



IGNORANTIA NOCET

# Tepkinly® (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.2

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:  
AbbVie Sp. z o.o.

Warszawa, 29.03.2024 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 29.03.2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.9.2024.6.MPK z dnia 8 marca 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 26.10.2023 r.

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

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

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie 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 .....	24
2. Strategia analityczna .....	25
3. Perspektywa .....	27
4. Technika analityczna .....	28
5. Modelowanie.....	29
5.1. Struktura modelu .....	29
5.2. Charakterystyka chorych.....	32
5.2.1. Populacja całkowita - porównanie z Pola-BR oraz Tafa+Len.....	33
5.2.2. Populacja wcześniej nieleczona CAR-T - porównania z CIT, Axi-cel, Tisa-cel oraz Pola-BR (AW).....	33
5.2.3. Populacja kwalifikująca się do CAR-T - Axi-cel i Tisa-cel (AW).....	34
5.3. Modelowanie przeżycia w stanach w modelu .....	34
5.3.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) .....	35
5.3.2. Modelowanie przeżycia całkowitego (OS) .....	48
5.3.3. Modelowanie czasu leczenia (TTD).....	60
5.3.1. Modelowanie efektów dla komparatorów .....	72
5.3.1. Chorzy z remisją długotrwałą.....	73
5.3.1. Prawdopodobieństwo zgonu .....	73
5.3.2. Prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych .....	74
5.4. Jakość życia w modelu .....	75

---

---

5.4.1. Jakość życia w stanach uwzględnionych w modelowaniu .....	76
5.4.2. Jakość życia związana z wiekiem .....	80
5.4.3. Obniżki jakości życia związane z użytecznościami .....	81
5.5. Horyzont czasowy w modelu .....	82
5.6. Dyskontowanie.....	84
<b>6. Analiza kosztów .....</b>	<b>84</b>
6.1. Koszt leków .....	86
6.1.1. Dawkowanie leków .....	86
6.1.2. Ceny leków.....	92
6.1.3. Zestawienie kosztów leków .....	98
6.2. Koszty przepisania i podania leków.....	100
6.3. Koszty leczenia działań niepożądanych.....	102
6.4. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego.....	104
6.5. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia .....	104
6.6. Koszty leczenia wspomagającego .....	107
6.7. Koszty leczenia (terapii) po progresji .....	115
6.7.1. Radioterapia paliatywna .....	117
6.7.2. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) oraz autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (autoHSCT).....	118
<b>7. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>120</b>
<b>8. Wyniki analizy .....</b>	<b>131</b>
8.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	131

---

---

8.2. Analiza minimalizacji kosztów .....	137
8.3. Analiza CUR .....	137
<b>9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>138</b>
9.1. Analiza wartości skrajnych .....	139
9.2. Analiza scenariuszy .....	171
<b>10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>220</b>
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej .....	221
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) .....	224
<b>11. Walidacja modelu .....</b>	<b>228</b>
11.1. Walidacja wewnętrzna .....	228
11.2. Walidacja konwergencji .....	231
11.3. Walidacja zewnętrzna .....	232
<b>12. Ograniczenia .....</b>	<b>235</b>
<b>13. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>238</b>
<b>14. Dyskusja</b>	<b>239</b>
<b>15. Załączniki .....</b>	<b>240</b>
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	240
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	240
15.1.2. Strategia wyszukiwania .....	240
15.1.3. Selekcja badań .....	241
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	243
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	243

---

---

15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	245
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych .....	245
15.2.2. Strategia wyszukiwania .....	246
15.2.3. Selekcja badań .....	247
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	249
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych .....	249
15.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia populacji generalnej.....	250
15.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	250
15.3.2. Strategia wyszukiwania .....	250
15.3.3. Selekcja badań .....	251
15.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	253
15.3.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych.....	253
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	260
15.5. Założenia proporcjonalności hazardu .....	264
15.5.1. Podsumowanie wyników testów oraz analizy wykresów.....	264
15.5.2. Wykresy log-skumulowanego hazardu w czasie oraz rezyduów Schoenfelda..	266
<b>16. Spis tabel .....</b>	<b>281</b>
<b>17. Spis rysunków .....</b>	<b>290</b>
<b>18. Bibliografia.....</b>	<b>295</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AKL	analiza kliniczna
ALDMMM	ang. <i>adjusted, limited, dependent variable mixture model</i> – mieszany model skorygowanych ograniczonych zmiennych zależnych.
allo-HSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto-HSCT	ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
Axi-cel	aktykaptagen cykloleucel
b.d.	brak danych
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CAR-T	ang. <i>chimeric antigen receptor T cell therapy</i> – Terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym
CD20	ang. <i>Cluster of Differentiation 20</i> – klaster różnicowania antygenu 20
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CIT	chemioimmunoterapia
CRS	ang. <i>cytokine release syndrome</i> – zespół uwalniania cytokin
CT	chemioterapia
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DCE	ang. <i>discrete choice experiment</i> , badanie wyboru warunkowego
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
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

Skrót	Rozwinięcie
EPCO	epkorytamab
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
FACT	(ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i> , pol. Funkcjonalna ocena terapii przeciwnowotworowej)
FL	ang. <i>follicular lymphomas</i>
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funt brytyjski
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – podanie dożylnie
ICAN	ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> - zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IgG1	ang. <i>Immunoglobulin G, subclass 1</i> – immunoglobulina G podtypu 1
IS	istotność statystyczna
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
LMM	ang. <i>linear mixed model</i> – liniowy model mieszany
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – metoda porównania pośredniego uwzględniająca korektę ze względu na charakterystykę analizowanych populacji
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MUGA	ang. <i>Multigated Acquisition</i> – skanowanie akwizycji z wieloma bramkami - typ skanowania serca w różnych momentach pracy serca
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



Skrót	Rozwinięcie
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
PLC	placebo
PLN	polski złoty
Pola+BR	schemat leczenia z polatuzumabem wedotyry w skojarzeniu z bendamustyną 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&D	ang. <i>research and development</i> – badania i rozwój
RDI	ang. <i>relative dose intensity</i> – rzeczywista dawka podana pacjentowi w porównaniu z planowaną dawką
RM	Rezonans magnetyczny
R-GemOx	schemat chemioimmunoterapii uwzględniający podanie gemcytabiny z oksaliplatyną i rytuksymabem
RT	radioterapia
RWD	ang. <i>real-world evidence</i> – rzeczywista praktyka kliniczna
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
Sd	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik umieralności
SPECT	ang. <i>Single-photon emission computed tomography</i> - Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów
Tafa+len	tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem
Tisa-cel	tisagenlecleucel
TK	tomografia komputerowa
TTO	ang. <i>time trade-off</i> – metoda handlowania czasem
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce epkorytamabu (Tepkinly®) w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia systemowego.

Wskazana populacja chorych odznacza się niekorzystnym rokowaniem. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków nie-Hodgkina. Mimo dostępnych opcji leczenia, nawrót choroby lub oporność występuje u ponad 30% chorych. Większość nawrotów DLBCL występuje w ciągu 2 lat od rozpoczęcia leczenia, a wraz z kolejnymi niepowodzeniami oraz potrzebą leczenia w kolejnych liniach leczenia drastycznie spada jakość życia chorych. Sama diagnoza chłoniaka stanowi bardzo duże obciążenie dla chorego, a kolejne niepowodzenia leczenia i nawroty choroby prowadzą do znaczącego pogłębienia problemów z funkcjonowaniem. Im więcej kolejnych linii leczenia, tym większe obciążenie zarówno dla chorych, ich opiekunów, ale również dla systemu. Dotychczasowego stosowanego leczenia przy pomocy chemioterapii/chemioimmunoterapii, terapii CAR-T, czy innych schematów terapeutycznych dostępnych w ramach programu lekowego – terapii skojarzonej z wykorzystaniem polatuzumabu wedotyny, czy terapii z wykorzystaniem tafasytamabu, nie można uznać za wystarczające. Tepkinly®, posiadający status leku sierocego, stanowi nową opcję terapeutyczną, z którą związane są duże nadzieje. Wykorzystując nowatorski mechanizm działania oparty na konstrukcji bispecyficznych przeciwciał IgG1 (ang. *Immunoglobulin G, subclass 1* – immunoglobulina G podtypu 1), wiążących komórki nowotworowe z ekspresją odpowiednich antygenów CD20 (ang. *Cluster of Differentiation 20* – klaster różnicowania antygenu 20) z endogennymi limfocytami T, pozwala na celowaną terapię przeciwnowotworową, przy jednoczesnym zaangażowaniu własnego układu odpornościowego chorego. Dostępne aktualnie opcje terapeutyczne nie przynoszą zadowalającej odpowiedzi na leczenie. Zastosowanie epkorytamabu (EPCO) może natomiast wydłużyć czas przeżycia chorego zwiększając jednocześnie czas bez progresji choroby, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

### METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie

---

---

świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie epkorytamab porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. chemioimmunoterapią (z wybranym przedstawicielem CIT – schematem gemcytabiny z oksaliplatyną i rytuksymabem, tj. R-GemOx), terapiami CAR-T – aksykabtagenem cyloleucel (Axi-cel) oraz tisagenlecleucelem (Tisa-cel), polatuzumabem wedotyiny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR) i tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa+Len).

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania *EPCORE-NHL-1* oraz jednostkowych danych od *Wnioskodawcy*. Wspomniane badanie kliniczne dla epkorytamabu stanowi jednoramienne badanie fazy 1b/2. Niemożliwe było więc z jego wykorzystaniem bezpośrednio porównanie z jakimkolwiek z uwzględnionych komparatorów. W celu porównania efektów pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi przeprowadzono analizę MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*), tj. wykorzystującą metodę porównania pośredniego uwzględniającą korektę ze względu na charakterystyki analizowanych populacji.

Ze względu na przyjętą metodę porównania MAIC, dostępność danych źródłowych w postaci badania *EPCORE-NHL-1* oraz odpowiednich badań dla komparatorów (szczegółowo opisanych w *Analizie klinicznej*) przeprowadzone porównania w analizie podstawowej uwzględniały nieznacznie zmodyfikowane dane wejściowe dotyczące skuteczności dla epkorytamabu na podstawie badania *EPCORE-NHL-1* (jeśli chodzi o uwzględnioną populację) w zależności od wybranych komparatorów. Dla porównania z Pola-BR oraz Tafa+Len rozpatrywano populację całkowitą z badania klinicznego *EPCORE-NHL-1*, natomiast w przypadku porównania z CIT oraz z oboma terapiami CAR-T (Axi-cel, Tisa-cel) rozpatrywano populację bez wcześniejszej terapii CAR-T. Uwzględnianie różnych populacji dla wyróżnionych komparatorów stanowi pewne ograniczenie, które jest jednak wymuszone charakterem danych wejściowych i ich wiarygodnością. Zastosowane podejście pozwala na przybliżenie efektów stosowania analizowanych interwencji w pełnym wskazaniu, tj. u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym DLBCL, po minimum 2 wcześniejszych terapiach leczenia systemowego.

Do oceny opłacalności stosowania epkorytamabu względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano analizę efektywności-kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia.

---

W przypadku jednego z porównań, tj. epkorytamabu względem Axi-cel, wyniki przedstawione w *Analizie klinicznej* wskazują na znaczącą przewagę dla EPCO. Jednak ze względu na brak dowodów na istotność statystyczną tej przewagi, przeprowadzono również dla tego porównania analizę minimalizacji kosztów, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Dla tego porównania, ze względu na widoczną i znaczącą przewagę dla istotnego punktu końcowego jakim jest OS, zaprezentowano również wyniki opisywanej powyżej analizy użyteczności kosztów.

Wyniki analizy MAIC wskazują, że dla porównania epkorytamabu z drugą terapią CAR-T, tj. Tisa-cel, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T znaczącą przewagę w obu istotnych punktach końcowych (OS i PFS) wykazuje epkorytamab. Dla porównania w tej populacji nie dowiedziono istotności statystycznej, jednak biorąc pod uwagę nieco inną populację (rozpatrywaną w analizie wrażliwości) – chorych nieleczonych wcześniej CAR-T i kwalifikujących się do CAR-T, wskazywana jest również przewaga dla obu istotnych punktów końcowych OS i PFS, z potwierdzeniem istotności statystycznej dla przewagi w przeżyciu całkowitym w przypadku terapii epkorytamabem. Założono więc za wystarczające do uwzględnienia jako podstawowej techniki analizy użyteczności kosztów, dowiedzenie istotności statystycznej w jednym z porównań dla Tisa-cel.

Dla porównania epkorytamabu z Pola-BR w ramach jednej z rozpatrywanych populacji (bez wcześniejszego CAR-T), uwzględniającej w porównaniu MAIC dane z randomizowanego porównania klinicznego *Sehn 2019*, nie dowiedziono również by wskazywana przewaga epkorytamabu była istotna statystycznie. Jednak biorąc pod uwagę inne dane źródłowe – z realnej praktyki klinicznej *Liebers 2021*, w uwzględnieniu pełnej populacji z badania, dowiedziono, że wskazywana przewaga EPCO nad Pola-BR jest istotna statystycznie dla obu istotnych punktów końcowych – OS oraz PFS. Uznano więc to, za wystarczający argument dla uwzględnienia w ramach analizy podstawowej techniki analizy użyteczności-kosztów dla tego porównania, bazując na danych źródłowych z realnej praktyki klinicznej. Ponadto, wykorzystanie danych z realnej praktyki klinicznej wspierają zarówno opinie brytyjskich ekspertów klinicznych oraz bardziej zbliżone charakterystyki uwzględnionych w porównaniu badań (*Liebers 2021* oraz *EPCORE-NHL-1*).

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności.

---

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model podzielonego przeżycia dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory 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 podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia wspomagającego oraz koszty leczenia (terapii) po progresji.

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.

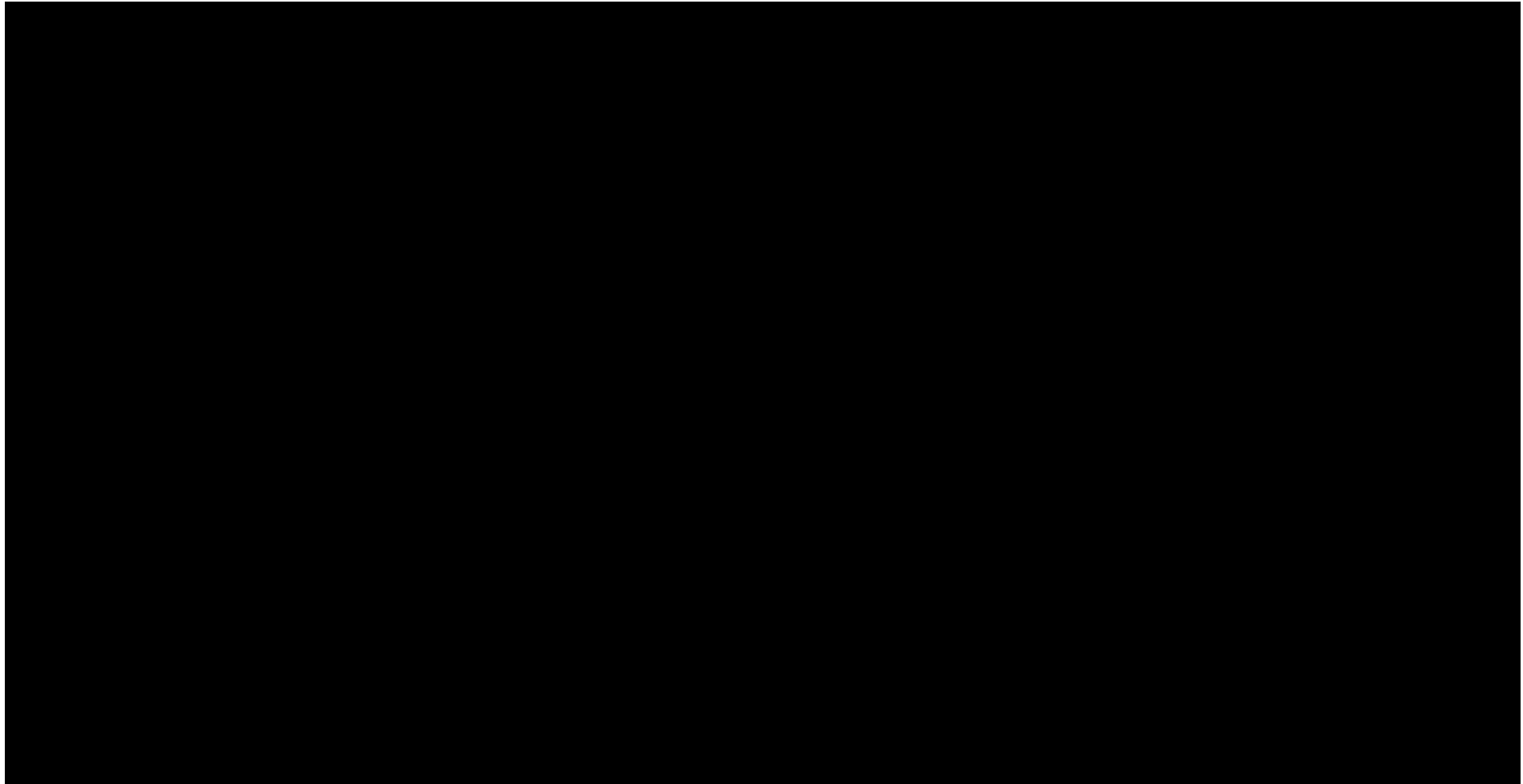
Wyniki w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej są spójne, nie przedstawiano ich więc w rozdziale na perspektywę.

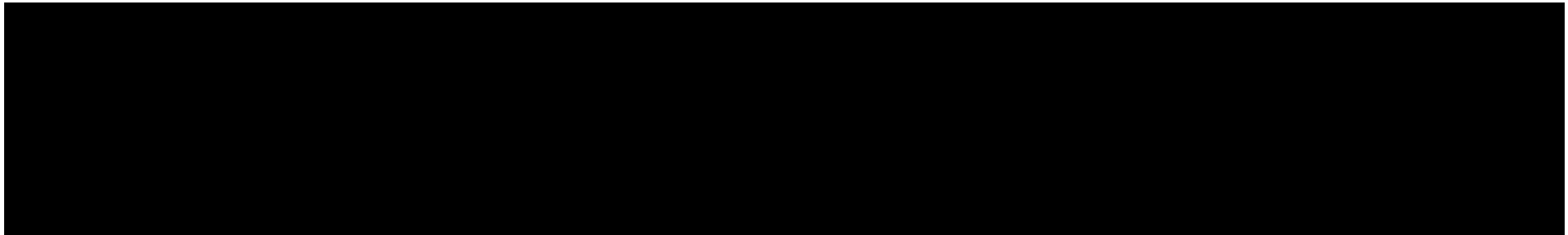
---

---

## WYNIKI

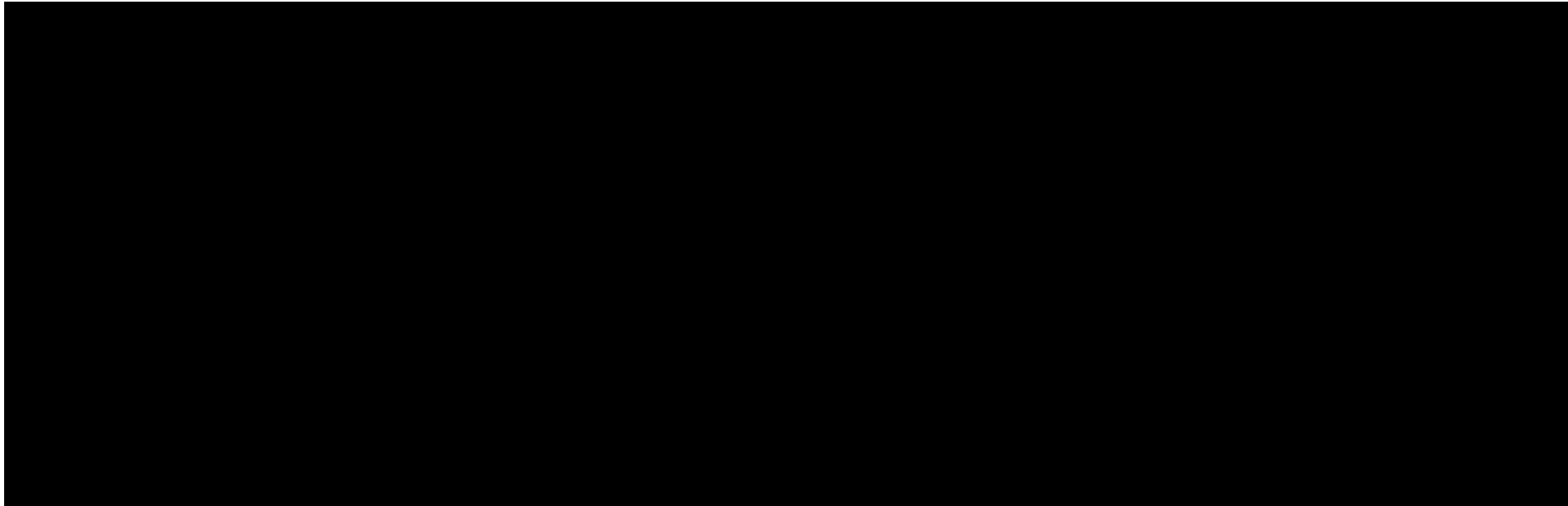
Wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla EPCO vs CIT, Pola-BR, Tisa-cel, Axi-cel, Tafa+Len z uwzględnieniem RSS

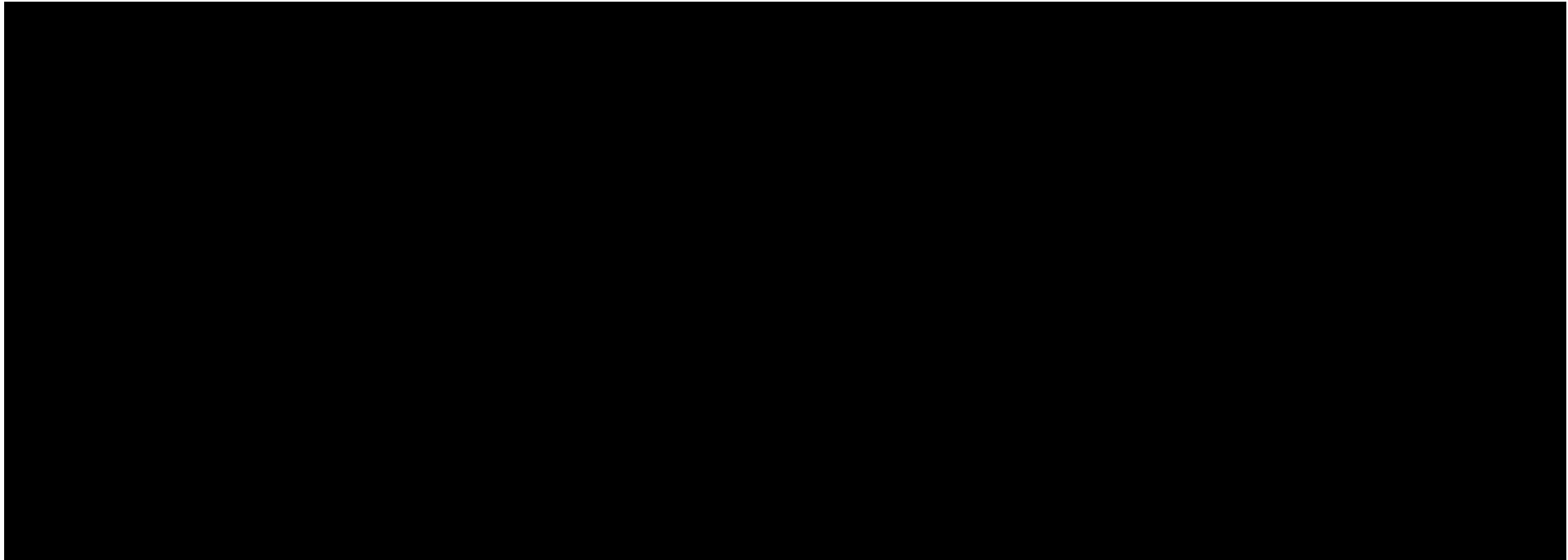




\*Wyniki dla porównania Axi-cel zestawiono w powyższej tabeli ze względu na wybraną metodykę. W ramach analizy podstawowej główną wybraną techniką analityczną dla tego porównania stanowi analiza minimalizacji kosztów (CMA), której wyniki przedstawiono poniżej.

#### Wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla EPCO vs CIT, Pola-BR, Tisa-cel, Axi-cel, Tafa+Len bez uwzględnienia RSS

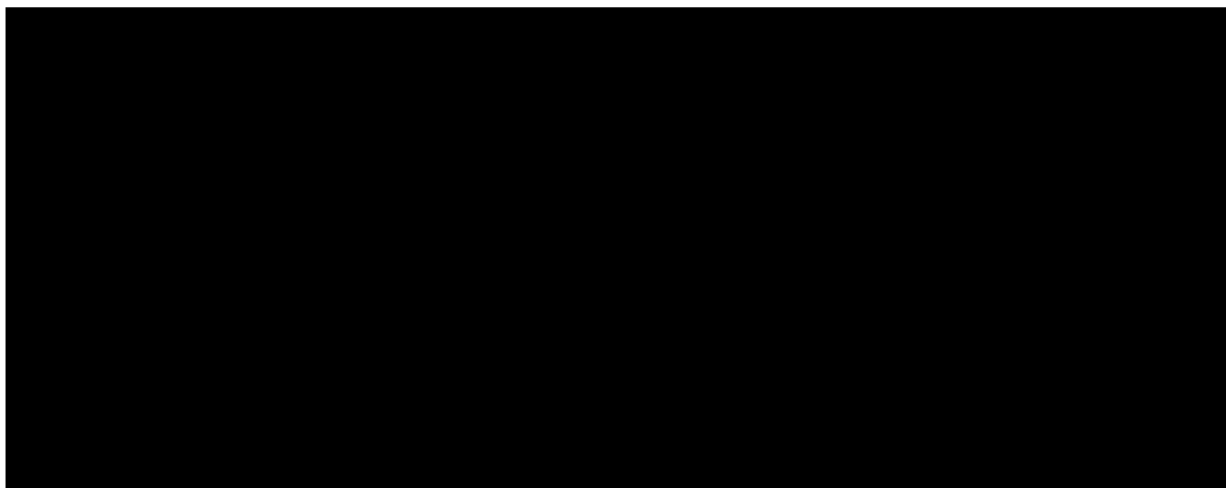




\*Wyniki dla porównania Axi-cel zestawiono w powyższej tabeli ze względu na wybraną metodykę. W ramach analizy podstawowej główną wybraną techniką analityczną dla tego porównania stanowi analiza minimalizacji kosztów (CMA), której wyniki przedstawiono poniżej.



Dodatkowo, w celu odzwierciedlenia jak umiejscowiony byłby epkorytamab względem całego rynku, tj. wszystkich rozważanych komparatorów, oszacowano ważony ICUR, który uwzględnia rozdział rynku pomiędzy komparatory zgodne z podziałem przedstawionym przez polskich ekspertów klinicznych. W poniższej tabeli zestawiono ważony wynik dla epkorytamabu.

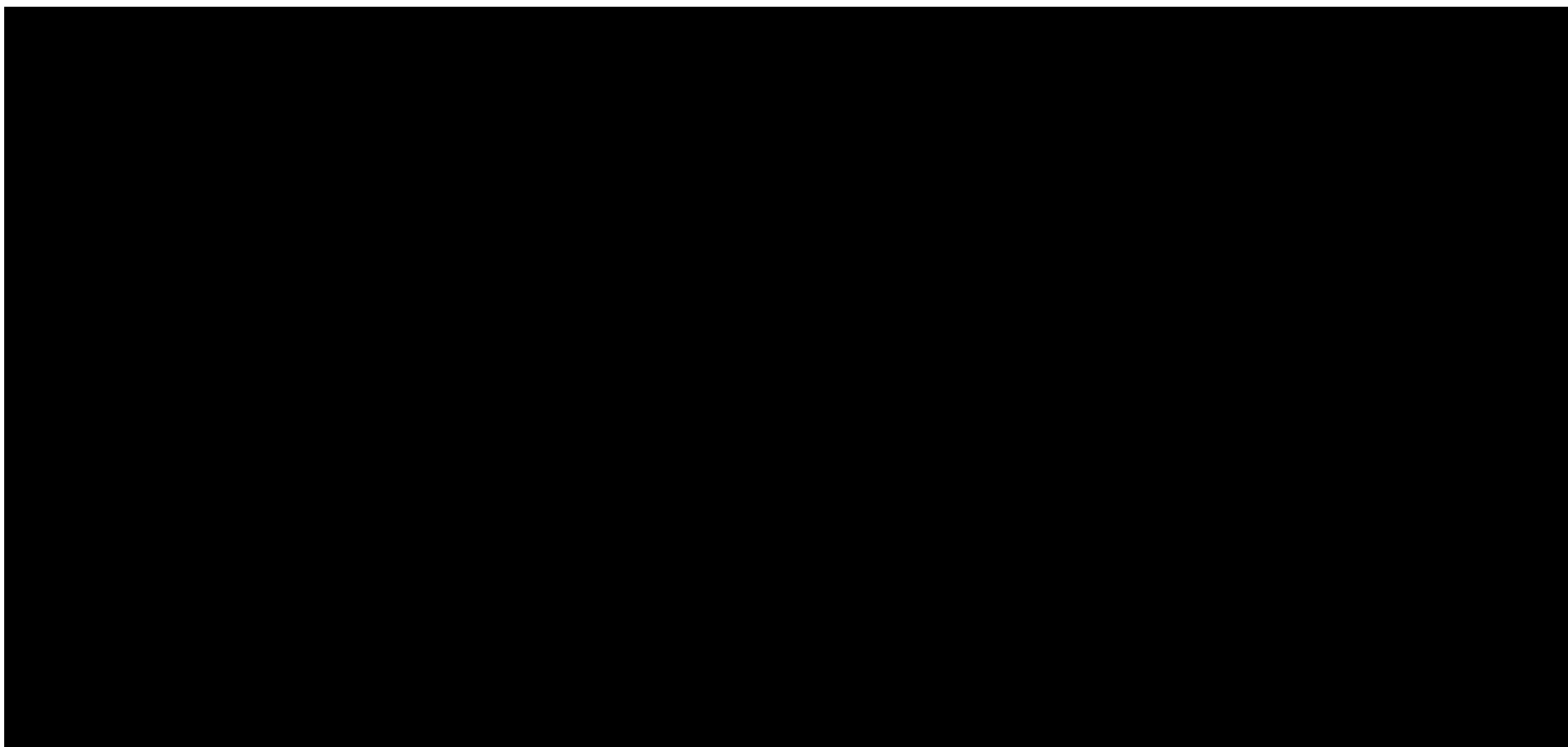



Należy jednak przy tym pamiętać o ograniczeniach związanych z faktem, że porównania dla uwzględnionych komparatorów wykonane zostały dla różnych populacji. Nie powinno to jednak w znaczącym stopniu ograniczać wnioskowania i z dużym prawdopodobieństwem przybliżyć może realne oszacowanie opłacalności, gdyż modelowanie dla ramienia epkorytamabu w analizowanych populacjach przynosi zbliżone efekty i koszty.

### Wyniki analizy dodatkowej (CUA) dla EPCO vs Pola-BR, Tisa-cel oraz Axi-cel

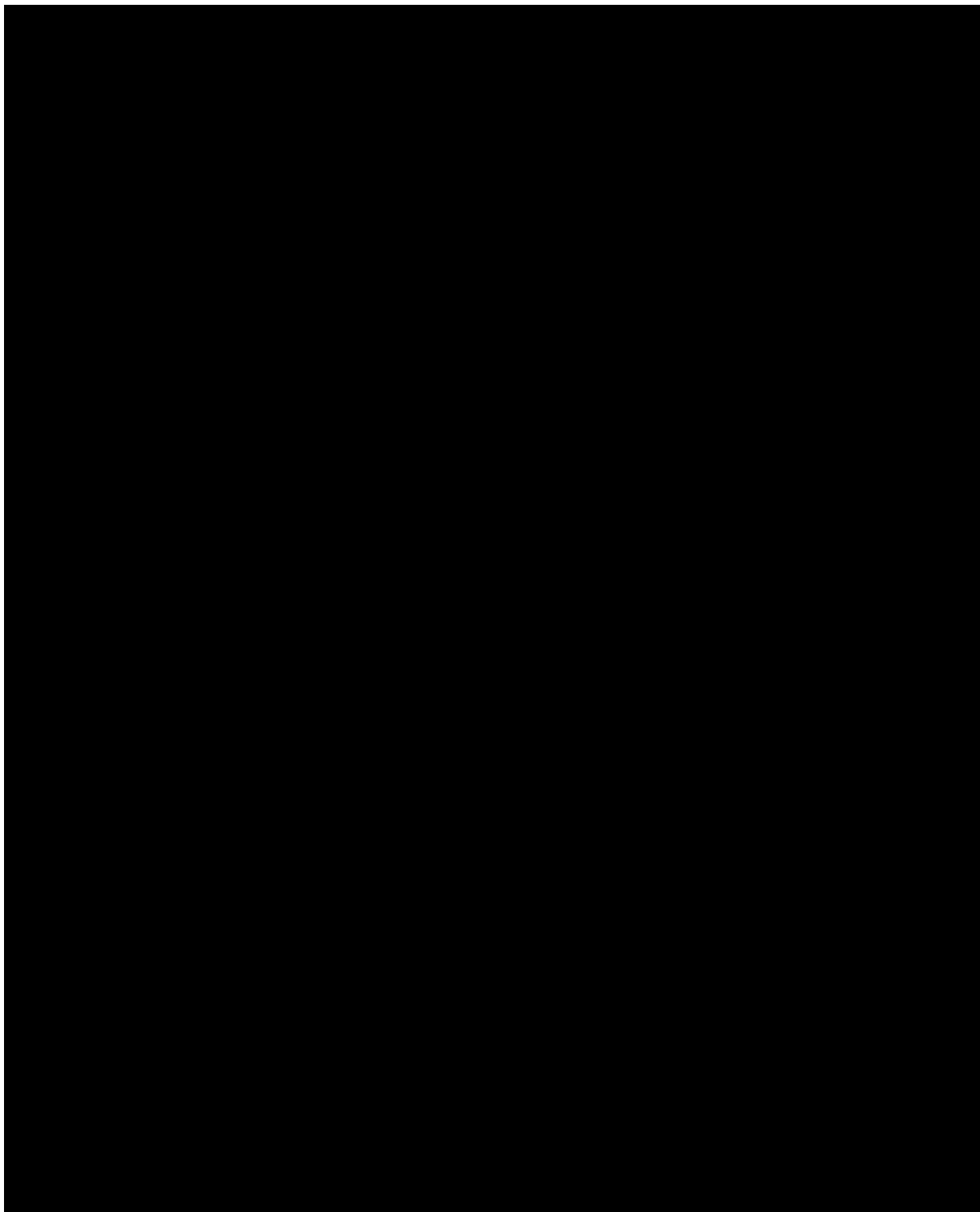
Dla wybranych komparatorów przeprowadzono też dodatkowe porównania przy uwzględnieniu alternatywnych danych dotyczących skuteczności (populacji oraz/lub źródeł danych). W przypadku przeprowadzenia dodatkowego porównania z Pola-BR dane oparto na populacji nieleczonej wcześniej CAR-T i danych z badania klinicznego *Sehn 2019*. Natomiast dla porównań z terapiami CAR-T wykorzystano dostępne badania kliniczne, a modelowanie przeprowadzono dla populacji kwalifikującej się do CAR-T.

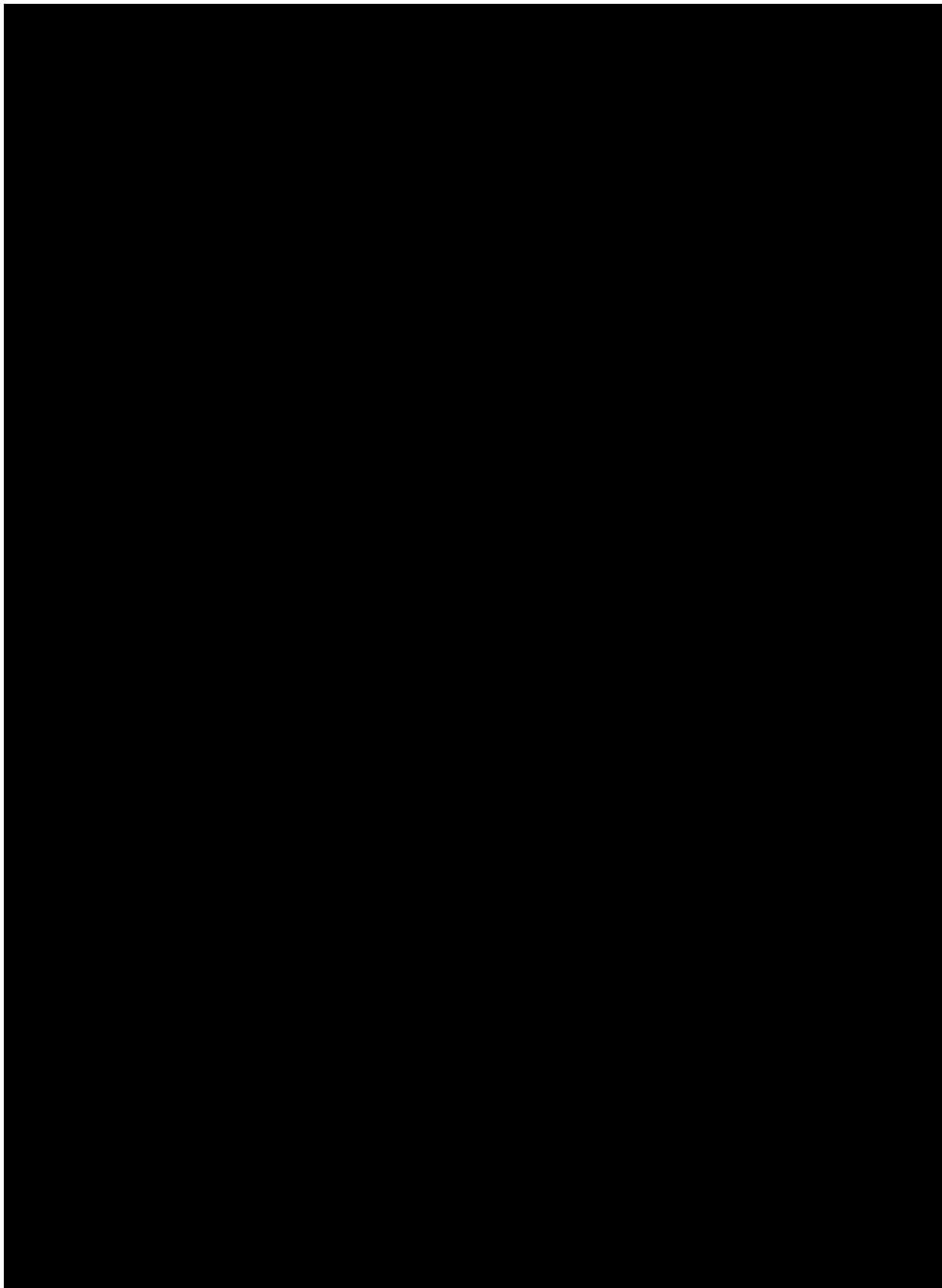
W poniższej tabeli zebrano główne wyniki i zestawiono je z wynikami otrzymanymi w analizie podstawowej.





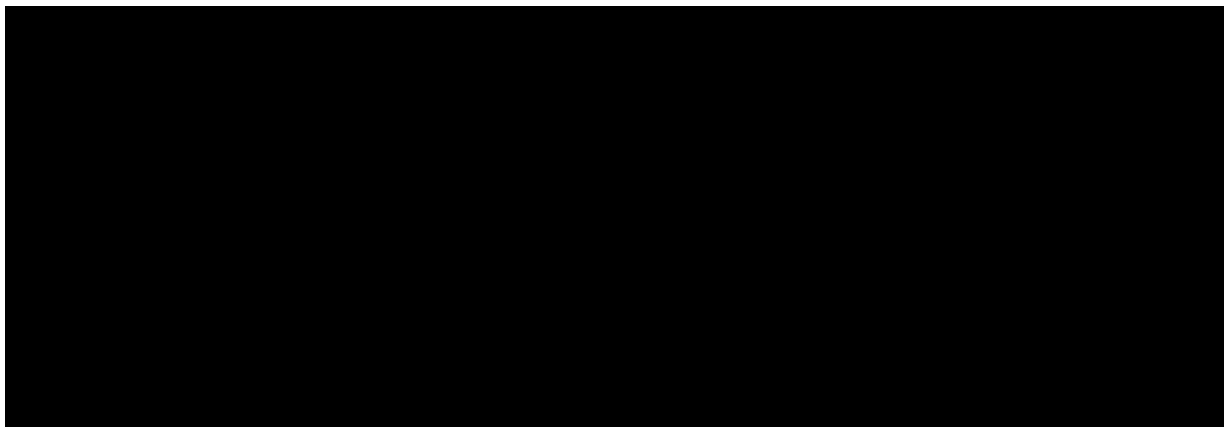
Dla wszystkich komparatorów przeprowadzono analizę wrażliwości oraz wielokierunkową analizę wrażliwości. W poniższej tabeli zebrano scenariusze i parametry o największym wpływie (przedstawiono parametry i scenariusze dla wariantu z RSS) na wyniki analizy oraz określone prawdopodobieństwa opłacalności kosztowej dla przeprowadzonych porównań.



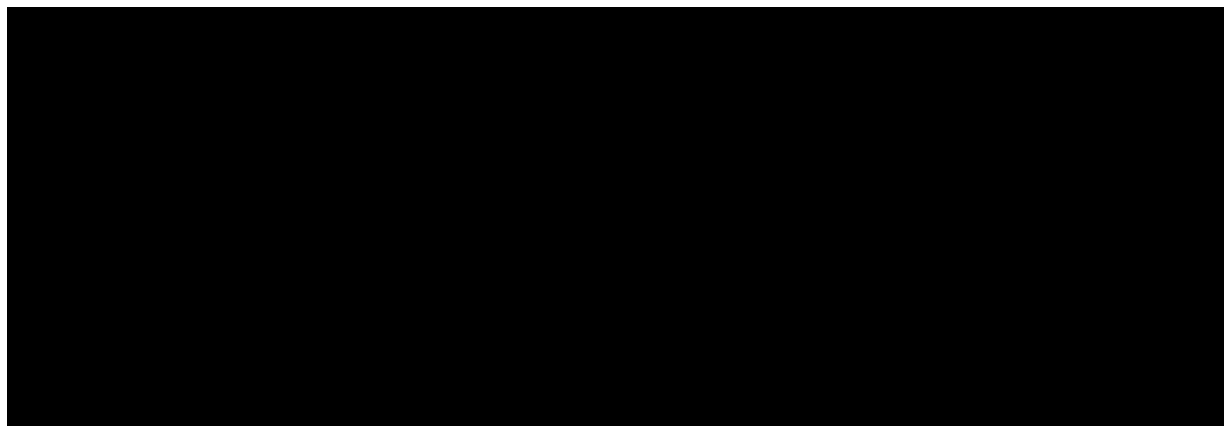


Pozostałe parametry i scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości nie prowadzą do zmiany wyników większych niż 10%.

