Dawkowanie określone zostało na podstawie badania klinicznego *POLARIX*. Poniżej przedstawiono dokładny opis dawkowania rytuksymabu w skojarzeniu z cyklofosfamidem, winkrystyną, dokсорubicyną i prednizonem.

Rytuksymab powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, winkrystyna, dokсорubicyna, prednizon). Zalecana dawka wynosi rytuksymabu 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli we wlewie dożylnym. Cyklofosfamid, dokсорubicyna oraz winkrystyna powinny być podawane we wlewie dożylnym przez 6 kolejnych cykli (w 1. dniu), a prednizon w dawce doustnej podawany w dniach 1-5 każdego z 6 cykli.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 11.
Schemat leczenia komparatora - R-CHOP

Substancja	Nazwa schematu	Ilość cykli	Odstęp pomiędzy cyklami (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Rytuksymab	R-CHOP	8	21	375	mg/m ²	1
Winkrystyna*		6		1,4	mg/m ²	1
Cyklofosfamid		6		750	mg/m ²	1
Dokсорubicyna		6		50	mg/m ²	1
Prednizon		6		100	mg	5

* Dawka maksymalna - 2 mg

SUBSTANCJE STOSOWANE W MONOTERAPII LUB W SCHEMATACH PO PROGRESJI

Na podstawie badania klinicznego *POLARIX* oraz *Programu lekowego B.12.FM* w niniejszej analizie uwzględniono schematy terapeutyczne (Tabela 15) stosowane po progresji. W wyżej

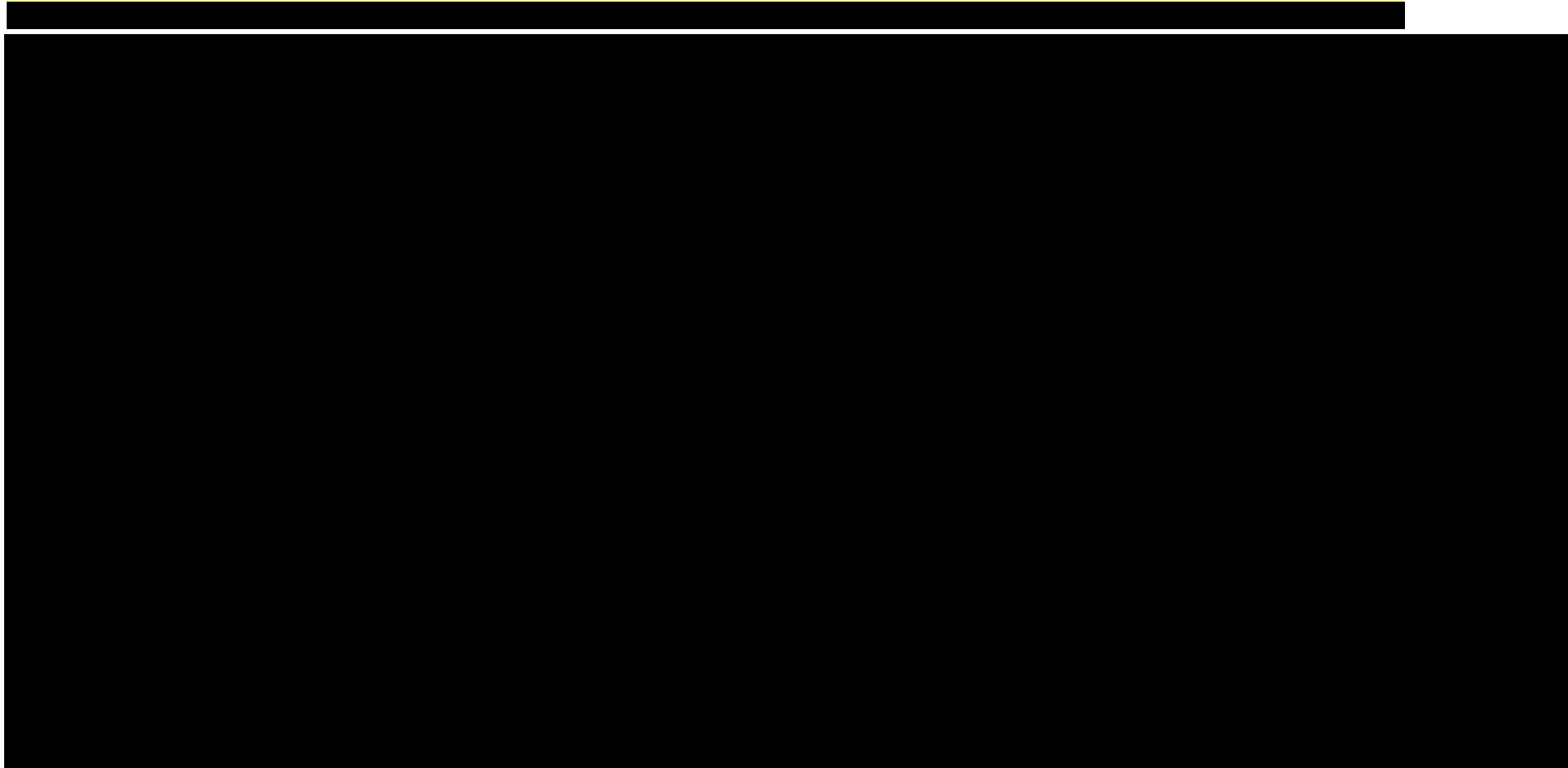
wymienionym badaniu przedstawiono wiele schematów leczenia kolejnych linii. W badaniu POLARIX nie stosowano jednak piksantronu, który dostępny w jest w refundacji w ramach Programu lekowego B.12.FM. Założono, że ze względu na dużą liczbę schematów stosowanych w badaniu w analizie zostaną uwzględnieni jedynie przedstawiciele poniższych kategorii (wraz z dodatkowym uwzględnieniem piksantronu dostępnego w polskiej praktyce klinicznej) :

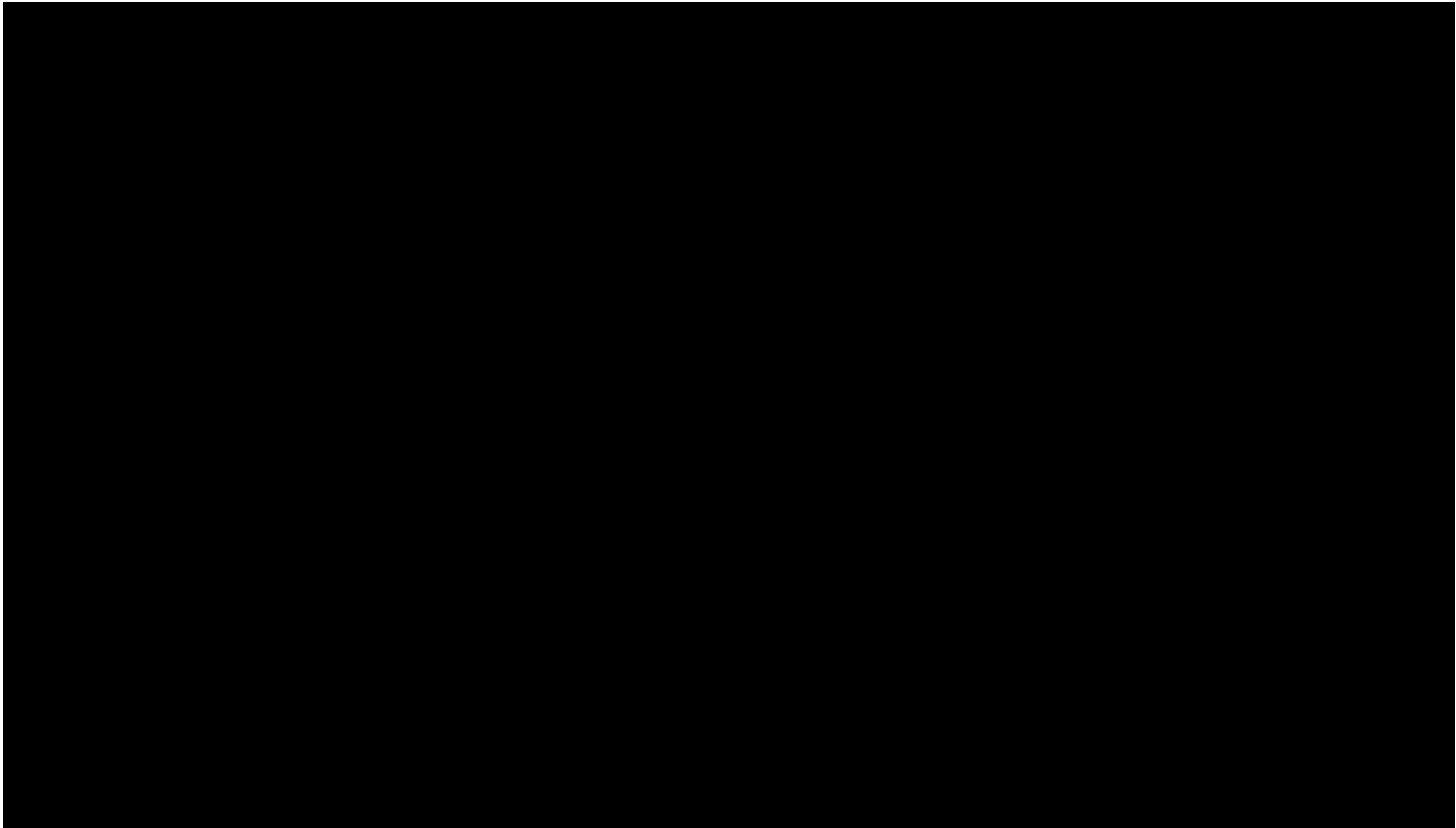
[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

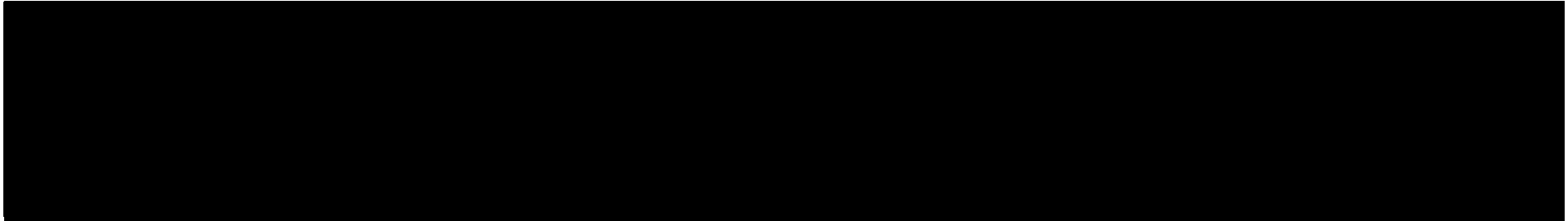
Szczegóły uwzględnienia tych terapii opisano w rozdziale 6.6.

W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie rozpatrywane substancje bądź schematy, wraz ze szczegółami ich dawkowania. W rozdziale 6.6. przedstawiono wybranych przedstawicieli uwzględnionych grup oraz odsetki stosowania danych terapii w leczeniu po progresji.

Tabela 12.







6.1.2. Ceny leków

POLATUZUMAB WEDOTYNY

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. 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 istniejącej grupie limitowej, gdyż polatuzumab wedotyny jest już finansowany w ramach *Programu lekowego B.12.FM* u chorych z nawrotowym lub oporowym DLBCL. W ramach grupy limitowej *1242.0 Polatuzumab wedotyny* dostępne są dwie prezentacje:

- Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg, 1 fiol. proszku,
- Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. proszku.

Mniejsza prezentacja leku (30 mg) stanowi we wspomnianej grupie podstawę limitu.

[Redacted content]

[Redacted content]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 13.).

Tabela 13.
Ceny technologii wnioskowanej uwzględnionej w analizie (PLN)

RYTUKSYMAB

Rytuksymab jest obecnie finansowany zarówno w ramach *Programu lekowego B.75 oraz B.33*, 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 14).

Tabela 14.
Ceny opakowań rytuksymabu zgodne z *Wykazem leków refundowanych* (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 199,64	2 309,62	1 087,51
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	5 500,55	5 775,58	2 718,77

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania
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

CYKLOFOSFAMID

Cyklofosofamid jest obecnie finansowany w ramach katalogu leków stosowanych w chemioterapii. Substancja wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 15).

Tabela 15.

Ceny opakowań cyklofosfamidu zgodne z *Wykazem leków refundowanych* (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	54,96	57,71	57,71
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	14,58	15,31	11,54

DOKSORUBICYNĄ

Dokсорubicyna jest obecnie finansowana w ramach katalogu leków stosowanych w chemioterapii. Substancja wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 16.
Ceny opakowań doksorubicyny zgodne z Wykazem leków refundowanych (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania
Doxorubicinum Accord ² , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	30,24	31,75	31,75

PREDNIZON

Prednizon jest obecnie finansowana w ramach katalogu leków refundowanych dostępnych w aptece. Substancja wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie do limitu. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Ceny opakowań prednizonu zgodne z Wykazem leków refundowanych (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania
Encorton, tabl., 1 mg	7,45	7,82	8,2	1,18
Encorton, tabl., 10 mg	16,2	17,01	20,34	11,84
Encorton, tabl., 20 mg	21,6	22,68	27,95	23,68
Encorton, tabl., 5 mg	22,45	23,57	29,6	29,6
Encorton, tabl., 5 mg	9,72	10,21	12,09	5,92

WINKRYSTYNA

Winkrystyna jest obecnie finansowana w ramach katalogu leków stosowanych w chemioterapii. Substancja wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli.

² Zgodnie z wykazem leków refundowanych, doksorubicyna refundowana jest w 3 prezentacjach, do analizy wybrano tą, której wskazania zgodnie z ICD są najbardziej pokrywające się ze wskazaniem technologii wnioskowanej

Tabela 18. Ceny opakowań winkrystyny zgodne z Wykazem leków refundowanych (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	24,79	26,03	26,03
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	123,93	130,13	130,13

6.1.3. Zestawienie kosztów 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 i B oparto się na *Dane DGL*, natomiast w przypadku listy C na *Dane NFZ – Średni koszt rozliczenia*.

The table content is almost entirely redacted with black bars. A small yellow box containing the number '3' is visible in one of the rows.

W poniższych tabelach (Tabela 19 i Tabela 20) przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie koszty substancji.

³ W przypadku braku najbardziej aktualnych danych kosztowych na podstawie danych refundacyjnych i szacowanym koszcie na podstawie dostępnych danych refundacyjnych NFZ przewyższającym koszty na podstawie *Obwieszczenia MZ*, uwzględniano wycenę na podstawie kosztu wynikającego z Wykazu leków refundowanych

Tabela 19.

Koszty substancji podawanych w schemacie wraz z technologią wnioskowaną oraz w schemacie komparatora (koszty w przeliczeniu na fiolkę / mg), w perspektywie NFZ oraz p. wspólnej (PLN)

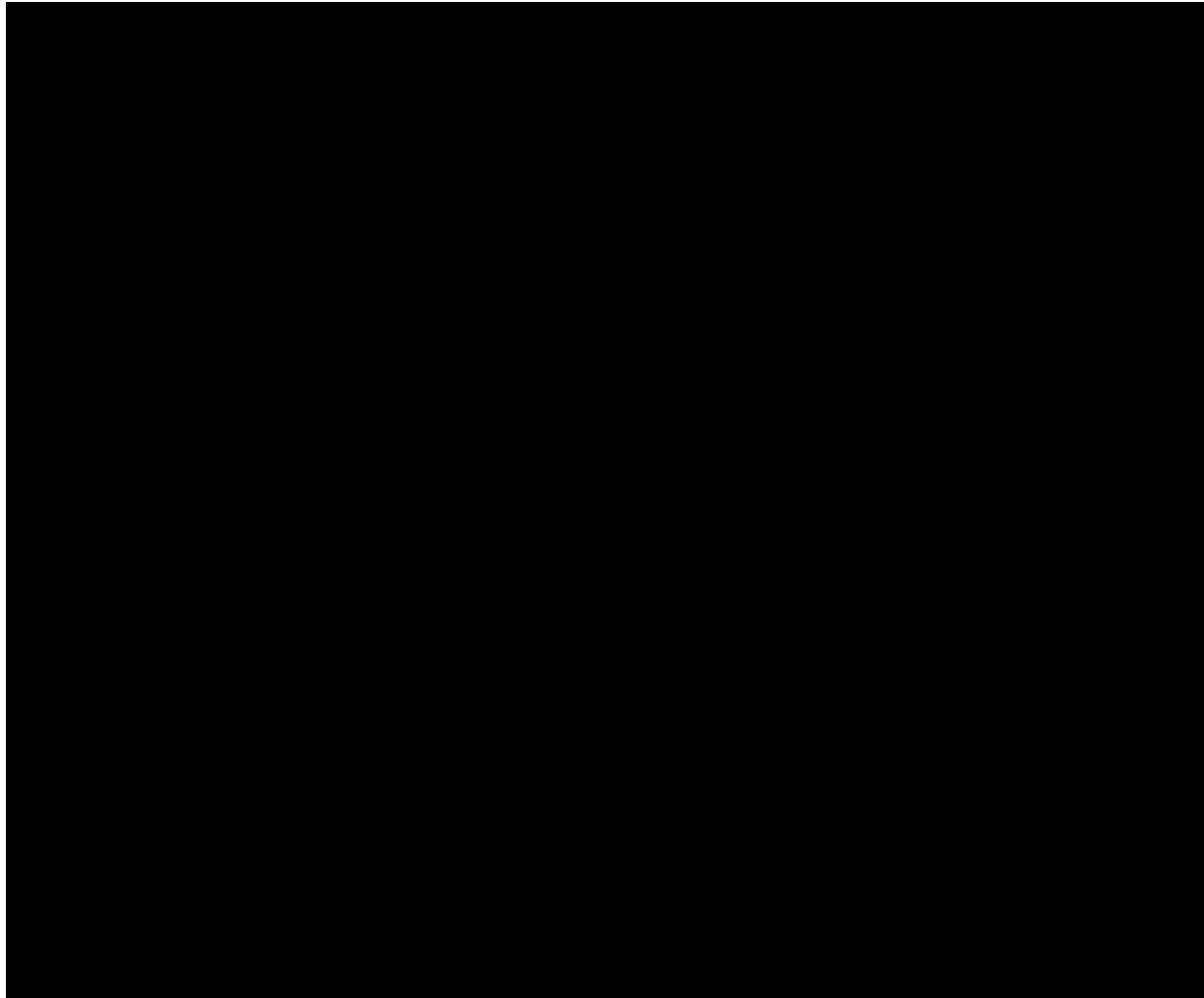


Tabela 20.