#### Wyniki analizy ekonomicznej (CMA) dla EPCO vs Axi-cel z uwzględnieniem RSS:



#### Wyniki analizy ekonomicznej (CMA) dla EPCO vs Axi-cel bez uwzględnienia RSS:



W wyniku przeprowadzonej analizy wrażliwości, wykazano, że scenariusze oraz parametry o największym wpływie na wyniki analizy (zmiany kosztu inkrementalnego wyższe niż 10%), to:



#### PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Monoterapia z zastosowaniem epkorytamabu jest pierwszą terapią dedykowaną dorosłym chorym z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po

niepowodzeniu przynajmniej 2 wcześniejszych linii leczenia systemowego. [REDACTED]

Biorąc pod uwagę wszystkie komparatory i całkowity rozkład rynku, oszacowano ważony udziałami współczynnik ICUR. [REDACTED]

Zastosowanie epkorytamabu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem Tepkinly® oraz nowatorski mechanizm działania technologii wnioskowanej, finansowanie epkorytamabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie epkorytamabu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym DLBCL oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce epkorytamabu (Tepkinly®) w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia systemowego.

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

POPULACJA	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy dorośli z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po <math>\geq 2</math> wcześniejszych liniach leczenia systemowego</li> </ul>
INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Epkorytamab (EPCO)</li> </ul>
KOMPARATORZY	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR)</li> <li>Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa+Len)</li> <li>Chemioimmunoterapia (CIT) - Gemcytabina w skojarzeniu z oksaliplatyną i rytuksymabem (R-GemOx)</li> <li>Tisagenlecleucel (Tisa-cel)</li> <li>Aksykabtagen cyloleucel (Axi-cel)</li> </ul>
WYNIKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN)</li> <li>efekty zdrowotne mierzono za pomocą               <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>lata życia,</li> <li>lata życia skorygowane o jakość.</li> </ul> </li> </ul>

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia systemowego [Analiza kliniczna]. W modelowaniu uwzględniono przede



---

wszystkim dane z badania *EPCORE-NHL-1* na podstawie jednostkowych *Danych od Wnioskodawcy* oraz dane z porównania pośredniego *MAIC* pozyskane od *Wnioskodawcy*.

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 pośredniego dla epkorytamabu względem CIT, Pola-BR, Axi-cel, Tisa-cel oraz Tafa+Len stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Otrzymany model dostosowano w aspekcie uwzględnienia alternatywnej metodyki, tj. analizy minimalizacji kosztów wykorzystanej dla porównania z Axi-cel i zakładającej porównanie kosztów analizowanych technologii, przy założeniu jednakowych korzyści zdrowotnych.

Obliczenia w modelowaniu oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz danych jednostkowych z badania *EPCORE-NHL-1* otrzymanych od *Wnioskodawcy*, uwzględnionych w kalkulatorze w ramach modelowania skuteczności, bezpieczeństwa oraz jakości życia. W niniejszej analizie wykorzystano również dane dotyczące skuteczności – współczynniki ryzyka pozwalające na porównanie analizowanych technologii na podstawie przeprowadzonej przez *Wnioskodawcę* analizy porównania pośredniego *MAIC*.

Dane uwzględnione w ramach porównania *MAIC* obejmują dostępne publikacje dla interwencji i komparatorów. Biorąc pod uwagę metodykę włączonych do analizy badań i charakterystyki analizowanych populacji, nie było możliwe przeprowadzenie wszystkich rozpatrywanych porównań biorąc pod uwagę jedną populację. Jedynym wyjściem, dostarczającym wiarygodnych wyników było uwzględnienie alternatywnych populacji dla rozważanych zestawień. W przypadku porównań z chemioterapią (R-GemOX), Axi-cel oraz Tisa-cel wyodrębniono dane biorąc pod uwagę populację bez wcześniejszego CAR-T. Ze względu na analizowane wskazanie oraz warunki dostępności rozpatrywanych komparatorów analizowana populacja odpowiada w największym stopniu chorym, u których epkorytamab mógłby zostać zastosowany na 3. linii leczenia. Populacja całkowita, wykorzystana do porównania z Pola-BR oraz Tafa+Len stanowi szersze podejście, mogące nieznacznie odbiegać od profilu chorych, którzy rozpoczynaliby 3. linię leczenia – w warunkach polskich terapie CAR-T są aktualnie

---

---

dostępne po 2 liniach wcześniejszego leczenia. Uwzględnia jednak chorych, którzy mogliby zastosować epkorytamab w kolejnych liniach leczenia (po 3. linii).

Dodatkowo, w przypadku porównania epkorytamabu z komparatorem Pola-BR dla populacji bez wcześniejszego CAR-T, w analizie MAIC uwzględniono randomizowane badanie dla Pola-BR - *Sehn 2019*, na podstawie którego nie jest możliwe wykazanie istotnej statystycznie przewagi EPCO w przypadku punktów końcowych OS oraz PFS (wskazywana jest jednak istotna przewaga wnioskowanej interwencji). Biorąc jednakże pod uwagę przeprowadzone analogiczne porównanie (EPCO vs. Pola-BR) dla populacji całkowitej, wykorzystujące dane z badania z realnej praktyki klinicznej (RWD, ang. *real-world evidence*) dla Pola-BR - *Liebers 2021* wykazano istotną statystycznie przewagę epkorytamabu nad schematem uwzględniającym stosowanie polatuzumabu wedotyiny. Przyjęto, że wykazanie istotności statystycznej dla porównania z danymi z realnej praktyki klinicznej w populacji całkowitej, stanowi wystarczające uzasadnienie dla przewagi epkorytamabu nad Pola-BR i uwzględnienia jako podstawowej techniki modelowania ekonomicznego – analizy kosztów-efektywności.

Dla porównania epkorytamabu z komparatorem Pola-BR do analizy podstawowej wybrano ostatecznie dane z realnej praktyki klinicznej *Liebers 2021*. Przemawiają za tym zarówno opinie brytyjskich ekspertów klinicznych, którzy wskazują na przeszacowanie efektów w badaniu klinicznym dla Pola-BR [*Sehn 2019*], jak i zestawienie badania klinicznego z inną publikacją z realnej praktyki klinicznej *Northend 2022*. Wedle *Sehn 2019* mediany OS oraz PFS, to odpowiednio 12,4 miesiąca i 9,5 miesiąca, natomiast wedle *Northend 2022* wartość mediany OS wyniosła zdecydowanie mniej, bo 8,2 miesiąca natomiast mediana PFS - 4,8 miesiąca. Ze względu na brak wystarczającej liczby danych dla chorych od 3. linii leczenia z publikacji *Northend 2022*, w analizie za źródło danych dotyczących skuteczności Pola-BR z realnej praktyki klinicznej wybrano publikację *Liebers 2021*. Charakterystyka populacji w badaniu *Liebers 2021* jest wystarczająco zbliżona do charakterystyki populacji całkowitej dla epkorytamabu, uwzględniając populację chorych przeleczonych kilkoma liniami (mediana – 3 wcześniejsze linie). Biorąc pod uwagę dane z realnej praktyki klinicznej trzeba jednak liczyć się z faktem, że w porównaniu do badania klinicznego chorzy mogą charakteryzować się gorszym statusem ECOG (wartości te nie były raportowane w publikacji *Liebers 2021*). W analizie wrażliwości testowano jednak źródło danych dla Pola-BR zaczerpnięte z badania klinicznego.

W przypadku porównania epkorytamabu z Tisa-cel widoczna jest znacząca przewaga epkorytamabu dla obu punktów końcowych – przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Przewaga ta nie jest istotna statystycznie. Rozważając wyniki dodatkowego porównania z Tisa-cel w populacji kwalifikującej się do CAR-T, wskazujące na istotną statystycznie przewagę w przeżyciu całkowitym i istotną przewagę dla punktu końcowego PFS,

---

---

przyjęto za wystarczające jako argumentację do wyboru techniki użyteczności kosztów jako metodyki analizy dla tego porównania.

Rozpatrywanie danych z nieznacznie zróżnicowanych populacji dla zestawu komparatorów i jednego szerokiego wnioskowanego wskazania stanowi ograniczenie. Jest to jednak podyktowane dostępnością danych, których wybór pozwala na przeprowadzenie najbardziej wiarygodnego porównania. Należy również pamiętać, że zapisy programu lekowego mogą ograniczać populację w inny sposób niż określone jest to w protokołach do badań klinicznych. Modelowanie efektów leczenia w takim przypadku, szczególnie w sytuacji dużej liczby potencjalnych komparatorów, zawsze będzie łączyć się z ograniczeniami.

W przypadku analizy minimalizacji kosztów dla porównania epkorytamabu z Axi-cel, dokonano dostosowania otrzymanego od Wnioskodawcy modelu by opcjonalnie uwzględniał możliwość modelowania jednakowego efektu dla obu rozpatrywanych technologii – bazując na skuteczności epkorytamabu.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model podzielonego przeżycia 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) oraz ceny wynikające z równości kosztów analizowanych technologii (w przypadku analizy minimalizacji kosztów).

Ze względu na ograniczenia związane z analizowanymi populacjami, jak i źródłami danych, w analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo scenariusze, w których przedstawiono porównanie EPCO w populacji całkowitej z badania *EPCORE-NHL-1* z komparatorem Pola-BR na podstawie danych z badania klinicznego *Sehn 2019* oraz porównania dla Axi-cel oraz Tisa-cel w populacji chorych kwalifikujących się do terapii CAR-T z badania *EPCORE-NHL-1*.

### 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 komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Dodatkowo dla porównania EPCO vs. Axi-cel z uwagi na niewykazanie istotnej statystycznie przewagi pomiędzy ocenianą wnioskowaną interwencją a komparatorem zastosowano również technikę minimalizacji kosztów (CMA), polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

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 komparatorami oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatorów 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).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorami refundowanymi w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatora / komparatorów, a także skalkulowano urzędową cenę zbytu technologii wnioskowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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 63 460 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **190 380 PLN**.

Natomiast w przypadku analizy CMA również oszacowano ceny progowe, przy czym ceny te, stanowią takie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej równa jest zero.

## 5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania epkorytamabu vs chemioterapia (R-GemOx), Pola-BR, Axi-cel, Tisa-cel oraz Tafa+Len w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model podzielonego przeżycia otrzymany od *Wnioskodawcy*. Model dostarczony przez Wnioskodawcę uwzględnia jako podstawową technikę użyteczności kosztów.

Ze względu na konieczność przeprowadzenia dodatkowej analizy minimalizacji kosztów, w modelu globalnym dołączono opcję, która pozwala na zmianę metodyki modelowania dla porównania epkorytamabu z komparatorem Axi-cel. W przyjętym rozwiązaniu zakłada się taką samą skuteczność dla obu analizowanych technologii (EPCO i Axi-cel).

### 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).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. [REDACTED]

[REDACTED] co przekłada się na 45-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni<sup>1</sup>). W ramieniu EPCO przeżycie po tym okresie wyniosło 0%, zaś w ramieniu komparatora 0%.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

W modelu uwzględniono trzy stany:

1. brak progresji choroby (PFS),
2. progresja choroby (PD),
3. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 28 - dniowych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia) w horyzoncie 45 - letnim. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu / kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

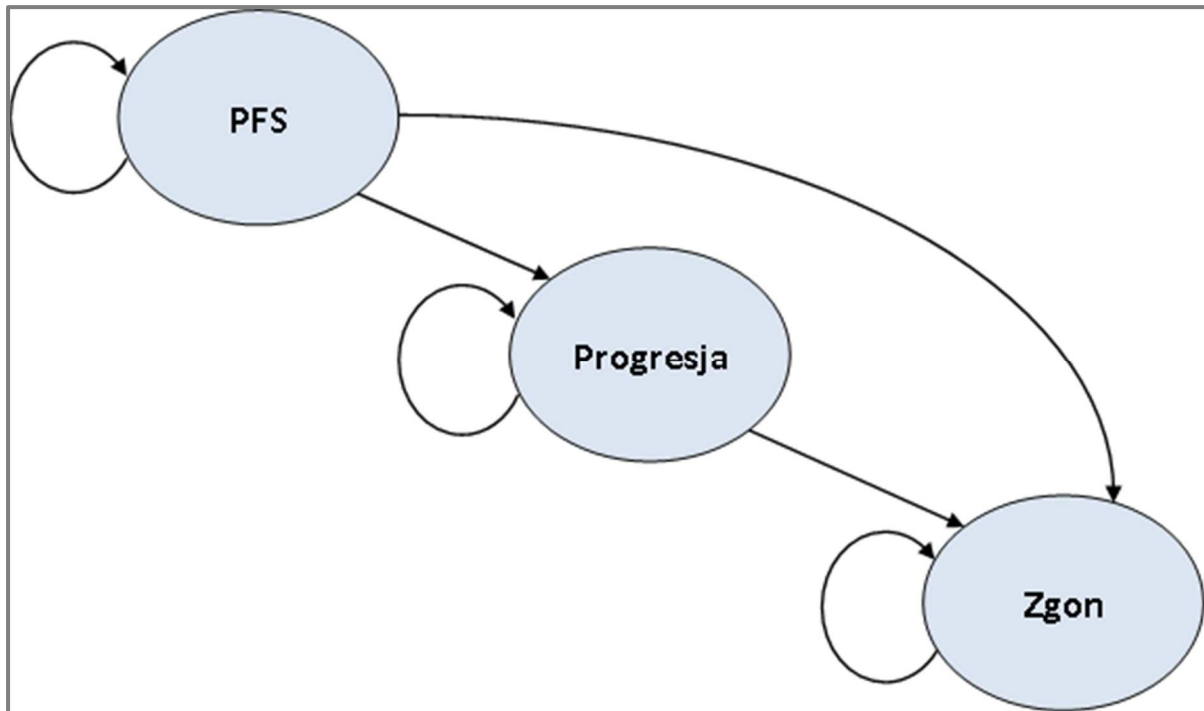
Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

---

<sup>1</sup> Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny  $((3*365+366)/4)$ .

Rysunek 1.

Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan PFS. W stanie PFS chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi do stanu PD) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON).

Stan PD jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory może trafić do stanu PD ze stanu PFS. W stanie PD chory otrzymuje leczenie (terapię) po progresji, które zostało opisane szczegółowo w rozdziale 6.7. Chory może pozostać w stanie PD lub pozostać w nim do śmierci (stan ZGON).

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. ze stanów PFS oraz PD.

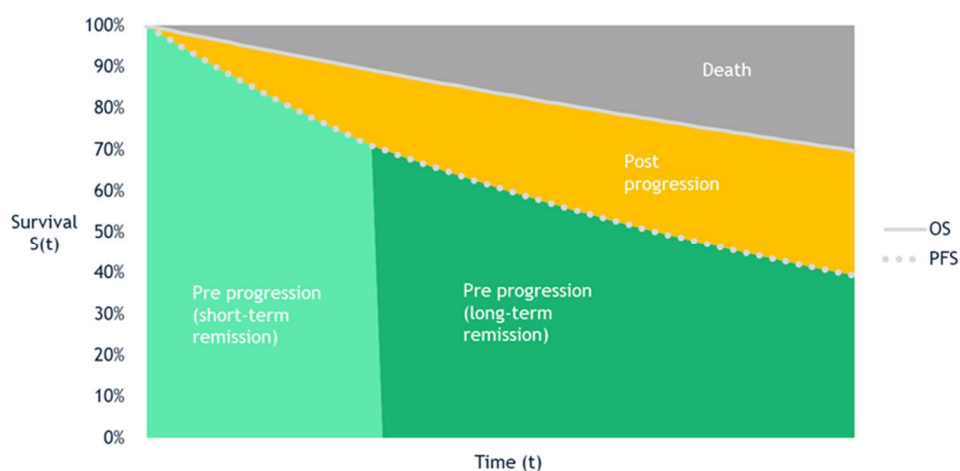
Ponadto, zgodnie z wcześniejszymi wnioskami NICE dla r/r DLBCL [NICE TA559, NICE TA567, NICE TA649], założono, że chorzy pozostający w stanie przeżycia przed progresją po odpowiednim czasie będą uważani za pacjentów z długotrwałą remisją (ang. *long-term remission*). Modelowanie efektów dla takich pacjentów będzie zakładało zbliżenie do

modelowania dla zdrowej populacji generalnej, tj. przy uwzględnieniu śmiertelności, jakości życia i kosztów zarządzania chorobą.

Obsada stanów uwzględnionych w modelowaniu określona została z wykorzystaniem krzywych przeżycia całkowitego – OS, przeżycia przed progresją PFS. Na poniższym rysunku zaznaczono również chorych z remisją długoterminową (Rysunek 2).

### Rysunek 2.

Schematyczne określenie przynależności do jednego z 3 stanów modelowania dzieląc pacjentów na grupy z krótko - i długoterminową remisją



W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz lata życia. Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.4.

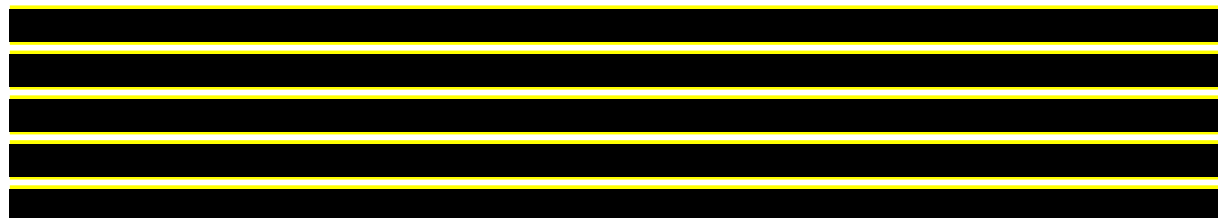
W poniższych rozdziałach ze szczegółami opisano proces modelowania.

## 5.2. Charakterystyka chorych

Populacja chorych w modelu odzwierciedla kohortę z badania klinicznego *EPCORE-NHL-1* dla epkorytamabu, które obejmowało dorosłych chorych z DLBCL po minimum 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego. W analizie podstawowej uwzględniono dwie populacje, osobno dla komparatorów Pola+BR, Tafa+len (populacja całkowita) oraz odrębnie dla Axi-cel, Tisa-cel i R-GemOx (populacja wcześniej nieleczona CAR-T). W analizie wrażliwości wzięto pod uwagę także trzecią populację, która kwalifikuje się do leczenia terapią CAR – T. Dodatkowo przeanalizowano również porównanie z komparatorem Pola+BR dla populacji nieleczonej wcześniej CAR-T. W poniższych podrozdziałach opisano charakterystykę uwzględnionych populacji z badania.



### 5.2.1. Populacja całkowita - porównanie z Pola-BR oraz Tafa+Len



Charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.

Początkowa charakterystyka chorych w modelu dla populacji całkowitej

Zmienna	Parametry rozkładu		Źródło danych
	Średnia	SE	
N	[Redacted]		Badanie <i>EPCORE-NHL-1</i> – Dane od Wnioskodawcy
Wiek (lata)			
Odsetek kobiet (%)			
Masa ciała (kg)			
Powierzchnia ciała BSA (m <sup>2</sup> )			

### 5.2.2. Populacja wcześniej nieleczona CAR-T - porównania z CIT, Axi-cel, Tisa-cel oraz Pola-BR (AW)



Przyjęta masa ciała oraz BSA równe są analogicznym parametrom dla populacji całkowitej. Charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.

Początkowa charakterystyka chorych w modelu dla populacji wcześniej nieleczonej CAR-T

Zmienna	Parametry		Źródło danych
	Średnia	SE	
N	[Redacted]		Badanie <i>EPCORE-NHL-1</i> – Dane od Wnioskodawcy
Wiek (lata)			
Odsetek kobiet (%)			

Zmienna	Parametry		Źródło danych
	Średnia	SE	
Masa ciała (kg)			
Powierzchnia ciała BSA (m <sup>2</sup> )			

### 5.2.3. Populacja kwalifikująca się do CAR-T - Axi-cel i Tisa-cel (AW)

[Redacted text]

Natomiast masę ciała oraz BSA przyjęto analogicznie do populacji z analizy podstawowej. Charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.

Początkowa charakterystyka chorych w modelu dla populacji chorych kwalifikujących się do leczenia CAR-T

Zmienna	Parametry rozkładu		Źródło danych
	Średnia	SE	
N			Badanie <i>EPCORE-NHL-1</i> – Dane od Wnioskodawcy
Wiek (lata)			
Odsetek kobiet (%)			
Masa ciała (kg)			
Powierzchnia ciała BSA (m <sup>2</sup> )			

### 5.3. Modelowanie przeżycia w stanach w modelu

Przeżycie w uwzględnionych stanach w modelu dla analizowanej interwencji zostało określone przy pomocy wybranych funkcji parametrycznych, tj. Weibulla, logarytmiczno-logistycznej, logarytmiczno-normalnej, gamma, uogólnionej gamma oraz wykładniczej.

W analizie w wariacie podstawowym do modelowania krzywych parametrycznych wybrano dane KM (Kaplan-Meier) z datą odcięcia: [Redacted]

Ze względu na ograniczony czas obserwacji z danych z badania i uwzględniony dożywotni horyzont analizy konieczna była ekstrapolacja krzywych na cały horyzont badania.

Ostatecznego wyboru krzywych dokonano bazując na standardowych rozkładach parametrycznych, biorąc pod uwagę wytyczne NICE dotyczące analizy przeżycia. Oprócz dopasowania statystycznego (AIC/BIC), rozpatrywano również wizualne dopasowanie krzywych, znaczenie kliniczne oraz walidację zewnętrzną. W ramach modelowania rozpatrywano również dodatkowo metodykę modeli mieszanych MCM (ang. *Mixture cure models*), która wykorzystywana była w niektórych submisjach NICE dla innych leków w leczeniu DLBCL. [REDACTED]

Ekstrapolowane krzywe porównano z danymi empirycznymi KM z badania *EPCORE-NHL-1* w celu walidacji wewnętrznej oraz zewnętrznej.

Do modelowania przeżycia w ramionach komparatorów wykorzystano współczynniki ryzyka (ang. *hazard ratio*) określające skuteczność rozważanych opcji terapeutycznych w odniesieniu do analizowanej interwencji.

Ponadto, w modelu uwzględniono śmiertelność chorych bazując na tablicach życia z populacji generalnej z korektą śmiertelności dla chorych z DLBCL oraz prawdopodobieństwa występowania działań niepożądanych.

### 5.3.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Prawdopodobieństwo przebywania w stanie PFS dla epkorytamabu zostało określone za pomocą dopasowania rozkładów parametrycznych do krzywych empirycznych PFS z badania *EPCORE-NHL-1*. Krzywe empiryczne wraz z dopasowanymi rozkładami i otrzymanymi kryteriami informacyjnymi dla poszczególnych funkcji parametrycznych wskazano w poniższych rozdziałach w zależności od rozpatrywanych populacji.

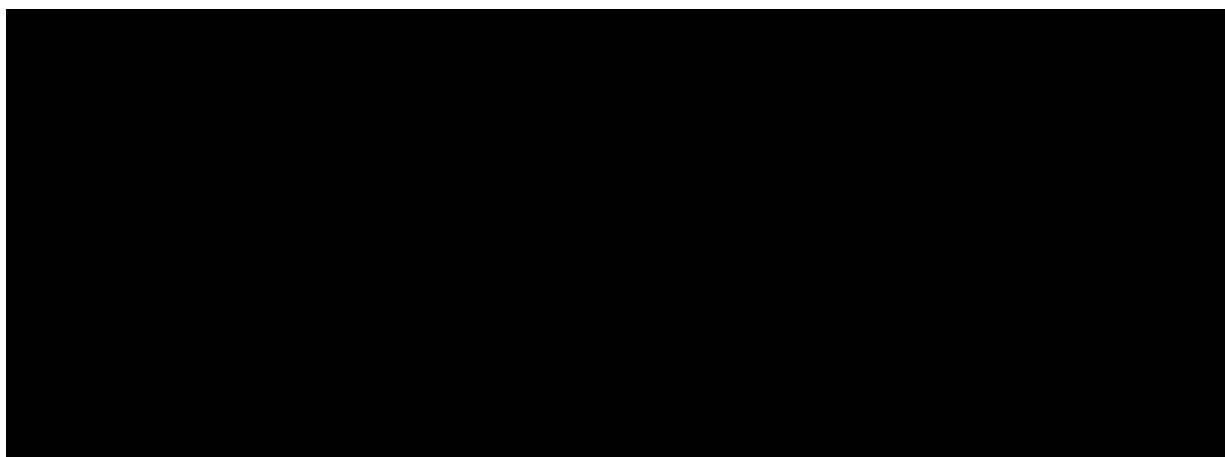
Dopasowane krzywe zostały również wykorzystane do określenia przeżycia po progresji choroby.

### 5.3.1.1. Populacja całkowita - porównanie z Pola-BR oraz Tafa+Len

  
 Współczynniki dopasowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.

Statystyki AIC oraz BIC dla dopasowań PFS dla epkorytamabu w populacji całkowitej

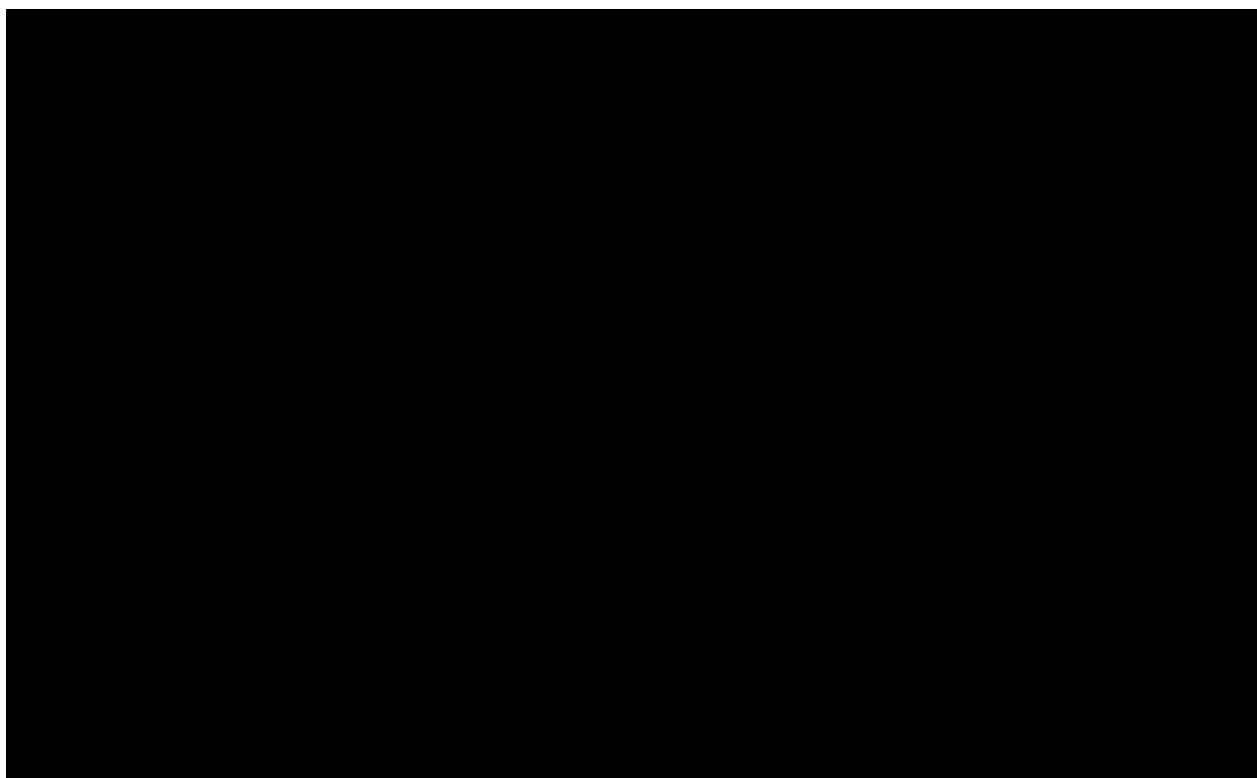


---

Na poniższych rysunkach zestawiono natomiast krzywą empiryczną wraz z dopasowanymi funkcjami oraz funkcje hazardu w czasie, a w poniższej tabeli zebrano wskazania odsetków przeżycia w różnych punktach w czasie dla rozpatrywanych krzywych.

**Rysunek 3.**

Zestawienie PFS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi w analizie podstawowej rozkładami parametrycznymi



---

**Rysunek 4.**

Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych, dla populacji całkowitej

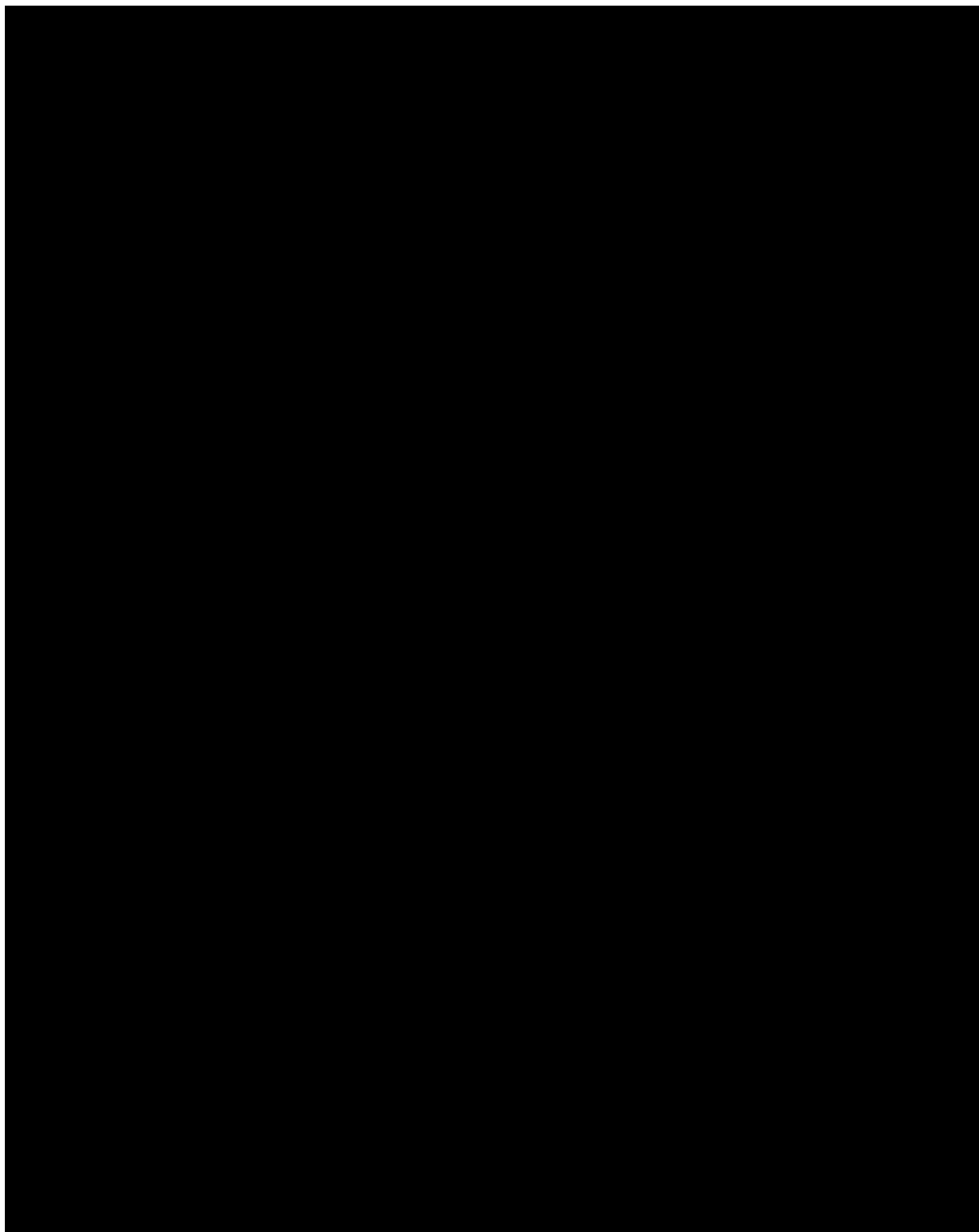
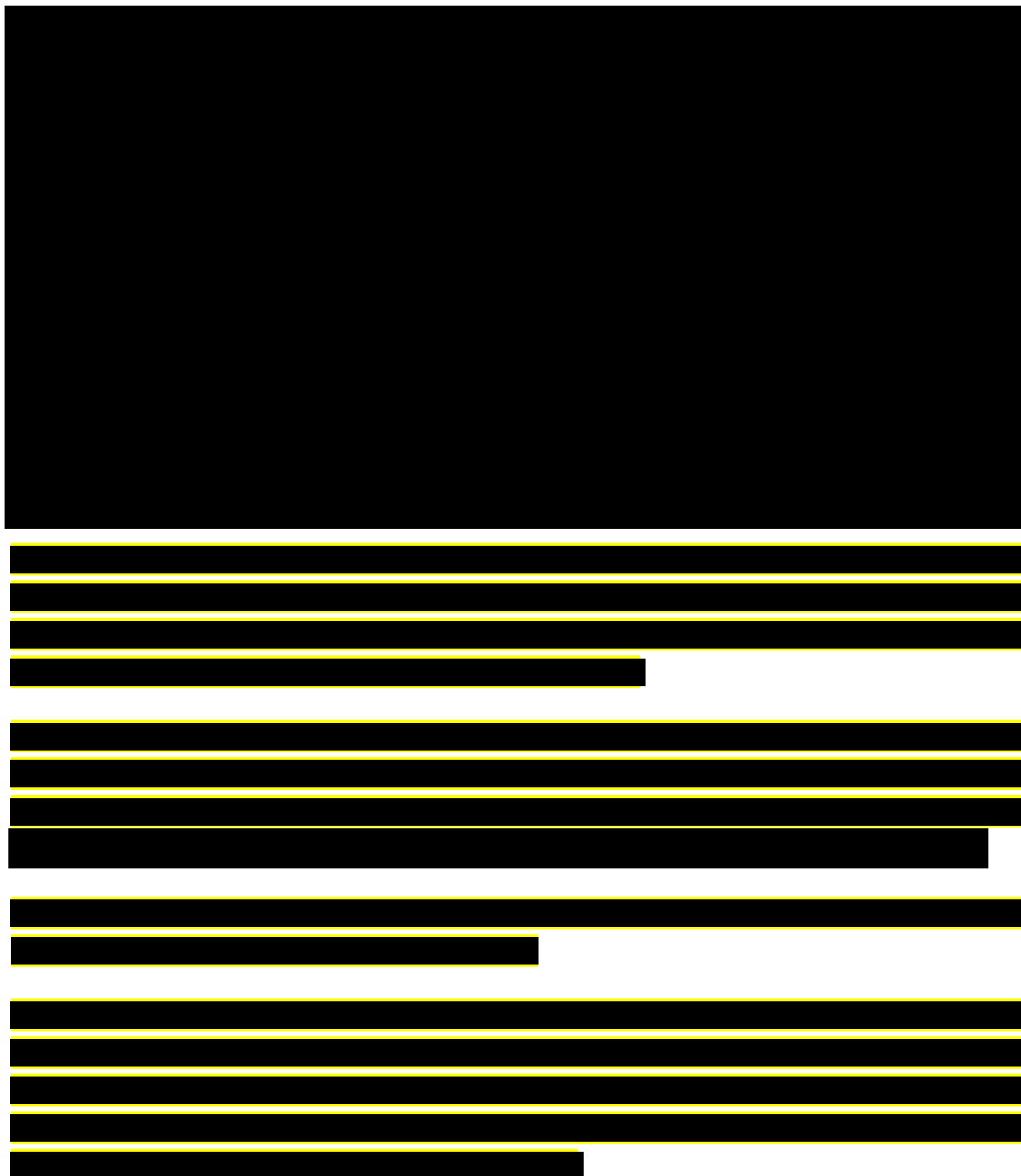


Tabela 5.

Modelowane oraz obserwowane przeżycie wolne od progresji w różnych punktach w czasie, w populacji całkowitej





5.3.1.2. Populacja wcześniej nieleczona CAR-T - porównania z CIT, Axi-cel, Tisa-cel oraz Pola-BR (AW)



Współczynniki dopasowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.

Statystyki AIC oraz BIC dla dopasowań PFS dla epkorytamabu w populacji wcześniej nieleczonej CAR-T

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 6.

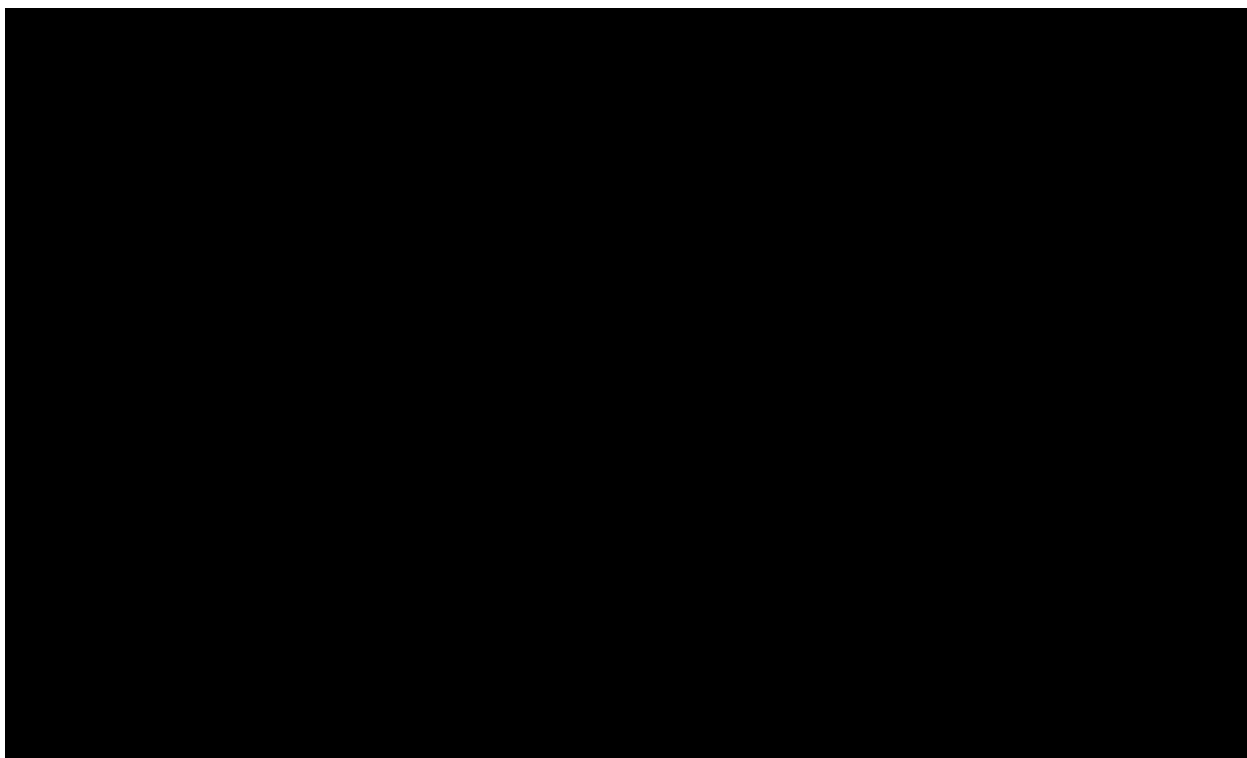


---

Na poniższym rysunku zestawiono krzywą empiryczną wraz z dopasowanymi funkcjami, a w poniższej tabeli zebrano wskazania odsetków przeżycia w różnych punktach w czasie dla rozpatrywanych krzywych.

**Rysunek 5.**

Zestawienie PFS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi w analizie podstawowej rozkładami parametrycznymi, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T



---

**Rysunek 6.**

**Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych dla populacji wcześniej nieleczonej CAR-T**

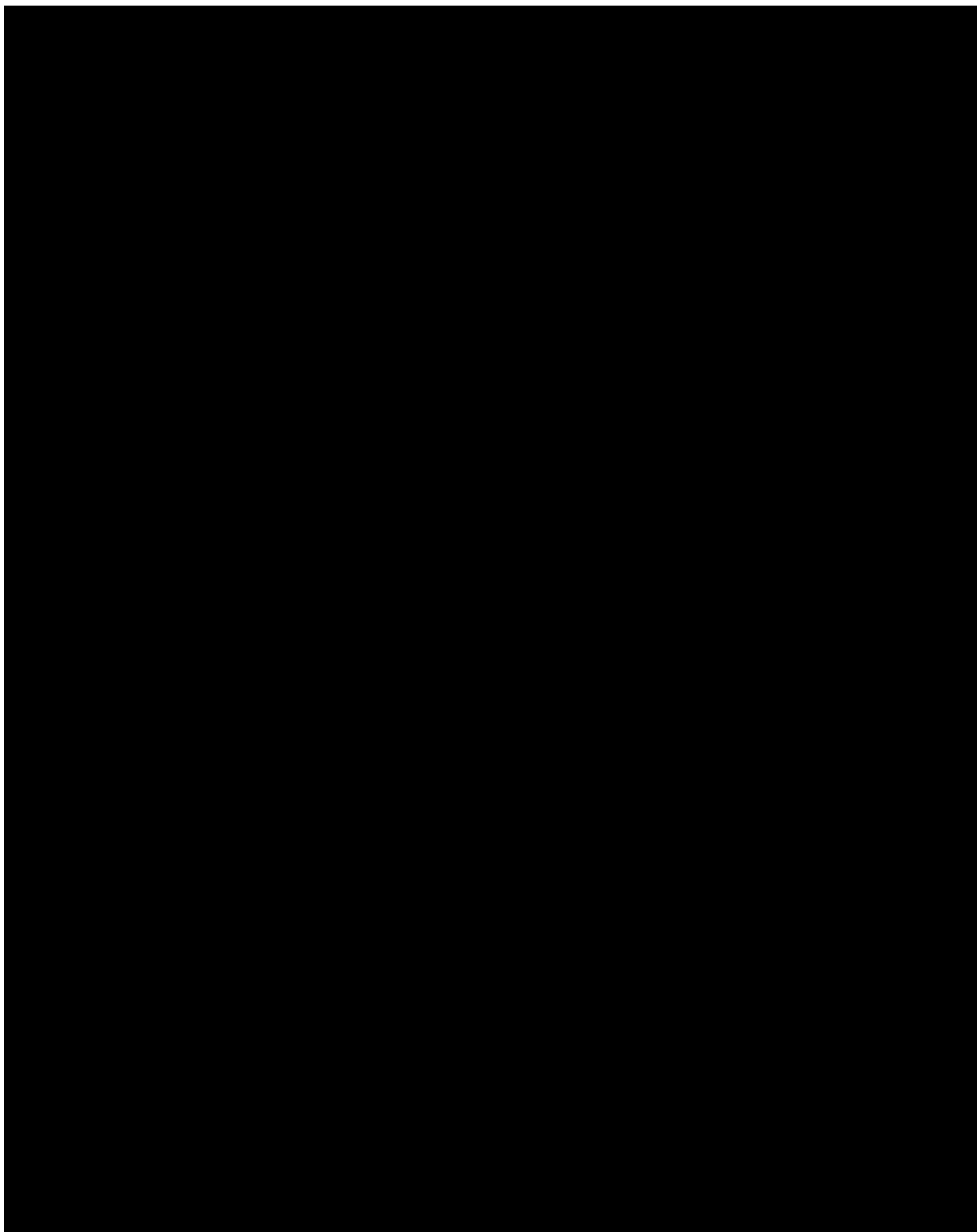


Tabela 7.

Modelowane oraz obserwowane przeżycie wolne od progresji w różnych punktach w czasie w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T

[Redacted text block]

### 5.3.1.3. Populacja kwalifikująca się do CAR-T - Axi-cel (AW) i Tisa-cel (AW)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Współczynniki dopasowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.

Statystyki AIC oraz BIC dla PFS z rangami w ramieniu populacji kwalifikującej się do CAR-T

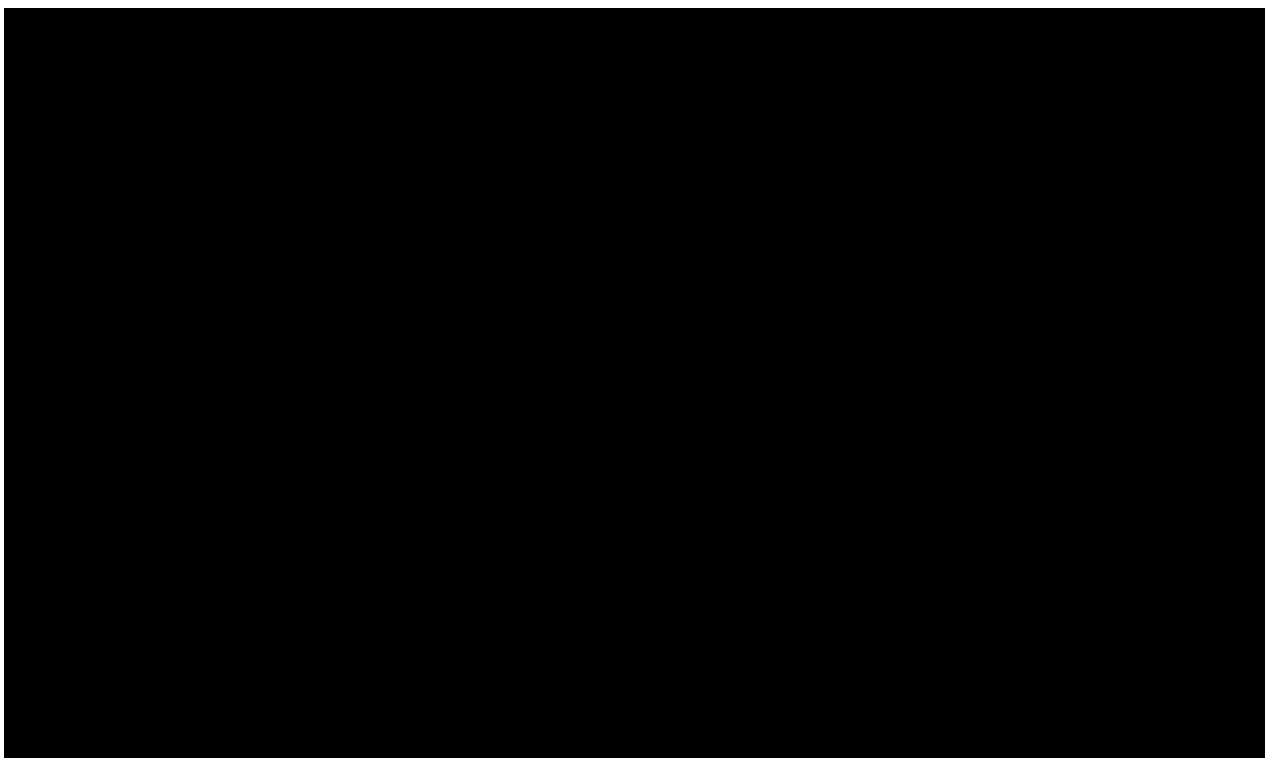
[Redacted table content]

---

Na poniższych rysunkach zestawiono krzywą empiryczną wraz z dopasowanymi funkcjami oraz funkcje hazardu w czasie, a w poniższej tabeli zebrano wskazania odsetków przeżycia w różnych punktach w czasie dla rozpatrywanych krzywych.

**Rysunek 7.**

Zestawienie PFS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi w analizie podstawowej rozkładami parametrycznymi, w populacji kwalifikującej się do CAR-T



---

**Rysunek 8.**

Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych dla populacji kwalifikującej się do CAR-T

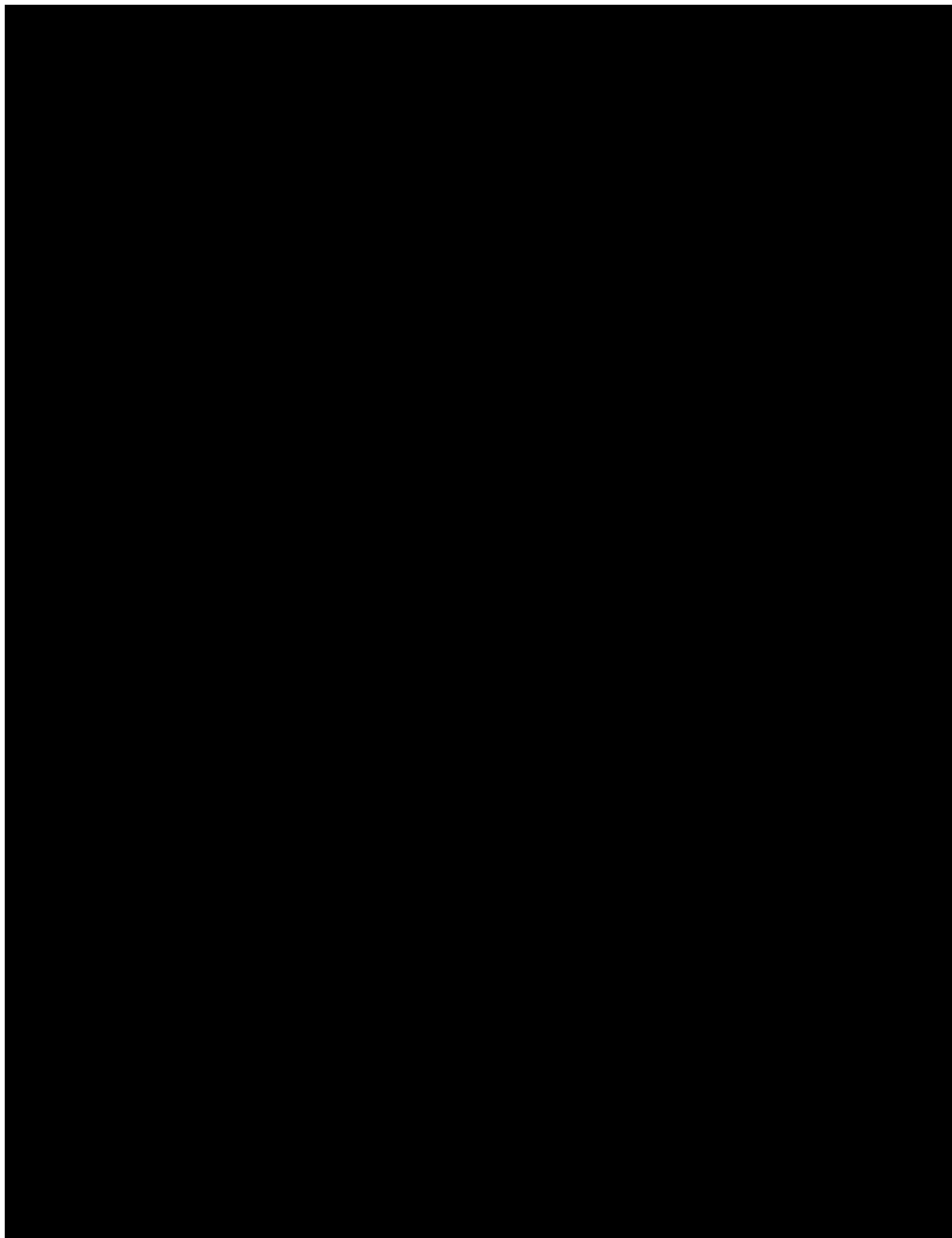

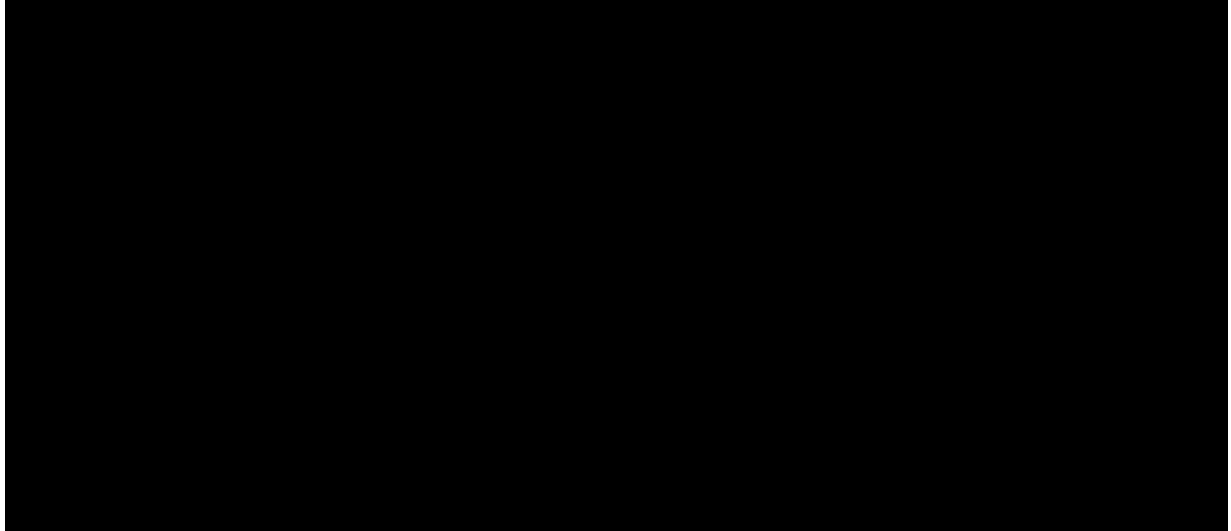


Tabela 9.

Modelowane oraz obserwowane przeżycie wolne od progresji w różnych punktach w czasie w populacji kwalifikującej się do CAR-T



### 5.3.2. Modelowanie przeżycia całkowitego (OS)

Prawdopodobieństwo obsady stanu OS dla epkorytamabu zostało określone za pomocą dopasowania rozkładów parametrycznych do krzywych empirycznych PFS z badania *EPCORE-NHL-1*. Krzywe empiryczne wraz z dopasowanymi rozkładami i otrzymanymi kryteriami informacyjnymi dla poszczególnych funkcji parametrycznych wskazano w poniższych rozdziałach w zależności od rozpatrywanych populacji.

Dopasowane krzywe zostały również wykorzystane do określenia przeżycia po progresji choroby.

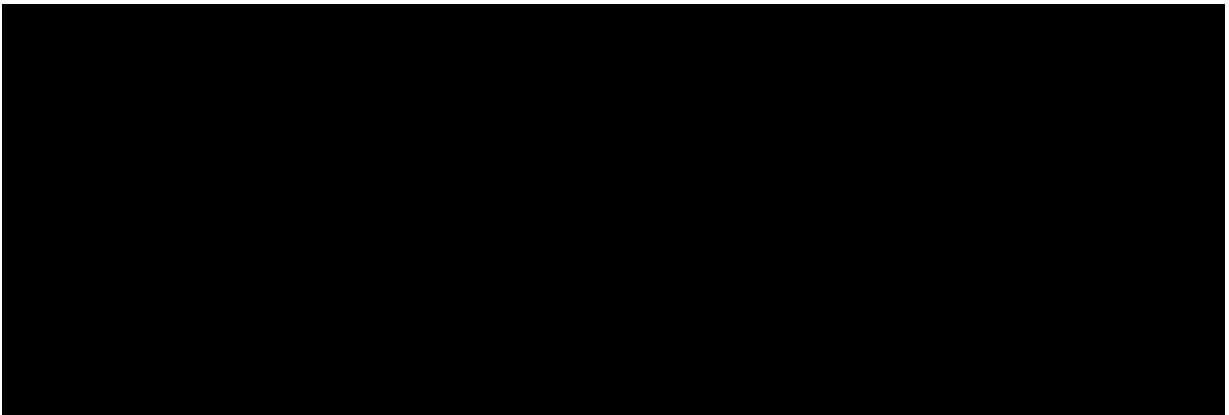
#### 5.3.2.1. Populacja całkowita - porównanie z Pola-BR oraz Tafa+Len

[Redacted text]

Wartości dopasowania AIC/BIC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.

Statystyki AIC oraz BIC dla dopasowań OS dla epkorytamabu w populacji całkowitej



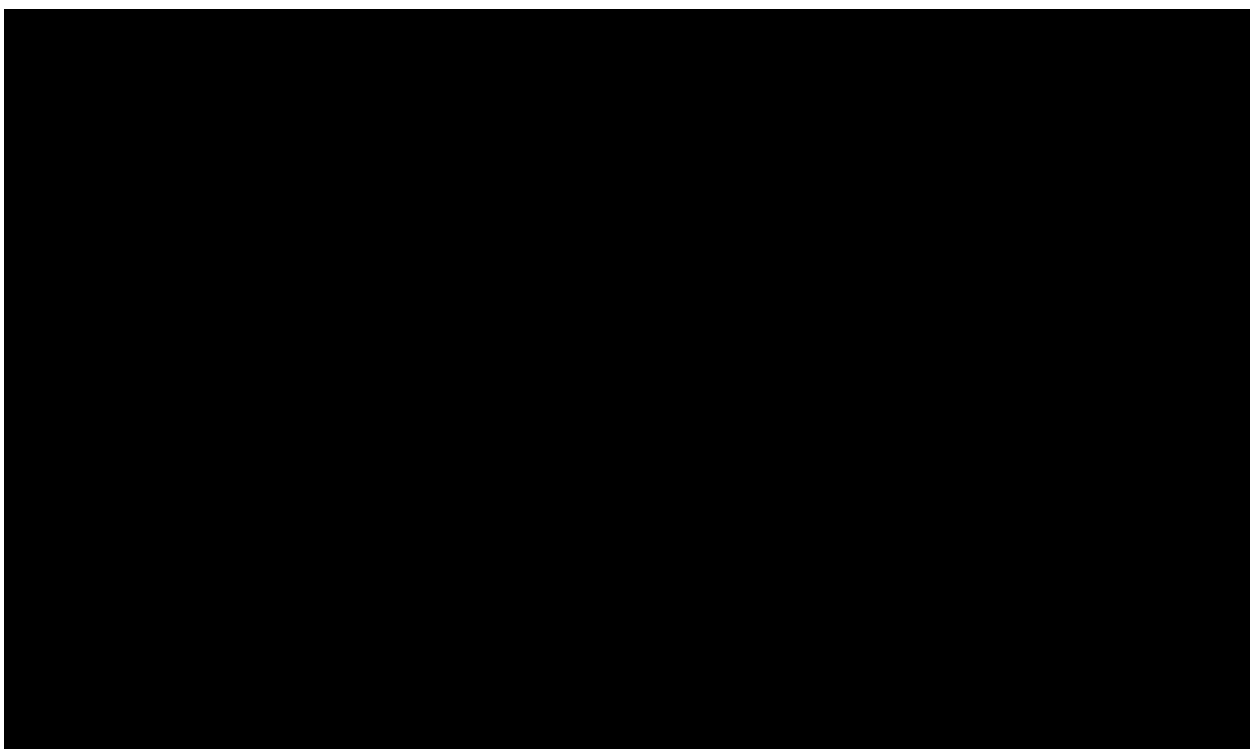


---

Na poniższych rysunkach zestawiono natomiast krzywą empiryczną wraz z dopasowanymi funkcjami oraz wykresy hazardu w czasie, a w poniższej tabeli zebrano wskazania odsetków przeżycia w różnych punktach w czasie dla rozpatrywanych krzywych.

**Rysunek 9.**

**Zestawienie OS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi w populacji całkowitej**



---

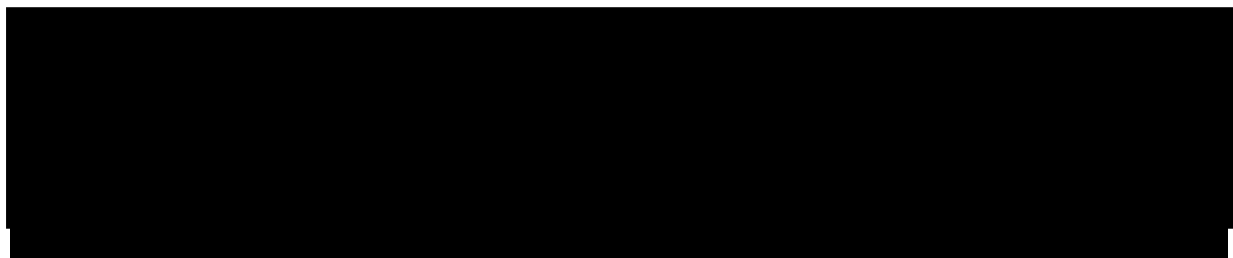
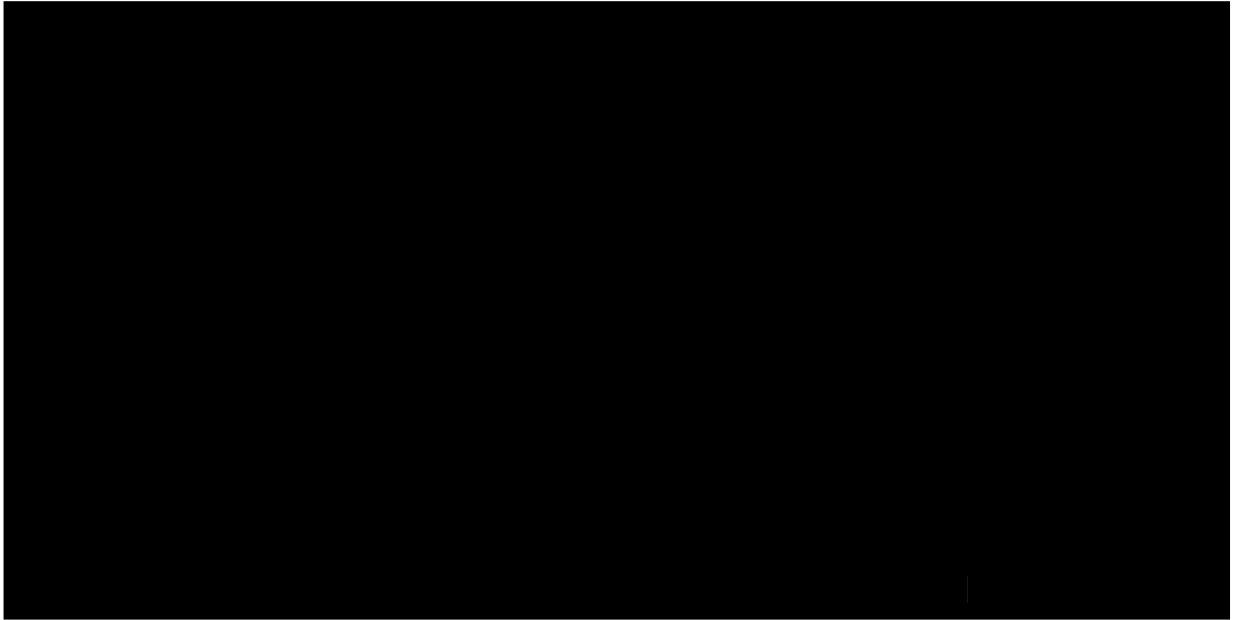
Rysunek 10.

Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych przeżycia całkowitego oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych dla populacji całkowitej



Tabela 11.

Modelowane oraz obserwowane przeżycia całkowitego w różnych punktach w czasie w populacji całkowitej





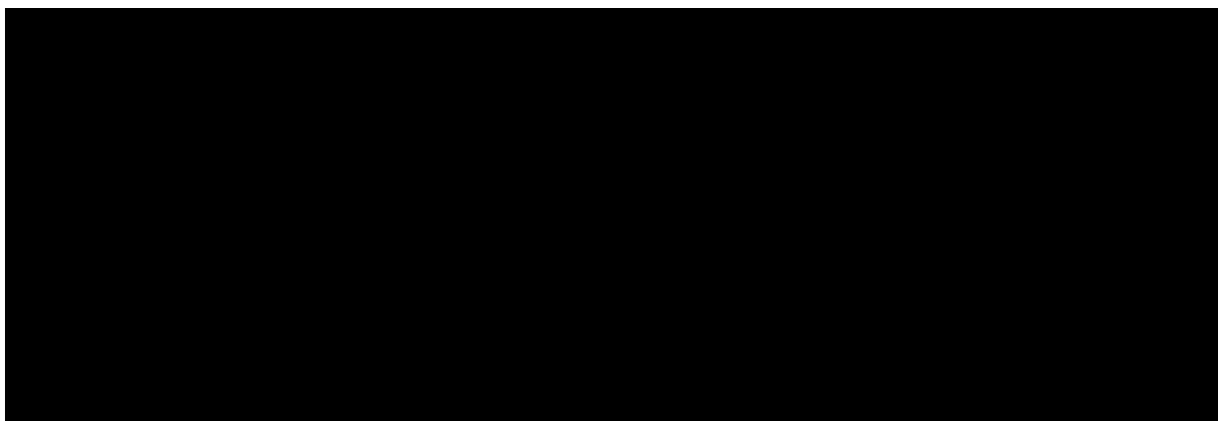
**5.3.2.1. Populacja wcześniej nieleczona CAR-T - porównania z CIT, Axi-cel, Tisa-cel oraz Pola-BR (AW)**



Wartości dopasowania AIC/BIC przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12.**

Statystyki AIC oraz BIC dla dopasowań OS dla epkorytamabu w populacji wcześniej nieleczonej CAR-T

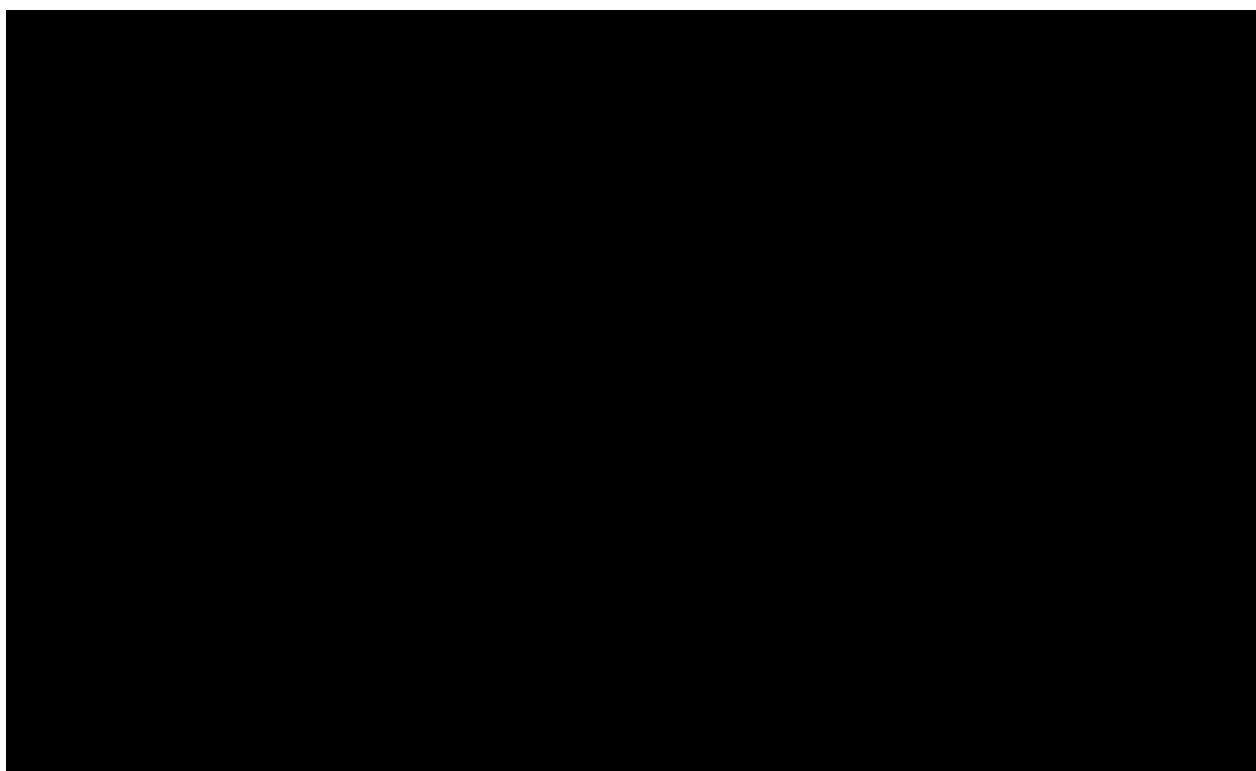


---

Na poniższych rysunkach zestawiono natomiast krzywą empiryczną wraz z dopasowanymi funkcjami oraz wykresy hazardu w czasie, a w poniższej tabeli zebrano wskazania odsetków przeżycia w różnych punktach w czasie dla rozpatrywanych krzywych.

**Rysunek 11.**

Zestawienie OS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi w populacji wcześniej nieleczonej CAR-T



---

Rysunek 12.

Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych przeżycia całkowitego oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych dla populacji wcześniej nieleczonej CAR-T

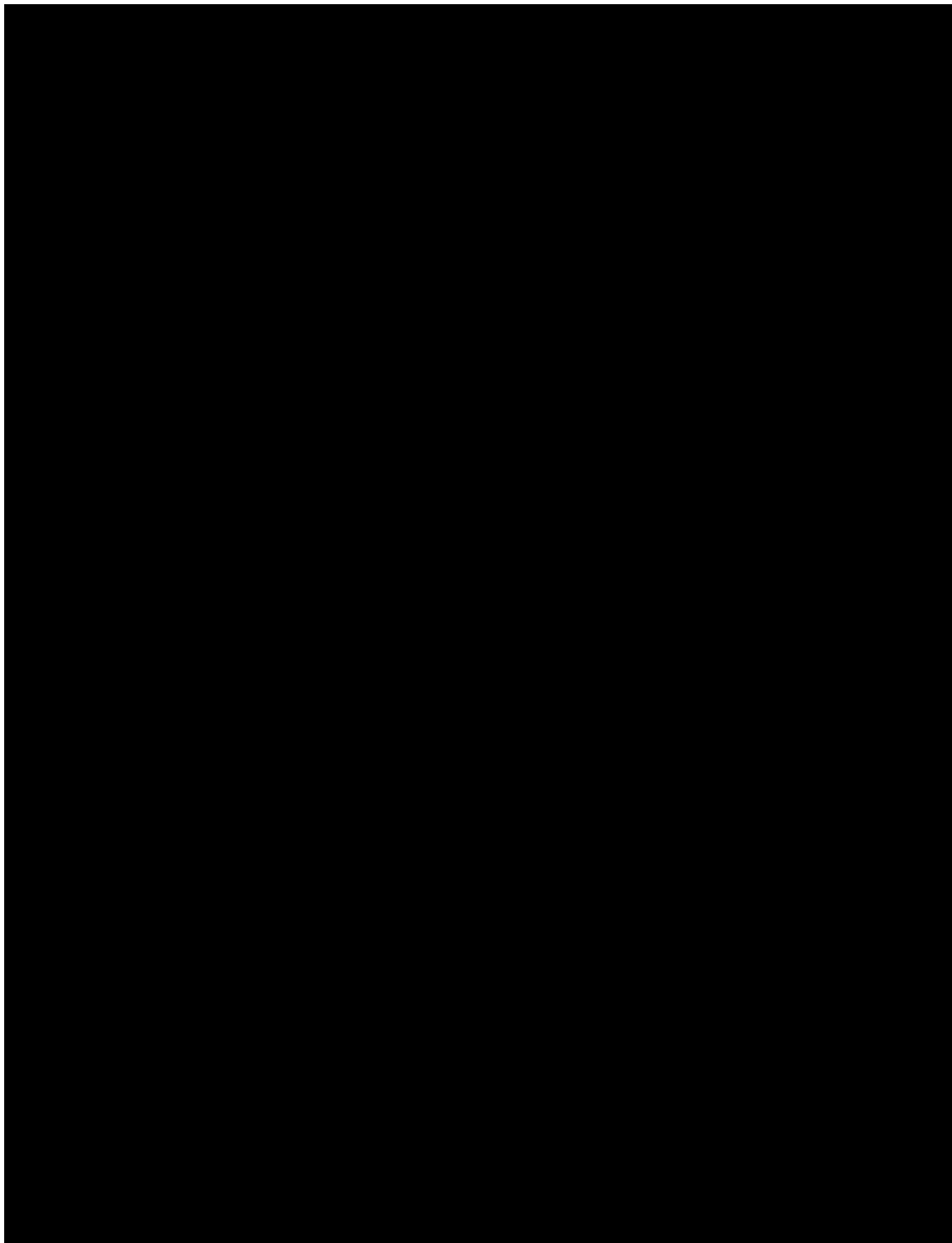
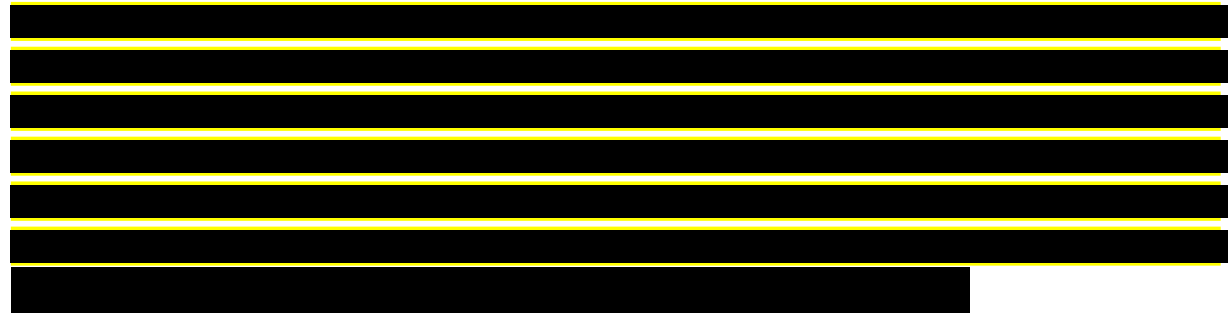
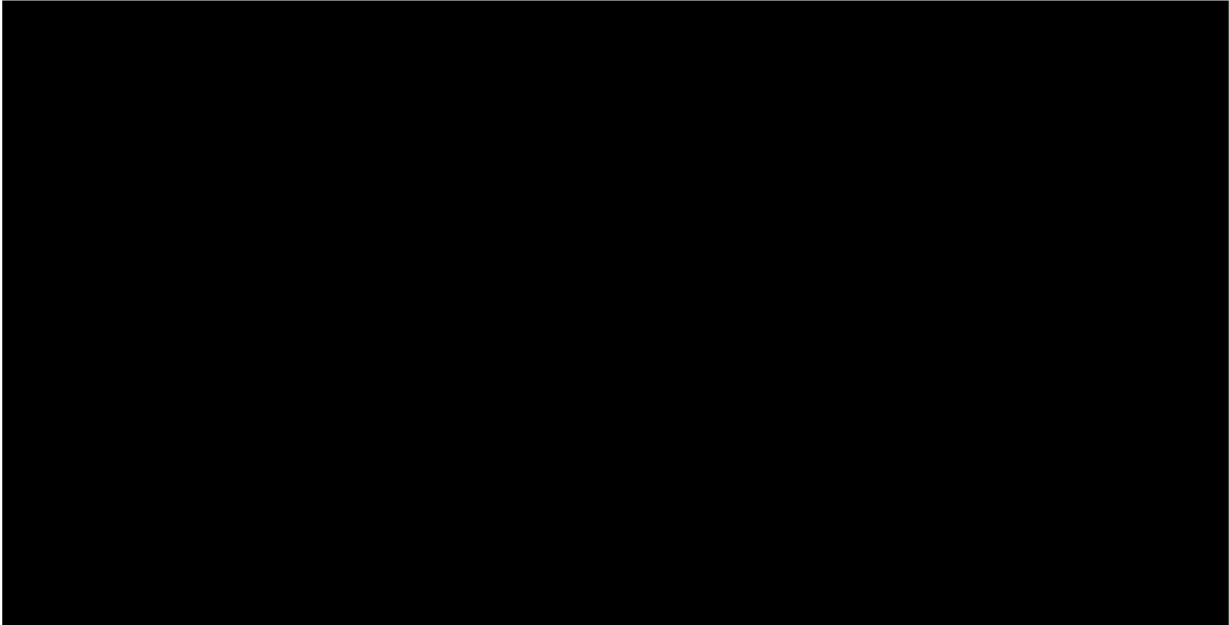
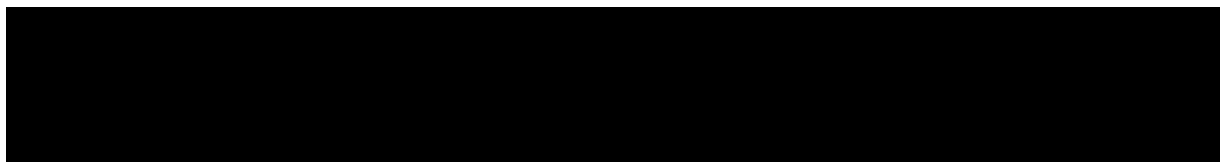


Tabela 13.

Modelowane oraz obserwowane przeżycie całkowite w różnych punktach w czasie, w populacji wcześniej nieleczonej CAR-T





### 5.3.2.2. Populacja kwalifikująca się do CAR-T - Axi-cel (AW) i Tisa-cel (AW)



Wartości dopasowania AIC/BIC przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**  
Statystyki AIC oraz BIC dla dopasowań OS dla epkorytamabu w populacji kwalifikującej się do CAR-T

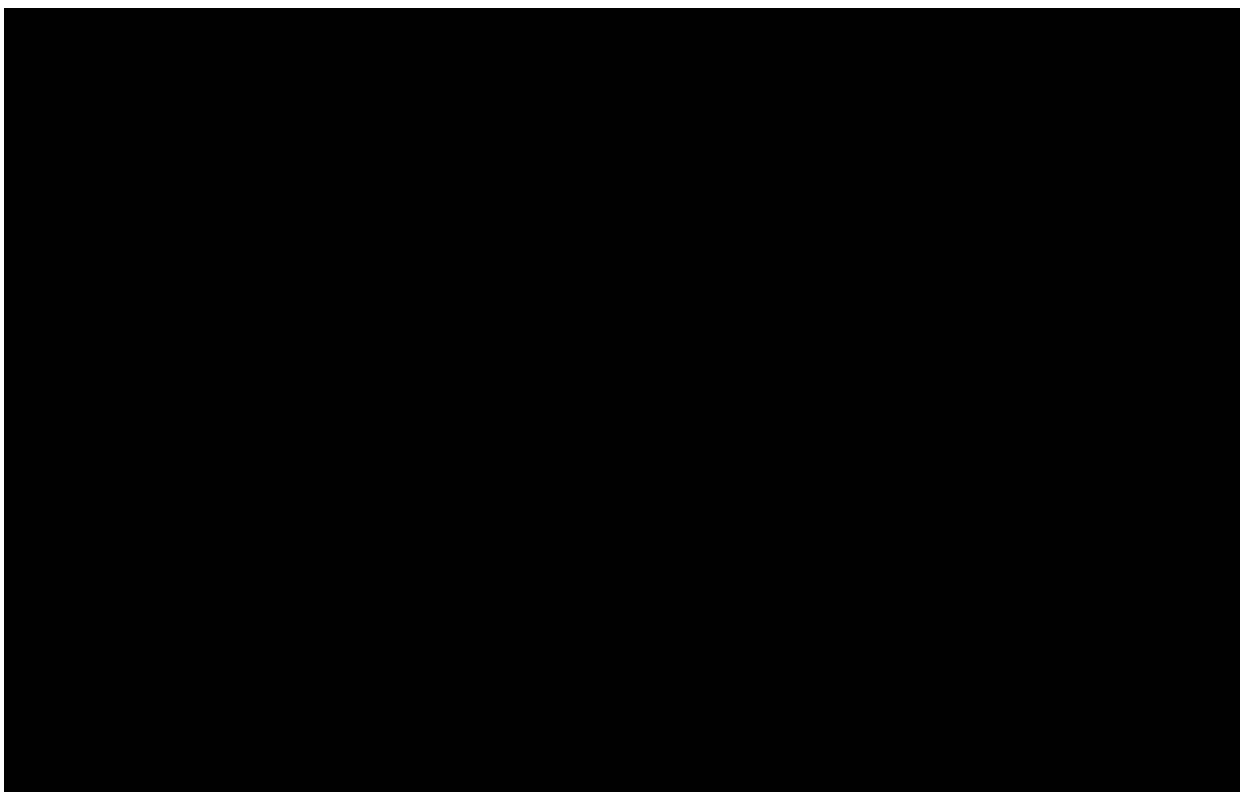


---

Na poniższych rysunkach zestawiono natomiast krzywą empiryczną wraz z dopasowanymi funkcjami oraz wykresy hazardu w czasie, a w poniższej tabeli zebrano wskazania odsetków przeżycia w różnych punktach w czasie dla rozpatrywanych krzywych.

**Rysunek 13.**

Zestawienie OS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi w populacji kwalifikującej się do CAR-T



---

Rysunek 14.

Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych przeżycia całkowitego oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych, dla populacji całkowitej

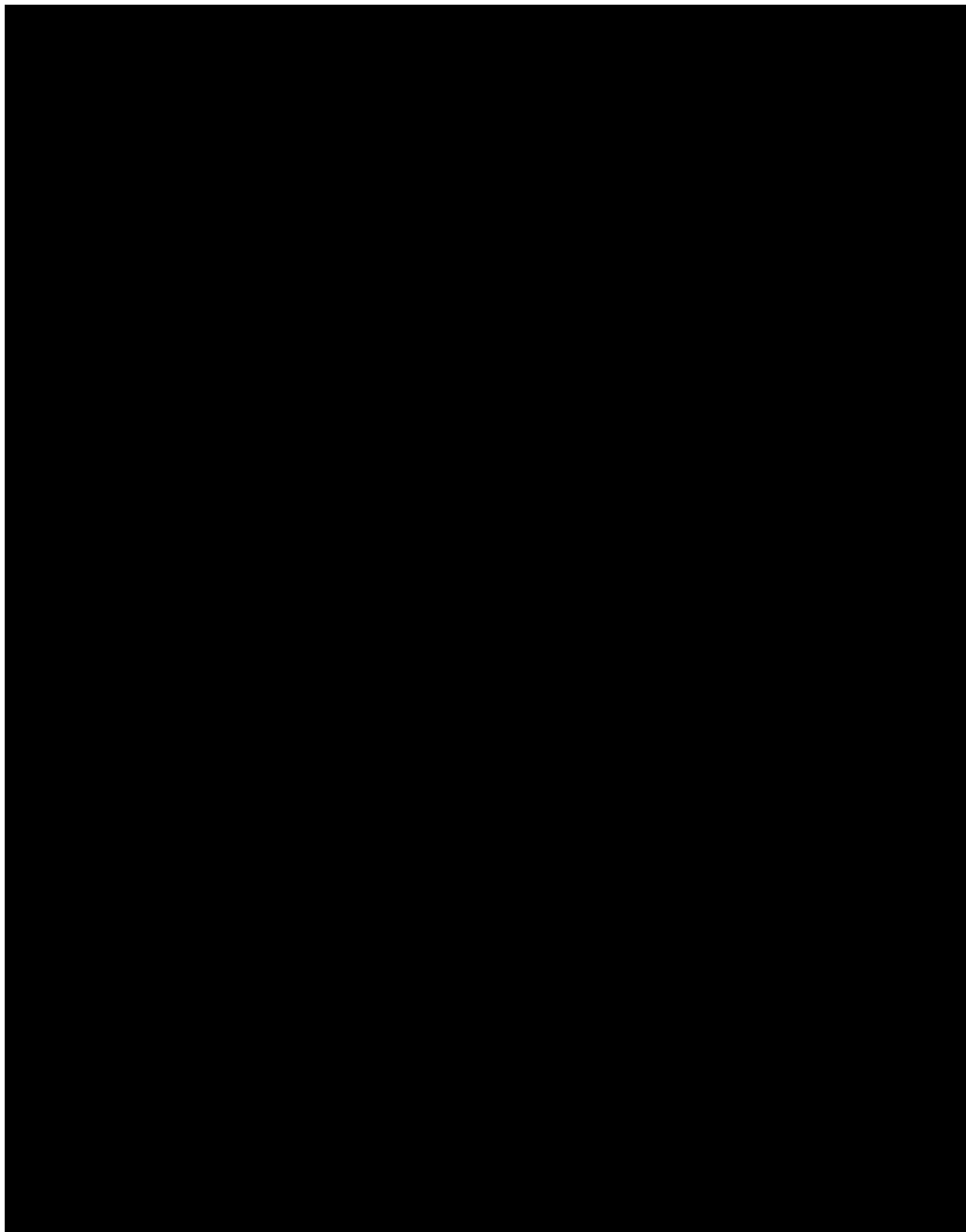
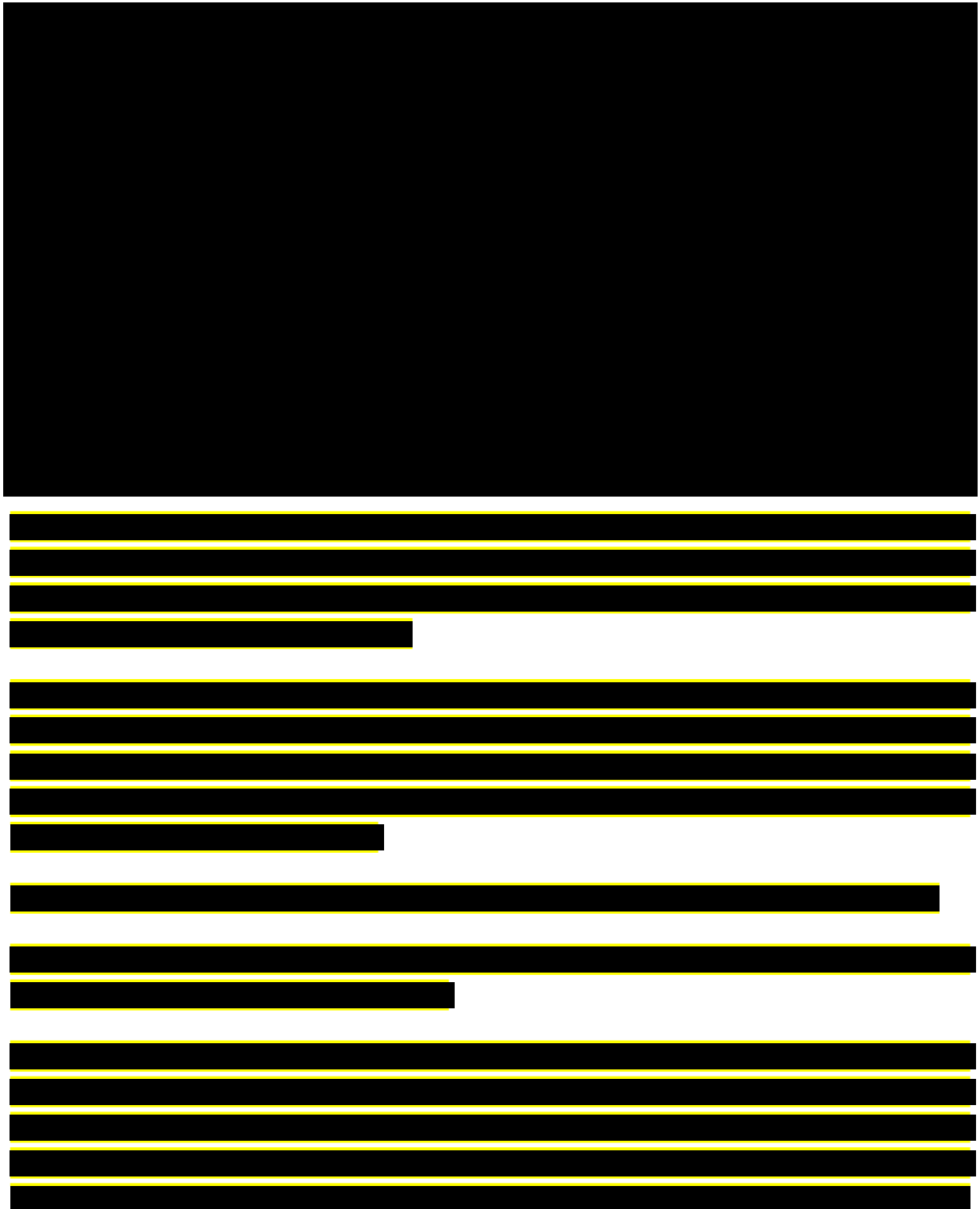


Tabela 15.