Koszty leków uwzględnione w schematach w leczeniu po progresji przeliczone na miligram (średnia ważona przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji) (PLN)

Substancja	Analiza podstawowa (Dane refundacyjne)		Analiza wrażliwości (Obwieszczenie MZ)	
	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna
Wykaz A1				
Metyloprednizolon	0,05	0,07	0,04	0,07
Deksametazon	0,61	0,79	0,61	0,79
Prednizon	0,05	0,08	0,05	0,08
Wykaz B				
Piksatron	48,32	48,32	48,32	48,32

Substancja	Analiza podstawowa (Dane refundacyjne)		Analiza wrażliwości (Obwieszczenie MZ)	
	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna
Aksykabtagen cyloleucel*	1 421 742,18	1 421 742,18	1 478 048,80	1 478 048,80
Tisagenlecleucel*	1 373 760,00	1 373 760,00	1 442 448,00	1 442 448,00
Wykaz C				
Bendamustyna	1,40	1,40	2,78	2,78
Rytuksumab	3,54	3,54	5,44	5,44
Cytrabina	0,09	0,09	0,09	0,09
Cisplatyna	0,48	0,48	0,76	0,76
Etopozyd	0,15	0,15	0,21	0,21
Gemcytabina	0,05	0,05	0,10	0,10
Ifosmamid	0,11	0,11	0,12	0,12
Karboplatyna	0,21	0,21	0,31	0,31
Cyklofosfamid	0,06	0,06	0,06	0,06
Winkrystyna	25,19	25,19	26,03	26,03
Oksaliplatyna	0,35	0,35	0,65	0,65
Fludarabina	8,16	8,16	8,16	8,16
Mesna	0,02	0,02	0,03	0,03

* Dawka dostosowywana do pacjenta indywidualnie, podana cena za opakowanie

6.2. 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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

Tabela 21.
Koszty podania leków uwzględniony w analizie

6.3. Koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie brano pod uwagę działania/zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia 3.- 4., występujące w badaniu *POLARIX*, w którym mediana okresu obserwacji wynosiła 39,7 miesięcy

Koszty za poszczególne działania/zdarzenia niepożądane wyznaczono na podstawie *Zarządzenia w chemioterapii*. W tabeli poniżej (Tabela 22.) przedstawiono uwzględnioną wycenę kosztów.

Tabela 22.
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (PLN)
5.08.05.0000013	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia	54,08	90,25
5.08.05.0000014	leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	90,25

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 23.) zebrano częstotliwość występowania działań/zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, wraz z oszacowanymi kosztami.

Tabela 23.

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

Działanie/zdarzenie niepożądane	Częstotliwość występowania		Koszt (PLN)	
	POL+R-CHP	R-CHOP	POL+R-CHP	R-CHOP
Niedokrwistość	11,5%	6,6%	10,37	6,00
Biegunka	3,7%	0,9%	3,32	0,80
Gorączka neutropeniczna (3 stopień)	14,0%	5,5%	12,66	4,90
Gorączka neutropeniczna (4 stopień)	3,9%	2,5%	3,53	2,30
Neutropenia (3 stopień)	10,1%	13,0%	9,13	11,70
Neutropenia (4 stopień)	23,7%	26,9%	21,37	24,30
Zmniejszenie liczby neutrofilów (3 stopień)	2,5%	1,8%	2,28	1,60
Zmniejszenie liczby neutrofilów (4 stopień)	8,0%	5,7%	7,26	5,20
Zapalenie płuc	3,0%	3,7%	2,70	3,30
Całkowity koszt leczenia na chorego			72,61	60,16

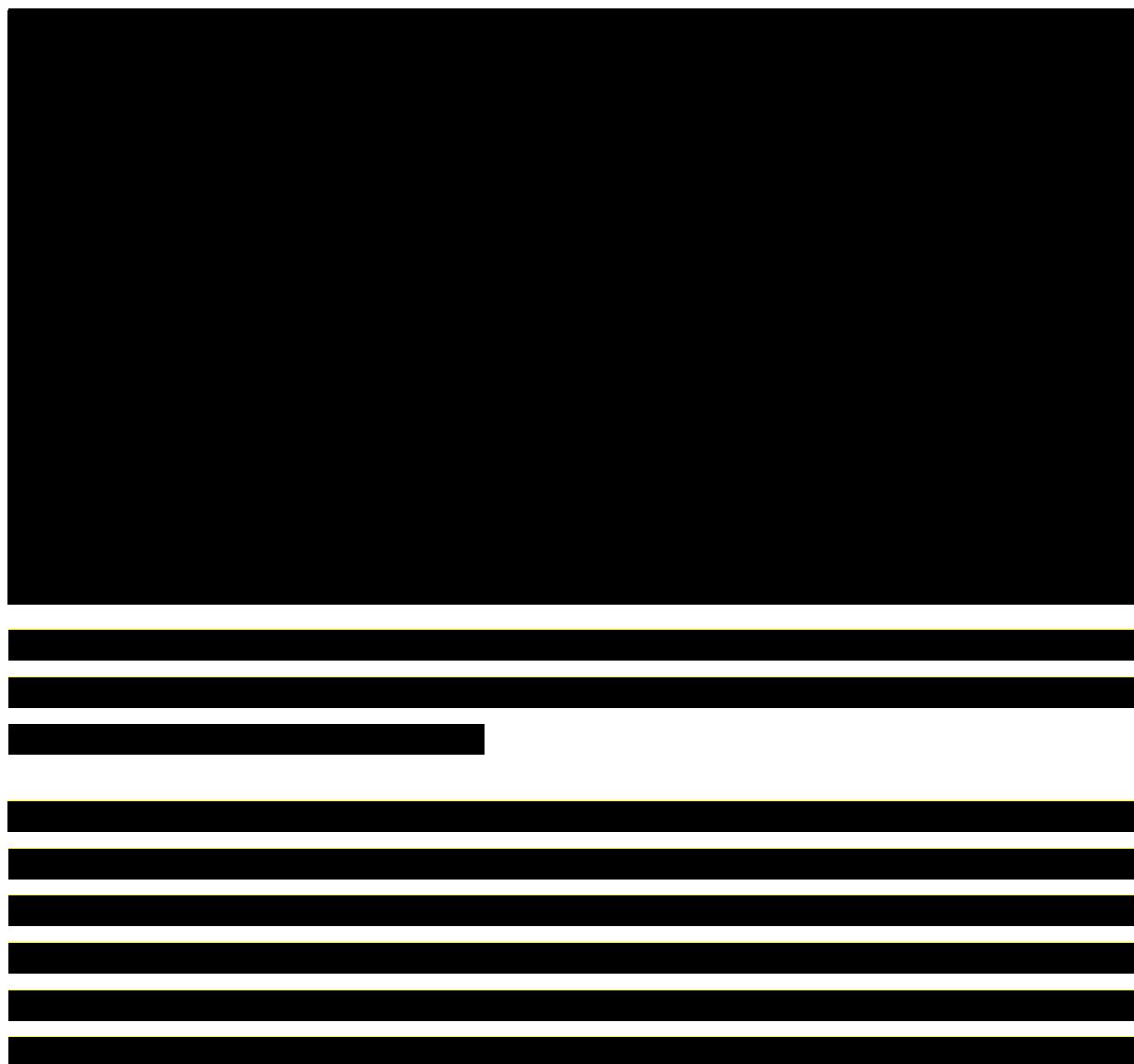
6.4. Koszty leczenia wspomagającego

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 (w którym uwzględniono dane z submisji dla piksantronu - TA306). 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 wycenie świadczeń leczenia wspomagającego, tj. pobyt w ośrodku opieki dziennej, pobyt w hospicjum domowym, pobyt w hospicjum stacjonarnym oraz wizyty w ramach konsultacji medycyny paliatywnej (poradnia paliatywna), brano pod uwagę wycenę świadczeń zawartą w *Zarządzenie opieka paliatywna*. Uwzględnioną wycenę świadczeń oraz przyporządkowanie ich do zasobów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Świadczenia na podstawie *Zarządzenia opieka paliatywna* uwzględnione w niniejszej analizie



W poniższej tabeli (Tabela 25.) przedstawiono wycenę świadczeń uwzględnionych do szacowania kosztu wizyt.

Tabela 25.
Świadczenia dotyczące rozliczania wizyt uwzględnione w niniejszej analizie

Nazwa	Kod produktu	Nazwa	Wartość punktowa	Koszt (PLN)
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	69,93
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	119,20

Dodatkowo dokonano także wyceny badania tomografii komputerowej, szacując średni koszt świadczeń wymienionych w *Zarządzenia opieka ambulatoryjna*. Uwzględnione świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 26.).

Tabela 26.
Świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztu badania tomografii komputerowej

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Średnia wycena punktowa	Koszt (PLN)
TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000070	192	383	639,13
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		
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		

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Średnia wycena punktowa	Koszt (PLN)
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		

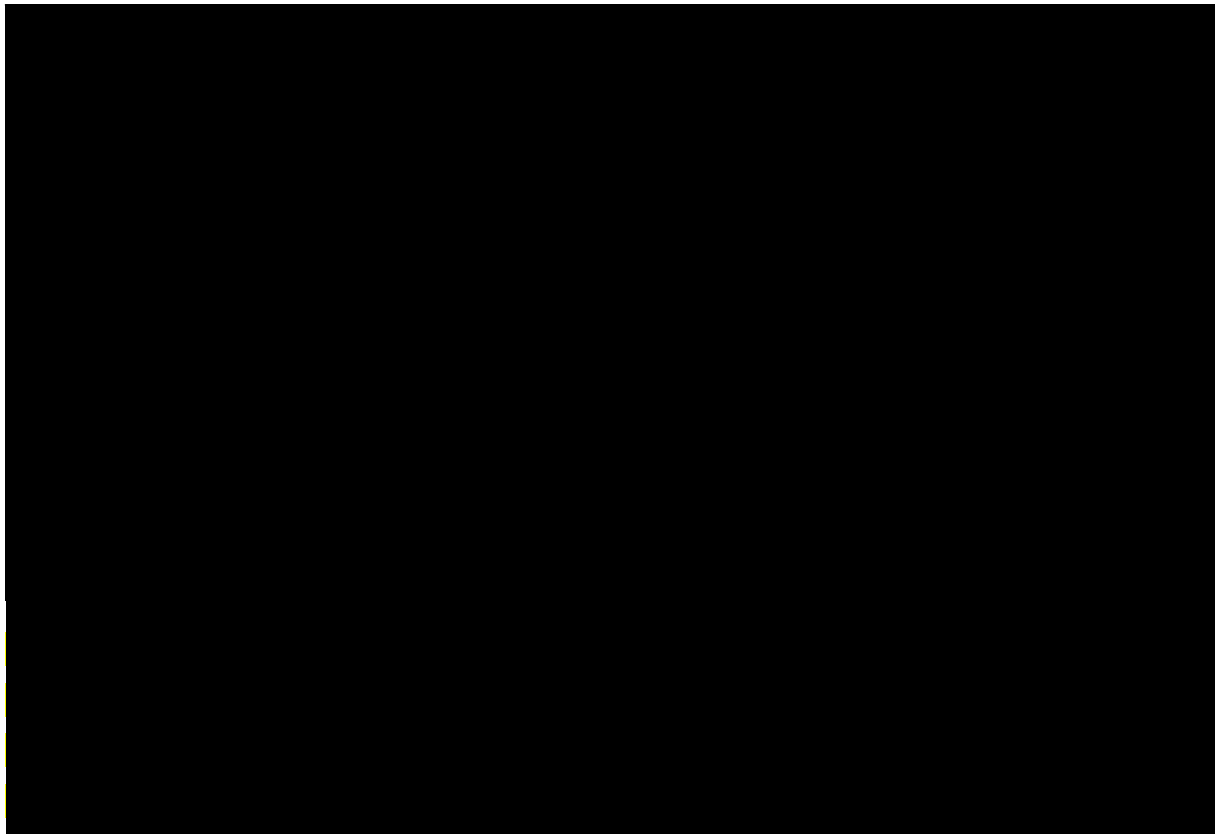
W ramach leczenia wspomagającego uwzględniono również koszt hospitalizacji biorąc pod uwagę *Zarządzenie leczenie szpitalne*. Do wyceny zasobu wykorzystano świadczenie *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia*.

Tabela 27.
Koszt hospitalizacji uwzględniony w niniejszej analizie

Świadczenie	Kod grupy	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	S03	5.51.01.0016003	3 825	6 382,97

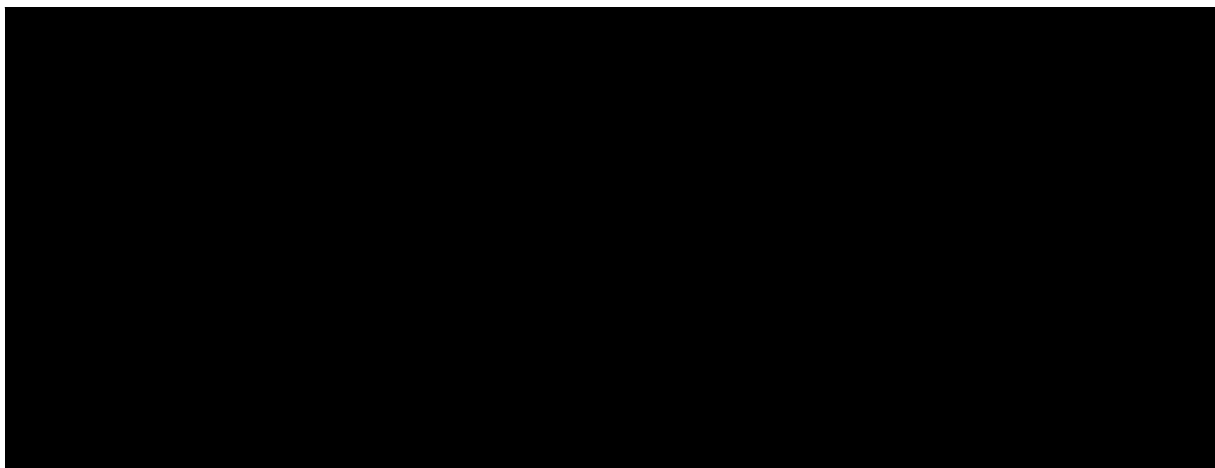
W celu oszacowania kosztu leczenia wspomagającego w stanie wolnym od progresji PFS wykorzystano wycenę świadczeń, średnią liczbę zasobów na rok oraz odsetek chorych wykorzystujących dane świadczenie. Zebrane koszty przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 28).

Tabela 28.
Oszacowanie kosztów leczenia wspomagającego w stanie PFS w analizie podstawowej



W celu oszacowania kosztu leczenia wspomagającego w stanie progresji choroby PROG wykorzystano wycenę świadczeń oraz średnią liczbę zasobów na rok. Zebrane koszty przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 29.).

Tabela 29.
Oszacowanie kosztów leczenia wspomagającego w stanie PROG w analizie podstawowej



6.5. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W analizie przyjęto, że monitorowanie w ramieniu interwencji, zgodnie z projektem *Programu lekowego* będzie rozliczane za pomocą ryczału za diagnostykę. Zdecydowano o przyjęciu za koszt diagnostyki wycenę kosztu rozliczanego dla polatuzumabu wedotyny w *Programie lekowym B.12.FM*.

Tabela 30.
Koszt monitorowania w Programie lekowym (ryczałt roczny)

Wariant	Ryczałt (PLN)	Koszt na cykl w modelu (PLN)
Koszt monitorowania w PL	3 467,21	66,45

Koszt monitorowania w chemioterapii (poza programem lekowym), dla komparatora (R-CHOP) oszacowano uwzględniając wycenę okresowej oceny skuteczności chemioterapii na podstawie *Zarządzenia w chemioterapii*. [REDACTED]

Tabela 31.
Koszt monitorowania w chemioterapii

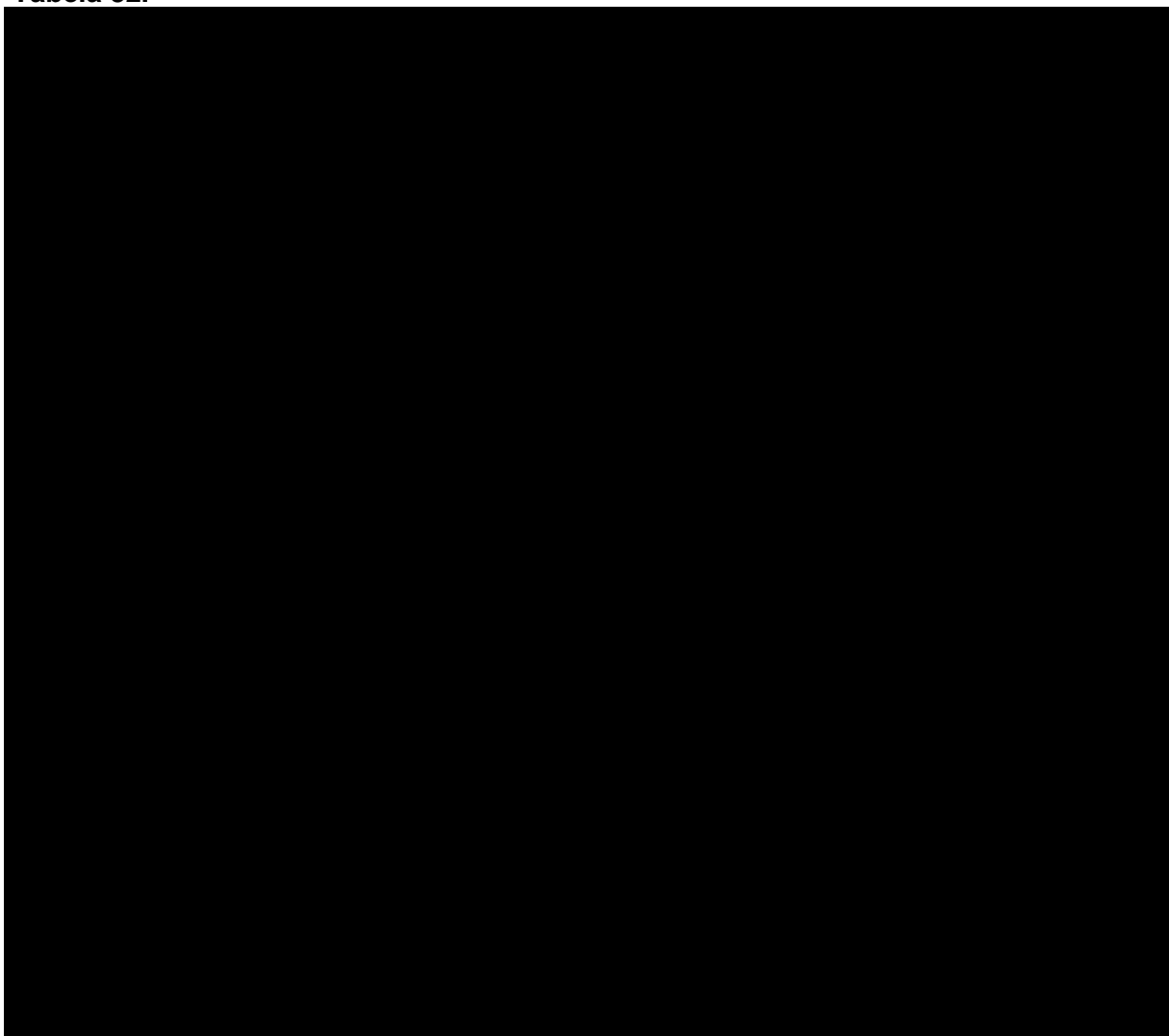
[REDACTED]

6.6. Koszt leczenia po progresji

W celu określenia kosztu leczenia po progresji uwzględniono stosowanie schematów lub substancji (rozdział 6.1.1), koszty przepisania i podania tych leków oraz koszt oceny skuteczności chemioterapii w trakcie leczenia uwzględnionymi schematami.