Modelowane oraz obserwowane przeżycia całkowitego w różnych punktach w czasie, w populacji całkowitej



[Redacted text]

[Redacted text]

### 5.3.3. Modelowanie czasu leczenia (TTD)

Dostępne na podstawie badania EPCORE-NHL-1 krzywe TTD pozwoliły na określenie długości stosowania epkorytamabu w rozważanych populacjach.

#### 5.3.3.1. Populacja całkowita - porównanie z Pola-BR oraz Tafa+Len

[Redacted text]

Wartości dopasowania AIC/BIC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.

Statystyki AIC oraz BIC dla dopasowań TTD dla epkorytamabu w populacji całkowitej

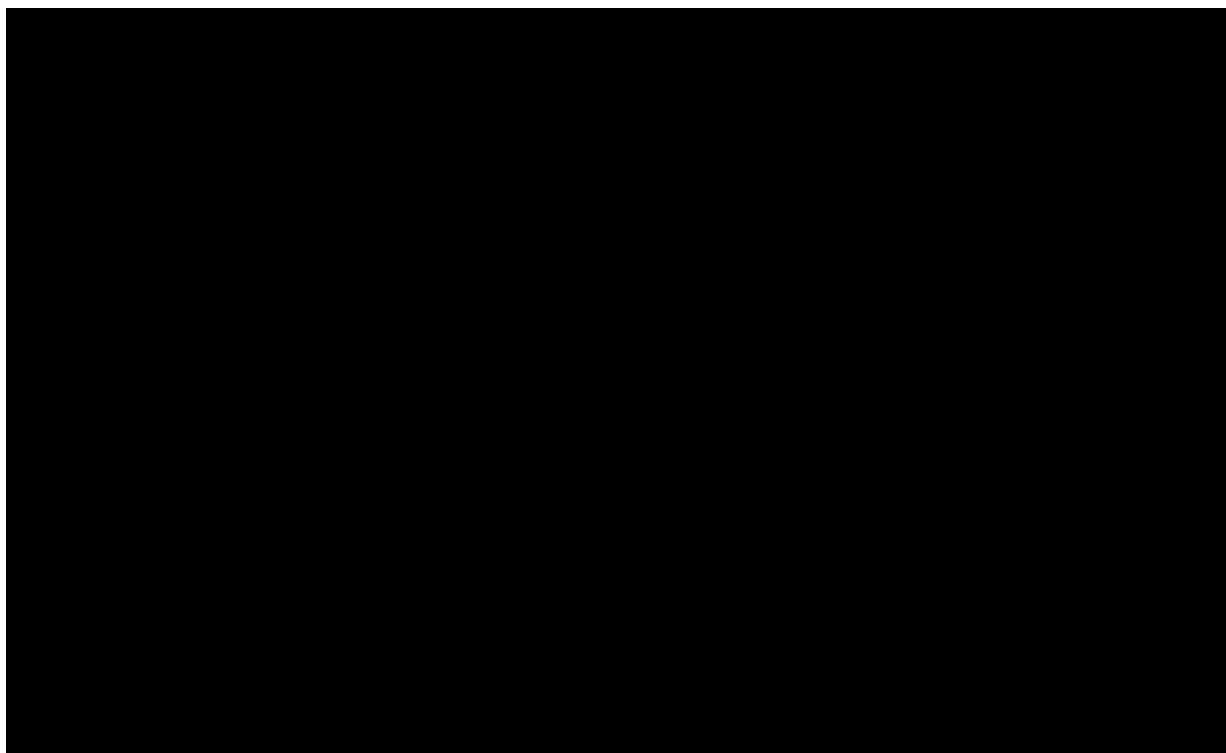
[Redacted table content]

---

Na poniższych rysunkach zestawiono natomiast krzywą empiryczną wraz z dopasowanymi funkcjami oraz wykresy hazardu w czasie, a w poniższej tabeli zebrano wskazania odsetków TTD w różnych punktach w czasie dla rozpatrywanych krzywych.

**Rysunek 15.**

**Zestawienie krzywych TTD - danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi w populacji całkowitej**



---

**Rysunek 16.**

Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych TTD oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych dla populacji całkowitej

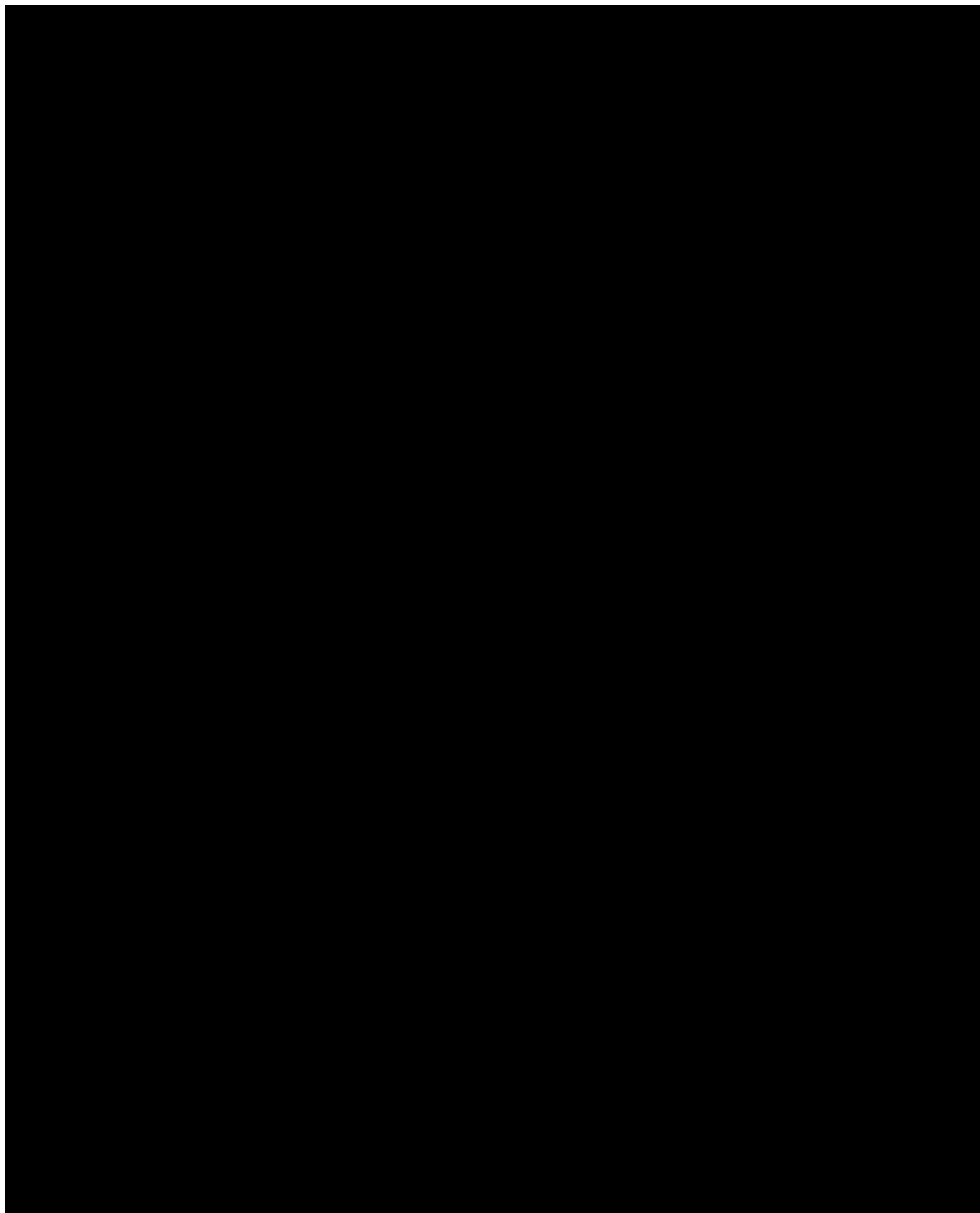
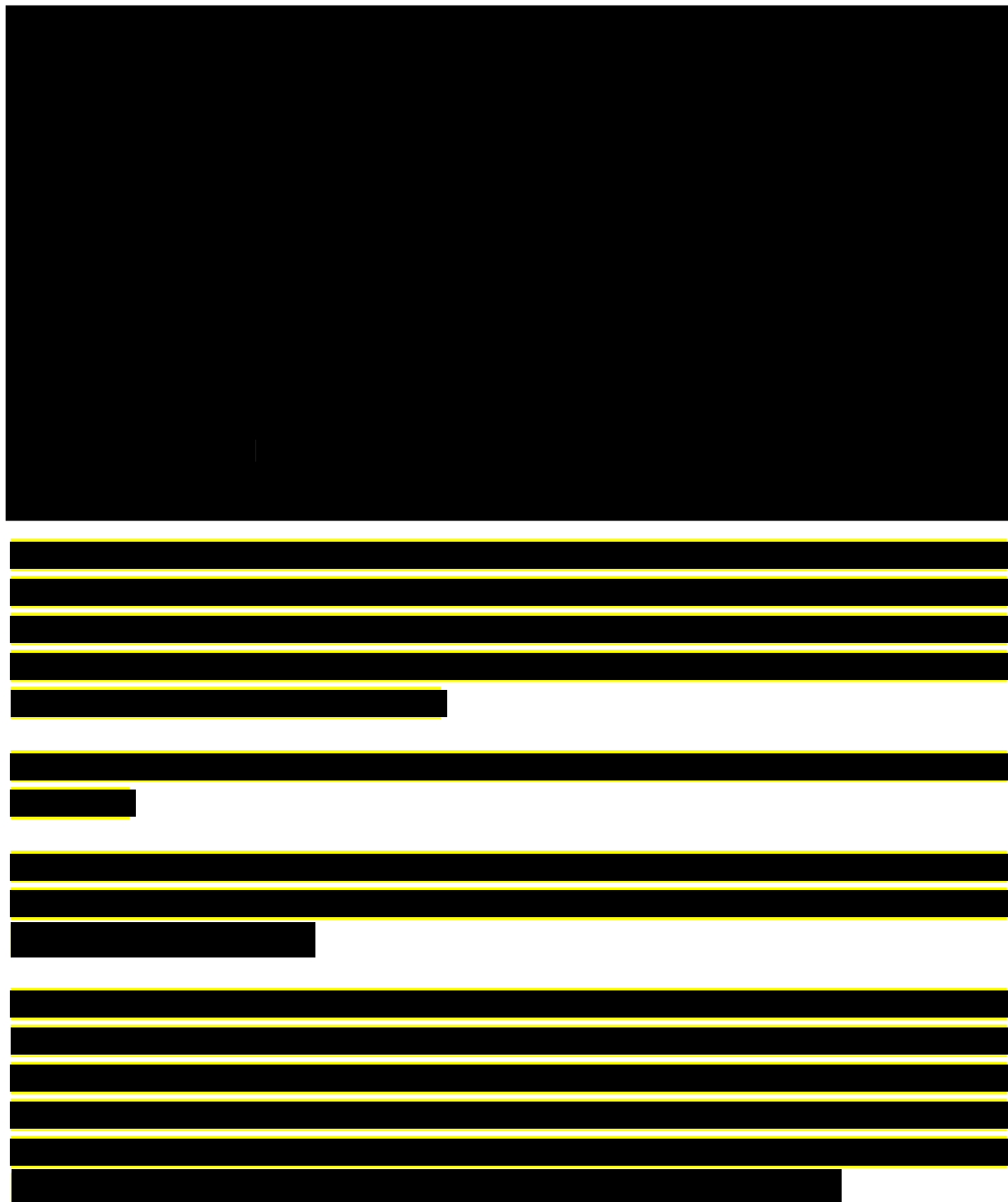


Tabela 17.

Modelowane oraz obserwowane TTD w różnych punktach w czasie w populacji całkowitej



[Redacted text block]

### 5.3.3.2. Populacja wcześniej nieleczona CAR-T - porównania z CIT, Axi-cel, Tisa-cel oraz Pola-BR (AW)

[Redacted text block]

Wartości dopasowania AIC/BIC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Statystyki AIC oraz BIC dla dopasowań TTD dla epkorytamabu w populacji wcześniej nieleczonej CAR-T

[Redacted table content]

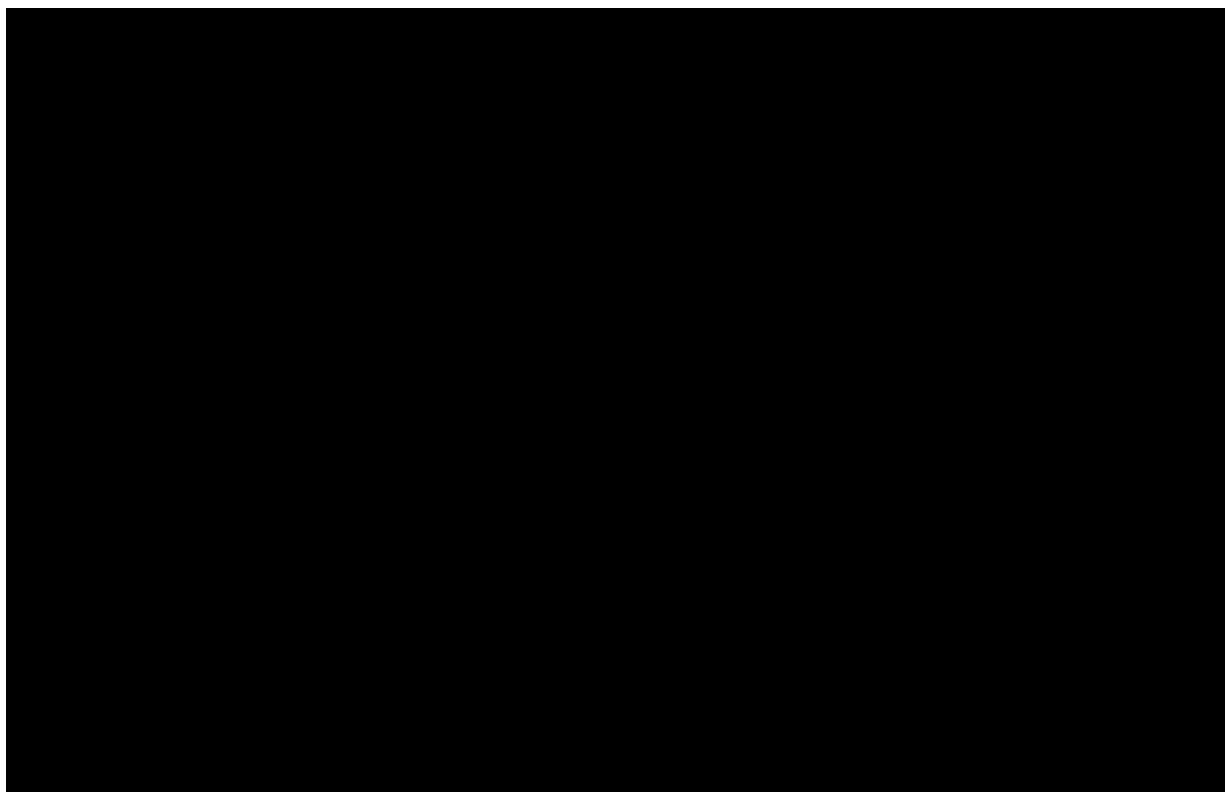


---

Na poniższych rysunkach zestawiono natomiast krzywą empiryczną wraz z dopasowanymi funkcjami oraz wykresy hazardu w czasie, a w poniższej tabeli zebrano wskazania odsetków TTD w różnych punktach w czasie dla rozpatrywanych krzywych.

**Rysunek 17.**

**Zestawienie krzywych TTD - danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi w populacji wcześniej nieleczonej CAR-T**



---

Rysunek 18.

Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych TTD oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych dla populacji całkowitej

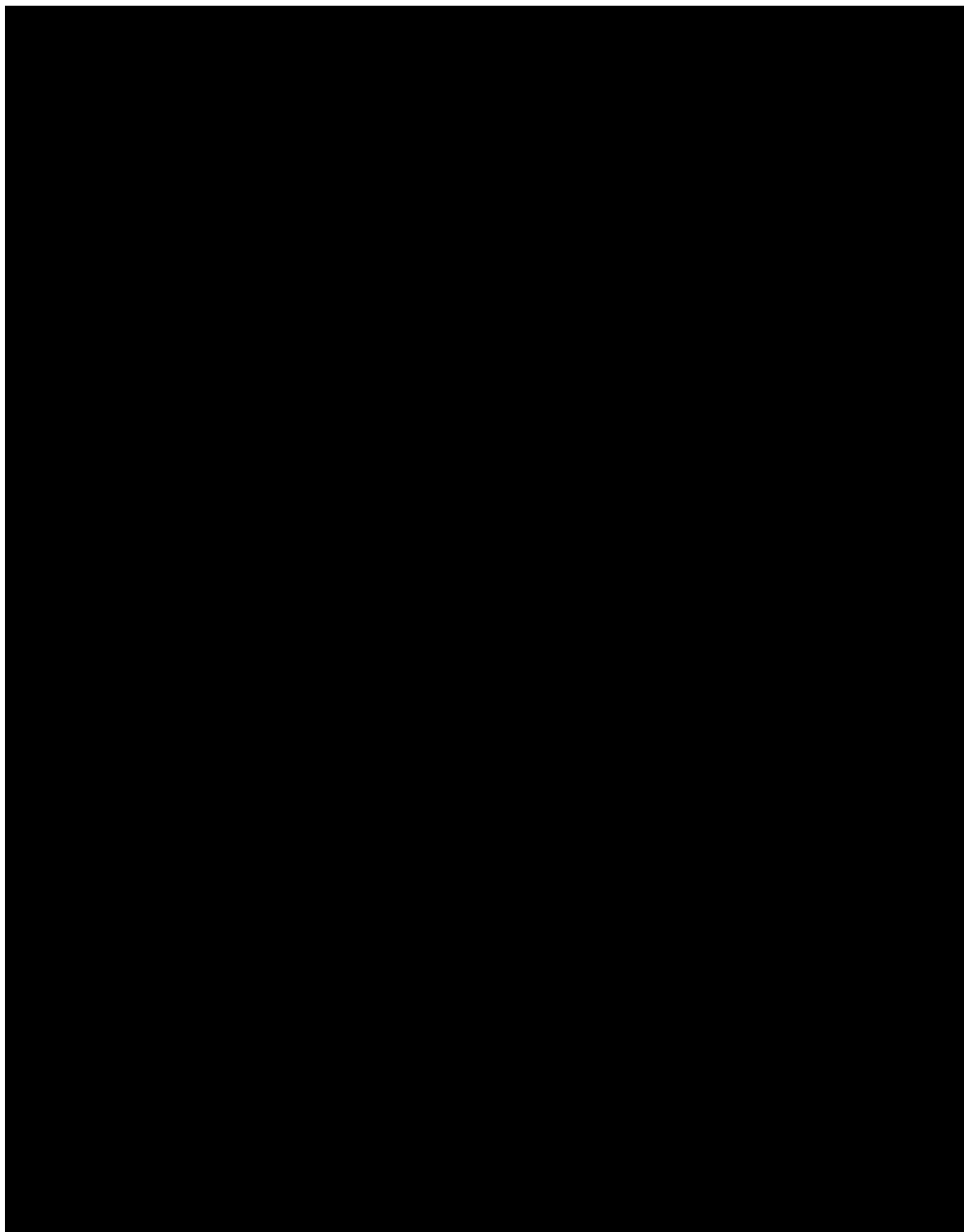

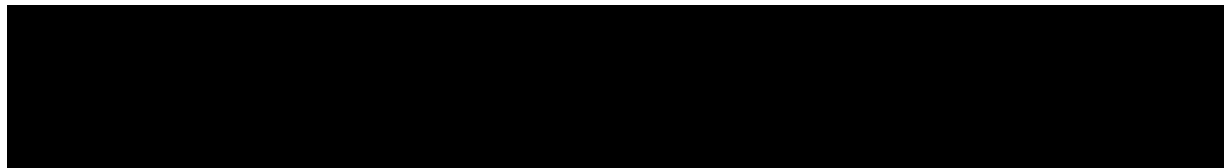


Tabela 19.

Modelowane oraz obserwowane TTD w różnych punktach w czasie w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T





5.3.3.3.  się do CAR-T - Axi-cel (AW) i Tisa-cel (AW)




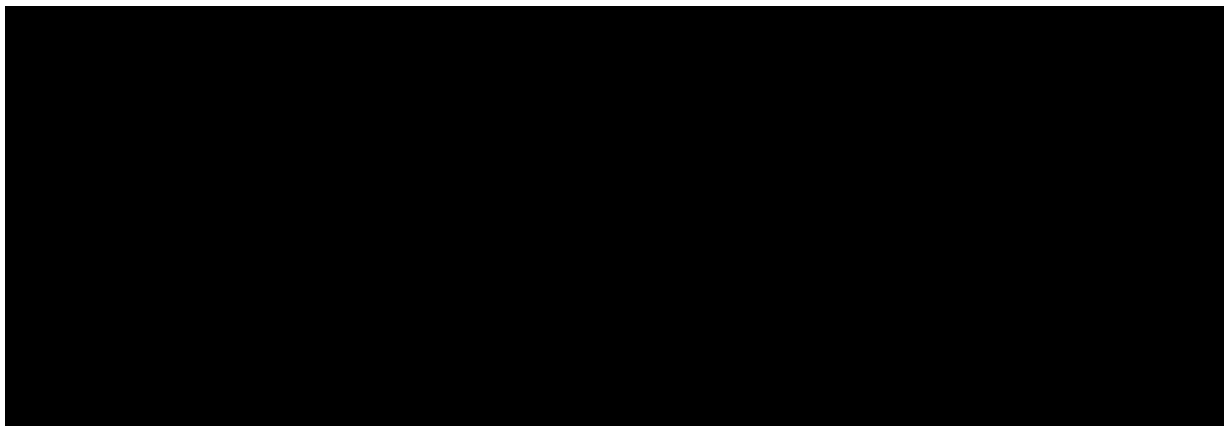
 Wartości dopasowania AIC/BIC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Statystyki AIC oraz BIC dla dopasowań TTD dla epkorytamabu w populacji kwalifikującej się do CAR-T

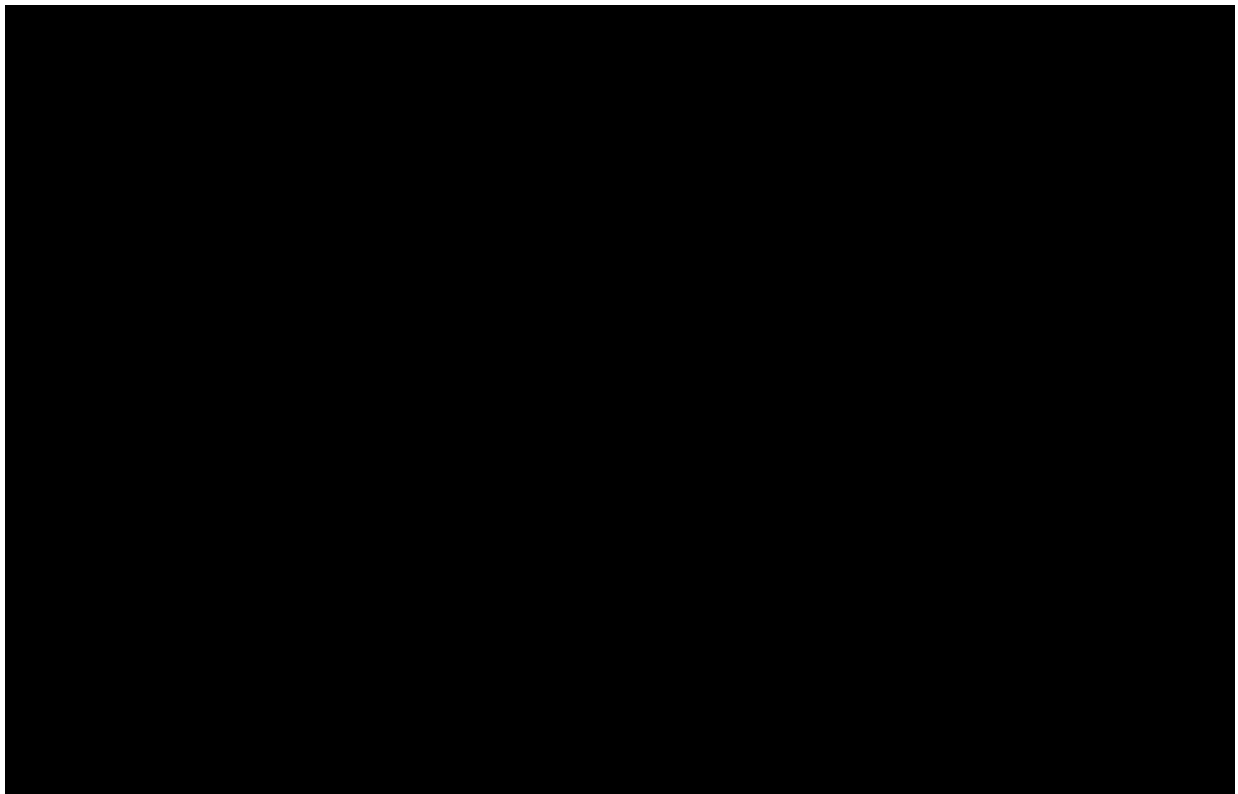


---

Na poniższych rysunkach zestawiono natomiast krzywą empiryczną wraz z dopasowanymi funkcjami oraz wykresy hazardu w czasie, a w poniższej tabeli zebrano wskazania odsetków TTD w różnych punktach w czasie dla rozpatrywanych krzywych.

**Rysunek 19.**

**Zestawienie krzywych TTD - danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi w populacji kwalifikującej się do CAR-T**



Rysunek 20.

Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych TTD oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych dla populacji kwalifikującej się do CAR-T

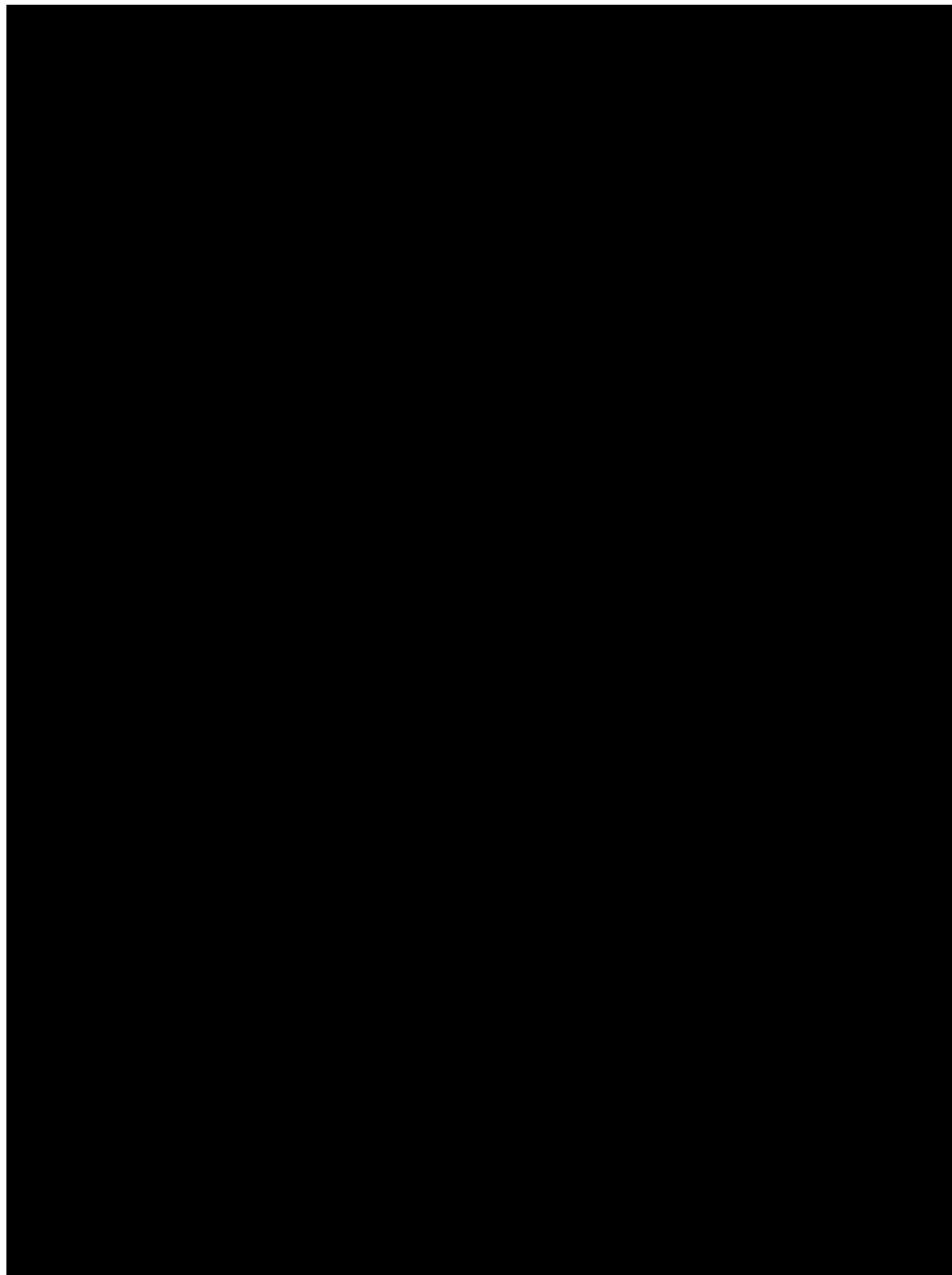
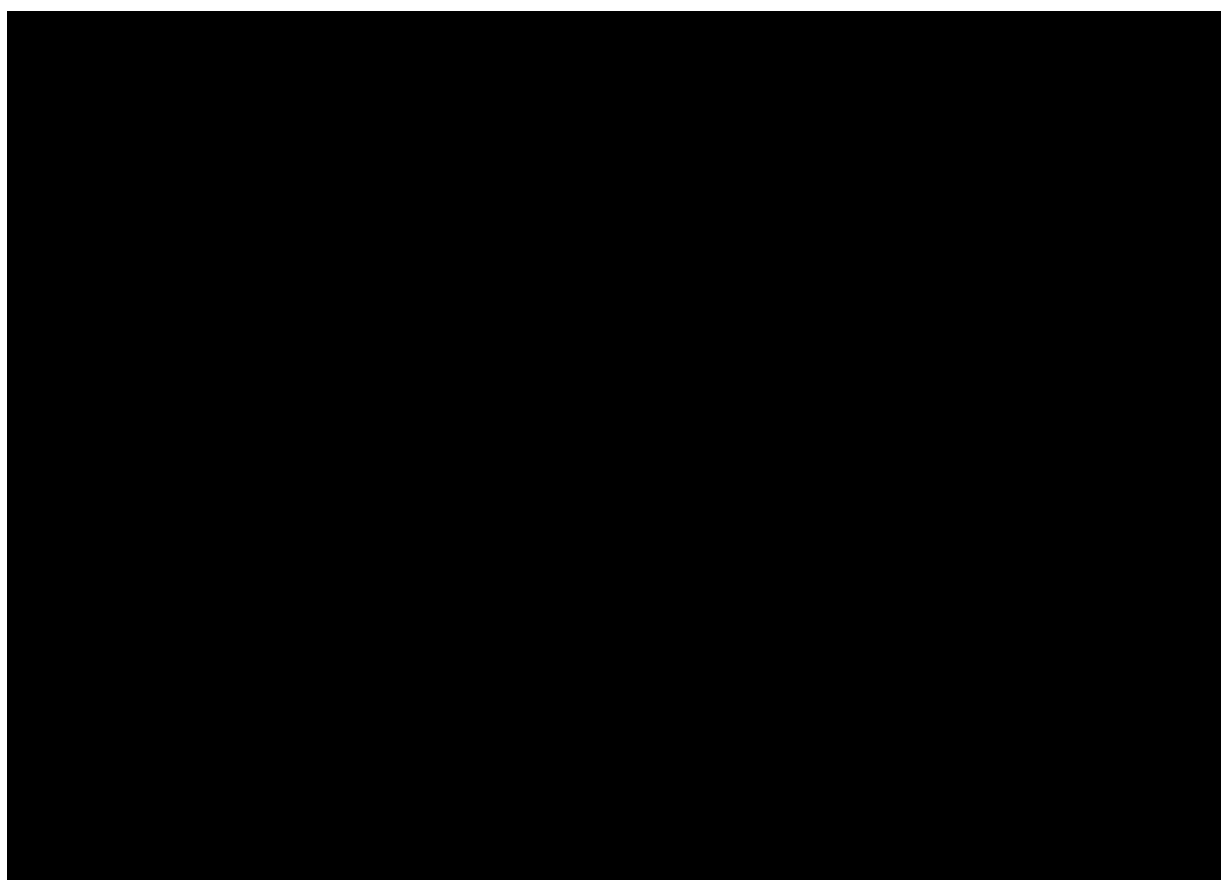
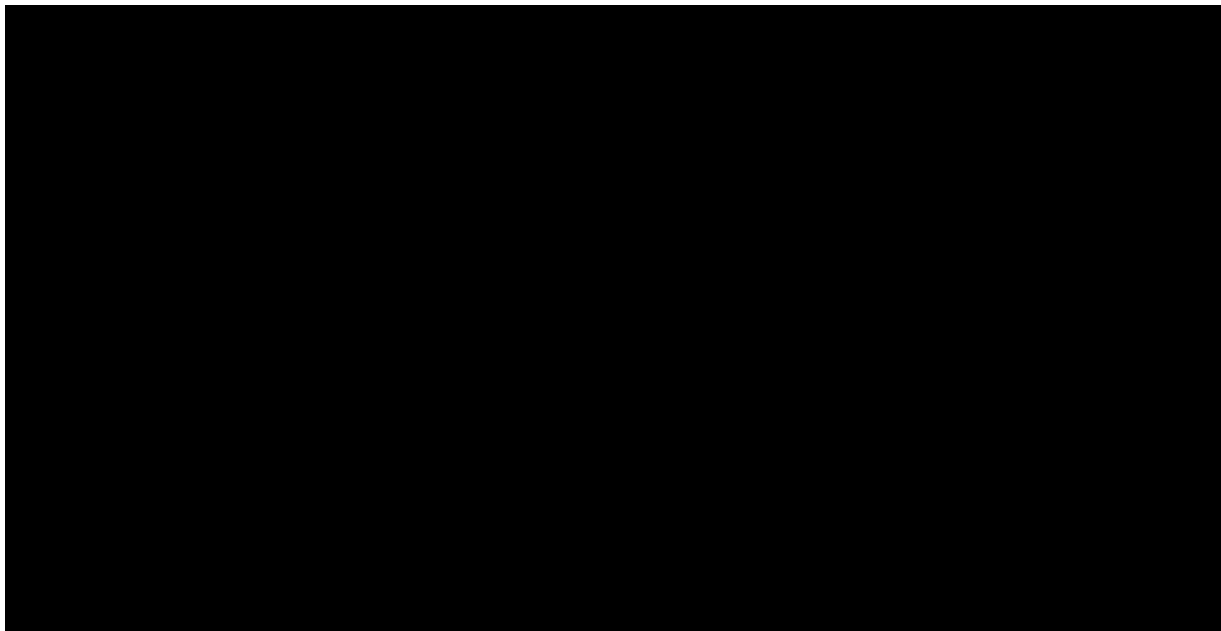


Tabela 21.

Modelowane oraz obserwowane TTD w różnych punktach w czasie w populacji kwalifikującej się do CAR-T



### 5.3.1. Modelowanie efektów dla komparatorów

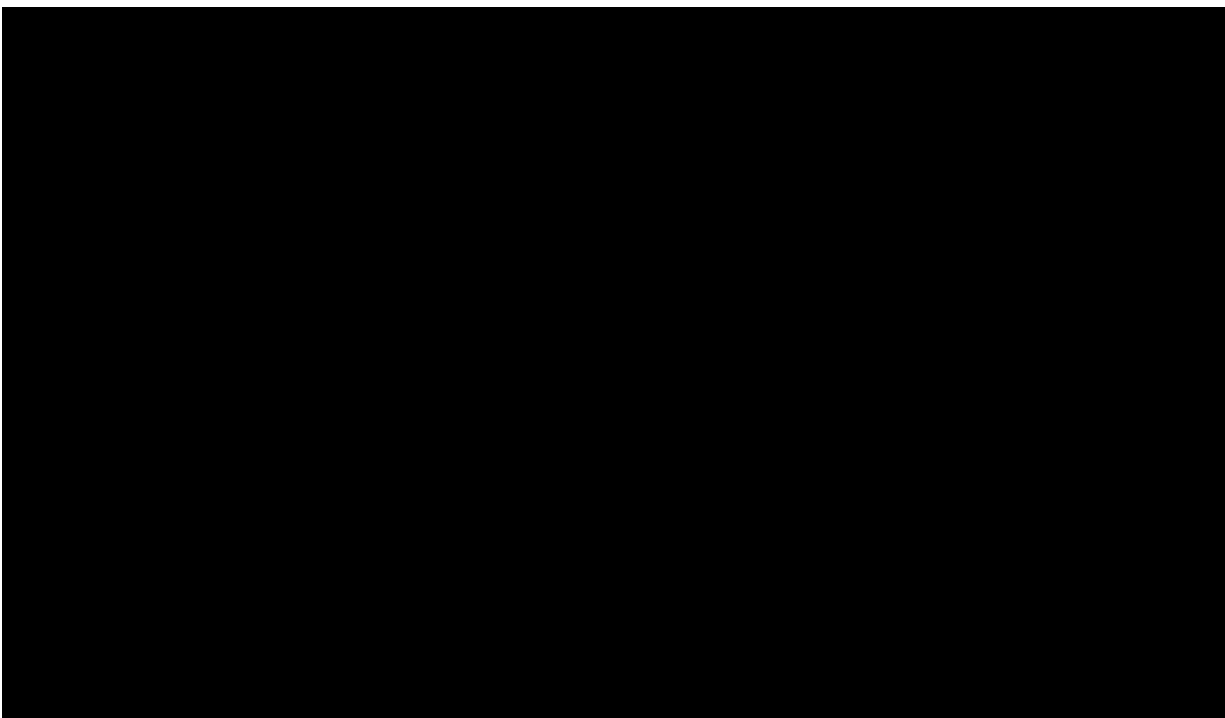
W celu określenia skuteczności stosowania komparatorów wykorzystano wyniki analizy MAIC przedstawionej ze szczegółami w *Analizie klinicznej*. Otrzymane współczynniki ryzyka pozwoliły na wyznaczenie krzywych OS oraz PFS dla komparatorów, i obsadę stanów uwzględnionych w modelu.

W przypadku krzywej TTD przyjęto, iż dla rozważanych komparatorów, modelowanie kosztów związanych z leczeniem będzie określone z wykorzystaniem odpowiednich krzywych PFS dla komparatorów. W analizie wrażliwości testowano wariant pozwalający na modelowanie krzywych TTD dla komparatorów wykorzystując współczynniki ryzyka dla PFS i uwzględniając ich przyłożenie do krzywej TTD dla epkorytamabu.

W poniższej tabeli przedstawiono współczynniki ryzyka (HR), które wykorzystano do uzyskania krzywych PFS i OS dla komparatorów (poprzez pomnożenie odsetków określonych dla ekstrapolowanych krzywych dla epkorytamabu).

#### Tabela 22.

Podsumowanie współczynników ryzyka (HR) dla krzywych OS i PFS w modelu efektywności kosztów z podziałem na omawiane populacje



Przebieg analizowanych krzywych zestawiano z krzywymi dla epkorytamabu, określając prawidłowość założeń dotyczących proporcjonalności hazardu poprzez analizę wykresów log-



---

skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz przeprowadzając test Grambsch i Therneau. Wspomniane wykresy oraz podsumowanie wyników testów zebrano w załączniku 15.5.

### 5.3.1. Chorzy z remisją długotrwałą

W niniejszym modelowaniu przyjęto, że po określonym czasie, tzw. *cure point* – 3 lata, chorzy którzy pozostają w stanie przed progresją mogą zostać uznani za chorych z długoterminową remisją, tj. chorych wyleczonych. Przyjęte podejście spójne jest z założeniami przedłożonymi w analizie NICE dla polatuzumabu wedotyny – NICE TA649.

Ze względu na fakt, że chorzy uznani zostali za wyleczonych, w modelowaniu założono, że przypisywana im będzie użyteczność z populacji generalnej zależnej od wieku i płci, jak również, że chorym tym nie będą naliczane koszty związane z leczeniem.

W analizie wrażliwości testowano również inne wartości punktu (2 oraz 5 lat), w którym chorych można uznać za wyleczonych - innych analizach NICE dla leków z omawianego wskazania, uwzględniane były różne wartości [NICE TA559, NICE TA567]. Dodatkowo rozpatrywano również scenariusz nieuwzględniający punktu *cure point*.

### 5.3.1. Prawdopodobieństwo zgonu

W niniejszym modelowaniu uwzględniono śmiertelność populacji polskiej (wykorzystując tablice życia publikowane przez GUS), uwzględniając odpowiedni wiek wejścia do modelu oraz odsetek kobiet na podstawie badania *EPCORE-NHL-1*. Parametry populacyjne wykorzystane do oszacowania śmiertelności zmieniane są wraz z uwzględnieniem konkretnej populacji. Charakterystyki uwzględnionych populacji przedstawiono w rozdziale 5.2.

Opisywane powyżej prawdopodobieństwa uwzględniono w modelu biorąc pod uwagę odniesienie do modelowanego przeżycia na podstawie badania – tj. prawdopodobieństwo modelowanej śmiertelności na podstawie krzywych nie może być niższe niż to ustalone na podstawie danych dla populacji generalnej. Ponadto, w modelu uwzględniono, że dla części chorych w remisji długotrwałej (będących w stanie przed progresją przez 3 lata), uwzględniona zostanie dodatkowa korekta śmiertelności zwiększająca możliwość długoterminowych komplikacji nowotworowych. Przyjęty współczynnik korekty 1,41 zaczerpnięto z analizy dla Pola-BR przedstawionej NICE [NICE TA649].

---

### 5.3.2. Prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych

W ramach określenia profilu bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych w niniejszym modelowaniu wykorzystano odsetki działań niepożądanych.

W przypadku epkorytamabu, autorzy modelu globalnego uwzględnili pełne dane z badania klinicznego *EPCORE-NHL-1*, wyodrębniając działania niepożądane 3. lub 4. stopnia w populacji LBCL, występujące u minimum 5% chorych [Dane od Wnioskodawcy]. Dodatkowo, wzięto także pod uwagę ciężkie działania niepożądane, bez względu na występujący stopień, gdyż zdarzenie takie mogłoby prowadzić ostatecznie do kosztochłonnej hospitalizacji. W ramach działań niepożądanych bez rozróżnienia na stopień występowania rozpatrywano zespół uwalniania cytokin (CRS, ang. *cytokine release syndrome*) oraz aplazję komórek B.

Odsetki działań niepożądanych komparatorów zostały oparte na wielu źródłach. Dla komparatora R- GemOx oraz Pola+BR, dane oparto na publikacji *NICE TA649*. W przypadku Axi-cel wzięto pod uwagę dane z *NICE TA559*. Dane dla komparatora Tisa-cel pochodzą z badania *JULIET* [Schuster 2021]. W przypadku Tafa+Len przyjęto takie same odsetki jak dla EPCO.

W poniższej tabeli zebrano odsetki występowania działań niepożądanych dla rozpatrywanych terapii.

Tabela 23.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych dla interwencji i komparatorów

Działanie/zdarzenie niepożądane	Częstotliwość występowania					
	EPCO	R-GemOx	Pola+BR	Axi-cel	Tisa-cel	Tafa+Len
Anemia		18%	28%	0%	40%	
Aplazja komórek B		0%	0%	11%	0%	
CRS		0%	0%	13%	23%	
Gorączka neutropeniczna		13%	10%	0%	17%	
Hipokaliemia		3%	8%	0%	9%	
ICAN		0%	0%	28%	0%	
Leukopenia		8%	8%	0%	0%	
Limfopenia		0%	13%	0%	0%	
Neutropenia		33%	46%	0%	20%	
Zmniejszona liczba neutrofilii		0%	0%	0%	34%	

Działanie/zdarzenie niepożądane	Częstotliwość występowania					
	EPCO	R-GemOx	Pola+BR	Axi-cel	Tisa-cel	Tafa+Len
Zapalenie płuc		3%	8%	0%	8%	
Wysypka		8%	0%	0%	0%	
Trombocytopenia		23%	41%	0%	13%	

#### 5.4. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu podzielonego przeżycia 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 appraisals*) 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 - w przypadku kwestionariusza 3 poziomowego lub opisując zaawansowanie problemów w skali 5-stopniowej. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

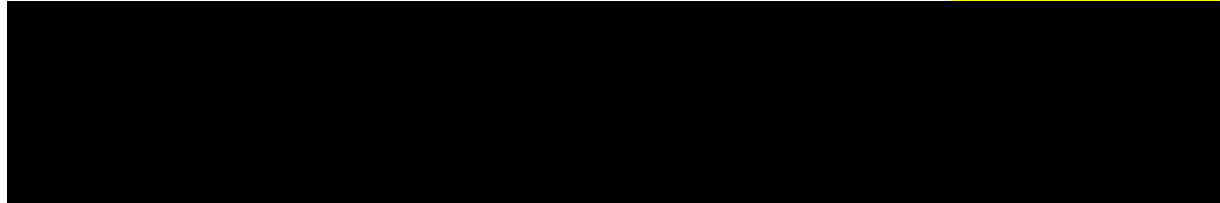
W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

W przeprowadzonym przeglądzie do jakości życia odnaleziono 4 publikacje: *Patrick 2019*, *Patrick 2021*, *Shah 2021* oraz *Wang 2018*. Publikacje te, nie odnosiły się jednak w pełni do stanów czy terapii uwzględnionych w niniejszym modelowaniu. Ponadto dostępne były dane bezpośrednie z badania *EPCORE-NHL-1* mierzone za pomocą EQ-5D. W analizie podstawowej niniejszego modelowania uwzględniono więc bezpośrednie użyteczności z badania klinicznego. W analizie wrażliwości wykorzystano natomiast dodatkowo użyteczności z submisji NICE dla innych leków stosowanych w DLBCL, tj. dla Pola+BR [NICE TA649], Axi-cel [NICE TA559], Tisa-cel [NICE TA567] oraz Tafa+Len [NICE TA883].

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

### 5.4.1. Jakość życia w stanach uwzględnionych w modelowaniu

Dane dotyczące jakości życia z badania klinicznego *EPCORE-NHL-1* zostały zebrane między innymi z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L. Przy określaniu użyteczności została wykorzystana taryfa brytyjska (na podstawie publikacji *Dolan 1997*). 

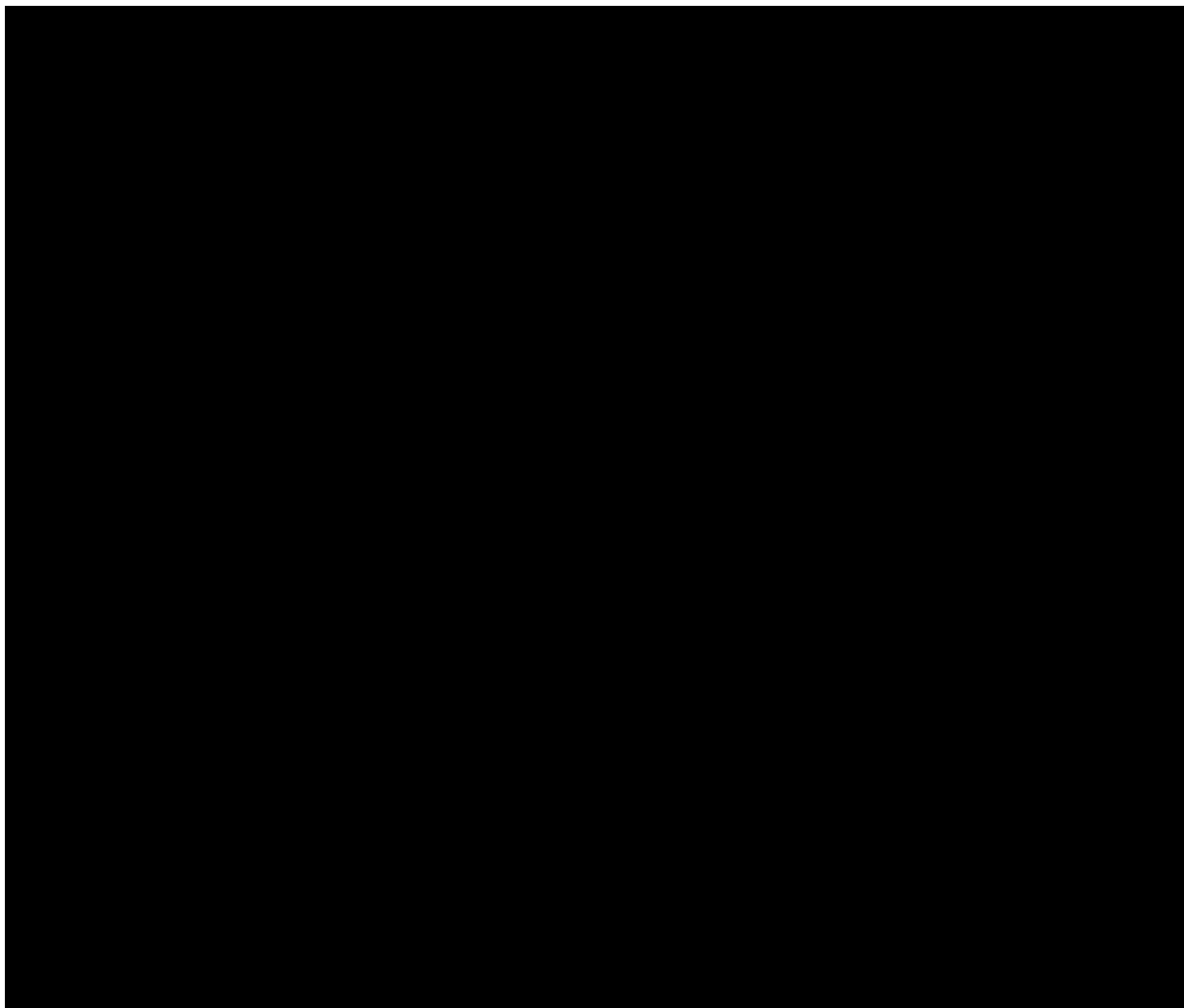












[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dane z badania *EPCORE-NHL-1*

[Redacted text block]

Tabela 24.

Podsumowanie liczebności odpowiedzi (obserwacji) z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L w trakcie trwania badania

[Redacted text block]



Rysunek 21.

Histogram wartości jakości życia obserwowanych w badaniu *EPCORE-NHL-1* dla analizowanej grupy chorych

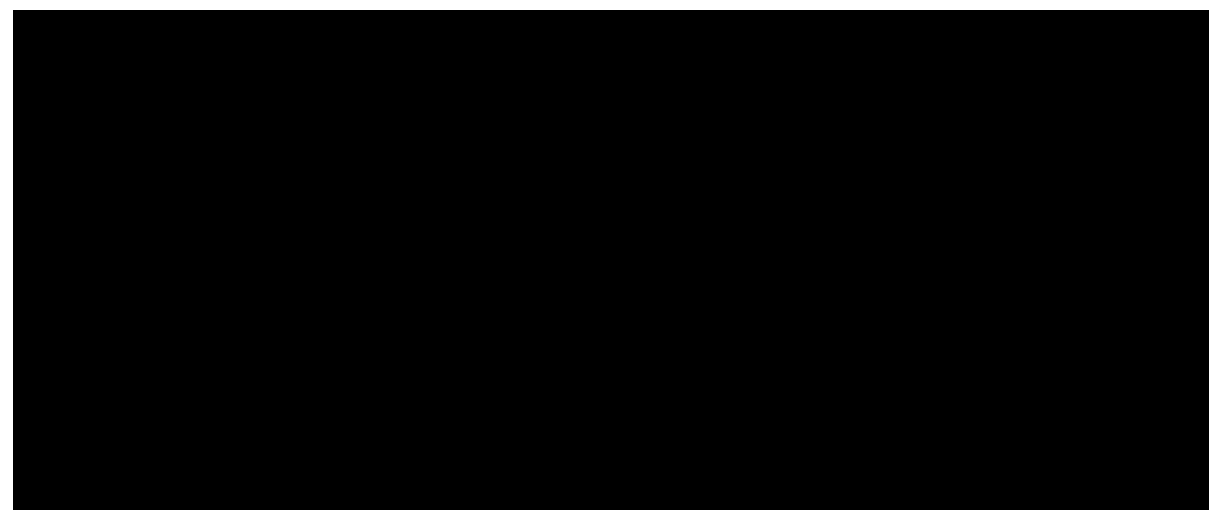
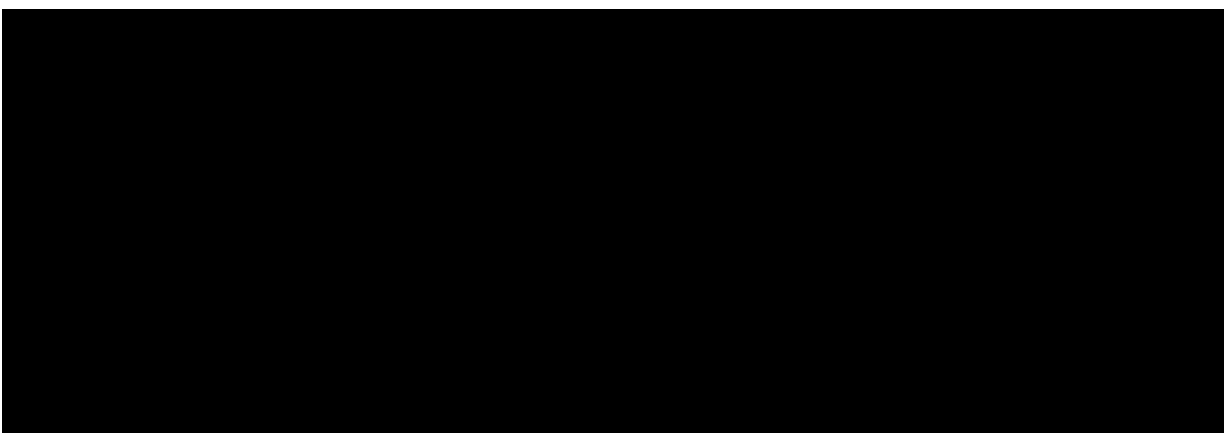
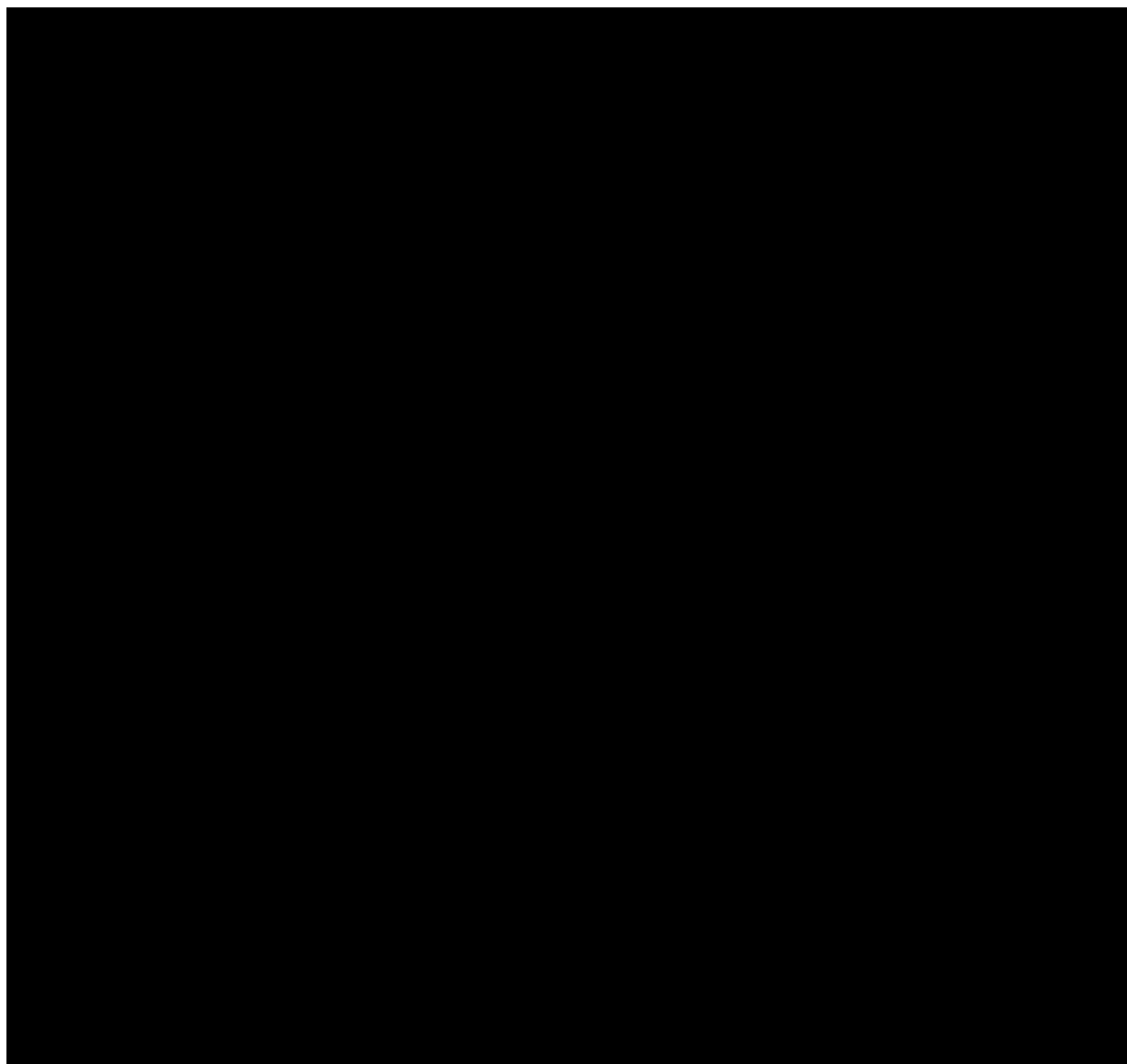


Tabela 25.

Statystyki rozkładu użyteczności EQ-5D-3L z pomiarów na podstawie badania *EPCORE-NHL-1*





### Użyteczności uwzględnione w modelowaniu

W poniższej tabeli przedstawiono współczynniki dopasowania dla modelu 1.

Tabela 26.

Oszacowane współczynniki dla uwzględnionego modelu użyteczności

Wykorzystanie opisywanego powyżej modelu pozwoliło na określenie użyteczności dla stanów PFS i PD na podstawie badania *EPCORE-NHL-1*. Wartości te, zostały uwzględnione w analizie

podstawowej. W analizie wrażliwości testowano natomiast użyteczności wykorzystane w submisjach NICE dla innych leków stosowanych w DLBCL.

Wszystkie rozpatrywane w niniejszej analizie użyteczności zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu

Stan zdrowia	Użyteczność		Źródło
Analiza podstawowa			
PFS			<i>EPCORE-NHL-1</i>
PD			
Wariant 1 analizy scenariuszy (alternatywne wartości dla stanów)			
PFS		0,720	<i>NICE TA649, NICE TA559</i>
PD		0,650	
Wariant 2 analizy scenariuszy (zróżnicowanie użyteczności dla stanów wedle komparatorów)			
PFS	EPCO		<i>EPCORE-NHL-1</i>
PD	PD		
PFS	CIT	0,770	<i>NICE TA649</i>
PD	PD	0,676	
PFS	Pola+BR	0,720	<i>NICE TA649</i>
PD	PD	0,650	
PFS	Axi-cel	0,720	<i>NICE TA559</i>
PD	PD	0,650	
PFS	Tisa-cel	0,830	<i>NICE TA567</i>
PD	PD	0,710	
PFS	Tafa+len	0,720	<i>NICE TA883</i>
PD	PD	0,650	

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7.

#### 5.4.2. Jakość życia związana z wiekiem

W niniejszej analizie uwzględniono obniżenie użyteczności związanej z wiekiem na dwa sposoby:



- jako względne obniżenie użyteczności wartości ze stanów wskazywanych powyżej (PFS/PD) związane z wiekiem (zgodne z zaleceniami przedstawianymi w rekomendacjach *NICE DSU TSD12*)
- uwzględnienie, że chorzy w długotrwałej remisji będą przyjmować użyteczność z populacji generalnej (zgodnie z podejściem przedstawianym w innych submisjach NICE w leczeniu DLBCL).

W modelowaniu w szacowaniu wskazywanych użyteczności przyjęto na podstawie publikacji dotyczących użyteczności w populacji generalnej. W ramach przeprowadzonego przeglądu do jakości życia w populacji generalnej wyodrębniono kilka publikacji, jednak ostatecznie wybrano dwie *Młyńczak 2021* oraz *Golicki 2015a*, jako badania z dużą próbą, eksplorujące wartości jakości życia szacowane takim samym kwestionariuszem jakości życia (EQ-5D-3L), jak w badaniu *EPCORE-NHL-1*. Do analizy podstawowej wybrano nowszą publikację *Młyńczak 2021*, natomiast badanie *Golicki 2015a* zostało uwzględniono w analizie wrażliwości.

Dodatkowo jako scenariusz alternatywny wykorzystano szacowanie użyteczności zależnych od wieku i płci, które zostało uwzględnione w modelu globalnym dla populacji brytyjskiej, na podstawie przedstawionego poniżej wzoru opisywanego w populacji *Ara i Brazier 2010*.

*Wartość użyteczności w populacji generalnej EQ-5D =*

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

Uwzględniając przy tym odpowiedni wiek i odsetki rozkładu płci w zależności od rozpatrywanej populacji.

### 5.4.3. Obniżki jakości życia związane z użytecznościami

W modelowaniu uwzględniono, że w związku z występowaniem działań niepożądanych nastąpi obniżenie jakości życia. W celu oszacowania dokładnego wpływu związanego z występowaniem wspomnianych działań niepożądanych wykorzystano dane dotyczące odsetków działań niepożądanych (opisywane w rozdziale 5.3.2.), wartości obniżek jakości życia na podstawie literatury (wcześniejszych analiz dla DLBCL przedłożonych agencji NICE) oraz czas trwania wyróżnionych działań. Całkowite obniżenie użyteczności w niniejszej analizie zostało naliczone w pierwszym cyklu modelowania.

W analizie wrażliwości testowano scenariusz nieuwzględniający obniżenia użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono obniżenie użyteczności oraz czas trwania wyróżnionych działań niepożądanych uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 28.

Obniżki użyteczności i ich czas trwania uwzględnione w niniejszej analizie

Zdarzenie niepożądane	Obniżka użyteczności	Czas trwania (dni)	Źródło
Anemia	0,250	16	NICE 649
Aplazja komórek B	0,000	365	NICE 559
CRS	0,770	4	NICE 559
Gorączka neutropeniczna	0,150	6	NICE 559
Hipokaliemia	0,090	72	NICE 559
ICAN	0,770	17	Założono jak dla CRS
Leukopenia	0,200	14	NICE TA883
Limfopenia	0,090	34	NICE TA649
Neutropenia	0,090	15	NICE TA883
Zmniejszona liczba neutrofilii	0,090	15	Założono jak dla neutropenii
Zapalenie płuc	0,200	15	NICE 649
Wysypka	0,250	16	Założono jak dla anemii
Trombocytopenia	0,110	23	NICE 649

## 5.5. 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, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 45-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną w modelu krzywą OS. [REDACTED]

---

Wobec powyższego przyjęcie 45-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się uzasadnione.

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*].

Konkludując, nie jest 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.

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 należyście uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości 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. Analogicznie, nawet testowanie arbitralnych niższych wartości horyzontu przekraczających czas badania klinicznego, może nie być odpowiednio interpretowane ze względu na niemożność uchwycenia wszystkich efektów i kosztów związanych z zastosowaniem terapii. Może zatem jedynie wskazywać kierunek zmiany wyników.

W analizie wrażliwości uwzględniono więc jedynie jeden alternatywny krótszy 10-letni horyzont czasowy oraz w ramach walidacji poprawności szacowania modelu horyzont roczny.

## 5.6. 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.

## 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 niepożądanych;

- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty leczenia (terapii) po progresji.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: charakterystyk produktów leczniczych [ChPL Yescarta, ChPL Kymriah, ChPL Tepkinly, ChPL Minjuvi, ChPL Fludara Oral], Opinii ekspertów klinicznych, danych literaturowych [Mountier 2013, NICE TA649, oraz NICE TA559, NICE TA306, NICE TA883, Oluwole 2020, Schuster 2021], analiz ekonomicznych innych produktów [Analiza ekonomiczna Kymriah 2020, Analiza ekonomiczna Yescarta 2020], Programu Lekowego B.12.FM oraz danych z badania klinicznego EPCORE-NHL-1 [Dane od Wnioskodawcy].

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [Dane od Wnioskodawcy]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie Danych DGL, Danych NFZ – Średni koszt rozliczenia, Przetargi – wykaz B 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 leczenie szpitalne OAiT, Zarządzenie opieka paliatywna, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna].

Koszty wycenianych świadczeń szacowanych w oparciu o Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie leczenie szpitalne OAiT, Zarządzenie opieka paliatywna, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna oszacowano przy uwzględnieniu średniej wyceny jednego punktu oszacowanej na podstawie Informatora o umowach NFZ. W tabeli poniżej zebrano wyceny punktów dla wykorzystanych świadczeń.

**Tabela 29.**

**Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie Informatora o umowach NFZ**

Świadczenie	Koszt punktu (PLN)
Świadczenie w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	88,44

Świadczenie	Koszt punktu (PLN)
Porada w poradni medycyny paliatywnej	89,26
Świadczenia w hospicjum domowym	87,63
Chemioterapia	1,35
Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym	1,37
Chemioterapia - hospitalizacja z zakresem skojarzonym	1,39
Świadczenia w zakresie hematologii (ambulatorium)	1,58
Świadczenia w zakresie hematologii (szpitalne)	1,62
Hematologia hospitalizacja	1,59
Choroby wewnętrzne - hospitalizacja	1,59
Anestezjologia i intensywne terapię - hospitalizacja	1,59
Teleradioterapia	1,30
Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)	1,45
Badania tomografii komputerowej (TK)	1,35
Badania medycyny nuklearnej	1,54
Badania rezonansu magnetycznego (RM)	1,34
Program lekowy - leczenie chorych na chłoniaki B - komórkowe	1,36

Wszystkie przedstawiane w niniejszej analizie koszty są tożsame w obu perspektywach NFZ i perspektywie wspólnej, nie wyróżniano więc rozdzielnie kosztów w analizowanych perspektywach.

## 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

#### EPKORYTAMAB (EPCO)

Dawkowanie określone zostało na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tepkinly®* oraz badania *EPCORE-NHL-1*.

Zalecana dawka produktu leczniczego Tepkinly® to 0,16 mg w pierwszej dawce, 0,8 mg w drugiej dawce i 48 mg przez resztę terapii, podawanego w iniekcji podskórnej do osiągnięcia progresji choroby albo nieakceptowalnej toksyczności.

Epkorytamab powinno się podawać według poniższego schematu:

- cykl 1 - 3: iniekcje w dniach 1, 8, 15, 21 każdego cyklu;
- cykl 4 - 9: iniekcje w dniach 1, 15 każdego cyklu;
- od cyklu 10 do momentu wystąpienia progresji choroby: iniekcja w 1. dniu każdego cyklu.

Przy czym każdy cykl ma długość 28 dni.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania epkorytamabu (Tabela 30.).

**Tabela 30.**

**Schematy dawkowania produktu leczniczego Tepkinly®**

Substancja	Terapia/schemat	Ilość cykli	Odstęp pomiędzy cyklami (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Epkorytamab	EPCO	Do stanu progresji albo nieakceptowalnej toksyczności	28	1*: 0,16 2*: 0,8 3+: 48	mg	C1-3: 4** C4-9: 2 C10+:1

\*W pierwszych podaniach następuje stopniowe zwiększanie dawki leku, od trzeciego podania choremu podawane są pełne dawki leku

\*\*Dawka początkowa 1 – 0,16mg, dawka pośrednia 2 - 0,8mg, od trzeciego podania dawka 48 mg

**GEMCYTABINA I OKSALIPLATYNA W SKOJARZENIU Z RYTUKSYMABEM (R-GemOx)**

Dawkowanie określone zostało na podstawie publikacji *Mountier 2013*.

Zalecana dawka gemcytabiny to 1 000 mg/m<sup>2</sup>, dawka oksaliplatyny to 100 mg/m<sup>2</sup>, a dawka rytuksymabu - 375 mg/m<sup>2</sup>. Rytuksymab jest podawany w 1 dniu, a gemcytabina i oksaliplatyna w dniu 2. Substancje te podawane są w infuzji dożylniej przez 8 cykli trwania terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania gemcytabiny i oksaliplatyny w skojarzeniu z rytuksymabem (Tabela 31.).

**Tabela 31.**

**Schematy dawkowania gemcytabiny i oksaliplatyny w skojarzeniu z rytuksymabem**

Substancja	Terapia/schemat	Ilość cykli	Odstęp pomiędzy cyklami (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Gemcytabina	R-GemOx	8	15	1 000	mg/m <sup>2</sup>	1

Substancja	Terapia/schemat	Ilość cykli	Odstęp pomiędzy cyklami (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Oksaliplatyna				100	mg/m <sup>2</sup>	1
Rytyksumab				375	mg/m <sup>2</sup>	1

### POLATUZUMAB WEDOTYNY W SKOJARZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ (Pola+BR)

Dawkowanie określone zostało na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Polivy®* oraz *Programu lekowego B.12.FM*.

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z chemioterapią (Tabela 32.).

**Tabela 32.**

**Schematy dawkowania produktu leczniczego Polivy® w skojarzeniu z chemioterapią**

Substancja	Terapia/schemat	Ilość cykli	Odstęp pomiędzy cyklami (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Polatuzumab wedotyny	Pola+BR	6	21	1,8	mg/kg	1
Bendamustyna				90	mg/m <sup>2</sup>	2
Rytuksymab				375	mg/m <sup>2</sup>	1

### AXICABTAGENE CILOLEUCEL (Axi-cel)

Dawkowanie określone zostało na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Yescarta®* oraz z *Programu lekowego B.12.FM*.

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającej dyspersję do infuzji żywotnych limfocytów CAR-T w jednym worku do infuzji. Docelowa dawka wynosi  $2 \times 10^6$  żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (zakres od  $1 \times 10^6$  do  $2 \times 10^6$  komórek/kg masy ciała)



z maksymalnie  $2 \times 10^8$  żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej [ChPL Yescarta].

Zgodnie z ChPL Yescarta przed infuzją leku należy przeprowadzić u chorego leczenie wstępne z wykorzystaniem chemioterapii limfodeplecyjnej. W zalecanych dniach, tj. 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu Yescarta®, należy koniecznie zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu w dawce  $500 \text{ mg/m}^2$  podawanego dożylnie i fludarabiny<sup>2</sup> w dawce  $30 \text{ mg/m}^2$  podawanej dożylnie [ChPL Yescarta].

Charakterystyka lecznicza produktu Yescarta® nie pozwala na stosowanie chemioterapii pomostowej zmieniającej przebieg choroby, uwzględniając jedynie możliwość zastosowania kortykosteroidów u chorych z wysokim obciążeniem chorobą w momencie badań przesiewowych<sup>3</sup>. W ChPL Yescarta nie doprecyzowano dawek takiej terapii. Ze względu na brak informacji dotyczących stosowania danych leków, wybiórczość zastosowania tej terapii oraz niskie koszty kortykosteroidów, koszty terapii pomostowej nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

### TISAGENLECLEUCEL (Tisa-cel)

Dawkowanie określone zostało na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Kymriah® oraz z Programu lekowego B.12.FM.

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającą żywotne limfocyty CAR-T w postaci dyspersji do infuzji w jednym albo większej liczbie worków infuzyjnych. Dla dorosłych pacjentów, dawka mieści się w zakresie od  $0,6$  do  $6 \times 10^8$  żywotnych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała) [ChPL Kymriah].

Zgodnie z ChPL Kymriah przed rozpoczęciem leczenia produktem konieczne jest przeprowadzenie wstępnego leczenia kondycjonującego, tj. chemioterapii limfodeplecyjnej. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah® dopuszcza co prawda pominięcie chemioterapii limfodeplecyjnej w grupie chorych z istotną cytopenią, jednak większość chorych taką terapię powinna otrzymać.<sup>4</sup> W niniejszej analizie uwzględniono więc dawkowanie terapii kondycjonującej zgodnie z zalecanym schematem z ChPL Kymriah, tj. zastosowanie fludarabiny

---

<sup>2</sup> Zgodnie z Wykazem leków refundowanych fludarabina jest refundowana tylko w formie doustnej. Ta forma została uwzględniona w analizie Od marca 2019 roku nie ma refundowanej pozycji z podaniem dożylnym. Na podstawie ChPL Fludara Oral przyjęto mnożnik 1,6, który przeskalował dawkę fludarabiny do  $48 \text{ mg/m}^2$ .

<sup>3</sup> Zgodnie z dokładnymi wskazaniami z ChPL Yescarta

<sup>4</sup> Zgodnie z badaniem dla DLBCL 93% otrzymało leczenie kondycjonujące [ChPL Kymriah]

25 mg/m<sup>25</sup> pc. dożylnie na dobę przez 3 dni i cyklofosfamidu w dawce 250 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny.

Zgodnie z *ChPL Kymriah* w czasie oczekiwania na wytworzenie produktu Kymriah® występujący u pacjenta chłoniak może się nasilić i lekarz prowadzący może podjąć decyzję o zastosowaniu dodatkowego leczenia, tj. terapii pomostowej. Większość chorych z badania rejestracyjnego DLBCL, zgodnie z *ChPL Kymriah*, taką terapię otrzymała, nie jest jednak doprecyzowane konkretne dawkowanie takiej terapii. Analogicznie do podejścia przyjętego przy szacowaniu kosztów drugiej terapii CAR-T (Axi-cel), nie uwzględniono kosztów terapii pomostowej.

### TAFASYTAMAB W SKOJARZENIU Z LENALIDOMIDEM (Tafa+len)

Dawkowanie określone zostało na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Minjuvi®* oraz *Programu lekowego B.12.FM*. Poniżej przedstawiono dokładny opis dawkowania tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem.

Zalecana dawka produktu leczniczego *Minjuvi®* to 12 mg/kg, podawanego w infuzji dożylnej w skojarzeniu z lenalidomidem przez 12 cykli. Tafasytamab jest podawany według schematu:

- cykl 1: infuzja w dniach 1, 4, 8, 15 i 22 cyklu;
- cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu;
- od cyklu 4. do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu.

Każdy cykl ma 28 dni.

Pacjenci powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid doustnie w kapsułkach 25 mg w dniach 1 - 21 każdego cyklu. Leczenie lenalidomidem należy zakończyć po maksymalnie 12 cyklach leczenia skojarzonego. Pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie infuzji produktu leczniczego *Minjuvi®* w monoterapii w dniach 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania omawianych substancji (Tabela 33.).

---

<sup>5</sup> Zmieniono dawkę na podstawie założeń opisanych w przypisie 2. Zwiększono dawkę fludarabiny doustnej do 40 mg/m<sup>2</sup>.

---

Tabela 33.

Schematy dawkowania produktu leczniczego Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem

Substancja	Terapia/sc hemat	Ilość cykli	Odstęp pomiędzy cyklami (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Tafasytamab	Tafa+Len	Do stanu progresji albo nieakceptowalnej toksyczności	28	12	mg/kg	C1: 5 C2,3: 4 C4+: 2
Lenalidomid		12		25	mg	21

### ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Wagę oraz powierzchnię chorych konieczną do określenia dokładnego dawkowania leku, jak również substancji stosowanych w ramach komparatora oraz kolejnych terapii oparto na danych z badania *EPCORE-NHL-1* [Dane od Wnioskodawcy], [REDACTED]

Dodatkowo, dla leków uwzględnionych w ramach stosowanych terapii w niniejszej analizie przyjęto relatywną intensywność dawki – RDI (ang. *relative dose intensity*). Przedstawione intensywności wraz ze źródłami dla danych substancji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 34.).

Tabela 34.

Intensywność podawanych dawek leków uwzględnionych w analizie podstawowej

Terapia	Substancja	Intensywność	Źródło
EPCO	Epkorytamab	[REDACTED]	<i>EPCORE-NHL-1</i>
R-GemOx	Gemcytabina	93,3%	<i>Mounier 2013</i>
	Oksaliplatyna	92,5%	
	Rutyksumab	91,6%	
Pola-BR	Polatuzumab wedotyny	97,3%	<i>NICE TA649</i>
	Bendamustyna	95,4%	
	Rytuksymab	94,7%	
Axi-cel	Axicabtagene ciloleucel	n/d	n/d
Tisa-cel	Tisagenlecleucel	n/d	n/d
Tafa+len	Tafasytamab	100,0%	Założenie

Terapia	Substancja	Intensywność	Źródło
	Lenalidomid	100,0%	Założenie

W analizie wrażliwości testowano również alternatywne odsetki RDI oraz wariant nieuwzględniający obniżonej intensywności dawek leków dla wszystkich terapii (również dla terapii niebędącymi komparatorami).

### 6.1.2. Ceny leków

#### EPKORYTAMAB

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 oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Przyjęto, że podstawę limitu będzie wyznaczała prezentacja zawierająca fiolkę 48 mg, ze względu na większą częstotliwość podań realizowanych z wykorzystaniem wskazanej prezentacji.

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto leku.

#### GEMCYTABINA I OKSALIPLATYNA W SKOJARZENIU Z RYTUKSYMABEM (CIT - R – GemOx)

Gemcytabina, oksaliplatyna i rytuksymab w ramieniu omawianego komparatora R – GemOx są obecnie finansowane w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie.

#### POLATUZUMAB WEDOTYNY W SKOJARZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ (Pola-BR)

Polatuzumab wedotyny jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie.

---

Substancje skojarzone, czyli bendamustyna oraz rytuksymab, są obecnie finansowane w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie.

#### **AXICABTAGENE CILOLEUCEL (Axi – cel)**

Axicabtagene ciloleucel jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie.

#### **TISAGENLECLEUCEL (Tisa-cel)**

Tisagenlecleucel jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie.

#### **CHEMIOTERAPIA LIMFODEPLECYJNA PRZED TERAPIAMI CAR-T (fludarabina, cyklofosfamid)**

Obie wymienione substancje – fludarabina oraz cyklofosfamid wchodzi w skład leczenia wstępnego przed podaniem terapii CAR-T, tj. chemioterapii limfodeplecyjnej. Substancje te, są obecnie finansowane w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie.

#### **TAFASYTAMAB W SKOJARZENIU Z LENALIDOMIDEM (Tafa+Len)**

Tafasytamab jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Substancja skojarzona, czyli lenalidomid jest obecnie finansowana w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Ceny leków w ramieniu tego komparatora są zgodne z *Wykazem leków refundowanych* i przedstawiono je w tabeli zbiorczej w rozdziale 6.1.3 (Tabela 35.).

---

## ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

W tabelach poniżej podsumowano wszystkie pozycje leków, które były brane pod uwagę w analizie (Tabela 35.).

Tabela 35.

Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Epcoritamabum	Tepkinly, roztwór do wstrzykiwań, 48 mg,	1 fiolka, 0,8 ml			
Epcoritamabum	Tepkinly, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4 mg/0,8 ml	1 fiolka, 0,8 ml			
Wykaz B					
Axicabtagene ciloleucel	Yescarta, dyspersja do infuzji, $0,4 \times 10^8 - 2 \times 10^8$ komórek	1 worek po 68 ml	1 407 665,52	1 409 825,52	1 409 825,52
Polatuzumabum vedotinum	Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	9 713,75	10 296,57	10 296,57
Polatuzumabum vedotinum	Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg	1 fiol. proszku	45 330,84	47 490,84	47 490,84
Tafasitamabum	Minjuvi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. proszku	4 011,66	4 252,36	4 252,36
Tisagenlecleucelum	Kymriah, dyspersja do infuzji, $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ komórek	1 fiol. proszku	1 373 760,00	1 375 920,00	1 375 920,00
Wykaz C					
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	1 566,00	1 659,96	1 659,96

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	2 241,00	2 375,46	1 659,96
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	838,08	888,36	888,36
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	391,50	414,99	414,99
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	560,25	593,87	414,99
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	209,52	222,09	222,09
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	54,96	58,26	58,26
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	14,58	15,45	11,65
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	1 554,12	1 647,37	1 647,37
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2 802,60	2 970,76	2 764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2 778,30	2 945,00	2 764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2 778,30	2 945,00	2 764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	4 870,53	5 162,77	2 764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2 778,30	2 945,00	2 764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	2 608,20	2 764,69	2 764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2 608,20	2 764,69	2 764,69

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2 808,00	2 976,48	2 764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2 778,30	2 945,00	2 764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2 608,20	2 764,69	2 764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	2 778,30	2 945,00	2 764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	4 876,20	5 168,77	2 764,69
Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	3 024,00	3 205,44	2 764,69
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2 778,30	2 945,00	2 764,69
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	16 564,76	17 558,64	2 764,69
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	2 199,64	2 331,61	1 097,86
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	1 035,72	1 097,86	1 097,86
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 10 ml	476,28	504,86	504,86
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	5 500,55	5 830,59	2 744,66
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	2 589,30	2 744,66	2 744,66
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	2 381,40	2 524,28	2 524,28
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	81,00	85,86	85,86



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	17,82	18,89	18,89
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	162,00	171,72	171,72
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	102,60	108,76	94,45
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	27,00	28,62	18,89
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	205,20	217,51	188,89
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	30,78	32,63	32,63
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	61,56	65,25	65,25
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 40 ml	123,12	130,51	130,51
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	31,86	33,77	32,63
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	63,72	67,54	65,25
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	127,44	135,09	130,51

### 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 listy C na podstawie *Dane NFZ – Średni koszt rozliczenia*<sup>6</sup>, a w przypadku listy B na podstawie *Przetargi – wykaz B*. Ceny leków określone na podstawie danych refundacyjnych NFZ uwzględniono w analizie podstawowej, natomiast ceny zgodne z *Wykazem leków refundowanych* w analizie wrażliwości.