Uwzględniając polską praktykę kliniczną, zapisy *Programu lekowego B.12.FM, Sprawozdanie NFZ 2022* oraz badanie POLARIX oszacowano udziały schematów leczenia po progresji oraz wybrano schematy reprezentujące każdą kategorię wymienioną w rozdziale 6.1.1. W ramach leczenia po progresji uwzględniono również przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych oraz przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego lub rodzeństwa identycznego w HLA.

Tabela 32.



Jednorazowy koszt leczenia danym schematem uwzględniony w modelu przedstawiono w Tabeli 33.


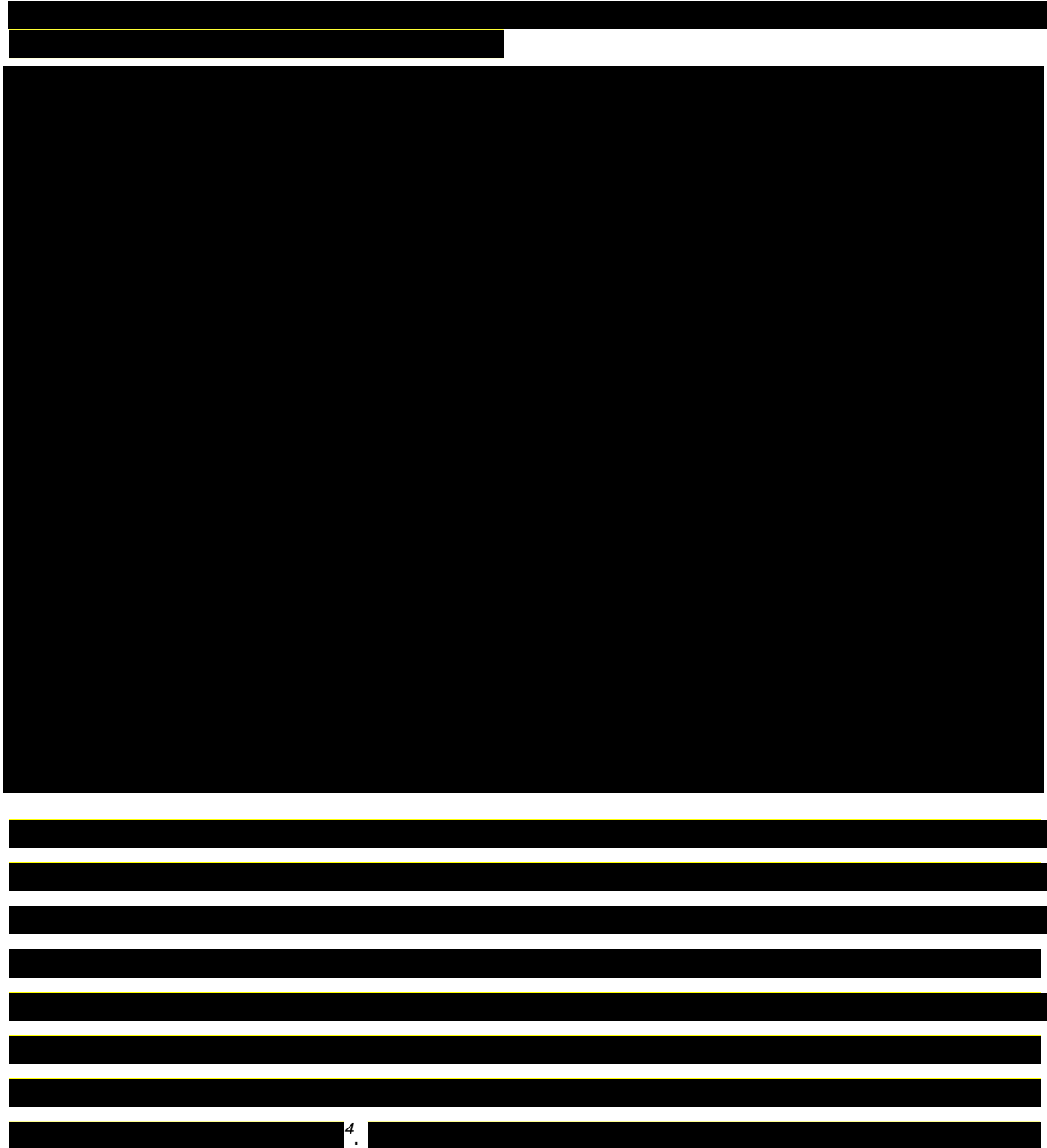
W ramach szacowania kosztów leczenia po progresji uwzględniono również koszty podań leków, zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 6.2. 







Tabela 33.



The table content is almost entirely redacted with black bars. A small number '4' is visible in the bottom-left corner of the table area.

⁴ Wedle sprawozdania w 2022 roku, liczba osób objętym programem lekowym B.93 wynosiła 180 chorych z czego polatuzumab zastosowano u 125 chorych (69%), piksantron u 31 chorych (17%), natomiast CAR-T u 24 chorych (13%).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


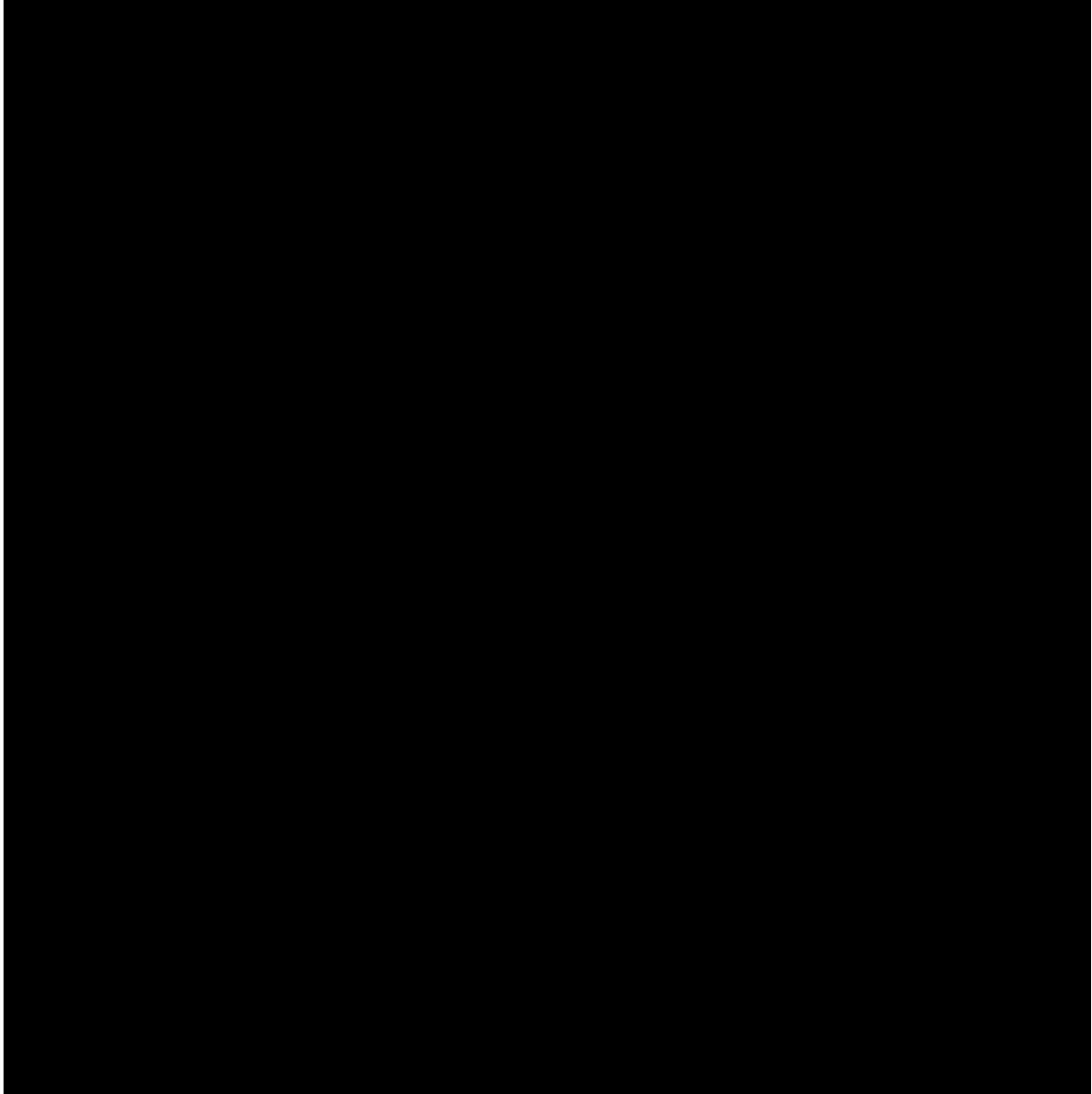
6.7. Podsumowanie kosztów różniących

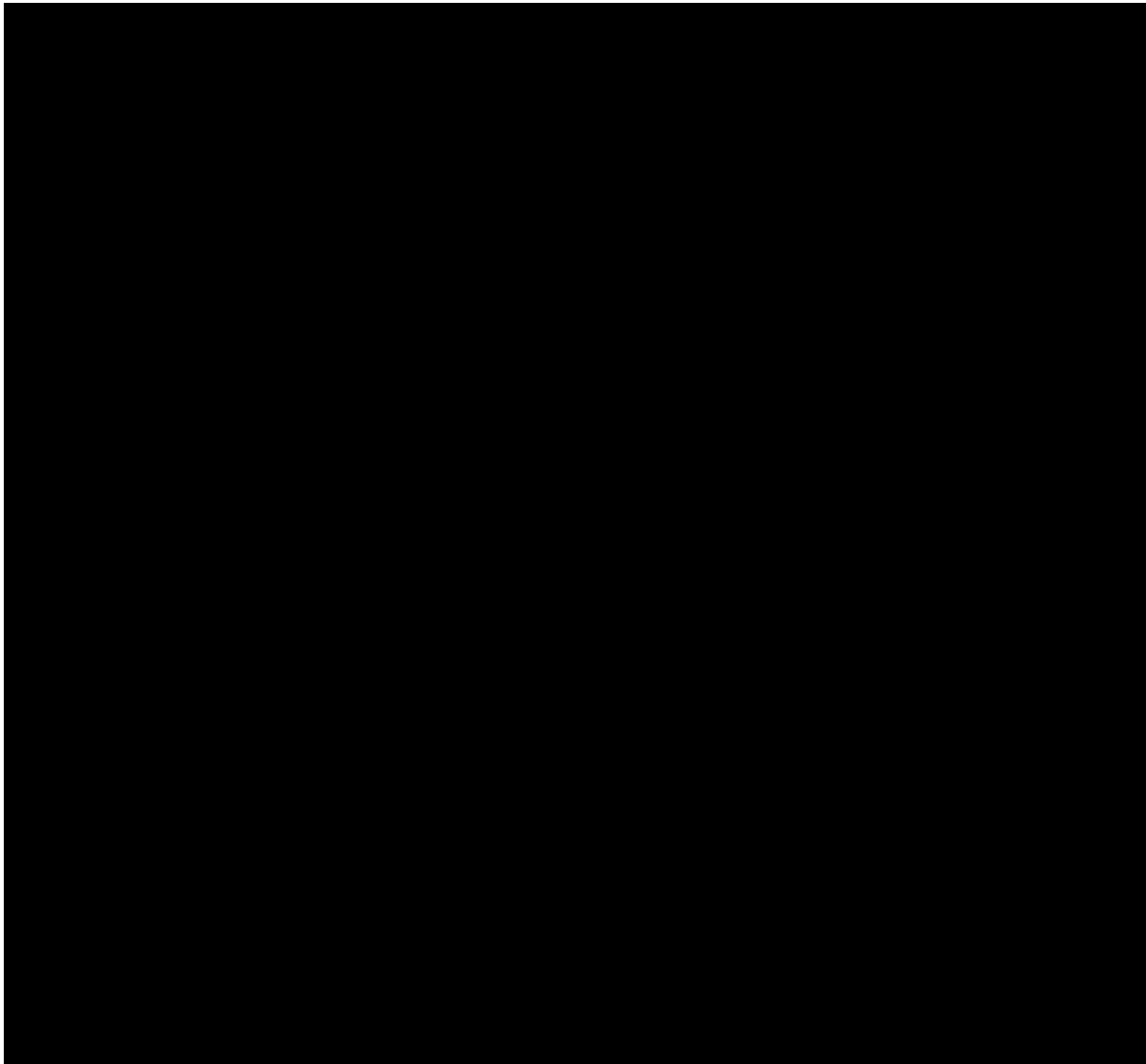
Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach. Należy wziąć pod uwagę, że ze względu na skomplikowany i rozbudowany charakter uwzględnionych w analizie kosztów, część z wymienionych poniżej kosztów przedstawiona jest w rozliczeniu na cykl leczenia chorego, a część w ujęciu tygodniowym (na cykl w modelu) lub jako koszt jednorazowy. Wyróżnione poniżej koszty, które

⁵ [REDACTED]

równe są dla obu ramion w przeliczeniu na cykl rozliczeniowy, pozostają kosztami różniącymi oceniane technologie ze względu na modelowaną długość życia oraz odsetki chorych przystępujących do kolejnych cykli leczenia w zależności od analizowanego ramienia komparatora.

Tabela 36.



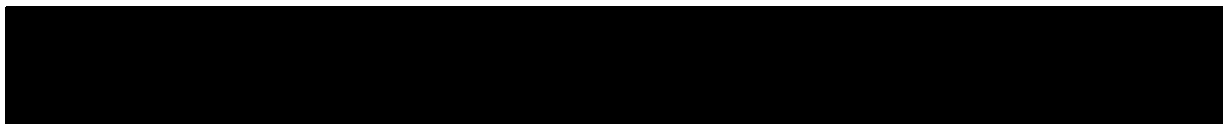


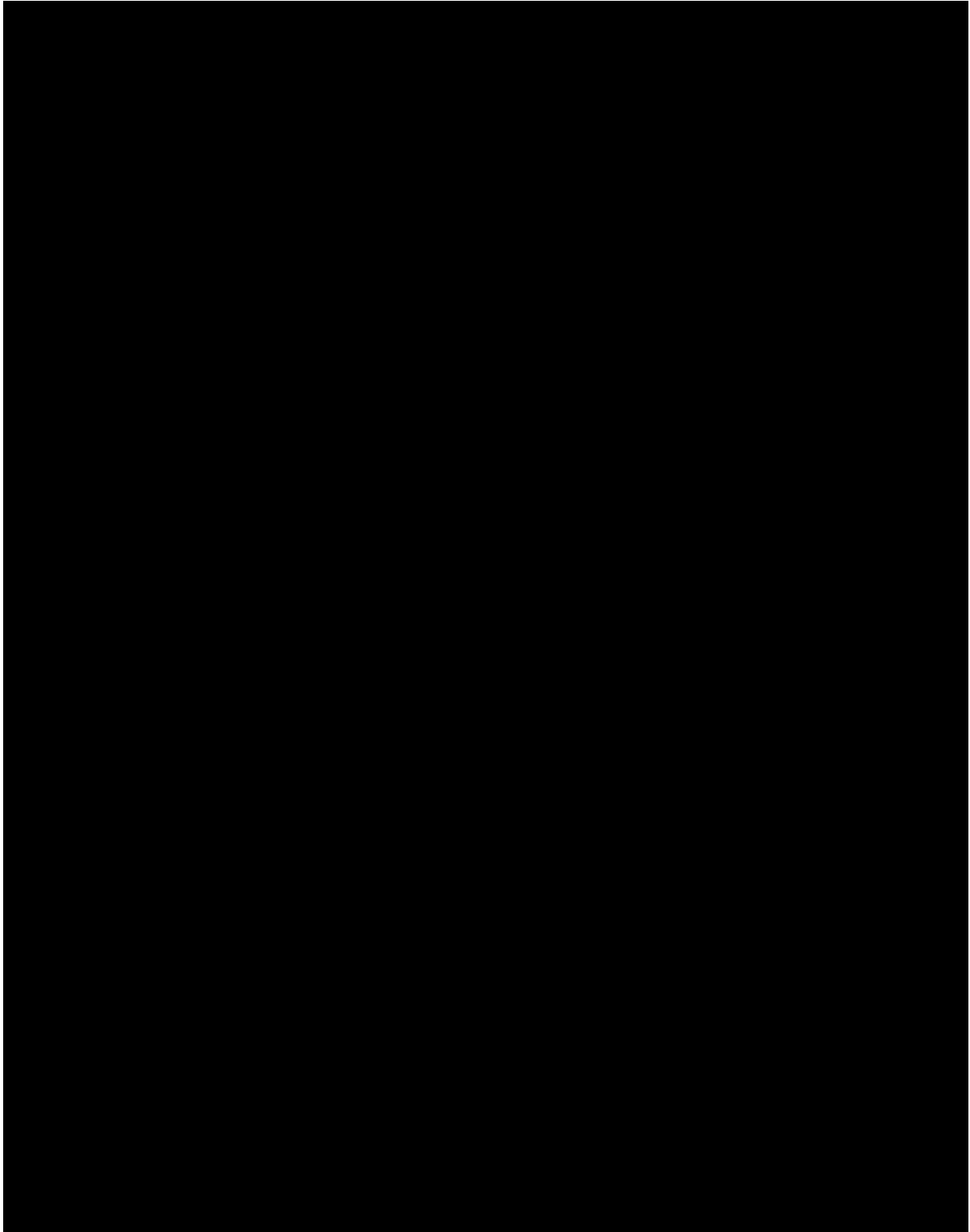
7. Założenia i dane wejściowe

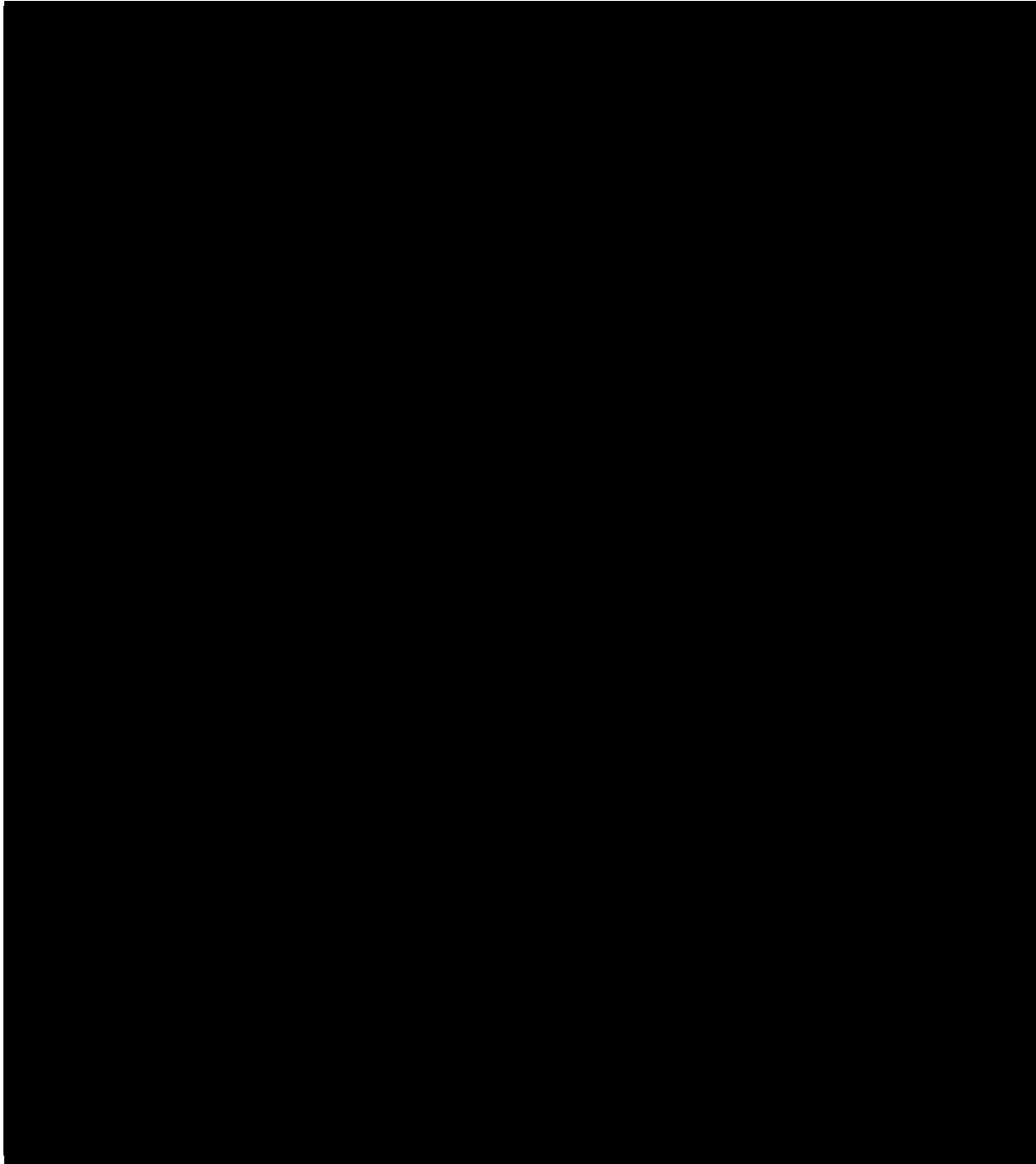
W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 38.

Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

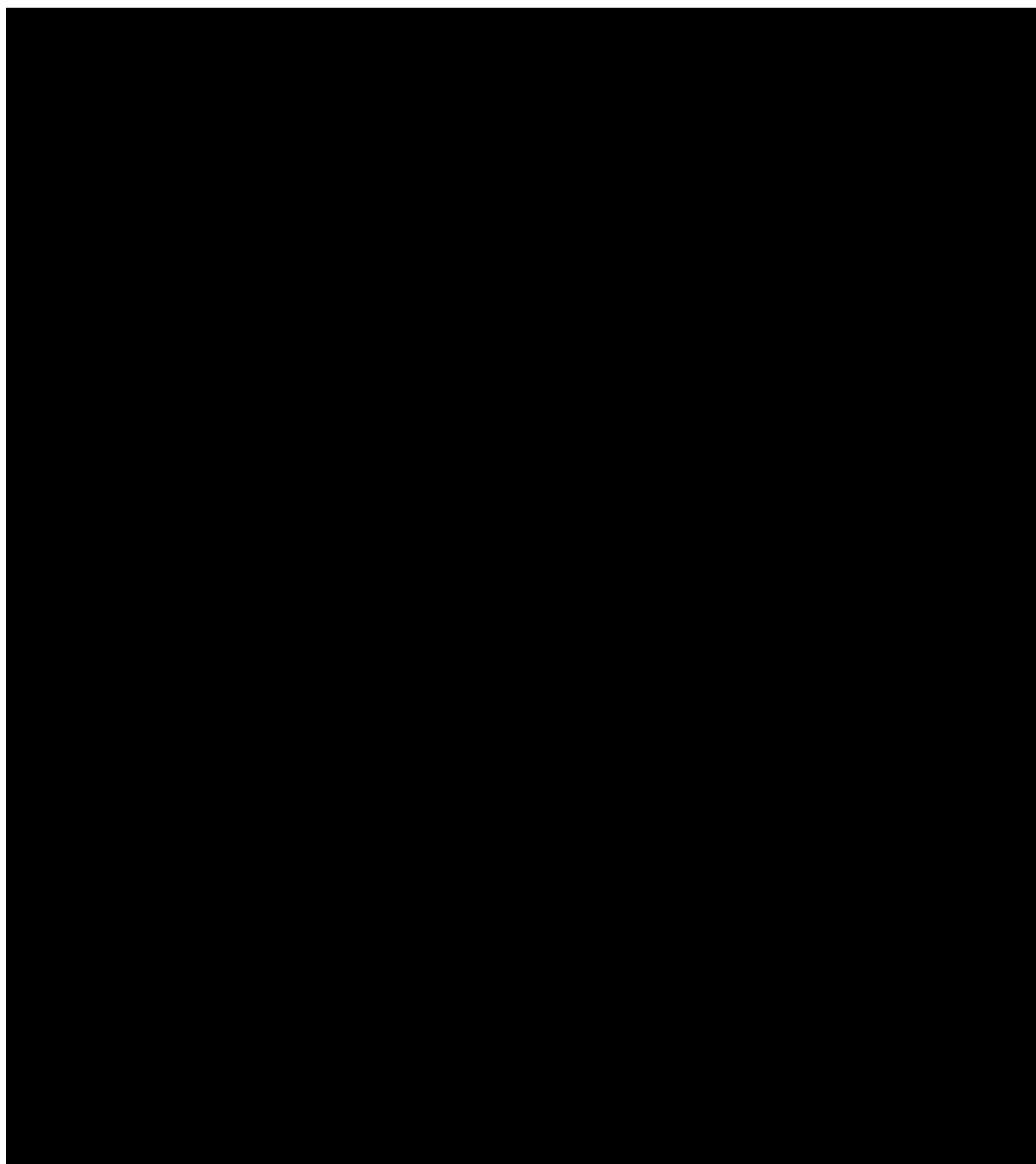


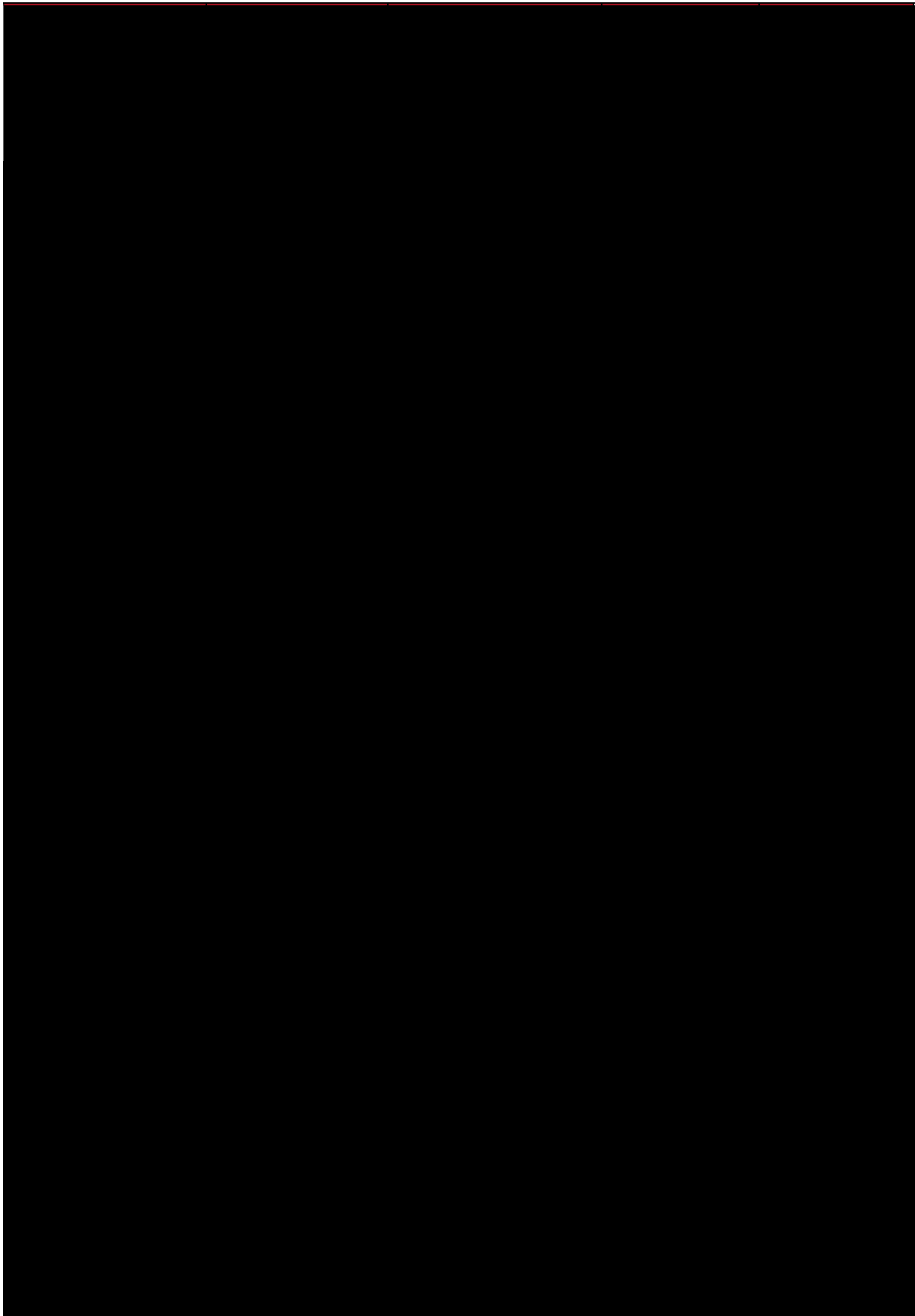


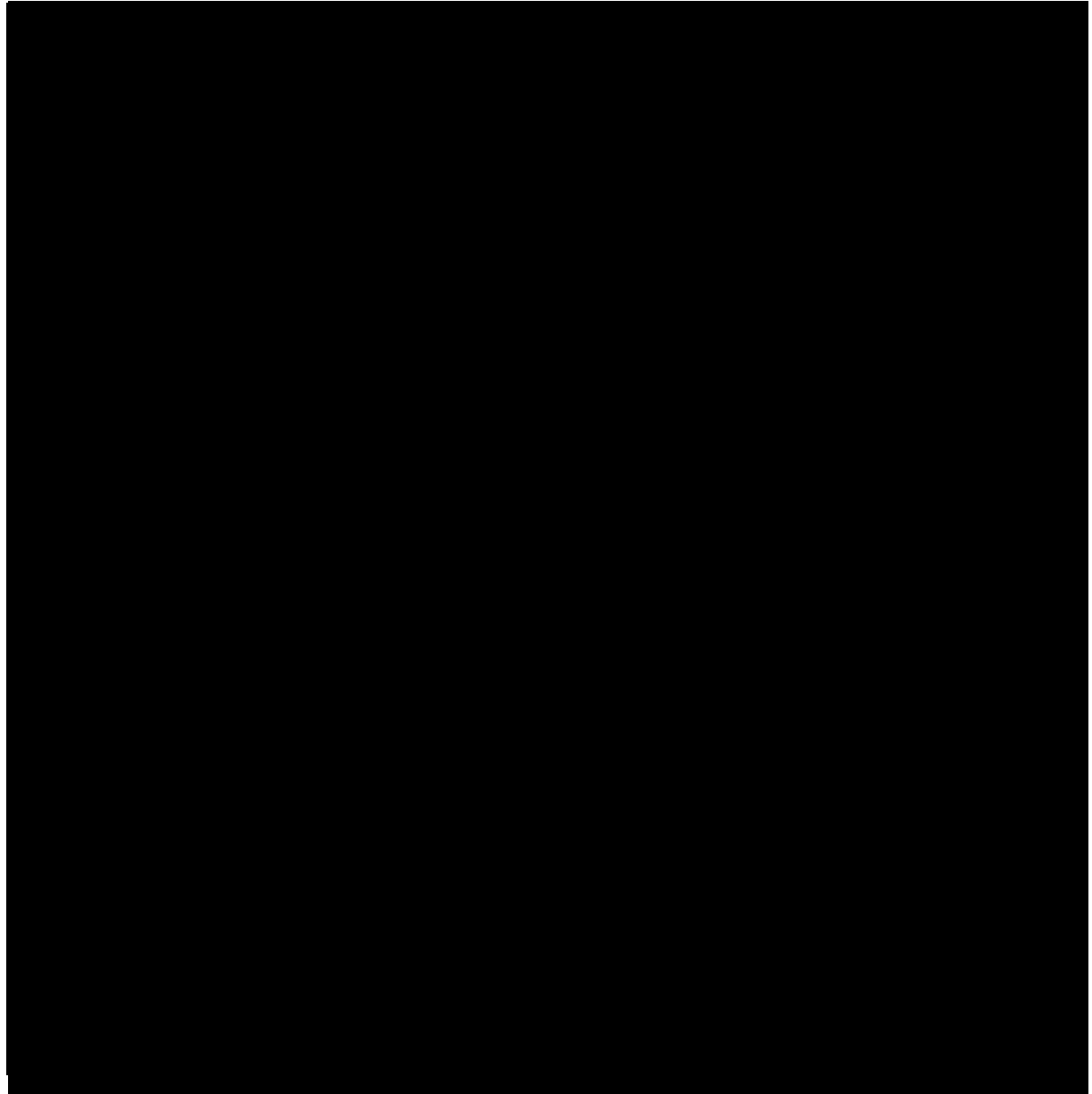


W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę wrażliwości w postaci analizy scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli

Tabela 39.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości







8. Wyniki analizy

8.1. 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 wariacie z RSS i bez RSS.

Tabela 40.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora

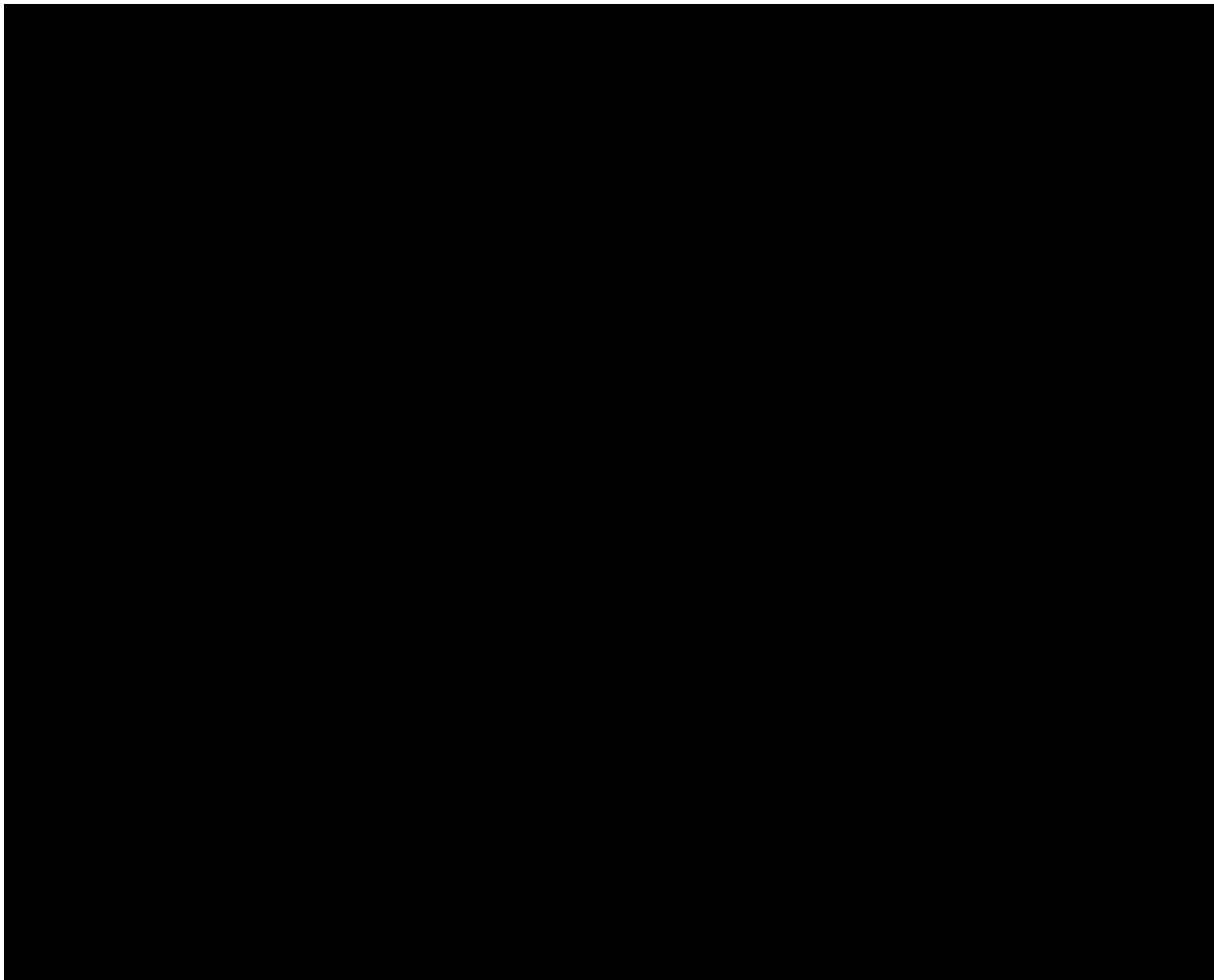




Wartości inkrementalnych kosztów, QALY, LY, współczynników kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności i cena progowa leku



8.2. 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 dyskonta⁶. Parametry te określono w rozdziale 7.