W analizie podstawowej przeliczono koszty za mg bądź jednostkę substancji (w przypadku CAR-T), w analizie wrażliwości testowano natomiast wariant zaokrąglania fiolek.

W poniższych tabelach przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie koszty substancji.

Tabela 36.

Koszty leków (PLN) uwzględnione w analizie podstawowej w przeliczeniu na miligram bądź jednostkę

Substancja	Koszt za mg/jednostkę* substancji (perspektywa NFZ/wspólna) (PLN)	
	Analiza podstawowa (Dane refundacyjne)	Analiza wrażliwości (Obwieszczenie MZ)
Epkorytamab z RSS		
Epkorytamab bez RSS		
Wykaz B		
Aksykabtagen cyloleucel	1 409 825,52	1 409 825,52
Polatuzumab wedotyny	223,14	341,22
Tafasytamab	20,06	21,26
Tisagenlecleucel	1 373 760,00	1 375 920,00
Wykaz C		
Bendamustyna	1,36	2,81
Cyklofosfamid	0,06	0,06
Fludarabina	8,16	8,16
Lenalidomid	0,39	5,27

<sup>6</sup> Dla cyklofosfamidu oraz fludarabiny ostatnie ceny DGL pochodzą z marca 2019. Jeżeli średni koszt z DGL był większy od średniego kosztu z *Wykaz leków refundowanych*, to wtedy wybieramy cenę z *Wykaz leków refundowanych*.

Substancja	Koszt za mg/jednostkę* substancji (perspektywa NFZ/wspólna) (PLN)	
	Analiza podstawowa (Dane refundacyjne)	Analiza wrażliwości (Obwieszczenie MZ)
Rytuksymab	3,49	5,33
Gemcytabina	0,05	0,09
Oksaliplatyna	0,36	0,65

Tabela 37.

Koszty substancji podawanych w schemacie wraz z technologią wnioskowaną oraz w schemacie komparatora (koszty w przeliczeniu na fiolkę w PLN) uwzględnione w analizie wrażliwości

Substancja	Zawartość fiołki (mg)	Koszt opakowania, perspektywa NFZ/wspólna (PLN)
Technologia wnioskowana		
Epkorytamab z RSS	4,00	
	48,00	
Epkorytamab bez RSS	4,00	
	48,00	
Wykaz B		
Aksykabtagen cyloleucel	n/d	1 409 825,52
Polatuzumab wedotyny	30,00	6 694,23
	140,00	31 240,04
Tafasytamab	200,00	4 011,66
Tisagenlecleucel	n/d	1 373 760,00
Wykaz C		
Bendamustyna	100,00	135,80
	25,00	33,95
Cyklofosfamid	1 000,00	55,80
	200,00	11,16
Fludarabina	200,00	1 631,83
Lenalidomid	25,00	205,43
Rytuksymab	500,00	1 742,87
	200,00	697,15
	100,00	348,57
Gemcytabina	2 000,00	95,20
	1 000,00	47,60
	200,00	9,52
Oksaliplatyna	200,00	72,41

Substancja	Zawartość fiołki (mg)	Koszt opakowania, perspektywa NFZ/wspólna (PLN)
	100,00	36,21
	50,00	18,10

## 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 podawanych dożylnie (i.v.) rozliczane jest w ramach świadczenia: *hospitalizacja związana z wykonaniem programu*, a rozliczenie leków podawanych podskórnie (s.c.) wykonuje się według wyceny świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Koszty podań i.v./s.c. rozliczane są z uwzględnieniem wskazywanych świadczeń zarówno w ramach interwencji, wybranych komparatorów oraz substancji/schematów dostępnych w leczeniu po progresji, jeśli dostępne są one w ramach programu lekowego.

Koszt podania leków w ramach katalogu chemioterapii w ramieniu komparatora oraz w leczeniu po progresji wyznaczono na podstawie *Zarządzenia w chemioterapii*. Przyjęto, że podanie leków podawanych dożylnie (i.v.) w chemioterapii poza programem lekowym rozliczane jest w ramach świadczenia: *hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie*, a w przypadku wariantu maksymalnego w analizie wrażliwości na podstawie świadczenia: *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie*. Założono, że czas hospitalizacji potrzebny na leczenie schematem równy jest dawkowaniu substancji, która podawana jest najdłużej (nie dotyczy to podania doustnego). Cały kurs chemioterapii podawanej dożylnie realizowany jest w warunkach szpitalnych w celu monitorowania chorego.

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

Tabela 38.

### Koszt podania leków uwzględniony w analizie

Kategoria	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Program lekowy – podanie dożylnie leku	5.08.07.0000003	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	662,26
Program lekowy – podanie podskórne leku	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z	108,16	147,17

Kategoria	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
		wykonaniem programu		
Chemioterapia (poza PL) – (1-3 dni)	5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	557	771,62
Chemioterapia (poza PL) – (1-3 dni) - analiza wrażliwości - minimum	5.08.05.0000172	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313	429,00
Chemioterapia (poza PL) – (1-3 dni) analiza wrażliwości - maksimum	5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	686	950,32

W niniejszej analizie założono, że substancje dostępne w podaniu doustnym będą ordynowane samodzielnie przez chorych w warunkach domowych i nie będzie w związku z ich podaniem naliczany żaden dodatkowy koszt.

Przyjęto również, że przepisywanie leków przyjmowanych w ramach samodzielnych podań będzie odbywało się w ramach wizyt monitorujących, którym przypisywany jest odpowiedni koszt świadczeń, które opisane zostały w *Analizie ekonomicznej*.

Podanie terapii CAR-T odbywa się w ramach programu lekowego. Zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* nie ma dodatkowych, dedykowanych jedynie tej terapii świadczeń, które pozwalałyby na zróżnicowanie kosztów podania w stosunku do innych dostępnych substancji w ramach PL B.12.FM. Jednak zgodnie z *ChPL Yescarta* oraz *ChPL Kymriah* limfocyty T pacjenta, które pobierane są od chorego i następnie zmodyfikowane w celu przeprowadzenia terapii, powinny być pobrane w ramach leukaferazy. W analizie podstawowej uwzględniono koszty podania zgodnie z przedstawioną powyżej wyceną hospitalizacji – przy czym naliczono podwójne koszty tj. pobrania limfocytów T oraz późniejszego przetoczenia zmodyfikowanych terapeutycznie limfocytów – czyli rozważanego produktu CAR-T. Dodatkowo, do kosztu podania leczenia wstępnego w postaci chemioterapii limfodeplecyjnej naliczono również koszt podania realizowany w ramach programu lekowego.

W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywną wycenę kosztów podania CAR-T zgodną z przedstawionymi w analizach dla leków CAR-T przedłożonych agencji AOTMiT [Analiza ekonomiczna Kymriah 2020, Analiza ekonomiczna Yescarta 2020]. Przyjęto, że podanie leków CAR – T będzie wycenione według świadczeń: *Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)* z

Zarządzenie leczenie szpitalne KPdS, Pobranie limfocytów dawcy (DLI) oraz hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie.

Koszty świadczeń zostały przytoczone w poniższej tabeli.

Tabela 39.

Koszt podania leków CAR – T uwzględniony w analizie wrażliwości

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	5.53.01.0000003	1 437,00	1 990,69
Pobranie limfocytów dawcy (DLI)	5.53.01.0000004	4 694,16	6 502,87
hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	5.08.05.0000170	686,00	950,32
Suma		6 817,16	9 443,88

Przyjęto również, że przepisywanie leków przyjmowanych w ramach samodzielnych podań będzie odbywało się w ramach wizyt monitorujących, którym przypisywany jest odpowiedni koszt świadczeń (rozdział 6.6)

### 6.3. Koszty leczenia działań niepożądanych

Dla działań niepożądanych, które wiążą się z niewłaściwymi parametrami krwi, a także mniej poważnymi powikłaniami (hipokaliemia, leukopenia, limfopenia, neutropenia, zmniejszona liczba neutrofilii, wysypka, trombocytopenia), obrano wycenę świadczenia: *Leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia* na podstawie *Zarządzenie chemioterapia*.

W przypadku poważniejszych działań niepożądanych mogących wymagać rozszerzonej hospitalizacji i leczenia, takich jak: anemia, aplazja komórek B, gorączka neutropeniczna oraz zapalenie płuc, zdecydowano się na przyjęcie wyższego kosztu hospitalizacji na podstawie *Zarządzenie leczenie szpitalne*. Liczba hospitalizacji wybranych grup (druga kolumna w Tabeli 40.) JGP ze *Statystyki NFZ* posłużyły do wyliczenia średniej ważonej kosztu NFZ.

W przypadku najcięższych powikłań, takich jak CRS oraz ICAN (*ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), uwzględniono wyceny z *Zarządzenie leczenie szpitalne OAIT*, dla 8,5 dnia biorąc pod uwagę analogiczną wycenę przedstawioną w AWA Kymriah 2020. Koszt określono jako średnią arytmetyczną wszystkich dostępnych wycen dla leczenia dorosłych w skali TISS – 28.

Wszystkie koszty oraz źródła działań niepożądanych znajduje się w tabeli poniżej (Tabela 40.).

Tabela 40.

## Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie

Działanie niepożądane	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Źródło
Anemia	S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni; S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia; S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	3 610,23	5 745,24	Zarządzenie leczenie szpitalne
Aplazja komórek B	S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni; S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia; S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni;	3 610,23	5 745,24	Założono koszt dla anemii
CRS	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28	27 489,96	43 709,03	Zarządzenie leczenie szpitalne OAiIT, AWA Kymriah
Gorączka neutropeniczna	S55E - Gorączka niejasnego pochodzenia > 65 r.ż.; S55F - Gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż.	1 722,79	2 741,60	Zarządzenie leczenie szpitalne
Hipokaliemia	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	Parametr kliniczny; Zarządzenie chemioterapii
ICAN	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28	27 489,96	43 709,03	Założono koszt dla CRS
Leukopenia	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	Parametr kliniczny; Zarządzenie chemioterapii
Limfopenia	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	Parametr kliniczny; Zarządzenie chemioterapii
Neutropenia	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	Parametr kliniczny; Zarządzenie chemioterapii
Zmniejszona liczba neutrofilii	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	Parametr kliniczny; Zarządzenie chemioterapii

Działanie niepożądane	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Źródło
Zapalenie płuc	D48 - Zapalenie płuc; D18 - Zapalenie płuc nietypowe	3 481,82	5 540,89	Zarządzenie leczenie szpitalne
Wysypka	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	Parametr kliniczny; Zarządzenie chemioterapii
Trombocytopenia	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	Parametr kliniczny; Zarządzenie chemioterapii

W celu oszacowania całkowitych kosztów leczenia działań niepożądanych, pomnożono odsetki częstotliwości występowania zdarzenia niepożądanego dla określonej terapii przez przypisany koszt, a następnie zsumowano i przypisano jako koszt przypadający na chorego w ramieniu interwencji bądź komparatora.

#### 6.4. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego

W przypadku komparatorów, które są dostępne w ramach *Programu lekowego B.12.FM*, należy wziąć pod uwagę koszt kwalifikacji do leczenia rozliczanego według świadczenia: *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* na podstawie *Zarządzenie programy lekowe* (Tabela 41.). Ze względu na fakt, że dla wszystkich tych substancji dostępnych w ramach programu lekowego możliwe jest rozliczenie wskazywanego świadczenia, założono, że analogiczny koszt będzie rozliczany również w ramieniu interwencji.

Tabela 41.

Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	5.08.07.0000023	338	459,90

#### 6.5. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W analizie przyjęto, że terapie uwzględnione w ramach komparatorów, dostępne w ramach programu lekowego rozliczane będą zgodnie z ryczałtem za diagnostykę na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Tak więc leczenie z wykorzystaniem schematów Pola+BR oraz Tafa+Len będzie monitorowane zgodnie z określonymi świadczeniami - *Diagnostyka w*



programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (piksanstron, polatuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 1 rok leczenia i Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 2 i kolejny rok terapii. Natomiast monitorowanie chorych leczonych z wykorzystaniem terapii CAR-T zgodnie ze świadczeniem Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki z dużych komórek B aksykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem – monitorowanie terapii.

Koszty wymienionych świadczeń są pokazane w tabeli poniżej.

**Tabela 42.**

**Koszt monitorowania w Programie lekowym (ryczałt roczny) oraz koszt na cykl w modelowaniu**

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (piksanstron, polatuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 1 rok leczenia	5.08.08.0000102	2 528,5	3 440,44	263,74
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 2 i kolejny rok terapii rok terapii	5.08.08.0000116	1 112,64	1 513,93	116,06
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki z dużych komórek B aksykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem – monitorowanie terapii	5.08.08.0000174	4 780	6 503,98	498,59

Założono również, że w przypadku interwencji monitorowanie w *Programie lekowym* będzie również rozliczane za pomocą ryczałtu za diagnostykę.

Po porównaniu podobieństwa świadczeń monitorowania aktualnych terapii z Programie Lekowym B.12.FM wraz z projektowanymi zapisami dla epkorytamabu, zauważono iż zakres badań oraz częstotliwość ich wykonywania zbliżone są do diagnostyki dla tafasytamabu (szczególnie dla wyceny dla 1. roku). Dla pierwszego roku różnice w częstotliwości badań diagnostycznych są bardzo zbliżone, przyjęto więc dla epkorytamabu już istniejącą wycenę równą już istniejącemu świadczeniu *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (piksanstron, polatuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 1 rok leczenia*.

Natomiast w przypadku 2. roku i lat kolejnych uwzględniono dodatkowego badania dla epkorytamabu i dodano ich wycenę do już określonej wyceny świadczenia dla tafasytamabu - *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 2 i kolejny rok terapii rok terapii*. W poniższej tabeli przedstawiono

badania dodatkowe dla epkorytamabu i ich wycenę roczną wedle *Zarządzenia opieka ambulatoryjna*.

Tabela 43.

Wycena dodatkowych świadczeń ambulatoryjnych, które powinny być realizowane w 2. roku i kolejnych leczenia epkorytamabem

Badanie	Nazwa świadczenia	Lista świadczeń	Grupa świadczeń	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Morfologia krwi z rozmazem	C55 Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)	w1	w12	975*	1 543,25
Stężenie kreatyniny	M37 Kreatynina	w1			
Kwas moczowy	M45 Kwas moczowy	w1			
Bilirubina całkowita	I89 Bilirubina całkowita	w1			
AST	I19 Aminotransferaza asparaginianowa (AST)	w1			
ALT	I17 Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT)	w1			
Stężenie sodu	O35 Sód (Na)	w1			
Stężenie potasu	N45 Potas (K)	w1			

\*Obejmuje 13-nastokrotny (roczny) zestaw badań z wyceną punktową świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu z wyceną punktową wielkości 75 pkt

W analizie wrażliwości testowano również wyceny minimalne i maksymalne, określone wedle zmniejszonej proporcji badań dla pierwszego roku<sup>7</sup> (wartość minimalna w 1. roku) lub określonych wycen z *Zarządzenia programy lekowe*.

W poniższej tabeli przedstawiono wyceny uwzględnione w niniejszym modelowaniu.

<sup>7</sup> Wyodrębniono 28 analogicznych badań dla epkorytamabu i 31 dla tafasytamabu. Do wyliczenia wariantu minimalnego wykorzystano więc proporcję 28/31 i przemnożono ją przez wycenę ryczałtu diagnostycznego dla 1. roku terapii tafasytamabem

Tabela 44.

Wycena świadczeń diagnostycznych w ramach diagnostyki oraz monitorowania terapii dla epkorytamabu, uwzględnione w niniejszej analizie

Parametr	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Koszt NFZ, minimalny (PLN)	Koszt NFZ, maksymalny (PLN)
Diagnostyka i monitorowanie w PL - 1. rok	2 528,50	3 440,44	3 107,50	n/d
Diagnostyka i monitorowanie w PL - 2. rok i kolejne	2 087,64	3 057,18	1 513,93	3 440,44

Koszt monitorowania w chemioterapii (poza programem lekowym) oszacowano uwzględniając wycenę okresowej oceny skuteczności chemioterapii na podstawie *Zarządzenia w chemioterapii*. Przyjęto, iż świadczenie: *okresowa ocena skuteczności chemioterapii*, będzie rozliczane w związku z monitorowaniem chorego raz na dwa miesiące w trakcie trwania chemioterapii. Założenie zostało oparte na średniej częstotliwości określonej w szczegółach realizacji świadczenia w *Zarządzeniu w chemioterapii*, tj. *nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące*. W analizie wrażliwości testowano wartości skrajne wskazywanych częstotliwości.

W tabeli poniżej (Tabela 45.) przedstawiono uwzględniony koszt monitorowania chorych.

Tabela 45.

Koszt monitorowania w chemioterapii

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	270,40	370,61	170,47

## 6.6. 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, które to uwzględniają dane z submisji NICE dla leków stosowanych w leczeniu DLBCL – *NICE TA649* oraz *NICE TA559*. Dla obu stanów w modelu globalnym – progresji oraz przeżycia wolnego od progresji określono zużycie zasobów oraz świadczeń. Leczenie wspomagające w stanie PFS modelowane jest zgodnie ze zużyciem zasobów stosowanych po terapii na podstawie analizy dla Pola+BR [NICE TA649]. Koszty leczenia wspomagającego w stanie PFS naliczane są więc dopiero po zakończeniu aktywnej terapii (jeśli chory znajduje się jeszcze w stanie przed progresją choroby).

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 produkty zawarte w *Zarządzeniu opieka paliatywna*. Uwzględnioną wycenę świadczeń oraz przyporządkowanie ich do zasobów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 46.).

**Tabela 46.**

**Świadczenia na podstawie *Zarządzenia opieka paliatywna* uwzględnione w niniejszej analizie**

Zasób	Nazwa zakresu świadczeń/ Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Waga punktowa	Taryfa*	Koszt NFZ (PLN)
Pobyt w ośrodku opieki dziennej; Pobyt w hospicjum stacjonarnym	świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	n/a	6,1	539,51
Pobyt w hospicjum domowym	świadczenia w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	n/a	1	87,63
Wizyty w ramach konsultacji medycyny paliatywnej (poradnia paliatywna)	porada w poradni medycyny paliatywnej	5.15.00.0000151	n/a	0,99	88,37

\*Taryfy zostały ustalone w odniesieniu do świadczenia bazowego, tj. osobodzień w hospicjum domowym, któremu przyporządkowano wartość równą 1 punkt

W celu wyceny świadczeń związanych z wizytami u specjalistów, tj. wizyty u onkologa, hematologa, radiologa, internisty czy pielęgniarki brano pod uwagę *Zarządzenie opieka ambulatoryjna*. Wizytom specjalistów radiolog, onkolog, hematolog, internista przyporządkowano świadczenie *W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu*. Natomiast wizytom pielęgniarki przyporządkowano świadczenie *PPW1 Świadczenie pielęgniarki lub położnej 1*.

Badania krwi wyróżnione w modelu globalnym (morfologia, poziom dehydrogenazy mleczanowej LDH, markery funkcji wątroby oraz nerek, immunoglobuliny oraz poziom fosforanu nieorganicznego) zostały uwzględnione biorąc pod uwagę częstotliwości na podstawie literatury – *NICE TA649* (Tabela 53.). Założono przy tym, że konkretne badania mogą być wykonywane razem i możliwe będzie ich sumaryczne rozliczenie według wyceny *W12 – Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu*.

W poniższej tabeli (Tabela 47.) przedstawiono wycenę świadczeń uwzględnionych w szacowaniu kosztu wizyt i badań diagnostycznych krwi.

Tabela 47.

Świadczenia dotyczące rozliczania wizyt oraz badań diagnostycznych z krwi uwzględnione w niniejszej analizie

Nazwa	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	44,00	69,64
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	75,00	118,71
PPW1 Świadczenie pielęgniarki lub położnej 1	5.34.00.0000011	17	26,91

Dodatkowo dokonano także wyceny badania tomografii komputerowej, szacując średni koszt świadczeń wymienionych w *Zarządzenia opieka ambulatoryjna*. Wartość najmniejszą (TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego) oraz największą (TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym) włączono do analizy wrażliwości. Uwzględnione świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 48.).

Tabela 48.

Świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztu badania tomografii komputerowej

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego – analiza wrażliwości - minimum	5.03.00.0000070	192	259,78
TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000095	320	432,97
TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000071	415	561,51
TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000096	233	315,26
TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000115	274	370,73
TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000097	436	589,92
TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000116	481	650,81
TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000073	491	664,34

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym – analiza wrażliwości - maksimum	5.03.00.0000117	564	763,11
TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000099	424	573,69
Średni koszt (analiza podstawowa)			518,21

Dodatkowo dokonano również oszacowania kosztów diagnostyki obrazowej oraz czynnościowej.

W celu oszacowania kosztu diagnostyki obrazowej oraz czynnościowej w stanie progresji choroby PD, wykorzystano wycenę świadczeń oraz odsetki populacji korzystającej z danego świadczenia.

Wyliczono wycenę radioizotopowego badania perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT (MUGA), szacując średni koszt świadczeń wymienionych w Zarządzenia opieka ambulatoryjna. Wartość najmniejszą (*Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT) - nie obejmuje radioizotopowego badania perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT*) oraz największą (*Radioizotopowe badanie perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT - badanie spoczynkowe+badanie z testem obciążeniowym*) włączono do analizy wrażliwości. Uwzględnione świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 49.).

Tabela 49.

**Świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztu badania MUGA**

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Radioizotopowe badanie perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT - badanie spoczynkowe	5.03.00.0000090	370	569,27
Radioizotopowe badanie perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT - z testem obciążeniowym	5.03.00.0000091	416	640,04
Radioizotopowe badanie perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT - badanie spoczynkowe+badanie z testem obciążeniowym –	5.03.00.0000092	721	1 109,30

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
analiza wrażliwości - maksimum			
Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT) - nie obejmuje radioizotopowego badania perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT) – analiza wrażliwości - minimum	5.03.00.0000093	342	526,19
Średni koszt (analiza podstawowa)			711,20

Kolejnym wycenionym badaniem diagnostyki obrazowej jest badanie rezonansu magnetycznego, oszacowane z wykorzystaniem średniego kosztu świadczeń wymienionych w *Zarządzenia opieka ambulatoryjna*. Wartość najmniejszą (*MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego*) oraz największą (*MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym*) włączono do analizy wrażliwości. Uwzględnione świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 50.).

Tabela 50.

Świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztu badania rezonansu magnetycznego

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego - analiza wrażliwości - minimum	5.03.00.0000076	463	622,60
MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000102	685	921,12
MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000122	767	1 031,38
MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000103	969	1 303,01
MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym- analiza wrażliwości - maksimum	5.03.00.0000123	1 050	1 411,93
MR badanie bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000105	773	1 039,45
Średni koszt (analiza podstawowa)			1 054,92

Dokonano również wyceny badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), szacując średni koszt świadczeń wymienionych w *Zarządzenia opieka ambulatoryjna*. Wartość najmniejszą (pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I) oraz największą (pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy II) włączono do analizy wrażliwości. Uwzględnione świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 51.).

**Tabela 51.**

**Świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztu badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)**

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I - analiza wrażliwości - minimum	5.10.00.0000103	2 795	4 052,75
Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy II - analiza wrażliwości - maksimum	5.10.00.0000104	4 142	6 005,90
Średni koszt (analiza podstawowa)			5 029,33

Kolejnym badaniem, które uwzględniono w analizie to biopsja szpiku kostnego. Jej koszt oszacowano uwzględniając średnią wycenę świadczeń wymienionych w *Zarządzenia opieka ambulatoryjna*. Wartość najmniejszą (*Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego*) oraz największą (*Trepanobiopsja szpiku kostnego*) włączono do analizy wrażliwości. Uwzględnione świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 49.).

**Tabela 52.**

**Świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztu biopsji szpiku kostnego**

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego - analiza wrażliwości - minimum	5.31.00.0000115	338,00	540,60
Trepanobiopsja szpiku kostnego - analiza wrażliwości - maksimum	5.31.00.0000116	1 179,00	1 885,70
Średni koszt (analiza podstawowa)			1 213,15

Aby oszacować koszt leczenia wspomagającego (wizyt oraz badań krwi) w stanie przed progresją PFS oraz po progresji choroby PD, wykorzystano wycenę świadczeń oraz średnią liczbę zasobów w ciągu cyklu na podstawie literatury – *NICE TA649*, *NICE TA 559* i *NICE TA306*.



W celu oszacowania kosztu leczenia wspomagającego w stanie wolnym od progresji PFS, wykorzystano wycenę świadczeń oraz średnią liczbę zasobów zużywanych na rok. Wyniki prezentuje poniższa tabela (Tabela 53.).

**Tabela 53.**

**Oszacowanie kosztów leczenia wspomagającego w stanie PFS w analizie podstawowej**

Kategoria świadczenia	Zużycie zasobów w ciągu cyklu	Koszt NFZ (PLN)	Koszt na cykl (PLN)
Pobyt w ośrodku stacjonarnym	0,75	539,51	405,31
Pobyt w ośrodku opieki dziennej	0,28	539,51	153,03
Pobyt w hospicjum domowym	1,70	87,63	149,14
Pobyt w hospicjum stacjonarnym	0,02	539,51	8,27
Wizyta u onkologa	0,42	69,64	29,36
Wizyta u hematologa	0,19	69,64	13,35
Wizyta u radiologa	0,33	69,64	22,96
Wizyta pielęgniarki	1,00	26,91	26,82
Wizyta pielęgniarki specjalistyczna	0,17	26,91	4,54
Wizyta lekarza rodzinnego	0,50	69,64	34,70
Wizyta pielęgniarki rejonowej	0,38	26,91	10,31
Tomografia komputerowa	0,31	518,21	158,90
Diagnostyka laboratoryjna krwi*	3,33	118,71	394,96
Suma			1 411,65

\*Uwzględniono wedle maksymalnej wartości częstotliwości 3,33 na cykl wskazywanych dla badań – morfologii krwi, markerów wątroby oraz pracy nerek. Pozostałe z uwzględnionych badań (poziom immunoglobulin, fosforu nieorganicznego i LDH) mają przypisaną częstotliwość 0,67/cykl.

W celu oszacowania kosztu leczenia wspomagającego w stanie wolnym po progresji choroby PD, wykorzystano wycenę świadczeń oraz średnią liczbę zasobów zużywanych na rok. Zebrane koszty przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 54.).

**Tabela 54.**

**Oszacowanie kosztów leczenia wspomagającego w stanie PD w analizie podstawowej**

Kategoria świadczenia	Zużycie zasobów w ciągu cyklu	Koszt NFZ (PLN)	Koszty na cykl (PLN)
Pobyt w ośrodku opieki dziennej	1,87	539,51	1 009,15
Pobyt w hospicjum domowym	9,33	87,63	817,56

Kategoria świadczenia	Zużycie zasobów w ciągu cyklu	Koszt NFZ (PLN)	Koszty na cykl (PLN)
Pobyt w hospicjum stacjonarnym	0,93	539,51	500,44
Wizyta u onkologa	0,33	69,64	22,96
Wizyta u hematologa	1,00	69,64	69,41
Zespół opieki paliatywnej	1,33	88,37	117,19
Wizyta pielęgniarki specjalistyczna	2,50	26,91	67,25
Wizyta lekarza rodzinnego	3,30	69,64	229,57
Wizyta pielęgniarki rejonowej	4,00	26,91	107,68
Diagnostyka laboratoryjna krwi*	1,00	118,71	118,31
Średni koszt (analiza podstawowa)			3 059,50

\*Uwzględniono wedle maksymalnej wartości częstotliwości 1 na cykl wskazywanych dla badań – morfologii krwi, markerów wątroby oraz poziomu fosforu nieorganicznego. Pozostałe z uwzględnionych badań (poziom immunoglobulin, markerów pracy nerek i LDH) mają przypisaną częstotliwość 0,33/cykl

W celu oszacowania kosztu zużytych zasobów po progresji, uwzględniono również badania diagnostyki obrazowej oraz biopsji szpiku kostnego.

Poza wymienionymi badaniami obrazowymi oraz czynnościowymi, przyjęto, że badanie EKG (elektrokardiogram) będzie rozliczane według świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*. Zebrane koszty przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 55.).

Tabela 55.

Oszacowanie kosztów diagnostyki obrazowej oraz czynnościowej w stanie PD w analizie podstawowej

Zużycie zasobów podczas progresji lub opieki paliatywnej	Odsetek populacji	Wycena świadczenia (PLN)	Koszt NFZ (PLN)
Elektrokardiogram	67%	69,64	46,66
Badanie MUGA	33%	711,20	234,70
Tomografia komputerowa	17%	518,21	88,10
Rezonans magnetyczny	7%	1 054,92	73,84
Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków	57%	5 029,33	2 866,72

Zużycie zasobów podczas progresji lub opieki paliatywnej	Odsetek populacji	Wycena świadczenia (PLN)	Koszt NFZ (PLN)
Biopsja szpiku kostnego	70%	1 213,15	849,20
Średni koszt (analiza podstawowa)			4 112,55

Ze względu na przyjęcie źródła zużycia zasobów spoza polskiej praktyki klinicznej i związaną z tym pewną niepewność co do realnej realizacji świadczeń po zakończeniu aktywnych terapii u chorych pozostających w stanie bez progresji choroby, jak również chorych po progresji choroby, w analizie wrażliwości testowano dodatkowe warianty. Alternatywne scenariusze nie uwzględniają opisywanych na podstawie literatury zasobów i szacowanych na podstawie tego kosztów świadczeń.

## 6.7. Koszty leczenia (terapii) po progresji

Po zakończeniu leczenia analizowanymi technologiami (interwencją czy komparatorami) uwzględniono stosowanie kolejnych terapii, czyli leczenia po progresji.

W celu określenia kosztu leczenia po progresji uwzględniono najważniejsze koszty, tj. koszty terapii lub schematowi oraz koszty przepisania i podania tych leków. Nie uwzględniono szczegółowych kosztów monitorowania oraz następującego leczenia po progresji ze względu na brak dokładnych danych pozwalających na modelowanie przebiegu następnych linii leczenia i związane z tym ograniczenia.

W przypadku rozpatrywanych terapii, które charakteryzują się określoną liczbą cykli, założono naliczenie całkowitego schematu leczenia. W szacowaniu kosztów schematu Tafa+Len, który podawany jest do progresji leczenia przyjęto, że koszt terapii zgodny będzie z medianą PFS wynikającą z modelowania dla tego komparatora.

Wskazane dodatkowe terapie możliwe do zastosowania po progresji, nieuwzględnione w powyższych rozdziałach w ramach komparatora, zostały opisane w poniższych podrozdziałach.

Dla uproszczenia założono, że po każdej z analizowanych terapii (czy to interwencji, czy komparatora) rozpatrywany będzie analogiczny koszt, czyli rozkład odsetków nie będzie różnił się w zależności od wyboru rozpatrywanego ramienia.

W poniższej tabeli (Tabela 56.) przedstawiono koszt uwzględniony w analizie podstawowej, tj. koszt zawierający schematy terapeutyczne lub monoterapię.

#### Tabela 56.

Uwzględnione w analizie podstawowej oszacowanie kosztu leczenia po progresji (PLN) wraz ze składowymi liczenia kosztu (PLN)

Ze względu na zróżnicowaną praktykę kliniczną oraz dodatkowe założenia związane ze sposobem naliczania kosztów terapii po progresji, w analizie wrażliwości testowano alternatywne scenariusze, w tym nieuwzględnienie naliczania kosztu kolejnych linii. Uwzględniono również scenariusz maksymalny, w którym przyjęto naliczenie maksymalnego kosztu terapii, tj. terapii CAR-T.

Dodatkowo rozważano również scenariusz, w którym przyjęto odsetki na podstawie badania klinicznego dla epkorytamabu oraz literatury [Dane od Wnioskodawcy, NICE TA883, Oluwole 2020]. W tym scenariuszu uwzględnione zostały również koszty autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, auto-HSCT (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Nie uwzględniono natomiast stosowania tafasytamabu skojarzonego z lenalidomidem, ze względu na brak takich danych.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione odsetki stosowanych substancji po wyróżnionych terapiach na podstawie literatury, uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 57.

Odsetki chorych otrzymujących wyróżnione terapie na podstawie danych literaturowych, uwzględnione w analizie wrażliwości

Terapia/schemat	Odsetek chorych otrzymujących terapię po zastosowaniu analizowanej opcji terapeutycznej					
	EPCO	CIT	Pola+BR	Axi-cel	Tisa-cel	Tafa+Len
R-Chemo*		24%	18%	8%	8%	29%
CAR-T**		16%	12%	0%	0%	20%
Radioterapia paliatywna		4%	5%	0%	0%	0%
AlloSCT		0%	0%	0%	0%	8%
AutoSCT		0%	0%	0%	0%	0%
Pola+BR		0%	0%	8%	8%	0%
Źródło danych		NICE TA883	NICE TA883	Oluwole 2020		NICE TA883

\*Wyróżniane w literaturze jako schematy chemioterapii z uwzględnieniem rytuksymabu, w modelowaniu tej chemioterapii przypisany jest koszt R-GemOx

\*\*Wyróżniane w literaturze jako CAR-T, w odniesieniu do modelowania założono równomierny podział odsetków (po 50%) pomiędzy terapię Axi-cel a Tisa-cel.

### 6.7.1. Radioterapia paliatywna

Koszt radioterapii paliatywnej oszacowano na podstawie wyceny punktowej świadczeń (*Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją* i *Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana*) z Zarządzenie leczenie szpitalne OAiIT oraz wycenie punktowej na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. Wartość najmniejszą (*Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją*) oraz największą (*Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana*) włączono do analizy wrażliwości. Uwzględnione świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 58.).

Tabela 58.

Koszt jednego świadczenia radioterapii paliatywnej po progresji

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją - analiza wrażliwości - minimum	5.07.01.0000059	2 812,00	3 649,87

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana - analiza wrażliwości - maksimum	5.07.01.0000060	3 551,00	4 609,06
Średni koszt (analiza podstawowa)			4 129,46

Zgodnie z modelem globalnym, liczba podań w czasie trwania jednego cyklu wynosi 10 razy. Oznacza to, że koszt całej terapii w analizie podstawowej wyniesie 41 294,63 PLN, wariant minimalny w analizie wrażliwości wyniesie 36 498,66 PLN, a wariant maksymalny wyniesie 46 090,60 PLN. Podsumowanie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 59.).

Tabela 59.

Koszt cyklu radioterapii paliatywnej po progresji

Nazwa produktu rozliczeniowego	Koszt NFZ (PLN)	Liczba podań w cyklu	Koszt terapii w cyklu
Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją - analiza wrażliwości - minimum	3 649,87	10,00	36 498,66
Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana - analiza wrażliwości - maksimum	4 609,06	10,00	46 090,60
Średni koszt (Analiza podstawowa)			41 294,63

### 6.7.2. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) oraz autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (autoHSCT)

#### ALLOGENICZNE PRZESZCZEPIENIE KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Koszt przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych oszacowano na podstawie wyceny punktowej świadczeń (S22 - *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA* i S23 - *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*) z Zarządzenie leczenie szpitalne oraz wycenie punktowej na podstawie *Informatora o umowach NFZ*.

W niniejszej analizie przyjęto, iż w sytuacji, gdy dawcą przeszczepu jest osoba spokrewniona z chorym, wykonuje się badanie zgodności tkankowej, natomiast w sytuacji, gdy dawcą przeszczepu jest osoba niespokrewniona z chorym, realizowane są procedury doboru dawcy niespokrewnionego i/lub dawcy haploidentycznego. Uwzględniając wycenę z *Informatora o*

umowach NFZ wyznaczono średni koszt świadczenia obejmującego badanie zgodności tkankowej.

Na podstawie danych *Poltransplant 2023* opisujących zasady rozliczania tych świadczeń i *Poltransplant Konkurs 2020*, określono koszty związane z poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego oraz dawcy haploidentycznego.

Koszty oraz uwzględnienie świadczeń dotyczących zgodności tkankowej bądź poszukiwania dawcy zostały zważone odsetkami odpowiednich przeszczepieniu.

W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty (Tabela 60.).

**Tabela 60.**

**Koszty przeszczepienia alloH SCT w analizie podstawowej – wycena punktowa z Zarządzeń Prezesa NFZ**

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Liczba hospitalizacji - 2020	Średni ważony koszt NFZ (PLN)	Koszt NFZ (PLN)
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych					
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	5.51.01.0016022	131 068,00	151	361 441,77	372 250
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	5.51.01.0016023	262 079,00	364		
Badanie zgodności tkankowej	11.1210.052.12	704,01	n/a	206,42	
Poszukiwania i Dobór Niespokrewnionych / Haploidentycznych Dawców Komórek Krwiotwórczych	n/d	15 000,00	n/a	10 601,94	

Dodatkowo, w analizie wrażliwości zdecydowano się uwzględnić wartości minimalne i maksymalne dla allogenicznego przeszczepienia komórek (wskazywane w powyższej tabeli). Dla wariantu minimalnego wzięto pod uwagę koszt świadczenia *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA z Zarządzenie leczenie szpitalne* oraz *Badanie zgodności tkankowej* na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. Ta kwota wynosi 212 508,38 PLN.

Dla wariantu maksymalnego obrano koszt *Przeszczerpienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego z Zarządzenie leczenie szpitalne oraz Poszukiwania i Dobór Niespokrewnionych / Haploidentycznych Dawców Komórek Krwiotwórczych*. Ta kwota wynosi 431 705,61 PLN.

### AUTOLOGICZNE PRZESZCZEPNIENIE KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

W ramach alternatywnego scenariusza, w którym przyjęto odsetki na podstawie badania klinicznego dla epkorytamabu oraz literatury [Dane od Wnioskodawcy, NICE TA883, Oluwole 2020], uwzględnione zostały również koszty autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, auto-HSCT (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*).

Koszt przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych oszacowano na podstawie wyceny punktowej świadczenia (S21 - *Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych*) z *Zarządzenie leczenie szpitalne* oraz wycenie punktowej na podstawie *Informatora o umowach NFZ*.

Tabela 61.