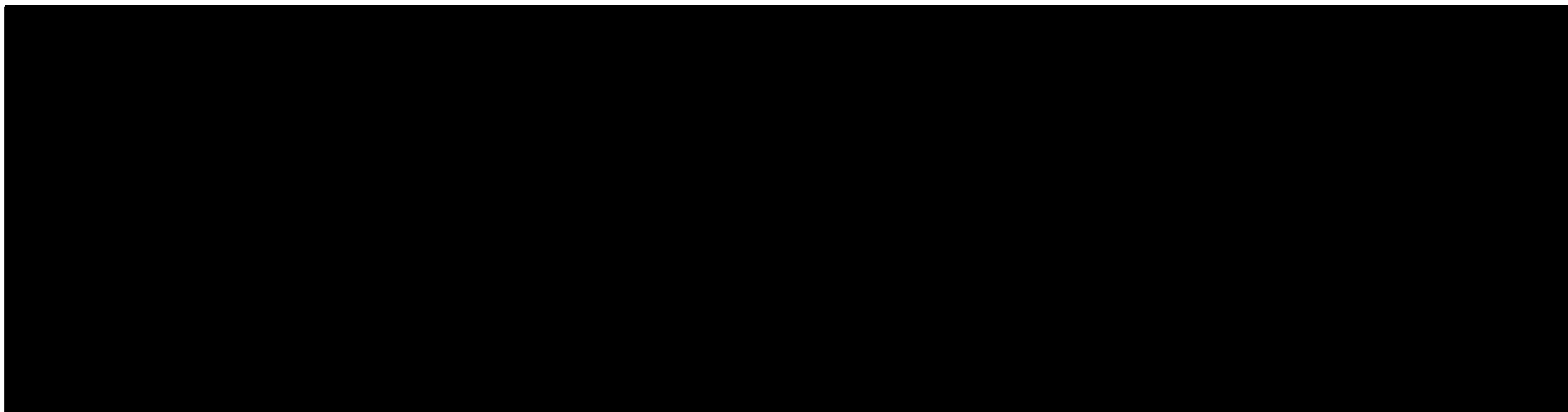
Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 7.

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

⁶ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 42.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną



9. 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.

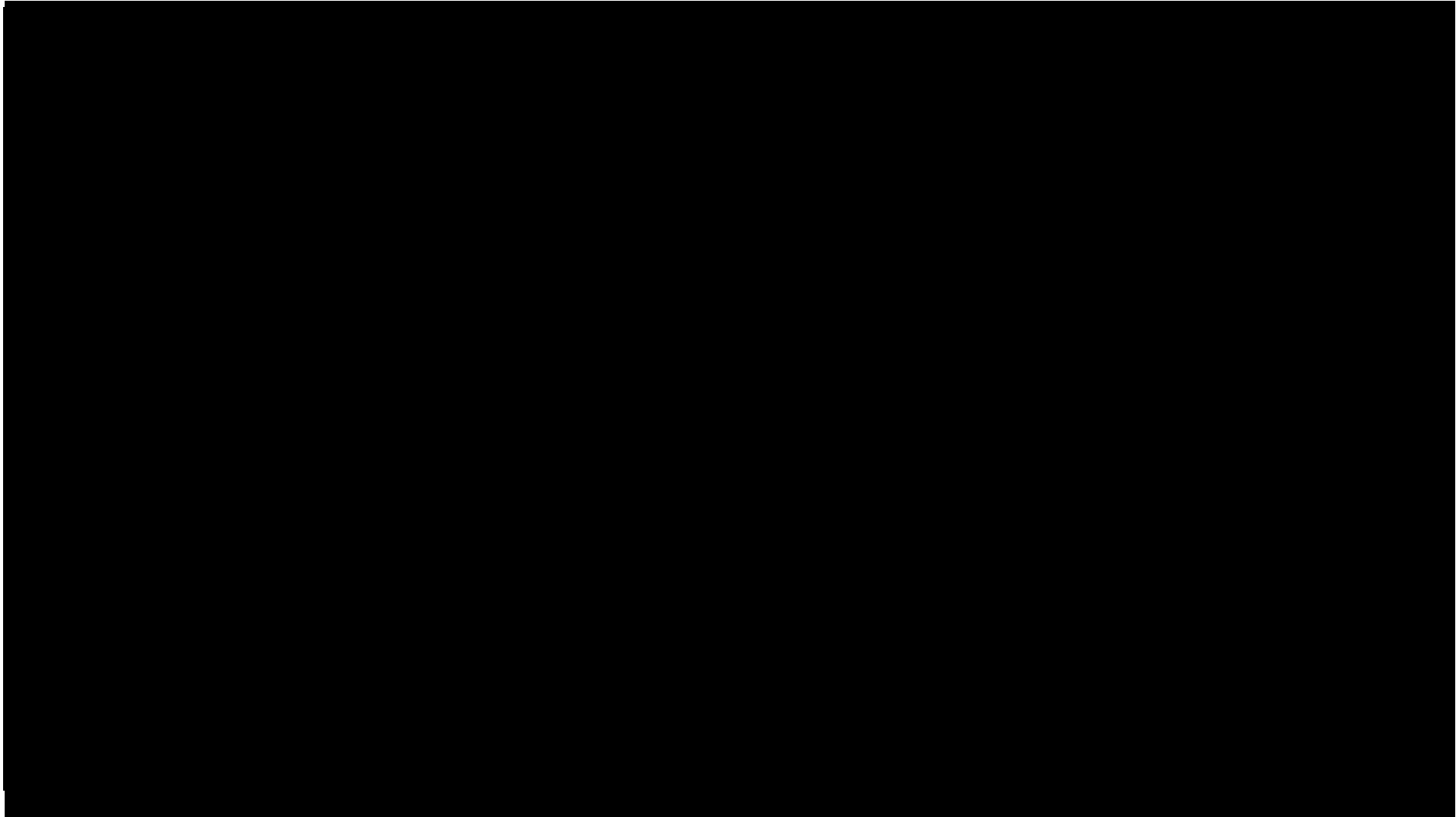
Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

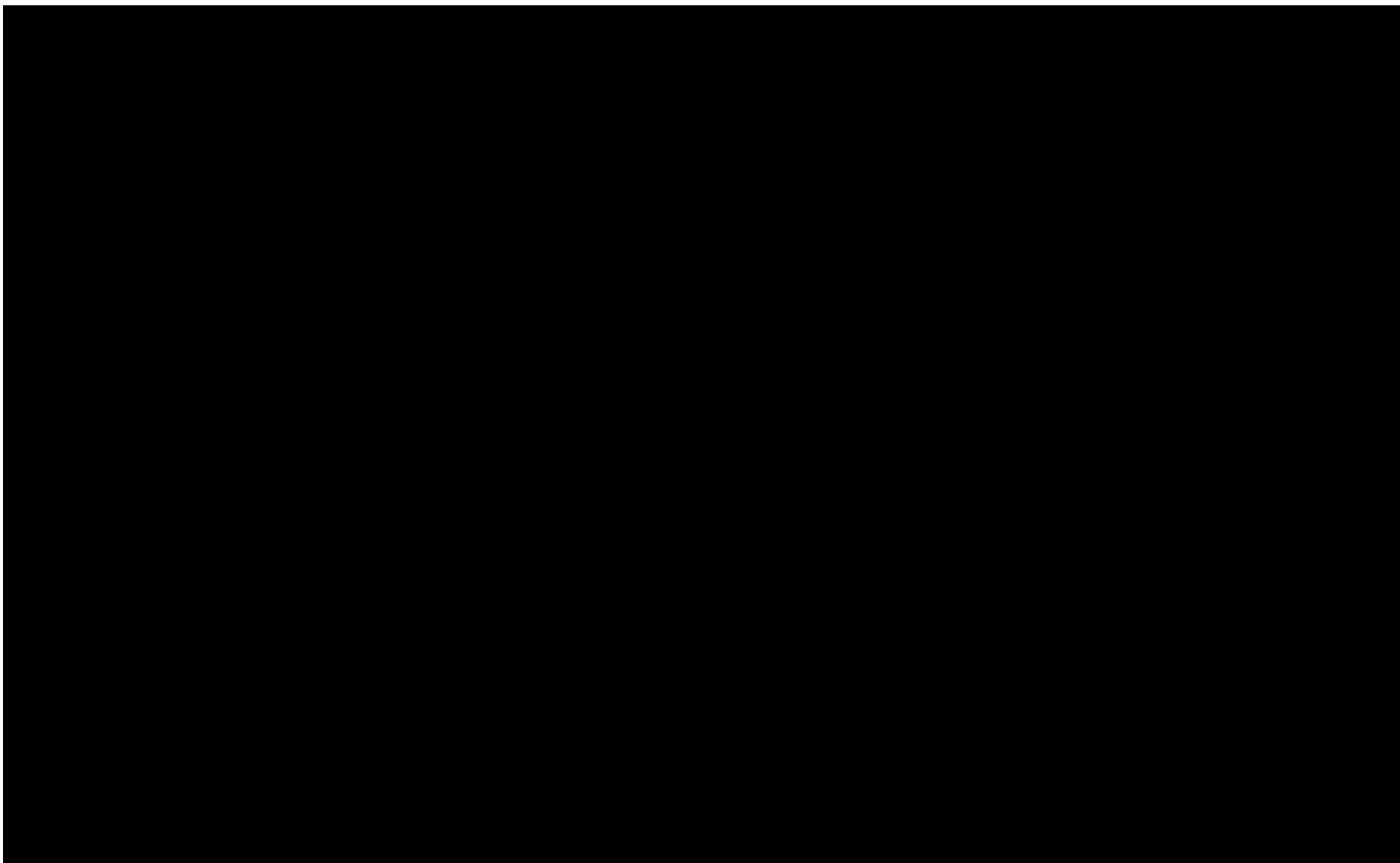
9.1. Analiza wartości skrajnych

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.

Tabela 43.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS





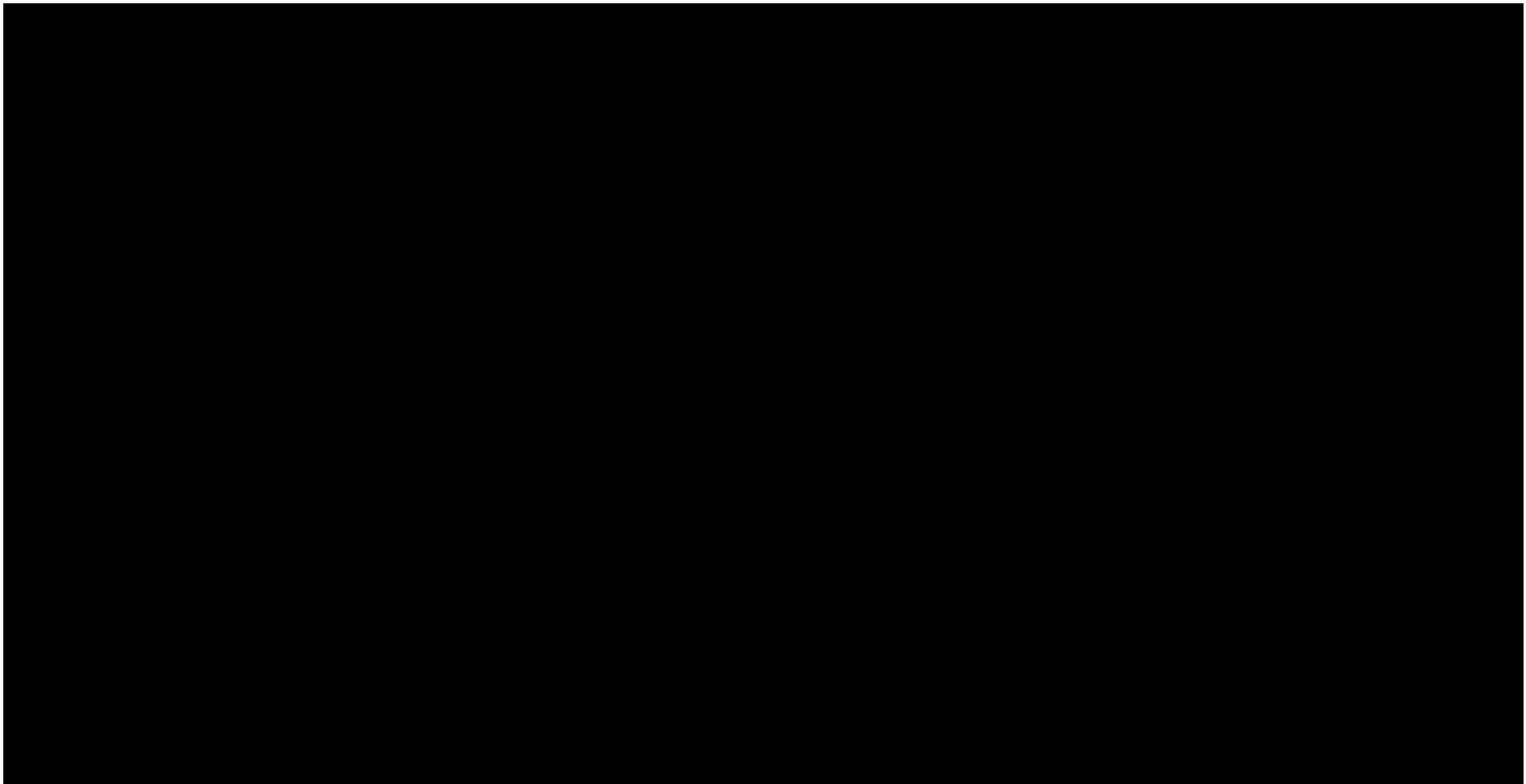
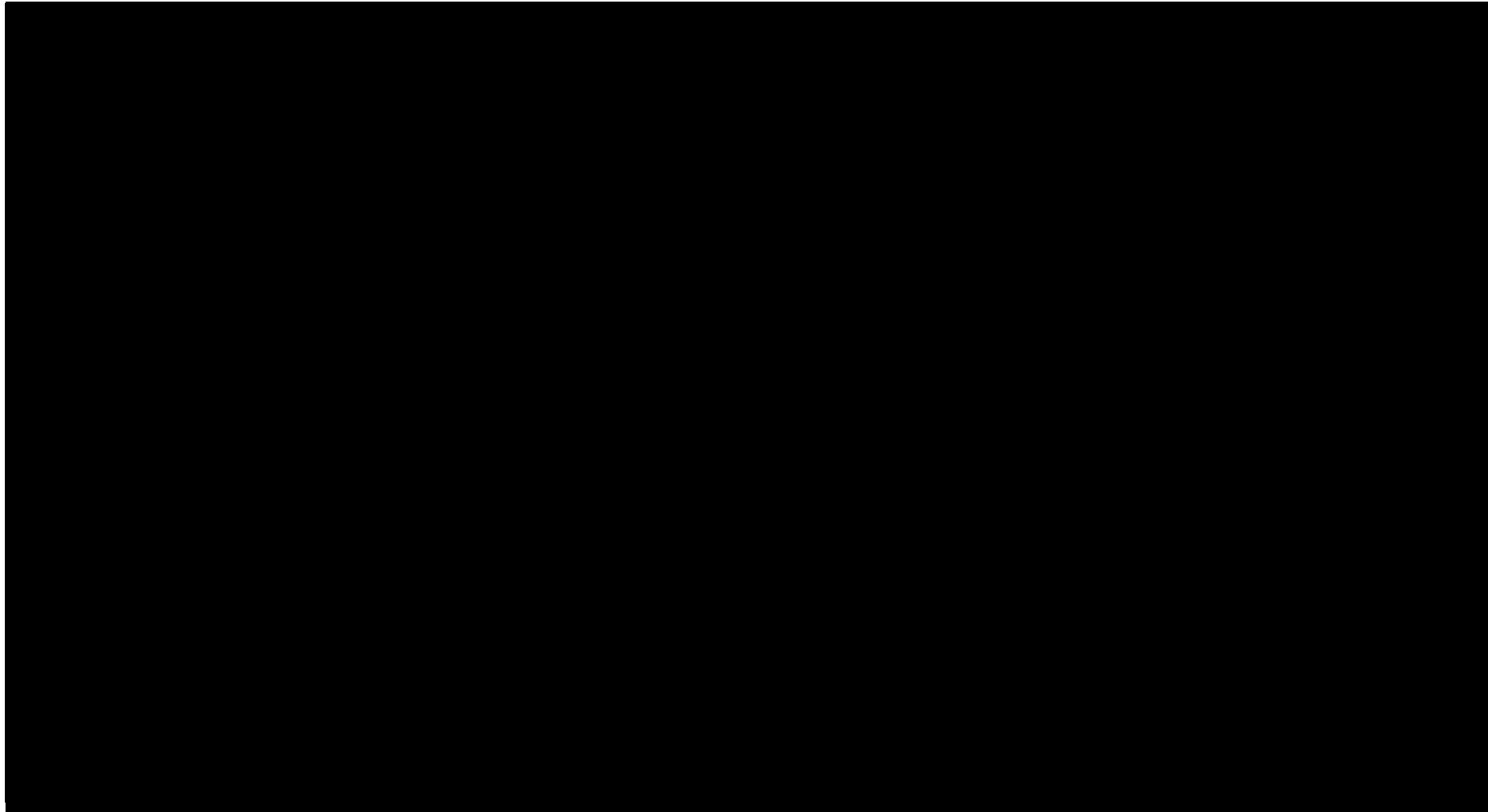
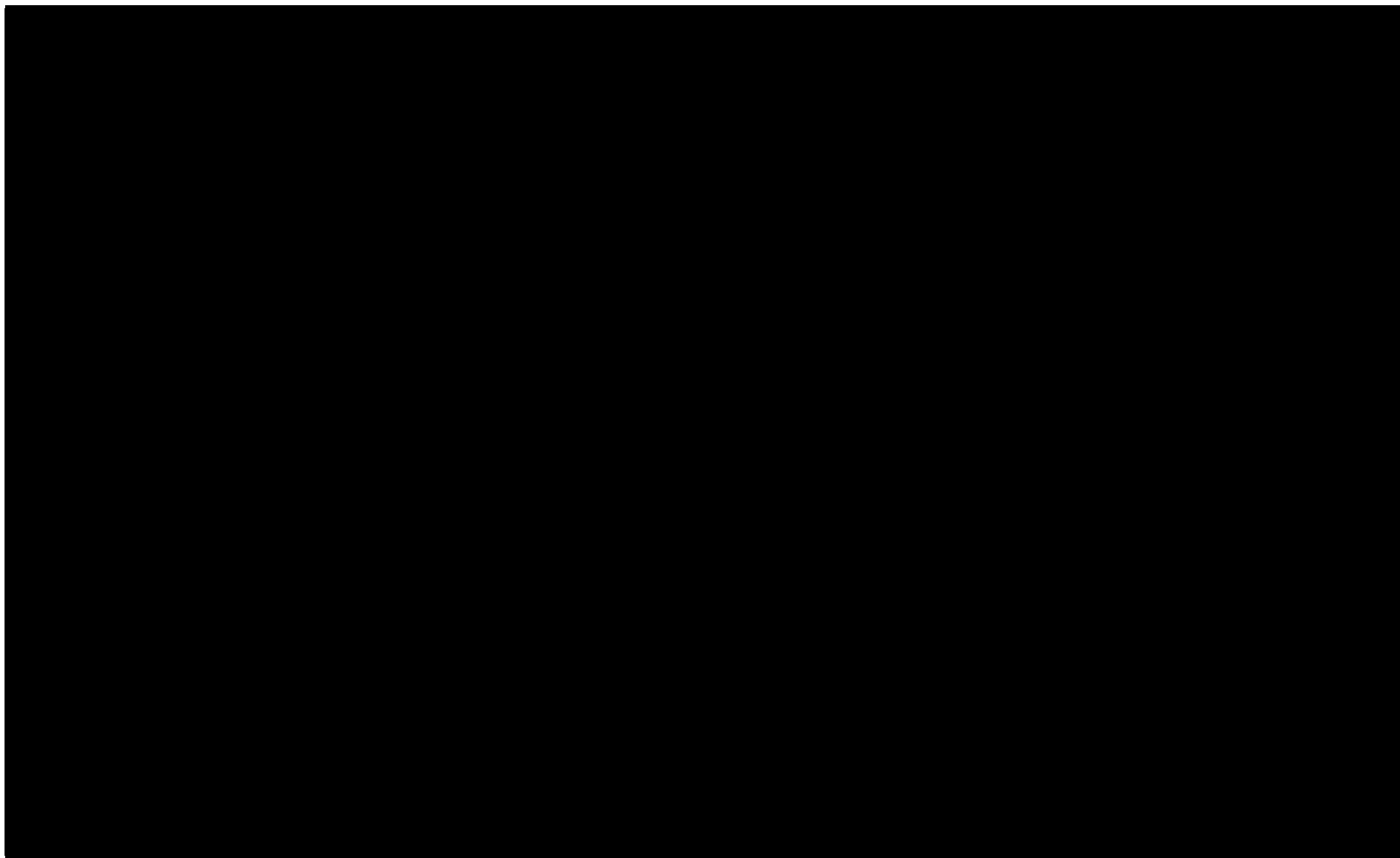
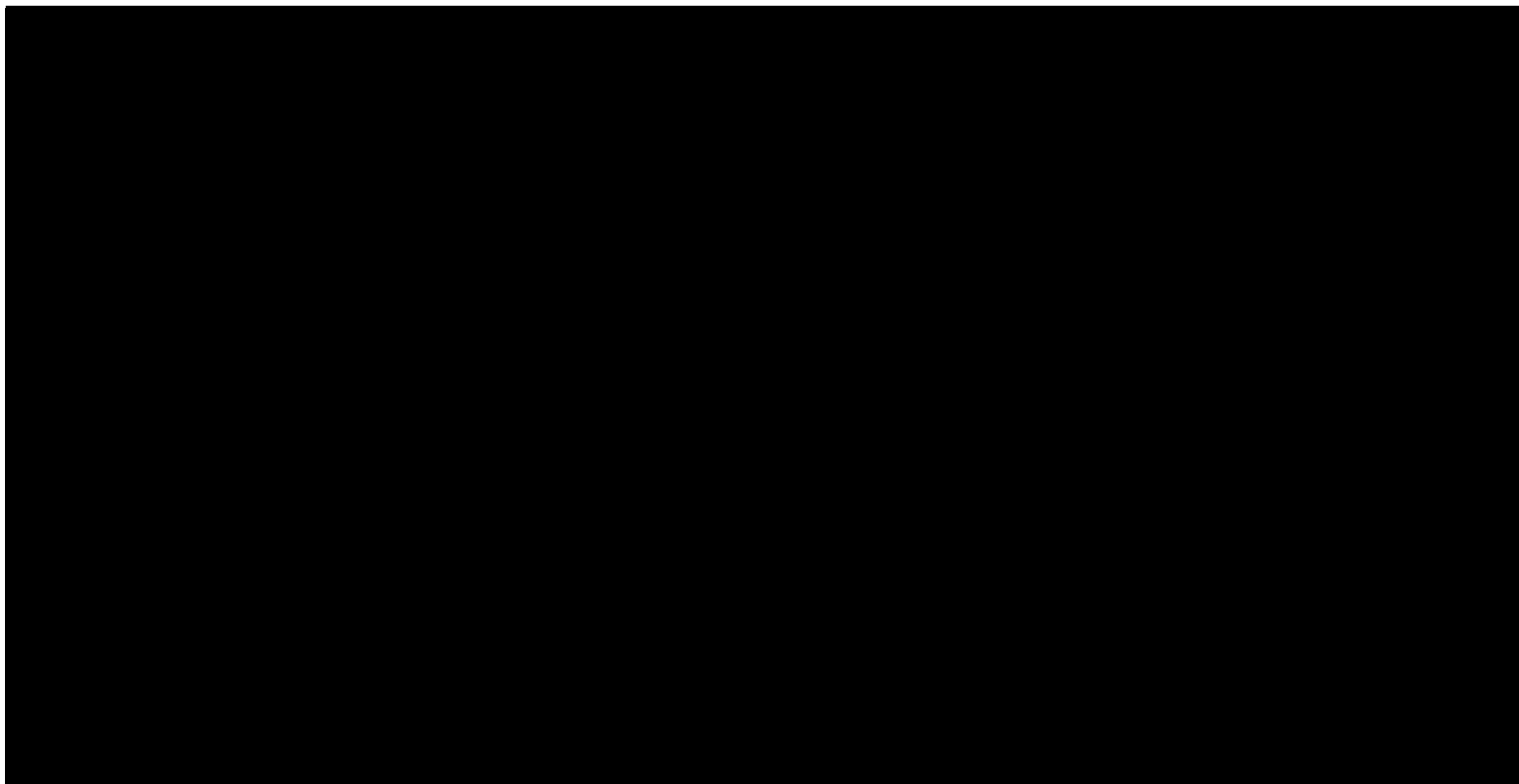


Tabela 44.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS







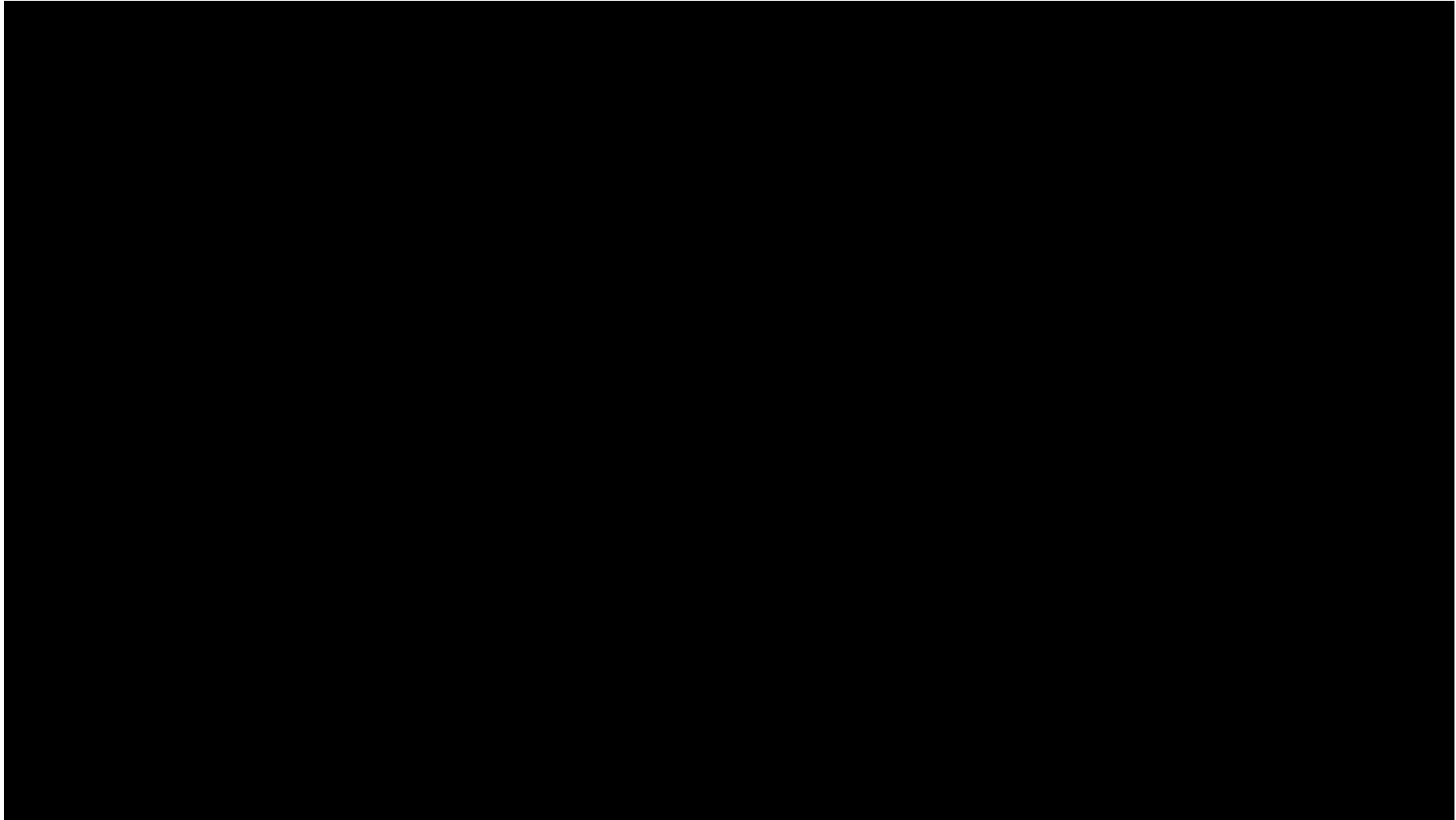
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

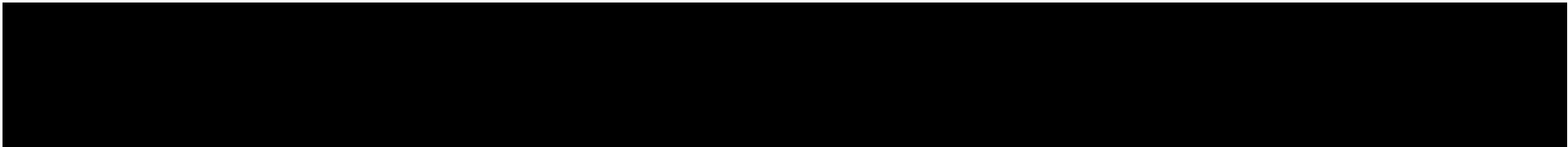
W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

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

Tabela 45.

Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości





[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

[Redacted text block]


Tabela 46.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości z uwzględnieniem RSS

[Redacted table content]

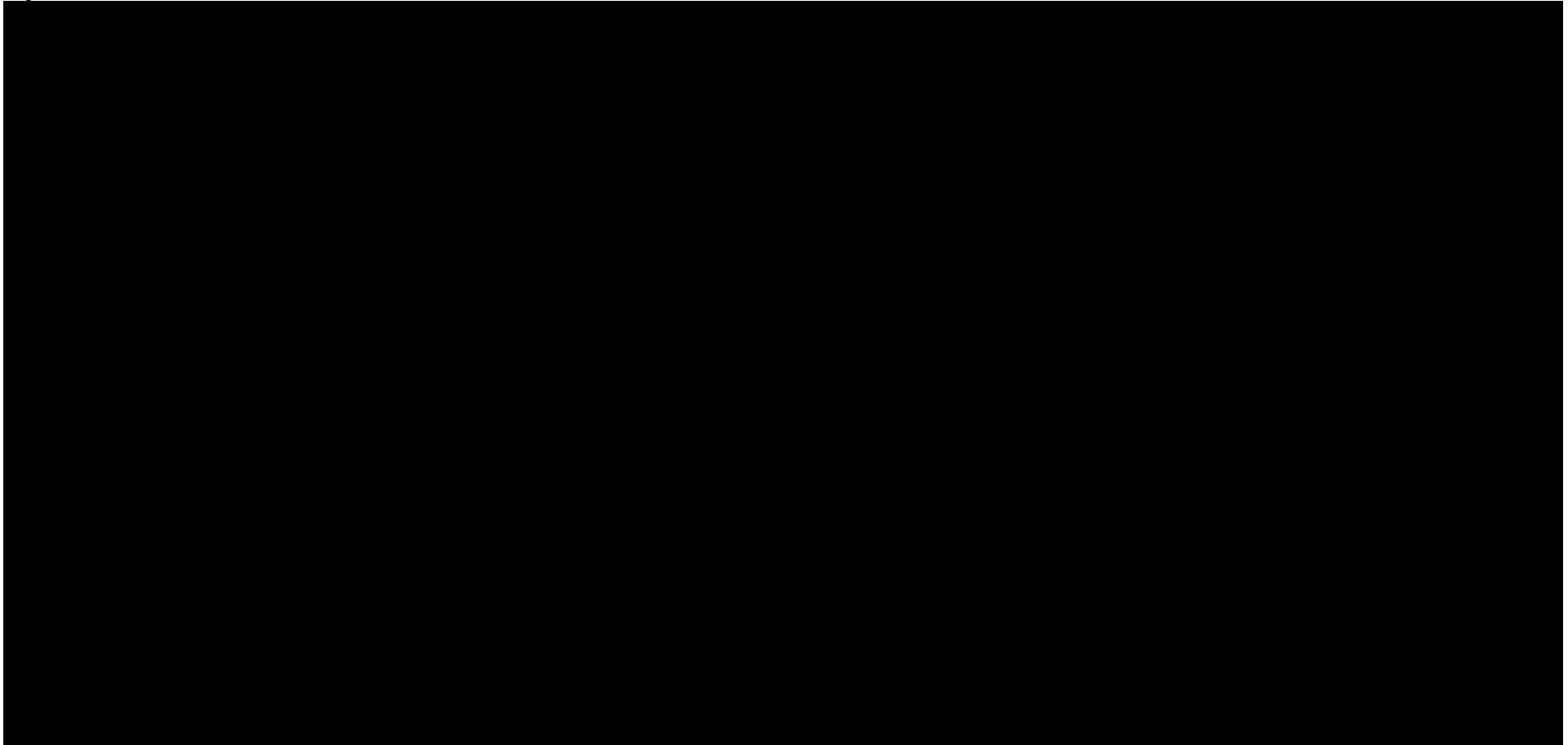
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

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 wariancie z RSS. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 175 926 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi 

Rysunek 7.



11. Walidacja modelu

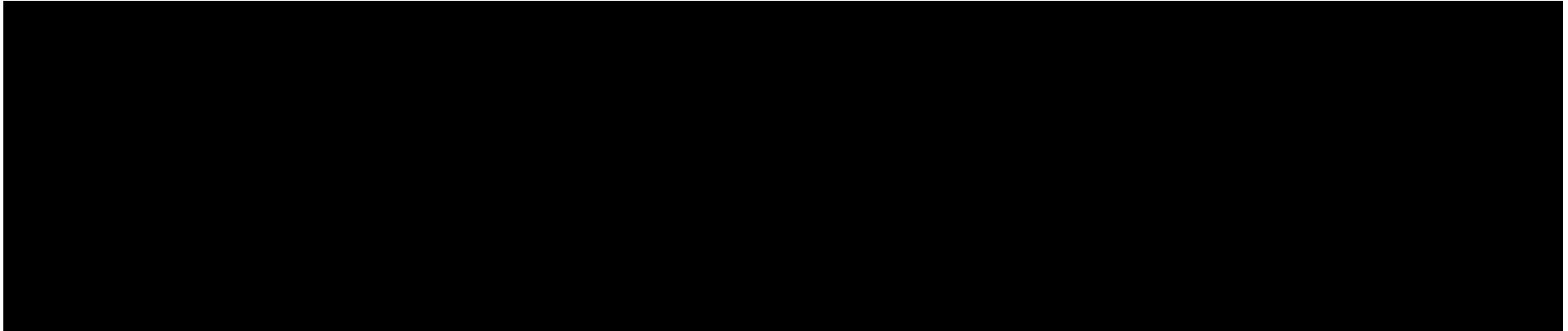
W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

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

11.1. 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.

Tabela 47.
Wyniki walidacji wewnętrznej



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:

$$\begin{aligned}
 & \text{[Redacted Equation 1]} \\
 & \text{[Redacted Equation 2]} \\
 & \text{[Redacted Equation 3]}
 \end{aligned}$$

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.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 3 analizy ekonomiczne: *Kambhampati 2022*, *Kambhampati 2023*, *NICE 2023*, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 48.
Wyniki analizy z publikacji *Kambhampati 2022* oraz *Kambhampati 2023*

Publikacja	Interwencja	Komparator	Koszt inkrementalny	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	ICER
Pola-R-CHP i R-CHOP mają takie same 2-5 letnie wskaźniki nawrotu choroby					
<i>Kambhampati 2022</i>	Pola R-CHP	R-CHOP	381 002 PLN*	0,91	417 510 PLN*
<i>Kambhampati 2023</i>	Pola R-CHP	R-CHOP	143 211**	0,65	220 326 PLN**
Zmniejszenie prawdopodobieństwa nawrotu choroby w ramieniu Pola-R-CHP w okresie 2-5 lat					
<i>Kambhampati 2022</i>	Pola R-CHP	R-CHOP	226 732 PLN*	1,51	150 156 PLN*
<i>Kambhampati 2023</i>	Pola R-CHP	R-CHOP	41 966 PLN**	1,16	36 177 PLN**

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 17.10.2022 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 4,9522 PLN, *biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 22.05.2023 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 EUR = 4,53 PLNW analizie *Kambhampati 2022* jak i *Kambhampati 2023* został zbudowany model Markowa w celu oceny efektywności kosztowej schematu POL+R-CHP w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Porównano dwa schematy leczenia: POL+R-CHP oraz R-CHOP. Ustalono miesięczną długość cyklu oraz wybrano dożywotni horyzont czasowy. Jako miarę skuteczności, uznano lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wyniki analizy *Kambhampati 2022* wskazują, iż schemat POL+R-CHP w porównaniu do komparatora wykazywał większą skuteczność leczenia, tym samym wskazując uzysk w postaci 0,91 QALY przy koszcie równym około 381 002 PLN w dożywotnim horyzoncie czasowym, tym samym ICER wynosił 417 510 PLN. Również wyniki publikacji *Kambhampati 2023* wykorzystującej ten sam model co w publikacji *Kambhampati 2022* wskazuje na większą skuteczność schematu POL+R-CHP w porównaniu do schematu R-CHOP, wykazując uzysk w postaci 0,65 QALY przy koszcie kształtującym się na poziomie około 143 211 PLN w dożywotnim horyzoncie czasowym, równocześnie ICER wyniósł około 220 326 PLN.