Koszty przeszczepienia autoHSCT w analizie wrażliwości – wycena punktowa z Zarządzeń Prezesa NFZ

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Cena za punkt (PLN): Świadczenia w zakresie hematologii (szpitalne)	Koszt NFZ (PLN)
Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	5.51.01.0016021	55 702,00	1,62	90 013,79

## 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 62.

Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Źródła danych dla wartości parametru
<b>Parametry modelu</b>		
Stopa dyskonta kosztów	5,00%	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,50%	Wytyczne AOTMiT
Próg opłacalności (PLN/QALY)	190 380	Obwieszczenie Prezesa GUS
Horyzont czasowy (lata)	45	Założenie na podstawie wygasania krzywych przeżycia
Długość cyklu (dni)	28	Założenie
Populacja niestosująca wcześniej CAR-T (1B) - komparatory	CIT, Pola-BR, Axi-cel, Tisa-cel	Dane od Wnioskodawcy
Populacja całkowita (1A) - komparatory	Tafa+Len, Pola-BR	Dane od Wnioskodawcy
Populacja wcześniej nieleczona CAR-T (2) - komparatory (AW)	Pola-BR	Dane od Wnioskodawcy
Populacja kwalifikująca się do CAR-T – (3) komparatory (AW)	Axi-cel, Tisa-cel	Dane od Wnioskodawcy
Średni wiek chorego (w latach) - Populacja całkowita		Dane od Wnioskodawcy
Płeć (% kobiet) - Populacja całkowita		Dane od Wnioskodawcy
Średni wiek chorego (w latach) - Populacja wcześniej nieleczona CAR-T		Dane od Wnioskodawcy
Płeć (% kobiet) - Populacja wcześniej nieleczona CAR-T		Dane od Wnioskodawcy
Średni wiek chorego (w latach) - Populacja kwalifikująca się do CAR-T		Dane od Wnioskodawcy
Płeć (% kobiet) - Populacja kwalifikująca się do CAR-T		Dane od Wnioskodawcy
Średnie BSA (m <sup>2</sup> )		Dane od Wnioskodawcy
		Dane od Wnioskodawcy
Średnia waga chorego (kg)		Dane od Wnioskodawcy
<b>Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)</b>		
Krzywa PFS dla EPCO		Dane od Wnioskodawcy

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Źródła danych dla wartości parametru
Krzywa TTD dla EPCO		<i>Dane od Wnioskodawcy</i>
Krzywa OS dla EPCO		<i>Dane od Wnioskodawcy</i>
Modelowanie kosztów związanych z podawaniem leku – krzywa	TTD	<i>Założenie, Dane od Wnioskodawcy</i>
Modelowanie użyteczności – krzywa	PFS	<i>Założenie, Dane od Wnioskodawcy</i>
Metodyka modelowania	Standardowe dopasowanie krzywych parametrycznych	Założenie
Czas uznania chorych za wyleczonych (lata)	3	Założenie
HR uwzględniony w szacowaniu śmiertelności dla populacji wyleczonych	1,41	<i>NICE TA649</i>
Współczynniki HR dla komparatorów, dla krzywych OS, PFS, TTD	Tabela 20.	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	Tabela 7.	<i>Dane od Wnioskodawcy, Nice TA559, NICE TA649, Schuster 2021</i>
<b>Parametry związane z jakością życia</b>		
Użyteczności PFS		<i>Dane od Wnioskodawcy</i>
Użyteczności PD		<i>Dane od Wnioskodawcy</i>
Źródło użyteczności dla populacji generalnej	Uwzględnione	<i>Młyńczak 2021</i>
Obniżenie jakości życia dla działań niepożądanych	Uwzględnione	<i>NICE TA559, NICE TA649, NICE TA883</i>
<b>Parametry kosztowe</b>		
Dawkowanie EPCO	Rozdział 6.1.1.	<i>ChPL Tepkinly®</i>
Dawkowanie komparatorów	Rozdział 6.1.1	<i>Mountier 2013, ChPL Polivy®, ChPL Yescarta®, ChPL Kymriah®, ChPL Minjuvi®, Program lekowy B.12.FM</i>
Względna intensywność dawki	Uwzględniona	<i>Dane od Wnioskodawcy, NICE TA649, Mounier 2013, Założenie</i>
Zużycie zasobów poza leczeniem w ramach leczenia wspomagającego, w stanie PFS	Uwzględnione - PF off-tx na podstawie analizy <i>NICE TA649</i>	<i>NICE TA649</i>

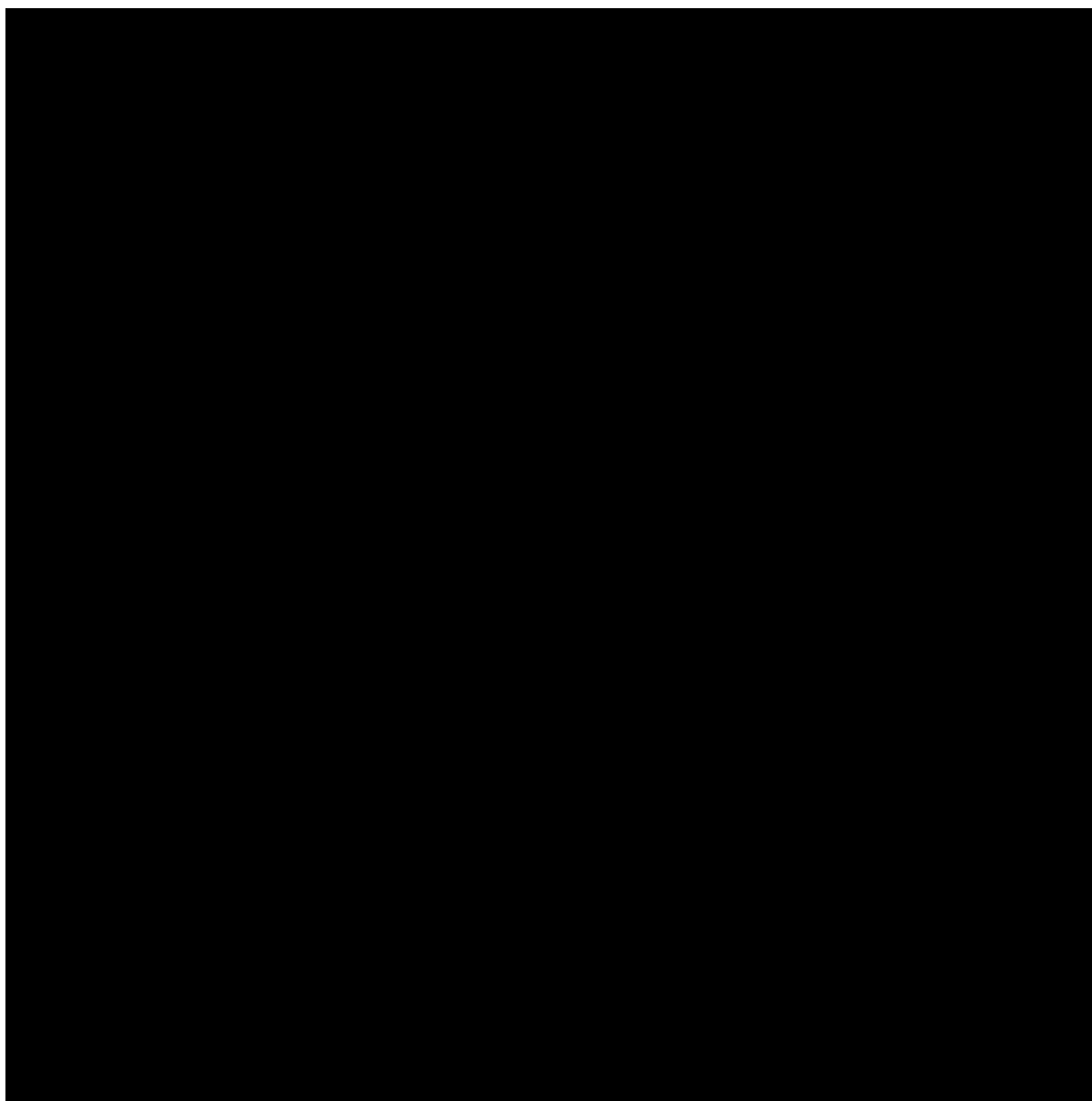
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Źródła danych dla wartości parametru
Zużycie zasobów poza leczeniem w ramach leczenia wspomagającego, w stanie PD	Uwzględnione - PD na podstawie analizy NICE TA649	NICE TA649
Zużycie zasobów poza leczeniem w ramach leczenia wspomagającego, po progresji lub w chorobie terminalnej	Uwzględnione, na podstawie analizy NICE TA659 NICE TA649	NICE TA659, NICE TA649
Cena zbytu netto za lek Tepkinly® za opakowanie 48 mg (PLN)		Dane od Wnioskodawcy
Cena zbytu netto za lek Tepkinly® za opakowanie 4 mg (PLN)		Dane od Wnioskodawcy
		Dane od Wnioskodawcy
		Dane od Wnioskodawcy
Ceny leków (PLN)	Rozdział 7.1.2., Rozdział 7.1.3.	Dane refundacyjne NFZ, Wykaz leków refundowanych
Zużycie leków	Zużycie według mg	Założenie
Źródło danych dla kosztu leków	Dane DGL/Komunikaty o średniej cenie za mg/Katalog refundowanych substancji czynnych/Przetargi	Dane refundacyjne NFZ, Komunikaty o średniej cenie za miligram substancji, Zarządzenie chemioterapia, Przetargi – wykaz B
Koszty przepisania i podania leków	Rozdział 6.2.	Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie chemioterapia, Informator o umowach
Koszty leczenia działań niepożądanych	Rozdział 6.3.	Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie
Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego	Rozdział 6.4.	Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach
Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	Rozdział 6.5.	Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach,
Koszty leczenia wspomagającego	Rozdział 6.7.	Zarządzenie opieka paliatywna
Koszty leczenia po progresji (kolejne terapie)	Rozdział 6.7.	Dane od Wnioskodawcy, NICE TA883, Oluwole 2020, Dane refundacyjne NFZ, Komunikaty o średniej cenie za miligram substancji, Zarządzenie chemioterapia, Przetargi – wykaz B

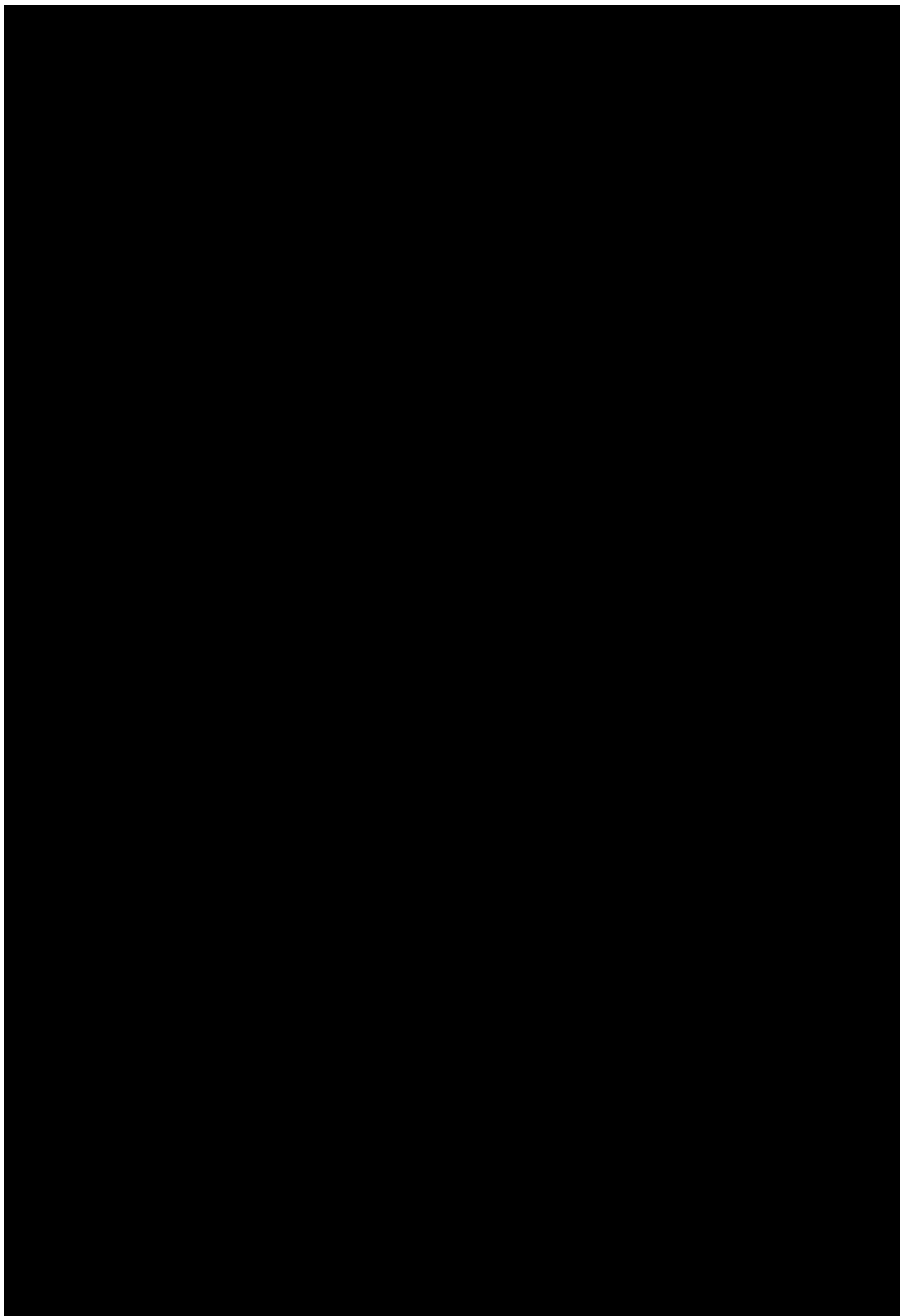
W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

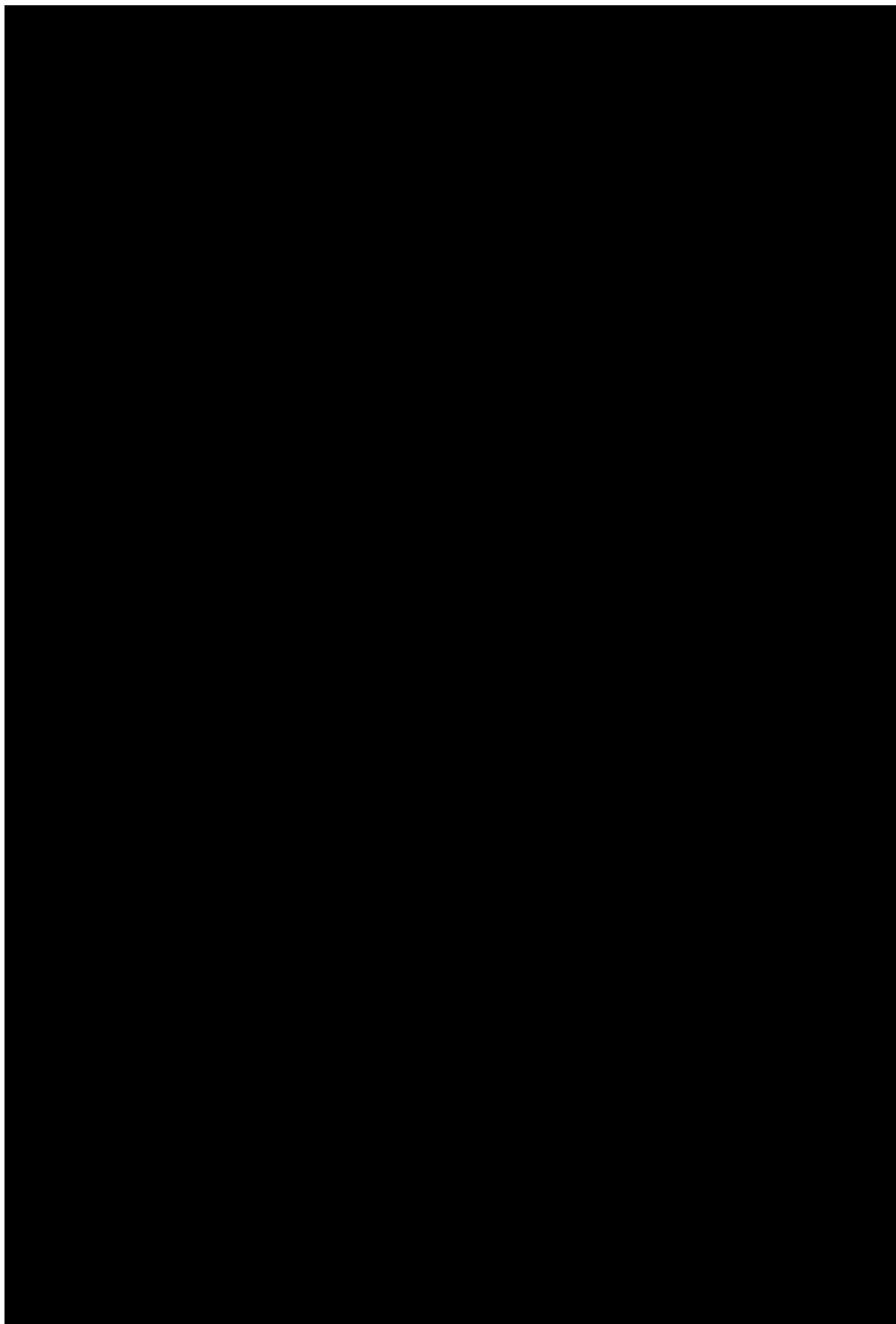
W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę wartości skrajnych. Uwzględnienie i uzasadnienie wartości minimalnych oraz/lub maksymalnych opisywane jest w rozdziałach dotyczących rozpatrywanych parametrów, natomiast zestawienie tych parametrów w tabelach zbiorczych znajduje się w wynikach analizy wrażliwości w rozdziale 8.

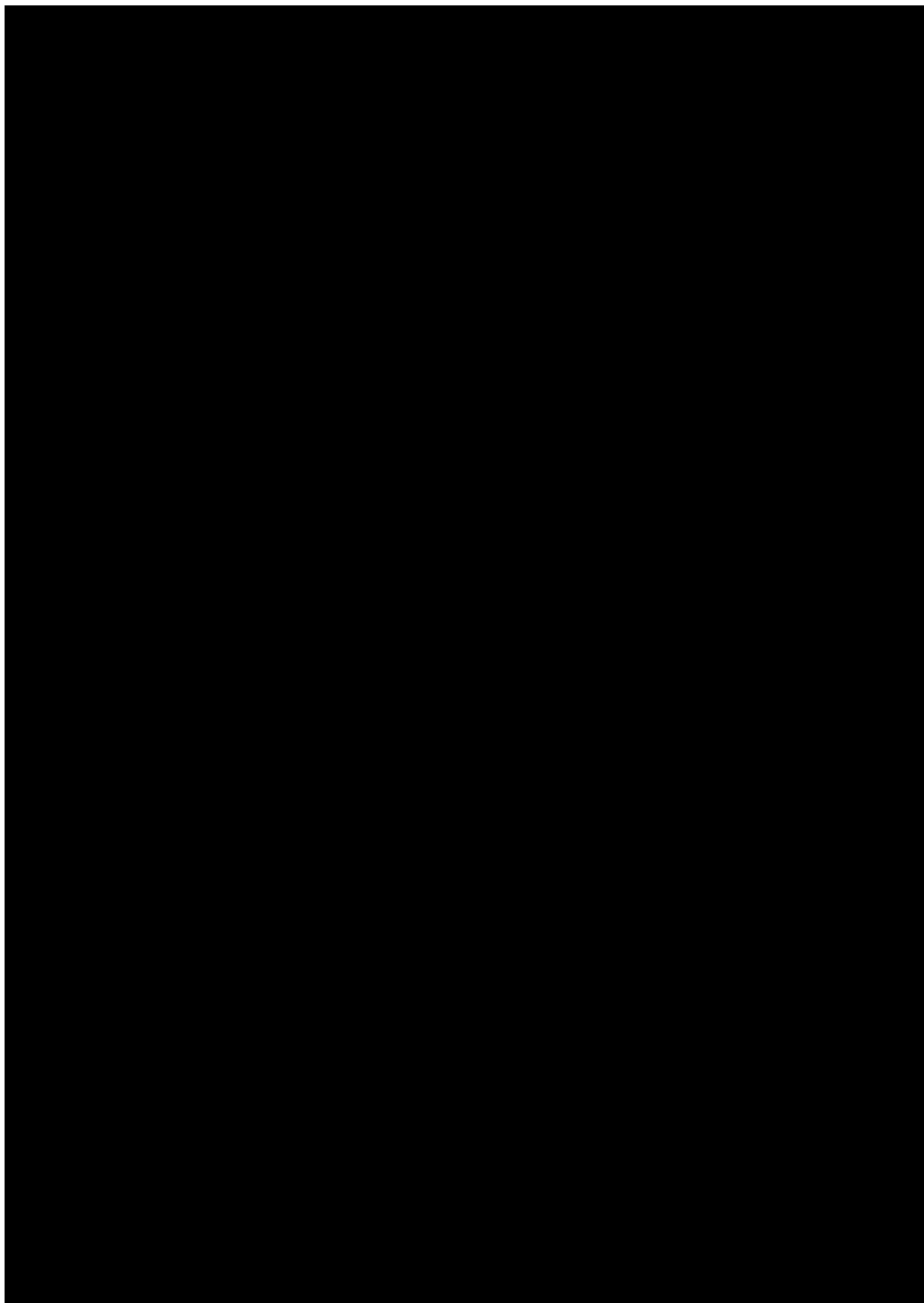
**Tabela 63.**

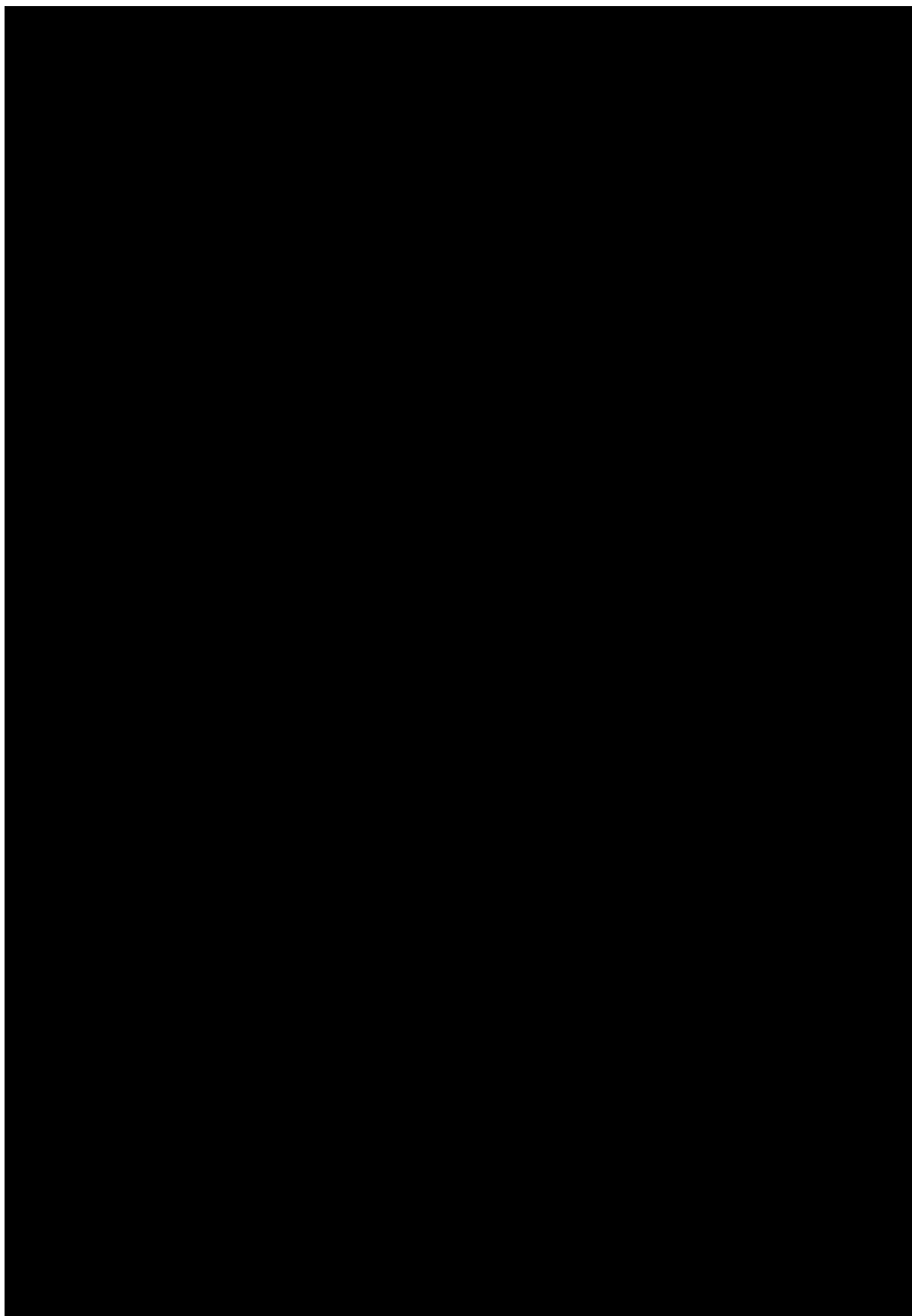
**Scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości**



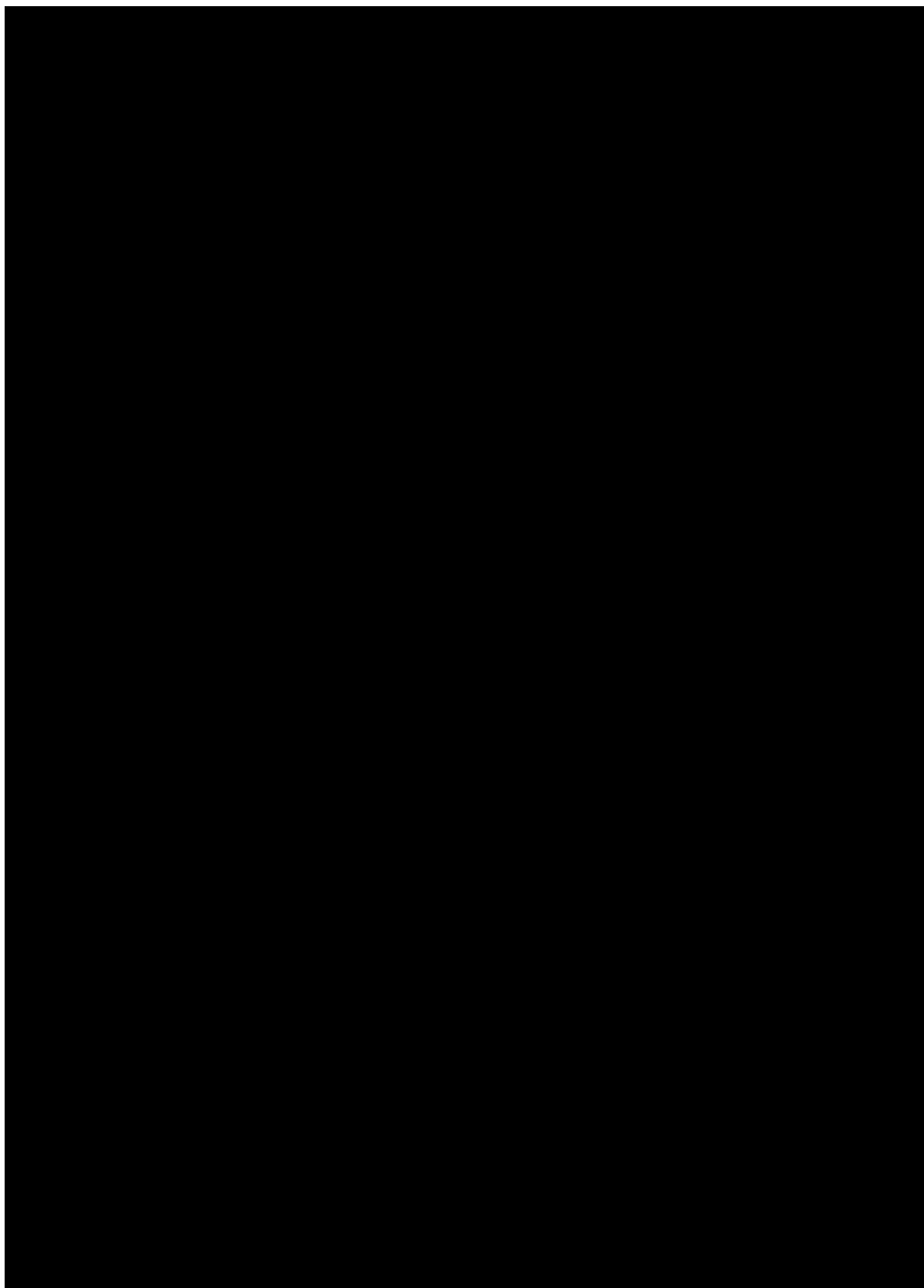


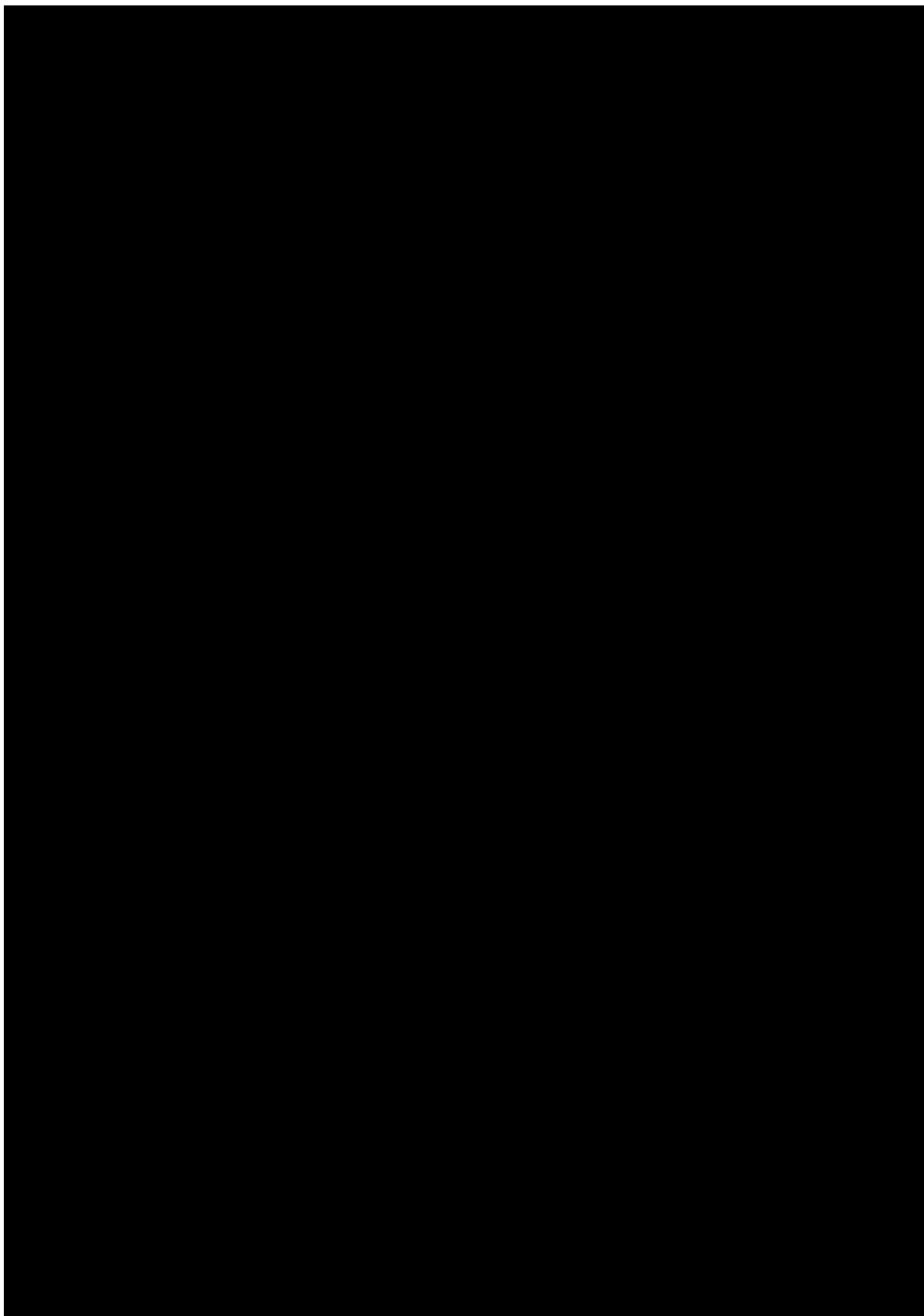


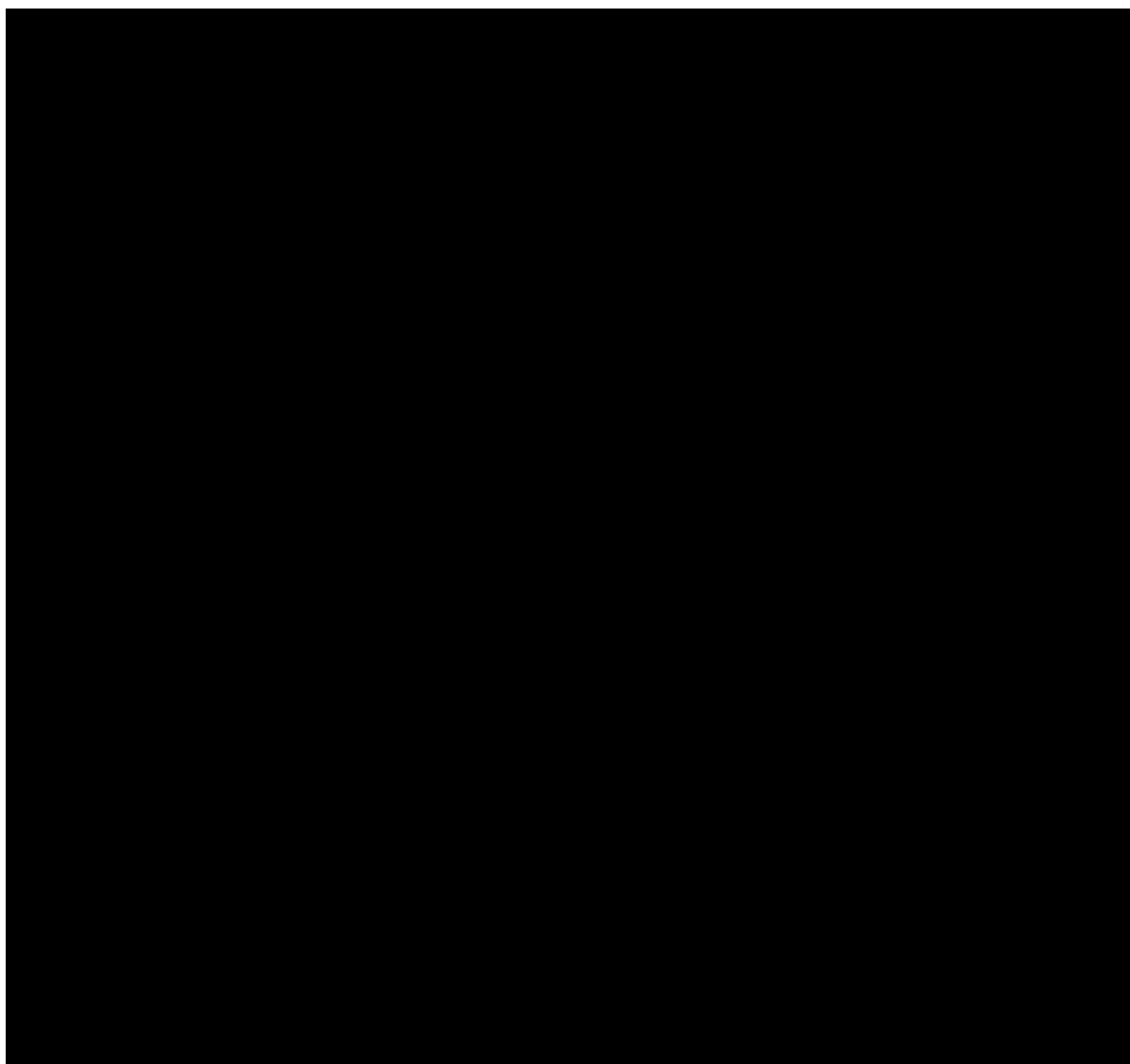












## 8. Wyniki analizy

### 8.1. Analiza kosztów-użyteczności

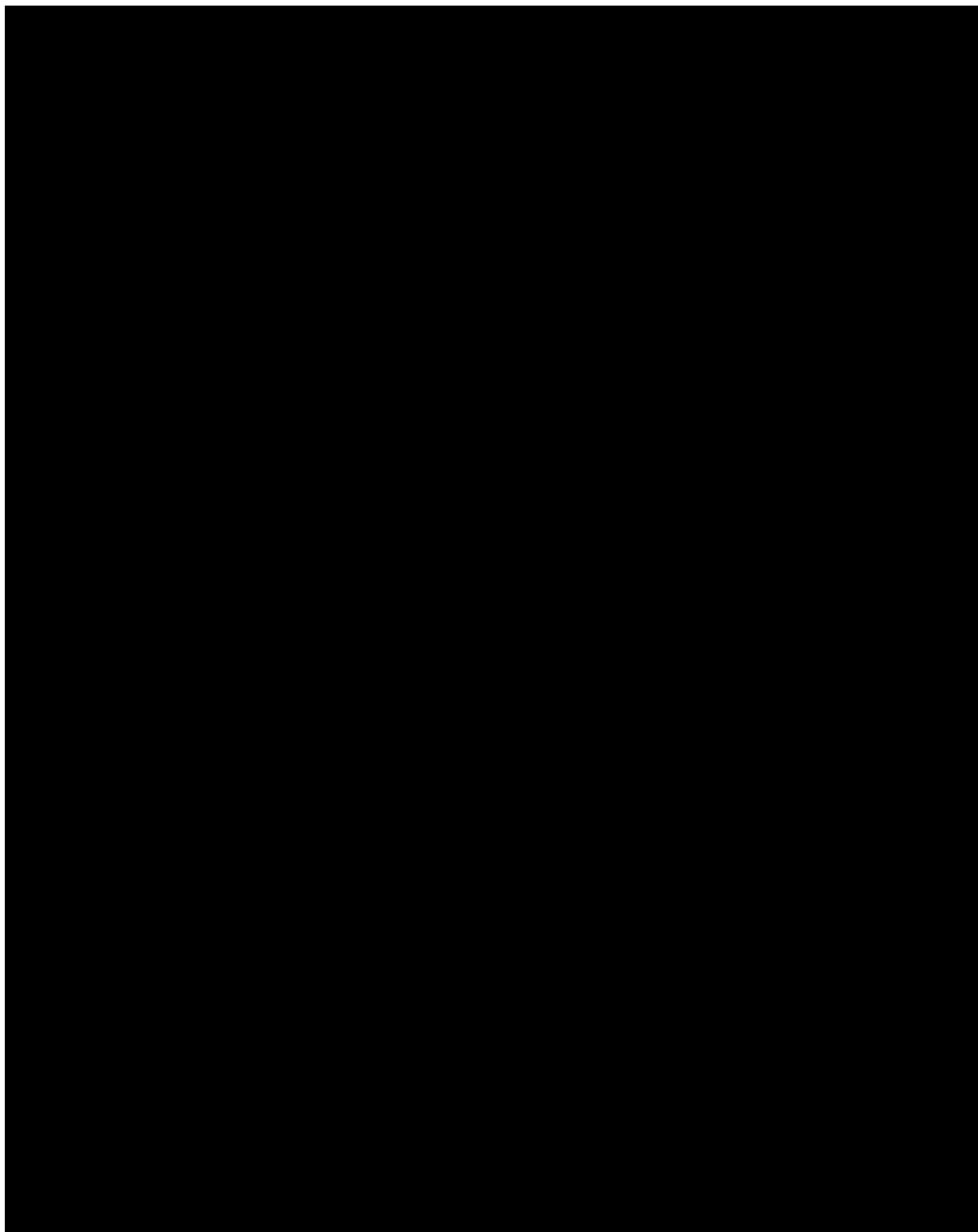
Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono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

Koszty w perspektywie płatnika publicznego przedstawiono w poniższej tabeli osobno w wariantach z RSS i bez RSS.

---

Tabela 64.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora Tafa+Len oraz Pola-BR w populacji całkowitej (1A)



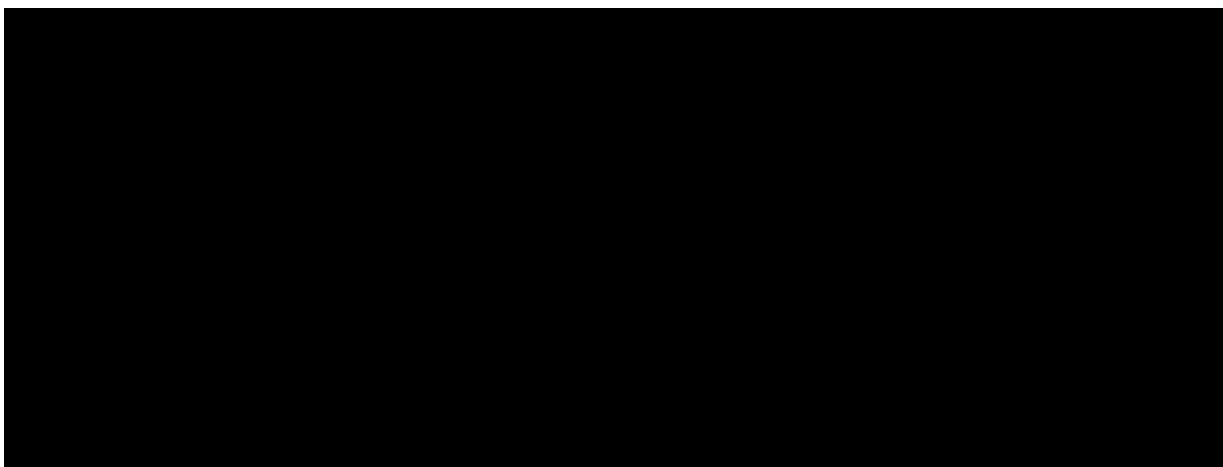
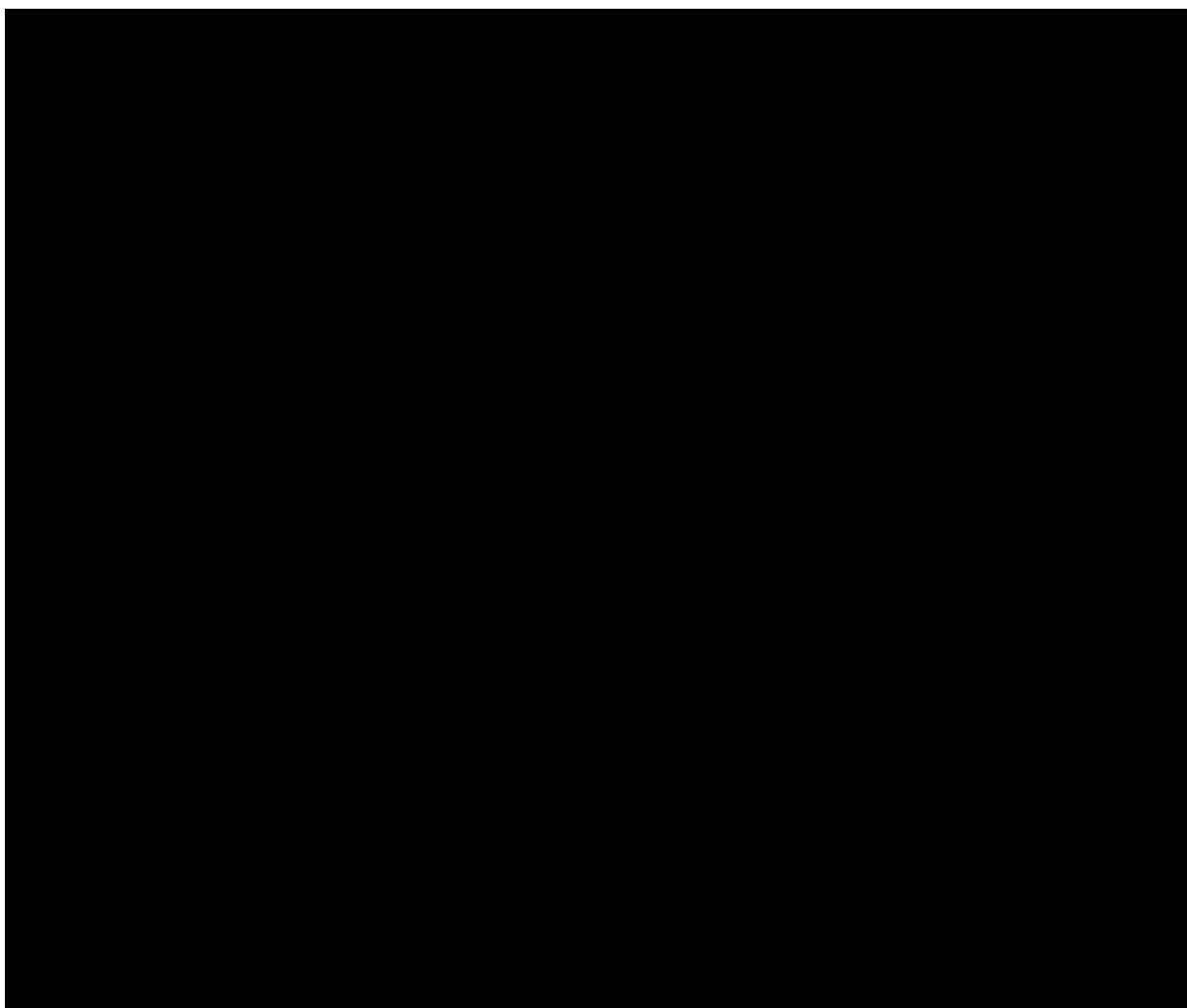
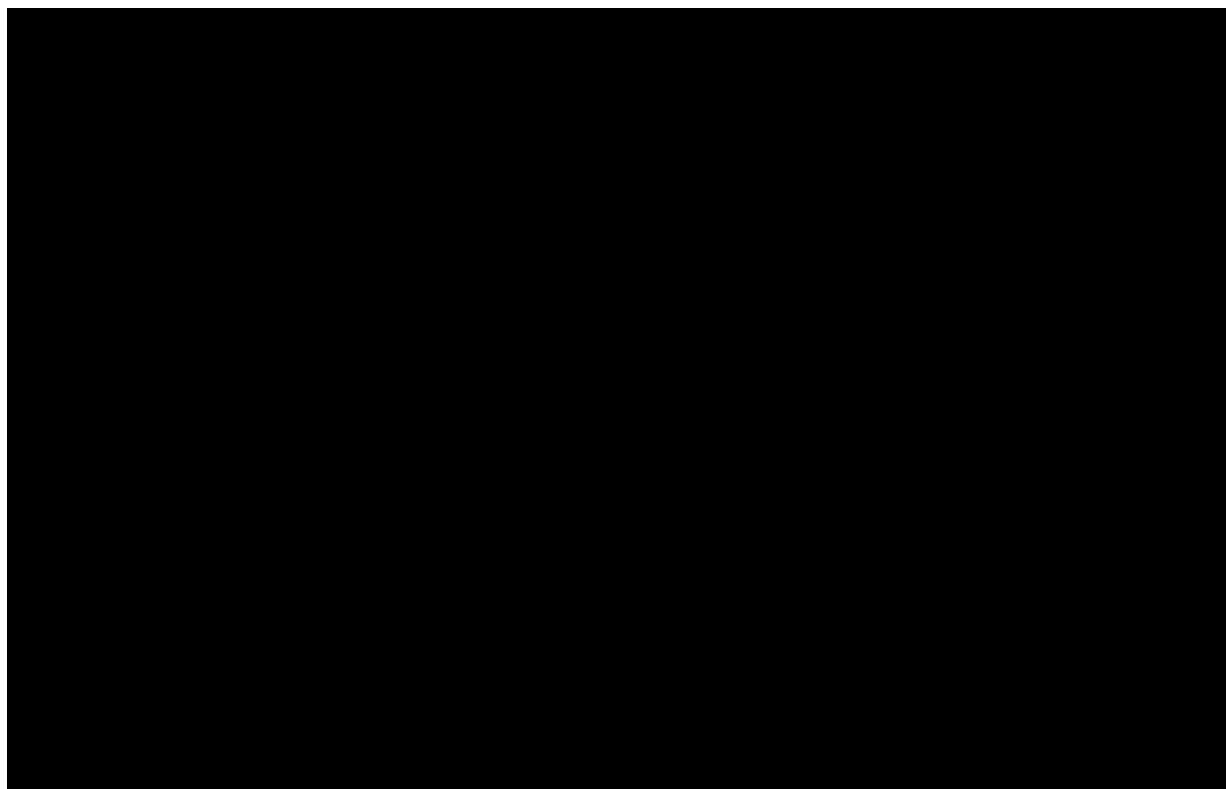


Tabela 65.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów – populacja nieleczonej wcześniej CAR-T (1B) (CIT, Axi-cel, Tisa-cel)





Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności i ceny progowe leku z uwzględnieniem RSS

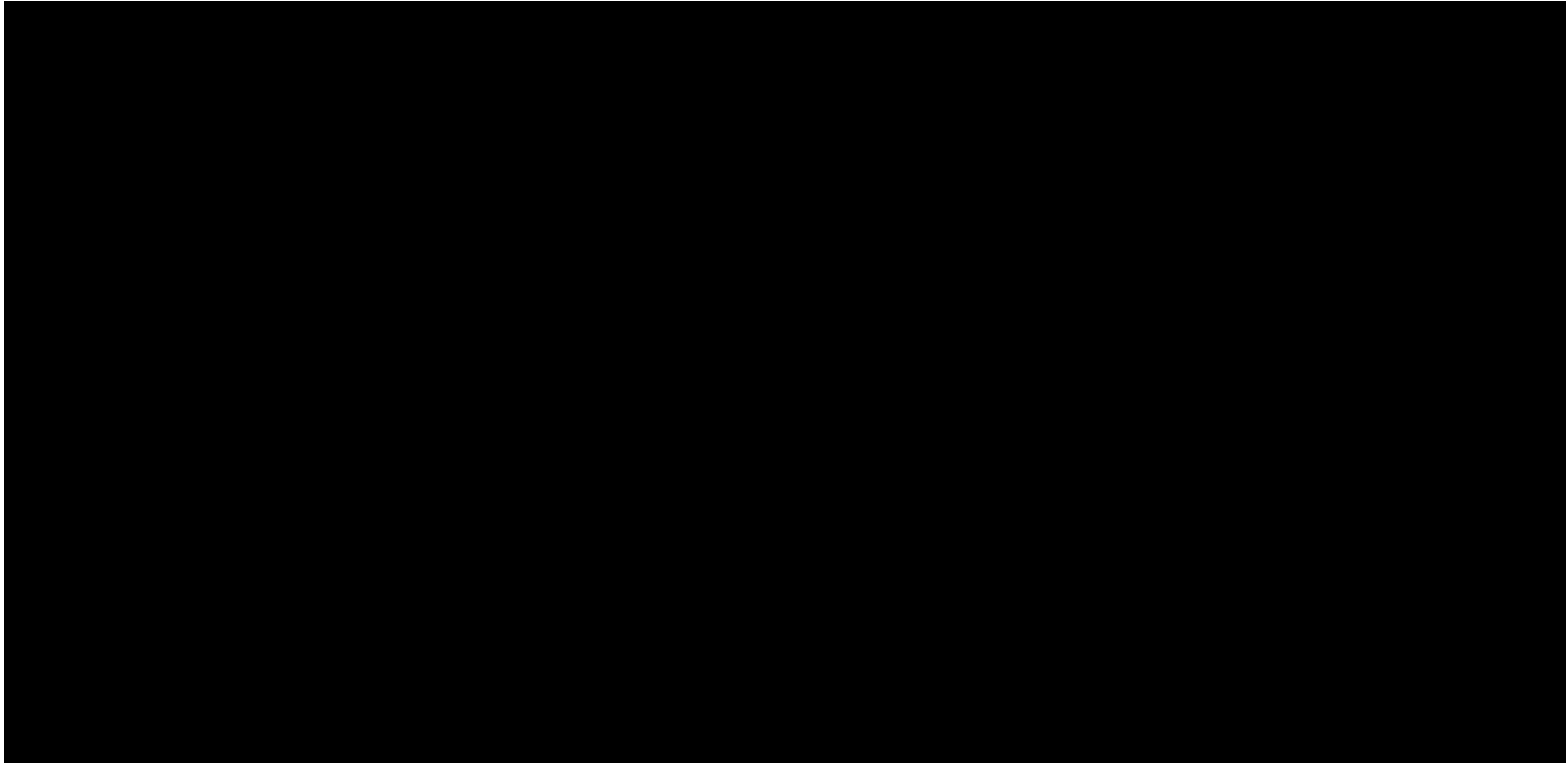


Tabela 67.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i ceny progowe leku bez uwzględnienia RSS



## 8.2. Analiza minimalizacji kosztów

Podstawowymi wynikami analizy minimalizacji kosztów są inkrementalny koszt całkowity oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68.