W analizie NICE 2023 uwzględniono model podzielonego przeżycia, który również wykorzystano w ramach wnioskowanej analizy. Model ten wykorzystano w celu oceny efektywności kosztowej schematu POL+R-CHP w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, schemat ten porównano ze schematem R-CHOP. Populacja badana pochodziła z badania *POLARIX*, jednakże w analizie podstawowej uwzględniono jedynie chorych z wynikiem IPI w przedziale od 2 do 5, wykluczono tym samym chorych z wynikami od 0 do 1. Wykorzystany model zakładał dożywotni horyzont czasowy, który wynosił 60 lat. Dostępne wyniki w ramach analizy podstawowej prezentuje **Tabela 49**.

Tabela 49.
Wyniki analizy z publikacji NICE 2023

Publikacja	Interwencja	Komparator	Koszt inkrementalny	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	ICER
NICE 2023	Pola R-CHP	R-CHOP	b/d	b/d	179 214*

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 22.05.2023 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 GBP = 5,21 PLN, b/d – brak danych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

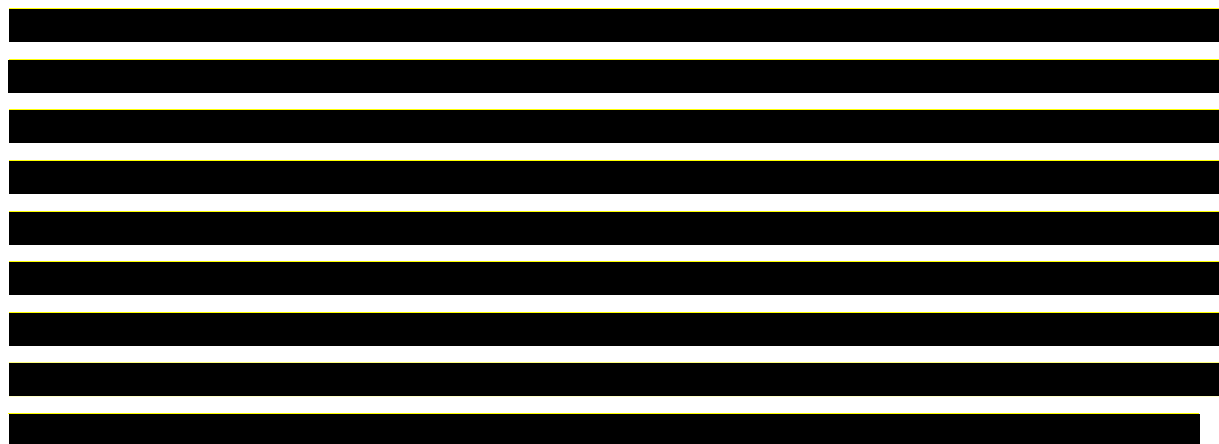
[Redacted text block]

[Redacted text block]

11.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano próby oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy obejmuje weryfikację tezy, że wykorzystane w ramach niniejszej analizy modelowanie krzywych PFS i OS oparte o dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych za pomocą techniki MCM (*mixture cure model*) pozwala na uzyskanie wyników zgodnych z ogólnie dostępną wiedzą medyczną opisaną w publikacjach naukowych.



W obszarach zdrowotnych, w których wyleczenie jest możliwe, a chorych obserwuje się w wystarczająco długim okresie, krzywe KM ulegają spłaszczeniu się w ogonie. W takich przypadkach standardowe techniki analityczne (model proporcjonalnego hazardu Coxa, dopasowanie krzywych parametrycznych) mogą okazać się niewystarczające do poprawnego określenia efektu obserwowanego w wyniku zastosowania danej terapii. Standardowe metody zakładają, że u wszystkich jednostek nastąpi zdarzenie (zgon, nawrót). W przypadku braku zaobserwowania zdarzenia w okresie obserwacji dane są ucinane (*censored*). W przypadku MCM istnieje założenie, iż u części chorych zdarzenie nie nastąpi w całym okresie obserwacji, a ułamek chorych wyleczonych jest możliwy do oszacowania. Obserwacja danych ucinanych na końcu okresu obserwacji stanowi dowód na istnienie grupy chorych wyleczonych. Najprostszą i najbardziej intuicyjną metodą oszacowania ułamka chorych wyleczonych jest odczyt z krzywej KM w punkcie, w którym nastąpiło ostatnie zdarzenie. Jednak na poprawność ten metody wpływa to, jak dużo danych po ostatniej obserwacji zdarzenia zostało uciętych.

Może to zostać określone po długości ogona pomiędzy momentem ostatniej obserwacji a ostatnim punktem obserwacji (im dłuższy ogon tym dokładniejszy szacunek) [Jia 2013].

W modelu mieszanym, wykorzystanym do modelowania przebiegu choroby w niniejszej analizie, istotnym jest założenie, iż w populacji poddanej badaniu pewna grupa chorych jest podatna na wystąpienie zdarzenia, polegającego na braku bądź utracie odpowiedzi na zastosowane leczenie, natomiast pozostała grupa nie jest na nie podatna i nigdy go nie doświadczy (tzn. będzie mogła być uznana za wyleczoną z uwagi na utrzymującą się remisję choroby) [Achcar 2012].

12. Ograniczenia

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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania polatuzumabu wedotyny (Polivy®) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem względem rytuksymabu stosowanym w skojarzeniu z cyklofosfamidem,

doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem. 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* oraz *Danych dostarczonych przez Wnioskodawcę*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych, Przetargów CAR-T 2022* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. 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 content]

Finansowanie POL+R-CHP u chorych w pierwszej linii leczenia przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B . 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.*).

14. Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

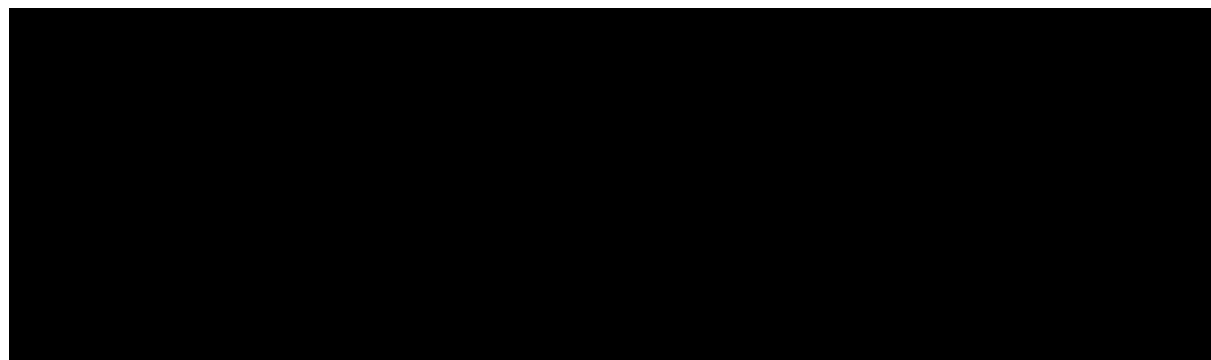
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



15. Załączniki

15.1. 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.

15.1.1. 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.

15.1.2. 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 54.

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	93 781
#2	DLBCL OR Diffuse large B-cell lymphoma	31 371
#3	#1 AND #2	90

Data ostatniego wyszukiwania: 17.10.2022

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*.

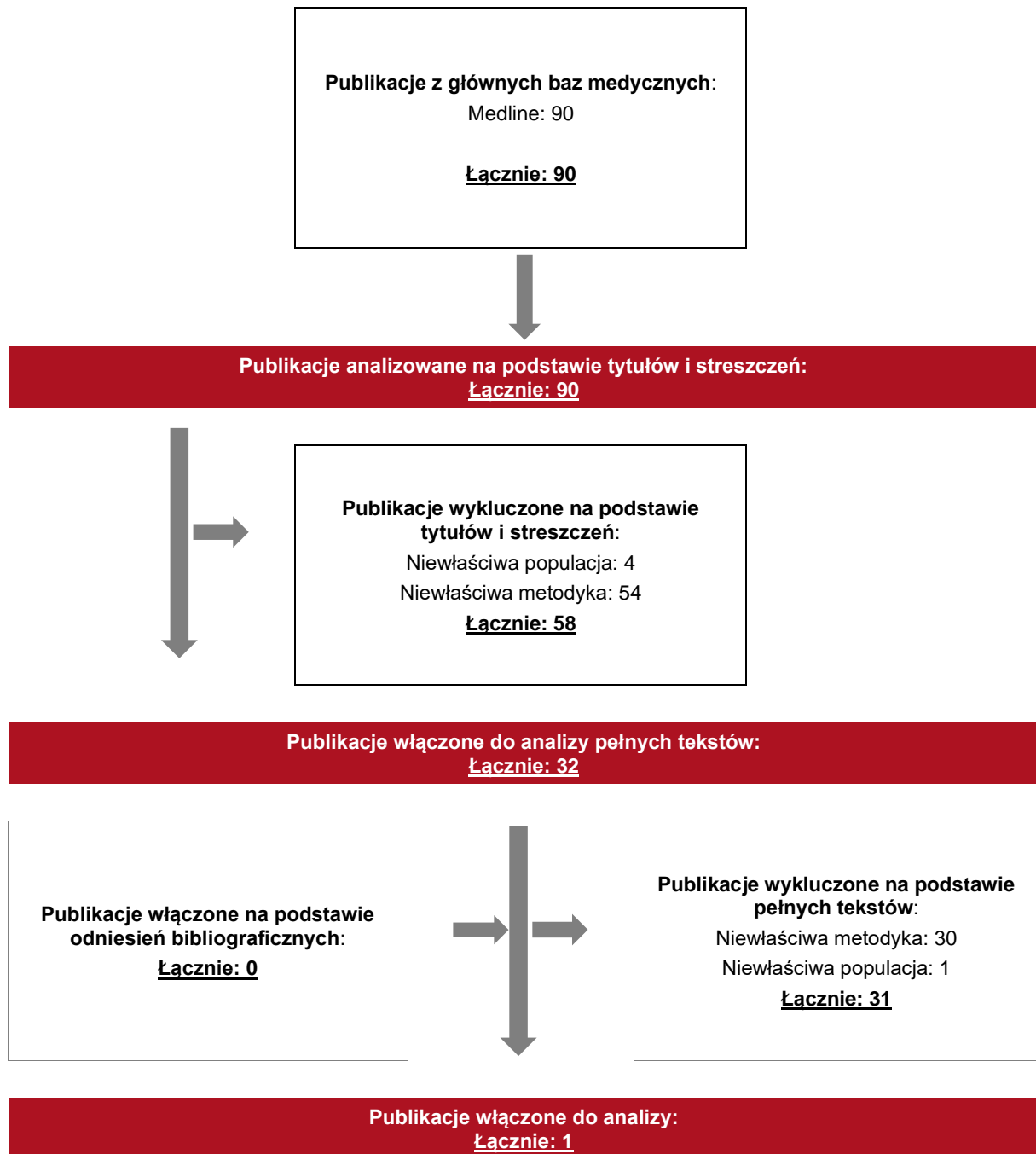
15.1.3. Selekcja badań

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 8.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 90 publikacji w formie tytułów i abstraktów w bazie Medline.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 32 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

W publikacji *Patrick 2021* przedstawiono skuteczność terapii limfocytami T z chimerowym receptorem antygenowym w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniaka z dużych komórek B (LBCL). Wpływ leczenia oceniono za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Kwestionariusz wypełniło 186 pacjentów leczonych na nawrotowego lub opornego chłoniaka z dużych komórek B. Bazowy wynik EQ-5D wynosił 0,82. Po pierwszym miesiącu leczenia jakość życia zmalała o 0,02, jednakże wraz z upływem czasu pacjenci odczuwali coraz lepszą zmianę – w 18 miesiącu leczenia jakość życia polepszyła się o 0,05 w stosunku do początkowej wartości.

Tabela 55.

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

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Patrick 2021</i>	EQ-5D	0	0,82	186
		1	-0,02	
		3	0	
		6	+0,01	
		9	+0,02	
		12	+0,04	
		18	+0,05	

15.2. 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.

15.2.1. 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.

- **populacja:** dorośli chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii;
- **interwencja:** polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP);
- **komparatory:** immunochemioterapia: rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem (R-CHOP);
- **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.
-

15.2.2. 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 56.

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*	1 702 438	117 257
#2	Polivy OR polatuzumab vedotin	334	133
#3	#1 AND #2	15	11

Data ostatniego wyszukiwania: 22.05.2023

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 57.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie 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	3
2	polatuzumab vedotin	6

Data ostatniego wyszukiwania: 22.05.2023

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.

15.2.3. Selekcja badań

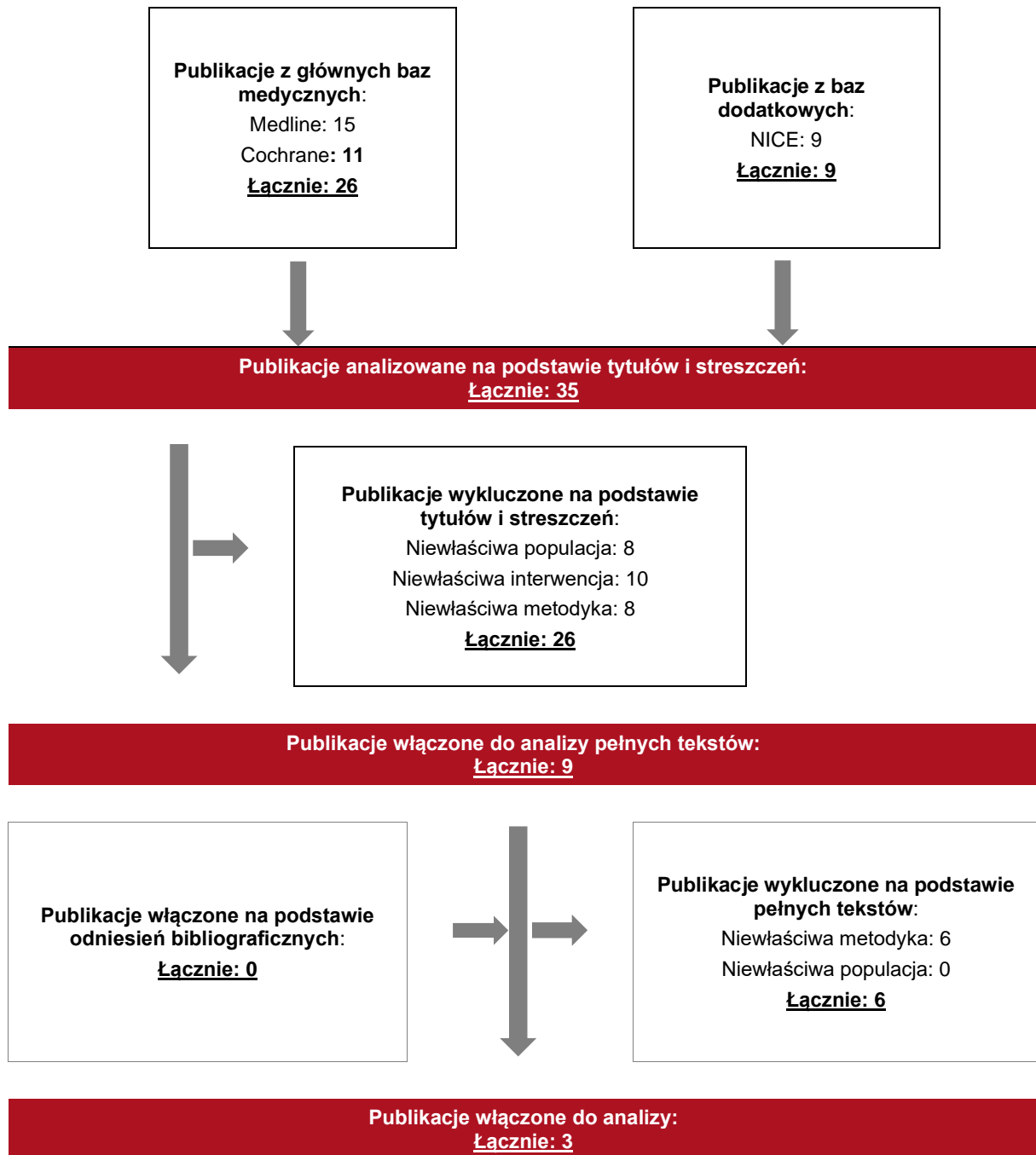
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku

braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.1.2.

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

Rysunek 9.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 35 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 15 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 11 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 9 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono trzy publikacje *Kambhampati 2022*, *Kambhampati 2023*, *NICE 2023* prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono trzy inne analizy ekonomiczną, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania polatuzumabu w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem w porównaniu z rytuksymabem stosowanym w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14).

15.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia populacji generalnej

15.3.1. 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:** populacja generalna w Polsce;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia w populacji generalnej.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przykładowo badania, w których dokonano oceny jakości życia wynikającej z konkretnej choroby;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. case-series, opracowania poglądowe, publikacji w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.3.2. 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 58.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia populacji generalnej

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D	92 254
#2	Poland or Polish	423 443
#3	general population	594 074
#4	#1 AND #2 AND #3	84

Ostatnie wyszukiwanie: 14.11.2022

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości populacji generalnej.

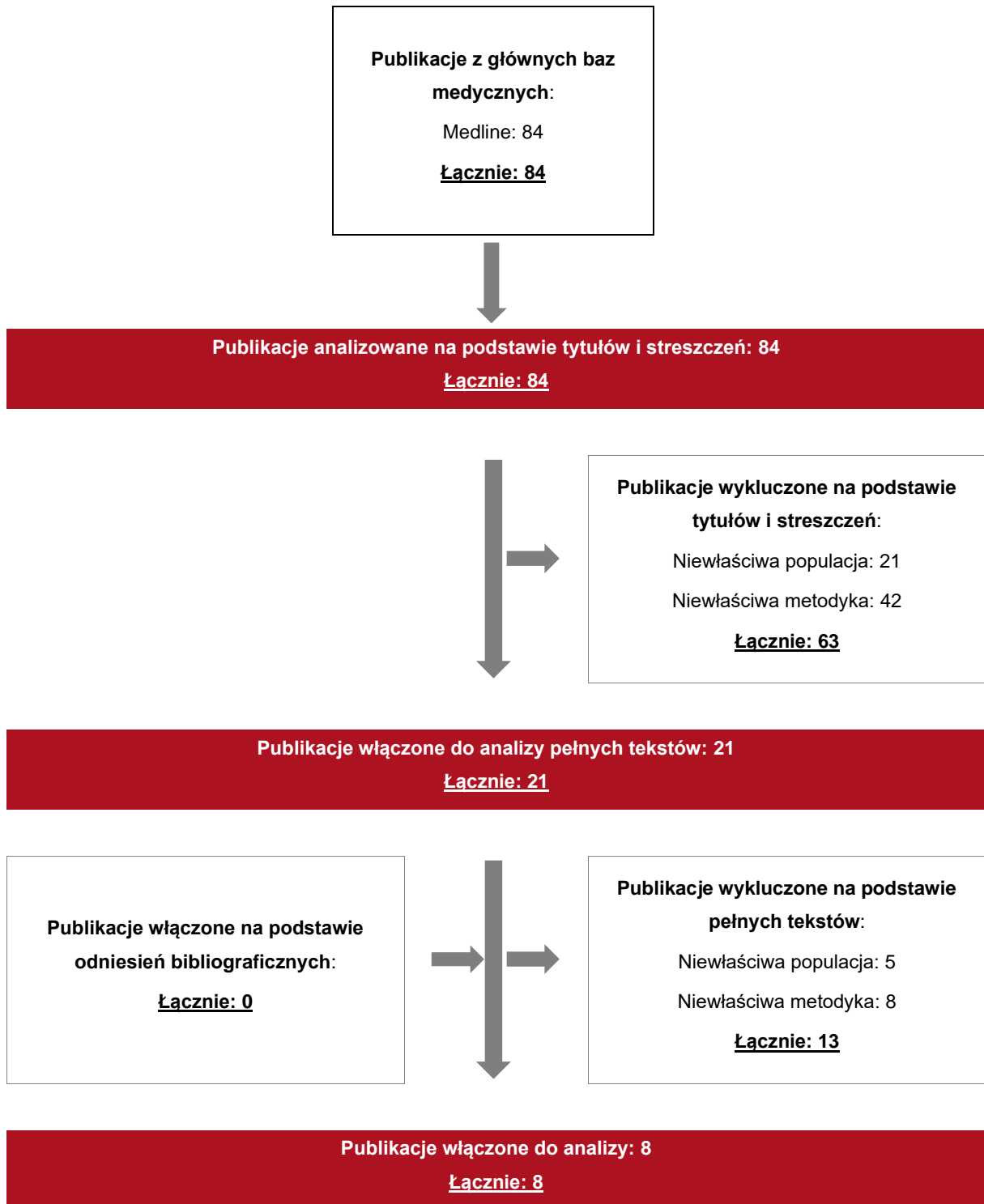
15.3.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem

trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

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

Rysunek 10.
Digram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych)



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 84 publikacje w formie tytułów i abstraktów (w bazie Medline).

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 8 publikacji do oceny jakości życia chorych. Na podstawie analizy pełnych tekstów zdecydowano się włączyć następujące publikacje:

- *Golicki 2010*;
- *Golicki 2015a*;
- *Golicki 2015b*,
- *Golicki 2017*;
- *Zrubka 2019*;
- *Młyńczak 2021*;
- *Golicki 2021*;
- *Jankowska 2021*

15.3.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

W publikacji *Golicki 2010* zostało opisane badanie przeprowadzone w 2008 roku na małej grupie populacji w Polsce, aby ocenić jakość życia w zależności od grupy wiekowej dla populacji ogólnej w kraju. W badaniu wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.

Tabela 59.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2010*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu	Procentowy udział w badaniu
<i>Golicki 2010</i>	EQ-5D	18-24	0,941	317 (167 kobiet i 150 mężczyzn)	14,6%
		25-34	0,939		22,4%
		35-44	0,929		17,9%
		45-54	0,900		19,5%

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu	Procentowy udział w badaniu
		55-64	0,894		16,7%
		65-74	0,798		8,9%

Celem badania *Golicki 2015a* było opracowanie norm populacyjnych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L w Polsce w oparciu o dużą reprezentatywną próbę. Łącznie 3 941 respondentów w wieku od 18 do 87 lat wypełniło samodzielnie wspomnianą wersję kwestionariusza. Badana próba była reprezentatywna dla populacji ogólnej Polski pod względem wieku, płci, lokalizacji geograficznej, typu i wielkości miejsca zamieszkania, poziomu wykształcenia oraz grupy społeczno-zawodowej.

Tabela 60.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2015a*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Zakres zmienności	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2015a</i>	EQ-5D-3L	18-24	0,968	±0,003	456
		25-34	0,962	±0,003	613
		35-44	0,943	±0,003	647
		45-54	0,903	±0,006	610
		55-64	0,861	±0,006	794
		65-74	0,815	±0,009	523
		75≥	0,730	±0,014	298

Celem badania *Golicki 2015b* było porównanie jakości życia polskich pacjentów z cukrzycą typu drugiego oraz dobranej próby z populacji ogólnej w Polsce. W badaniu wzięło udział 274 chorych na cukrzycę typu drugiego oraz 214 osób reprezentujących populację ogólną. Za pomocą kwestionariusza EQ-5D określono średnie wartości jakości życia oddzielnie dla obu grup.

Tabela 61.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2015b*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2015b</i>	EQ-5D	32-44	0,935	214
		45-54	0,900	
		55-64	0,894	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
		65≥	0,798	

W badaniu *Golicki 2017* opracowanie normy populacyjne za pomocą kwestionariusz EQ-5D-5L w Polsce w oparciu o dużą reprezentatywną próbę. Łącznie 3 963 respondentów w wieku od 18 do 87 lat wypełniło samodzielnie wspomnianą wersję kwestionariusza. Badana próba była reprezentatywna dla populacji ogólnej Polski pod względem wieku, płci, lokalizacji geograficznej, poziomu wykształcenia oraz grupy społeczno-zawodowej.

Tabela 62.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2017*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Zakres zmienności	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2017</i>	EQ-5D-5L	18-24	0,963	±0,003	456
		25-34	0,953	±0,003	617
		35-44	0,938	±0,003	654
		45-54	0,898	±0,006	612
		55-64	0,856	±0,005	797
		65-74	0,813	±0,008	525
		75≥	0,723	±0,011	302

W badaniu *Zrubka 2019* wykorzystane zostały dane dotyczące jakości życia dla Węgier, Polski oraz Słowenii. Dane dla Polski zaczerpnięte zostały z publikacji *Golicki 2015*. Ze względu na znaczny wpływ edukacji na kształtowanie się wartości EQ-5D-3L konieczna była kalibracja próby pod względem poziomu edukacji, płci oraz wieku. Ze względu na różnice pomiędzy krajami w zakresie wpływu tych czynników na wynik EQ-5D-3L, w publikacji założono jeden wspólny współczynnik kalibrujący dla 11 krajów środkowej i centralnej Europy. Na tej podstawie oszacowano wartości jakości życia dla ogólnej populacji Polski zależne od wieku oraz płci.

Tabela 63.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Zrubka 2019*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia kobiet	Wartość jakości życia mężczyzn	Liczebność próby w populacji
<i>Zrubka 2019</i>	TTO	18-24	0,950	0,953	
		25-34	0,940	0,950	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia kobiet	Wartość jakości życia mężczyzn	Liczebność próby w populacji
		35-44	0,927	0,924	3 941 (2 095 kobiet i 1 846 mężczyzn)
		45-54	0,876	0,891	
		55-64	0,855	0,858	
		65-74	0,805	0,843	
		75≥	0,731	0,781	

W badaniu *Młyńczak 2021* porównano własności psychometrycznych kwestionariusza EQ-5D-5L z wersją EQ-5D-3L i EQ-VAS na podstawie badania przeprowadzonego na próbie reprezentującej ogólną populację Polski. W tym celu między innymi wyznaczono średnie wartości jakości życia dla grup wiekowych ogólnej populacji. Od marca do czerwca 2014 roku przebadano 3 978 osób w wieku od 18 do 87 lat.

Tabela 64.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Młyńczak 2021*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
<i>Młyńczak 2021</i>	EQ-5D-3L	18-29	0,967	765
		30-39	0,952	642
		40-49	0,931	611
		50-59	0,881	701
		60-60	0,836	758
		70≥	0,761	501
	EQ-5D-5L	18-29	0,981	765
		30-39	0,971	642
		40-49	0,938	611
		50-59	0,899	701
		60-60	0,869	758
		70≥	0,832	501

W badaniu *Golicki 2021* zaktualizowano normy z 2017 r. dla wskaźnika EQ-5D-5L dla ogólnej populacji Polski. Posłużono się metodami bezpośrednimi takimi jak badaniem wyboru warunkowego (DCE, ang. discrete choice experiment), TTO, a także wyznaczono średnie wartości jakości życia dla grup wiekowych ogólnej populacji. Normy populacyjne oszacowano na podstawie danych od 3963 respondentów z przedziałem wiekowym 18-87 lat.

Tabela 65.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2021*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2021</i>	EQ-5D-5L	Wszyscy respondenci	18-24	0,983	456
			25-34	0,975	617
			35-44	0,967	654
			45-54	0,935	612
			55-64	0,900	797
			65-74	0,860	525
			75≥	0,760	302
<i>Golicki 2021</i>	EQ-5D-5L	Mężczyźni	18-24	0,985	238
			25-34	0,978	311
			35-44	0,969	302
			45-54	0,947	295
			55-64	0,890	379
			65-74	0,880	228
			75≥	0,780	100
<i>Golicki 2021</i>	EQ-5D-5L	Kobiety	18-24	0,981	218
			25-34	0,973	306
			35-44	0,966	352
			45-54	0,924	317
			55-64	0,908	418
			65-74	0,845	297
			75≥	0,749	202

W publikacji *Jankowska 2021* przedstawiono wyniki jakości życia wśród chorych na cukrzycę w Polsce w porównaniu z ogólną populacją Polski, za pomocą kwestionariusza EQ-5L. Spośród 2973 zgłoszonych osób, 255 to osoby z cukrzycą. Zatem wyniki jakości życia populacji generalnej oszacowano dla 2715 respondentów. Tabela 66 przedstawia dokładne wyniki z podziałem na grupy wieku.

Tabela 66.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Jankowska 2021*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Zakres zmienności	Liczebność próby w badaniu
<i>Jankowska 2021</i>	EQ-5D-5L	18-49	0,971	0,967-0,975	2718
		50-64	0,915	0,905-0,925	
		65≥	0,822	0,825-0,858	

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

Tabela 67.

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 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9- 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 8.2
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dotaddkowego roku życia) jest równy wysokości progno opłacalności	TAK, rozdział 8.1
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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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 8.1
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 8.1
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 8.1
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 6.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 0.
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 15.1.
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 6.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 6.
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 9.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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

16. Spis tabel



	
Tabela 5. Wartości użyteczności uzyskane za pomocą metody <i>propensity score weighting</i>	31
Tabela 6. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu	31
Tabela 7. Wartości użyteczności w populacji generalnej	32
Tabela 8. Wartości obniżek użyteczności w powodu występowania działań/zdarzeń niepożądanych przyjęte w modelu	33
Tabela 9. Wycena punktowa przyjęta w ramach analizy	38
Tabela 10. Schematy dawkowania produktu leczniczego Polivy® w skojarzeniu z chemioterapią	39
Tabela 11. Schemat leczenia komparatora - R-CHOP.....	40
Tabela 12. Zestawienie schematów leczenia po progresji – substancji lub schematów leczenia wraz ze szczegółami ich dawkowania	42
	
Tabela 14. Ceny opakowań rytuksymabu zgodne z <i>Wykazem leków refundowanych</i> (PLN).....	46
Tabela 15. Ceny opakowań cyklofosfamidu zgodne z <i>Wykazem leków refundowanych</i> (PLN).....	47

Tabela 16. Ceny opakowań doksorubicyny zgodne z Wykazem leków refundowanych (PLN)	48
Tabela 17. Ceny opakowań prednizonu zgodne z <i>Wykazem leków refundowanych</i> (PLN)	48
Tabela 18. Ceny opakowań winkrystyny zgodne z <i>Wykazem leków refundowanych</i> (PLN) ..	49
Tabela 19. Koszty substancji podawanych w schemacie wraz z technologią wnioskowaną oraz w schemacie komparatora (koszty w przeliczeniu na fiolkę / mg), w perspektywie NFZ oraz p. wspólnej (PLN)	51
Tabela 20. Koszty leków uwzględnione w schematach w leczeniu po progresji przeliczone na miligram (średnia ważona przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji) (PLN)	51
Tabela 21. Koszty podania leków uwzględniony w analizie	53
Tabela 22. Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie	53
Tabela 23. Częstotliwość występowania działań/zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia na podstawie badania klinicznego <i>POLARIX</i> wraz z kosztem ich leczenia uwzględnionym w analizie	54
Tabela 24. Świadczenia na podstawie <i>Zarządzenia opieka paliatywna</i> uwzględnione w niniejszej analizie.....	55
Tabela 25. Świadczenia dotyczące rozliczania wizyt uwzględnione w niniejszej analizie.....	56
Tabela 26. Świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztu badania tomografii komputerowej	56
Tabela 27. Koszt hospitalizacji uwzględniony w niniejszej analizie	57



Tabela 48. Wyniki analizy z publikacji *Kambhampati 2022 oraz Kambhampati 2023*.....92

Tabela 49. Wyniki analizy z publikacji *NICE 2023*93

Tabela 54. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień
odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia
badań do oceny jakości życia chorych.....102

Tabela 55. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie
odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych104

Tabela 56. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z
liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu
odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....106

Tabela 57. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień
odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia
innych analiz ekonomicznych106

Tabela 58. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień
odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia
badań dotyczących jakości życia populacji generalnej.....110

Tabela 59. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej,
określone na podstawie badania *Golicki 2010*.....113

Tabela 60. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2015a</i>	114
Tabela 61. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2015b</i>	114
Tabela 62. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2017</i>	115
Tabela 63. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Zrubka 2019</i>	115
Tabela 64. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Młyńczak 2021</i>	116
Tabela 65. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2021</i>	117
Tabela 66. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Jankowska 2021</i>	118
Tabela 67. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	119

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	19
Rysunek 2. Logarytm z ujemnego logarytmu funkcji PFS	24
Rysunek 3. PFS MCM funkcje ekstrapolacji dla POL+R-CHP	25
Rysunek 4. PFS MCM funkcje ekstrapolacji dla R-CHOP.....	26
Rysunek 5. Krzywe KM dla OS wraz z ekstrapolacją danych za pomocą wybranej funkcji parametrycznej z użyciem modelu MCM	29
Rysunek 6. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.....	87
Rysunek 7. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora (perspektywa płatnika publicznego z RSS)	89
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	103
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	108
Rysunek 10. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych).....	112

18. 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) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii – analiza kliniczna, MAHTA, Warszawa 2023.
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Polivy® (polatuzumab wedotyny) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2023.
AWA Polivy®	Wniosek o objęcie refundacją leku Polivy (polatuzumab wedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)” Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4231.8.2021, AOTMiT
Beusterien 2010	Beusterien KM., Davies J., Leach M., I in., <i>Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study</i> , Health and quality of life outcomes. 2010;8(1):50.
ChPL MabThera®	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®
ChPL Polivy®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy®
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej.
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 lutego 2023 r.
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (01.2022 – 12.2022 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)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
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
Fu 2022	Fu Y., Wu S., Tan E., i in., <i>Cost-Effectiveness Analysis of Frontline Treatment with Polatuzumab Vedotin in Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> , Blood 2022, 140(Supplement 1): 10808-10809.
Golicki 2010	Golicki D., Niewada M., Jakubczyk M. i in., <i>Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study</i> , Pol Arch Med Wewn 2010, 120(7-8):276-81.
Golicki 2015a	Golicki D., Niewada M., <i>General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland</i> , Pol Arch Med Wewn 2015, 125(1-2):18-26,

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Golicki 2015b	Golicki D., Dudzińska M., Zwolak A. i in. <i>Quality of life in patients with type 2 diabetes in Poland - comparison with the general population using the EQ-5D questionnaire</i> , Adv Clin Exp Med 2015, 24(1):139-46
Golicki 2017	Golicki D., Niewada M., <i>EQ-5D-5L Polish population norms</i> , Arch Med Sci 2017, 13(1):191-200
Golicki 2021	Golicki D., <i>General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set</i> , Pol Arch Intern Med, 2021, 131(5):484-486
Jankowska 2021	Jankowska A., Golicki D., <i>EQ-5D-5L-based quality of life normative data for patients with self-reported diabetes in Poland</i> , PLoS One, 2021, 16(9):e0257998
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.
Kambhampati 2022	Kambhampati S., Saumoy M., Schneider Y., I in., <i>Cost Effectiveness of Polatuzumab Vedotin Combined with Chemoimmunotherapy in Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma</i> , Blood, 2022 Jun 14
Kambhampati 2023	Kambhampati S., Shumilov, E, Saumoy, M, I in., <i>Cost-effectiveness of polatuzumab vedotin in combination with chemoimmunotherapy (pola-R-CHP) in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma in Germany</i> , Br J Haematol. 2023; 00: 1– 5.
Lloyd 2006	Lloyd A., Nafees B., Narewska J., I in., <i>Health state utilities for metastatic breast cancer</i> , Br J Cancer. 2006;95(6):683-90.
Młyńczak 2021	Młyńczak K., Golicki D., <i>Validity of the EQ-5D-5L questionnaire among the general population of Poland</i> , Qual Life Res, 2021, 30(3):817-829
Nafees 2008	Nafees B., Stafford M., Gavriel S., I in., <i>Health state utilities for non small cell lung cancer. Health and quality of life outcomes</i> . 2008;6:84.
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 31 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020
Orlewska 1999	Orlewska E., Podstawy farmakoeconomiki, Warszawa 1999, str. 180-192
POLARIX / GOYA (Dane od wnioskodawcy)	Dane w zakresie modelowania uwzględnione w arkuszu kalkulacyjnym (związane z modelowaniem krzywych K-M, użytecznościami, kolejnych terapii oraz częstotliwościami występowania działań/zdarzeń niepożądanych) oraz opisane w opisie technicznym modelu
Program lekowy B.12.FM	Program lekowy „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe” (ICD-10: C82, C83, C85) regulowany załącznikiem B.12.FM do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
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., Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2019 Nov 6: 1-22
Sprawozdanie NFZ 2022	Uchwała Nr 8/2023/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. z dnia 20 marca 2023 r.
TA306	NICE, TA306. <i>Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma</i> , Technology appraisal guidance 2014.
TA559	National Institute for Health and Care Excellence (2019a): <i>Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies</i> [TA559].
TA567	National Institute for Health and Care Excellence (2019b): <i>Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies</i> [TA567].
Tilly 2022	Tilly H., Morschhauser F., Sehn L. H., <i>Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma</i> , <i>New England Journal of Medicine</i> 2022, 386(4), 351-363.
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 Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 62/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 6 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie opieka paliatywna	Zarządzenie Nr 45/2023/DSOZ z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 69/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 kwietnia 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zrubka 2019	Zrubka Z., Golicki D., Prevotnik-Rupel V. i in., <i>Towards a Central-Eastern European EQ-5D-3L population norm: comparing data from Hungarian, Polish and Slovenian population studies</i> , Eur J Health Econ 2019, 20(1):141-154