Wyniki analizy CMA – wersja z RSS

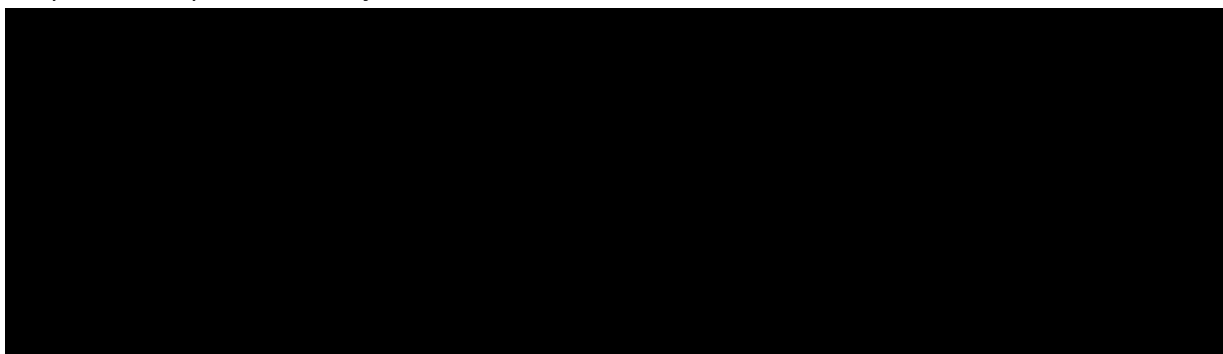
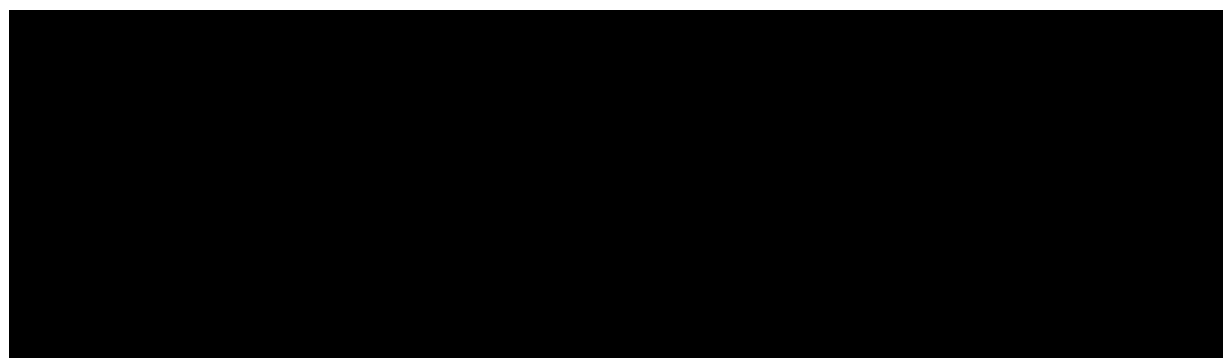


Tabela 69.

Wyniki analizy CMA – wersja bez RSS



## 8.3. Analiza CUR

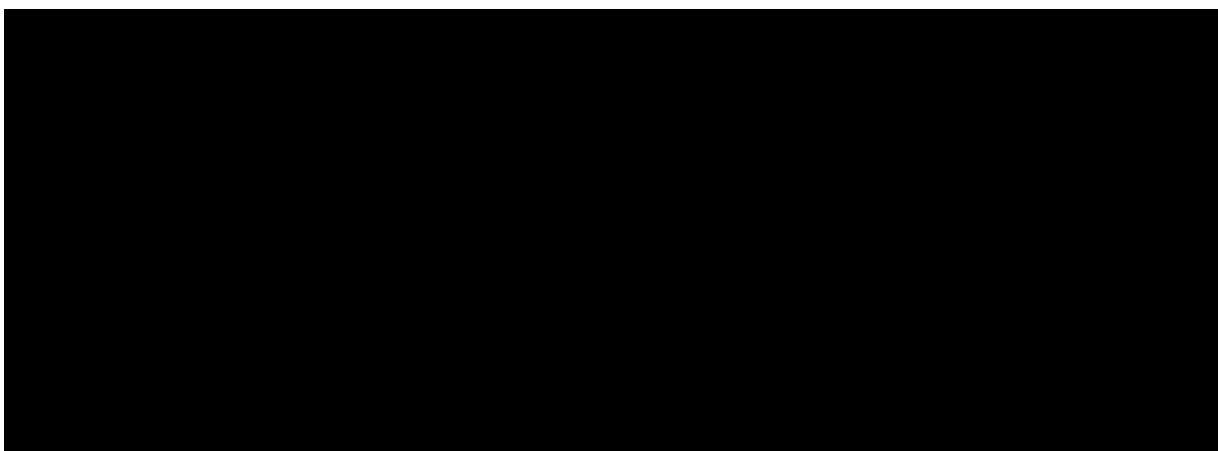
Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-żyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o

najkorzystniejszym współczynnikiem uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

#### Tabela 70.

#### Wyniki analizy CUR



## 9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W przypadku wartości skrajnych dla parametrów, dla których podano błędy oszacowań, dostępność danych stanowi uzasadnienie przyjętych wartości. W przypadku wyboru danych alternatywnych w analizie wartości skrajnych uzasadnienie przedstawiono w odpowiednich rozdziałach opisujących szacowanie danych parametrów.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy), których uzasadnienie zaprezentowano w rozdziale 7.

---

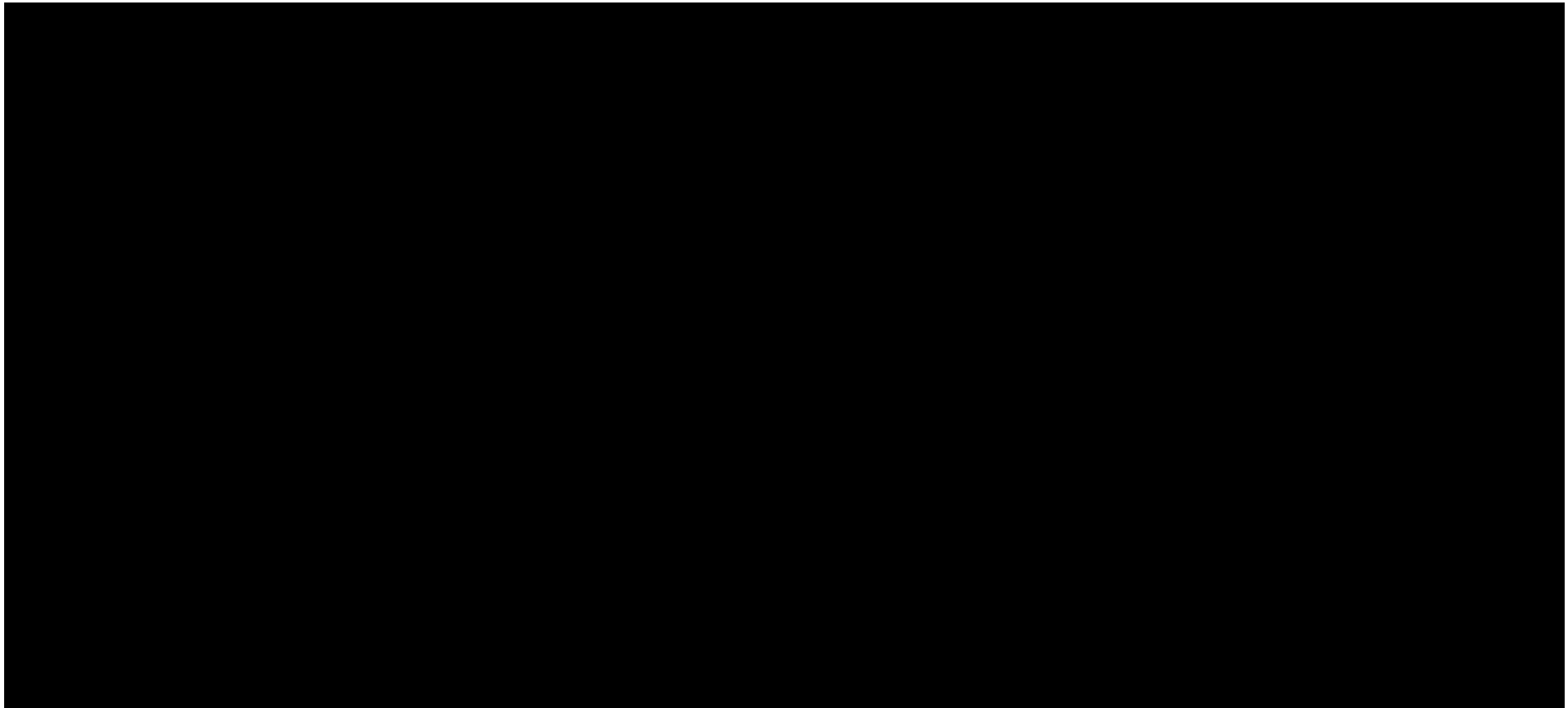
## 9.1. Analiza wartości skrajnych

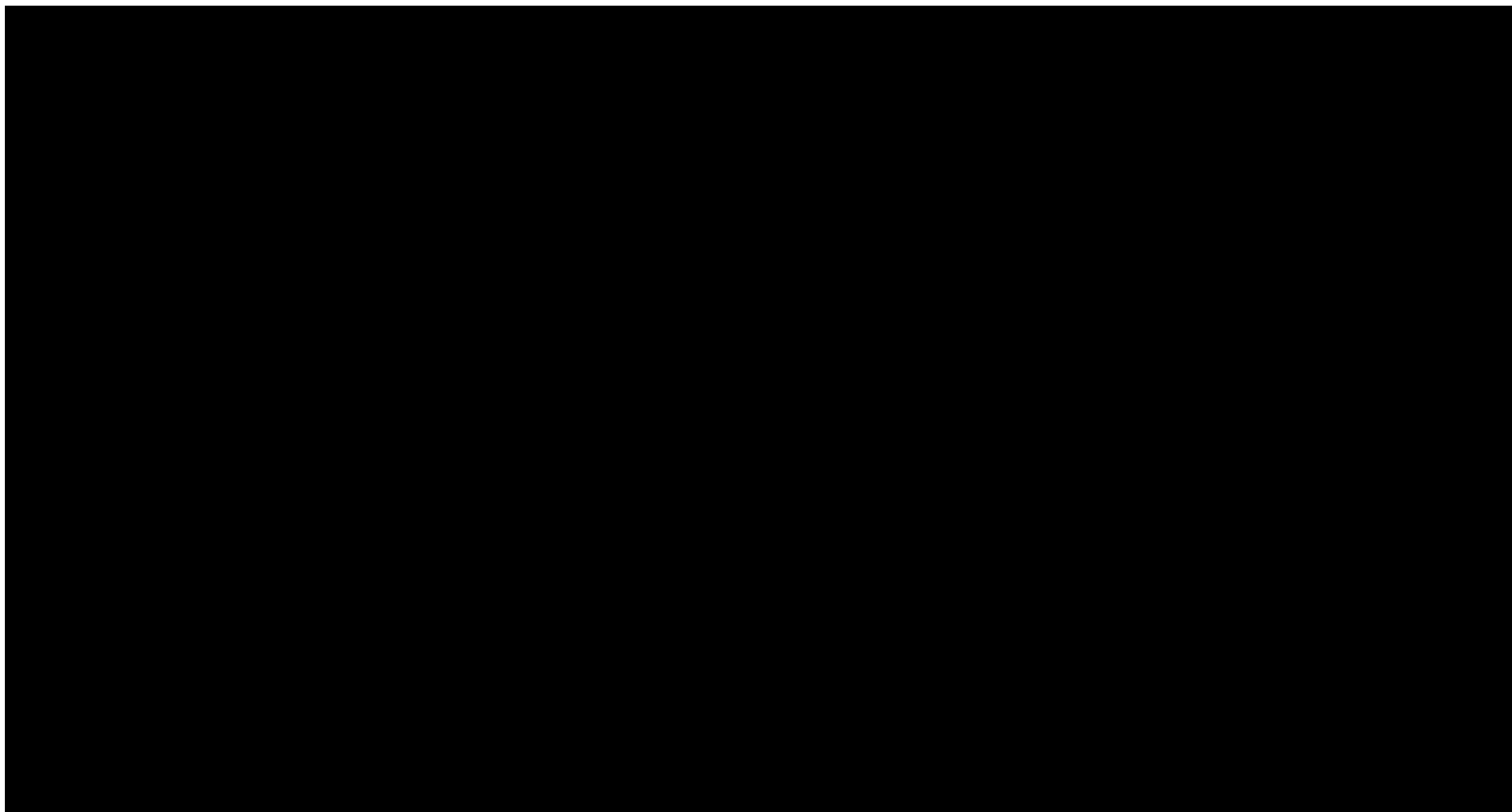
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-żyteczności oraz analizy minimalizacji kosztów zebrano w poniższych tabelach. Ze względu na rozległość analizy w tabelach zbiorczych w poniższym rozdziale zaprezentowano jedynie najistotniejsze wyniki (tj. ICUR oraz zmianę % ICUR lub koszt inkrementalny i zmianę % kosztu inkrementalnego). W modelu, który jest integralną częścią danego wniosku można znaleźć dokładne oszacowanie wyników zdrowotnych oraz kosztów różniących dla każdego z przeprowadzonych porównań.

---

Tabela 71.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs CIT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS





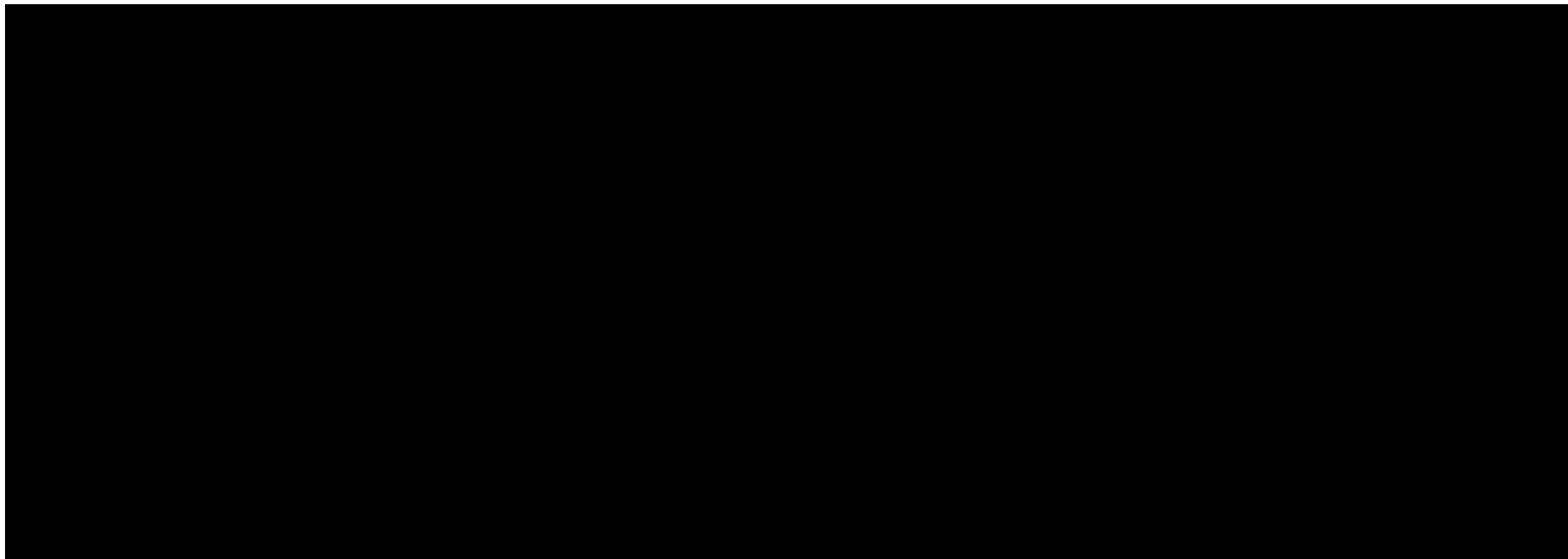
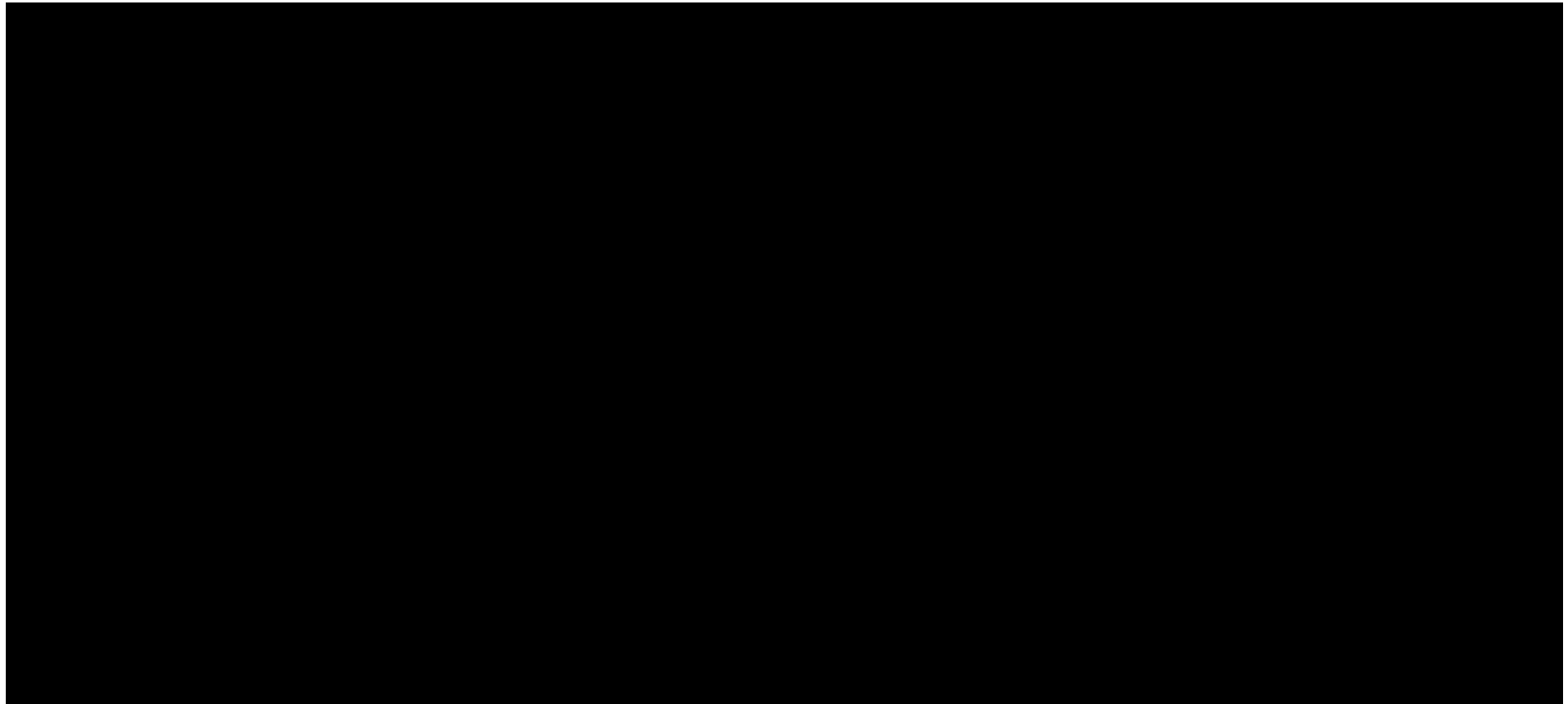
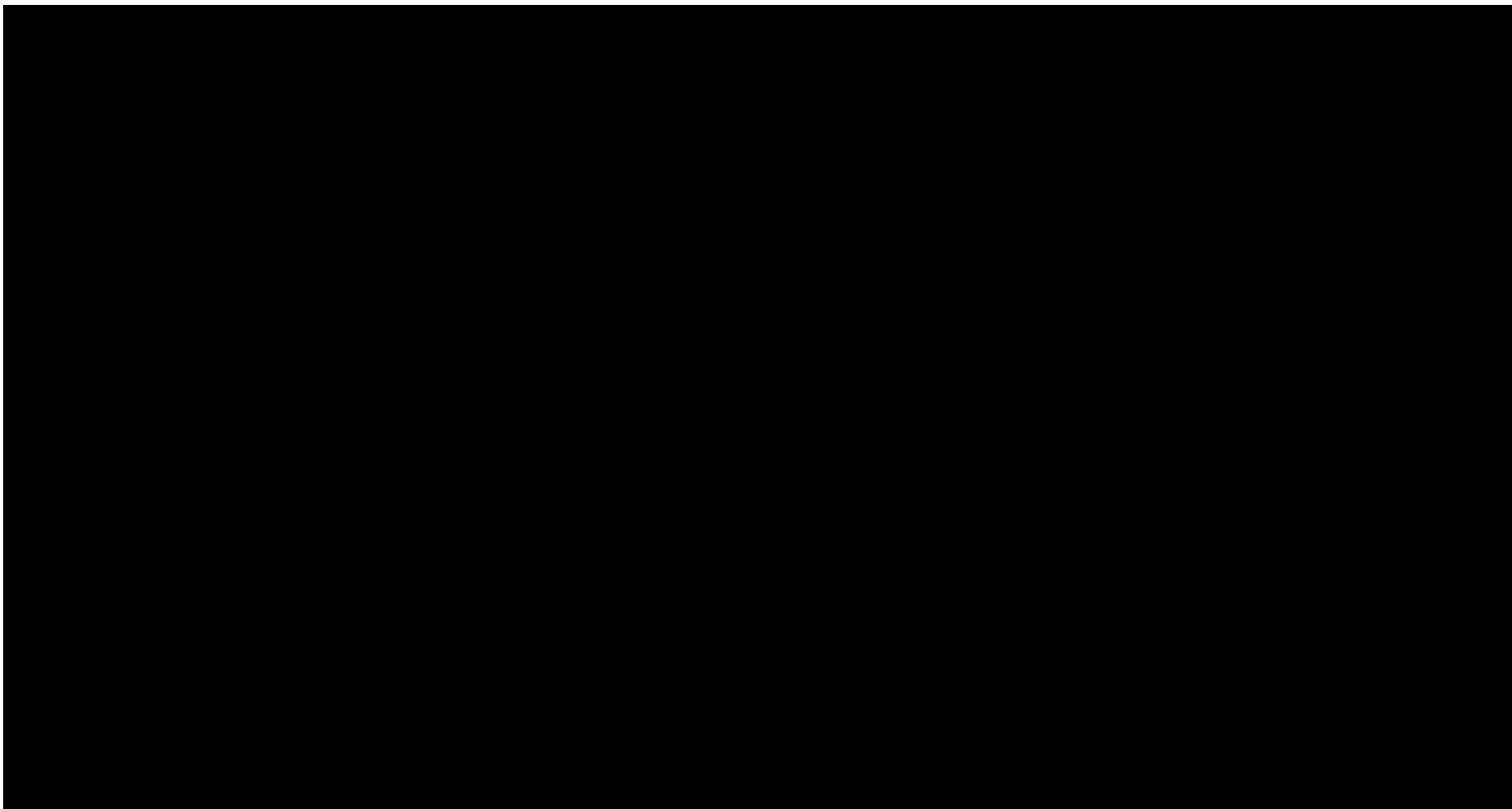


Tabela 72.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs CIT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS







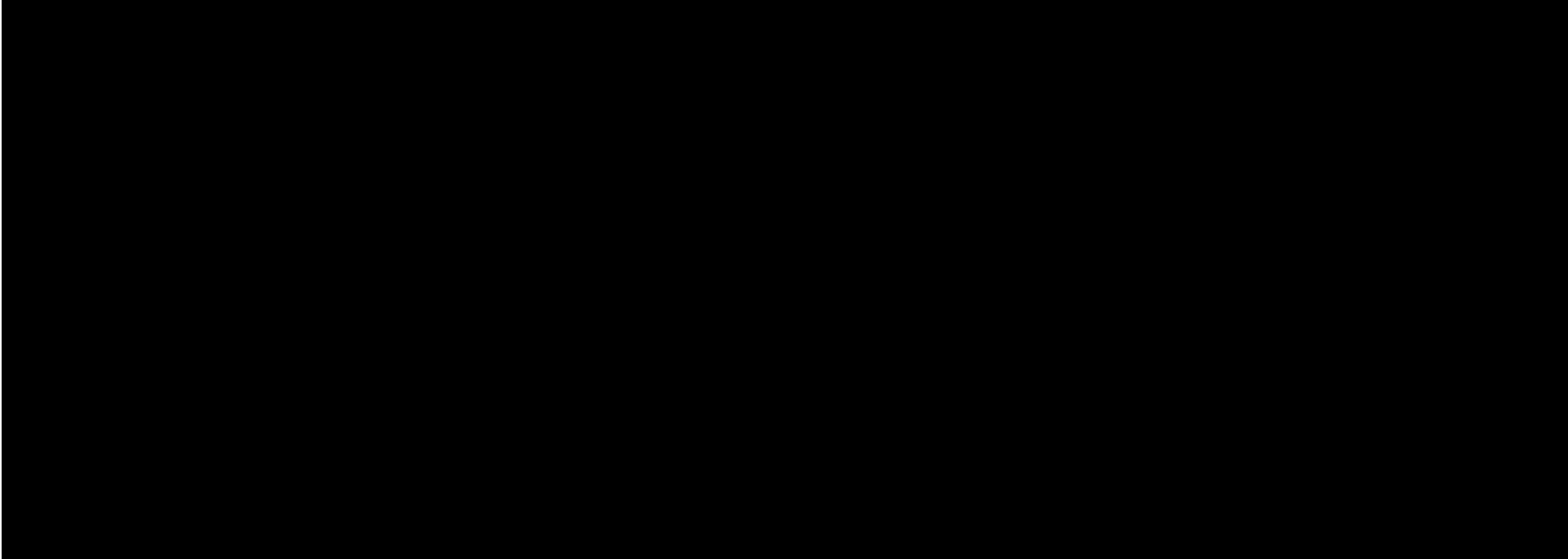
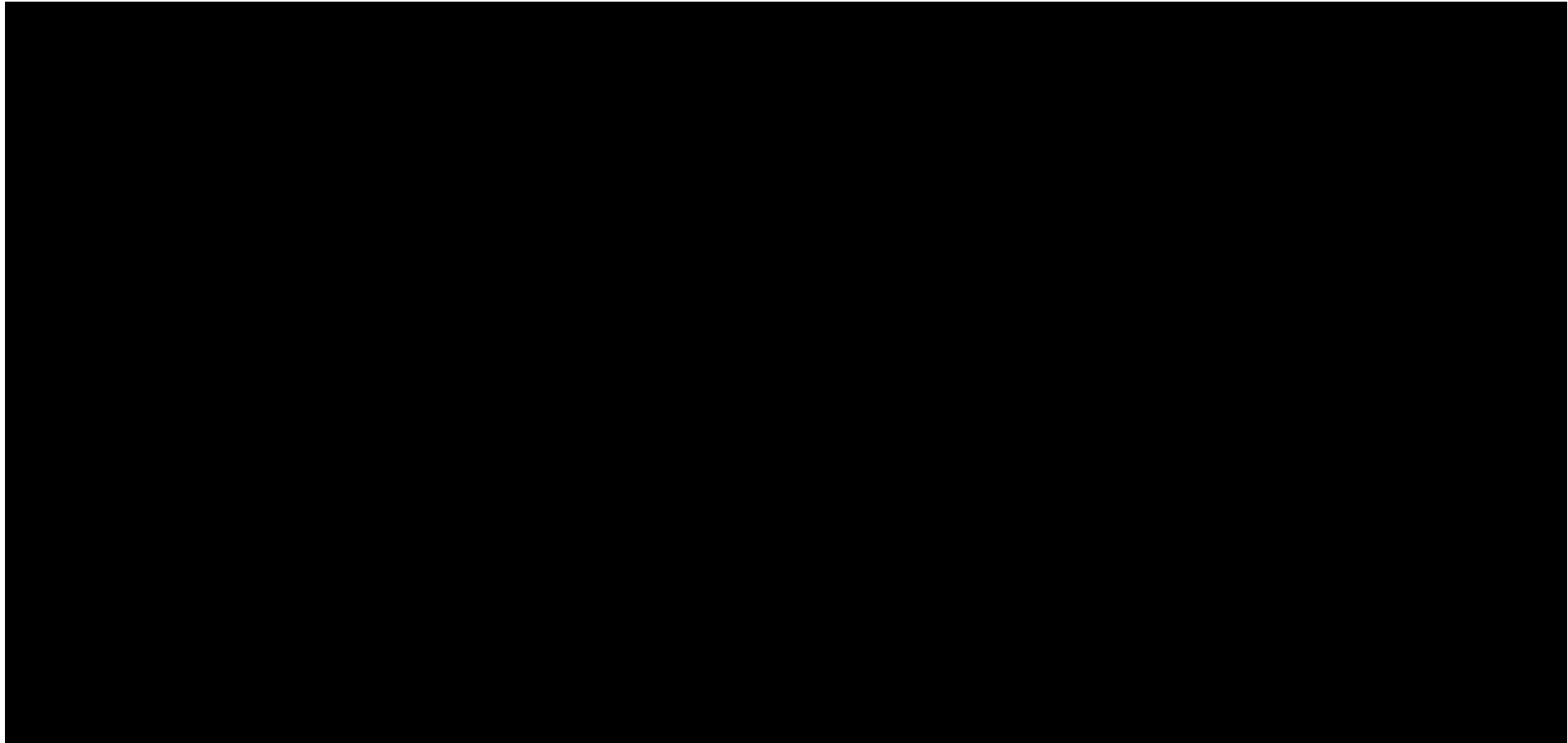
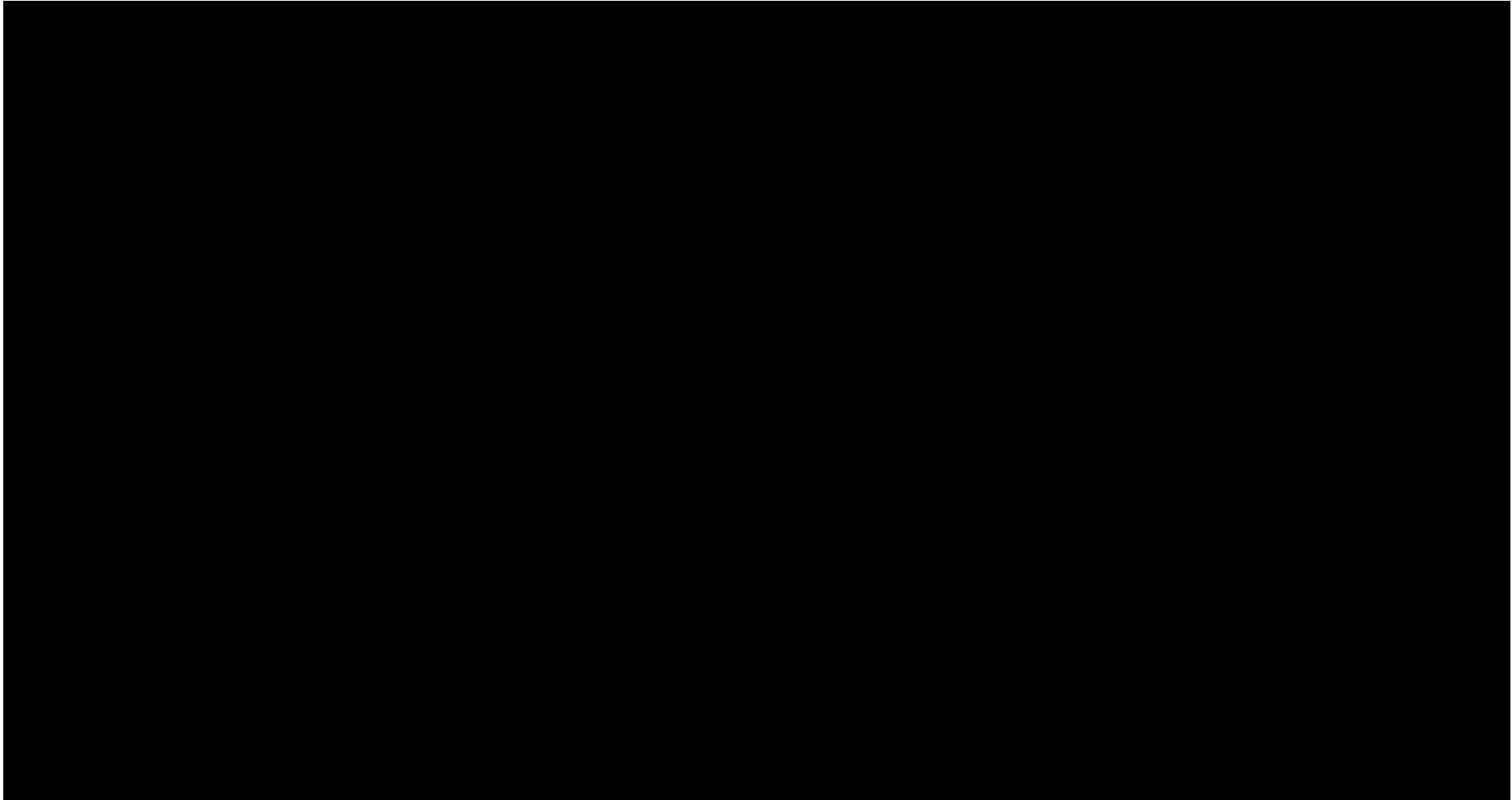


Tabela 73.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Pola-BR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS





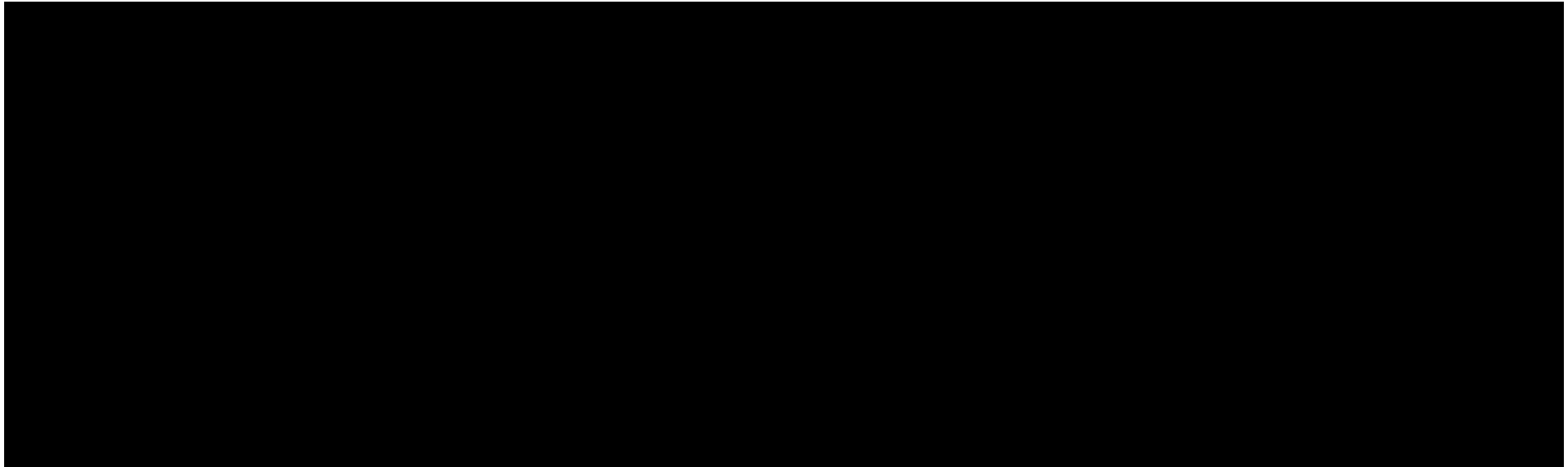
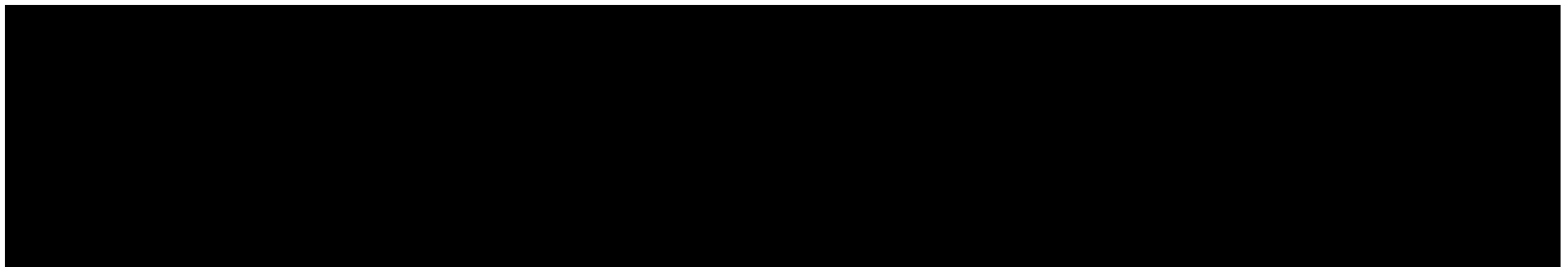
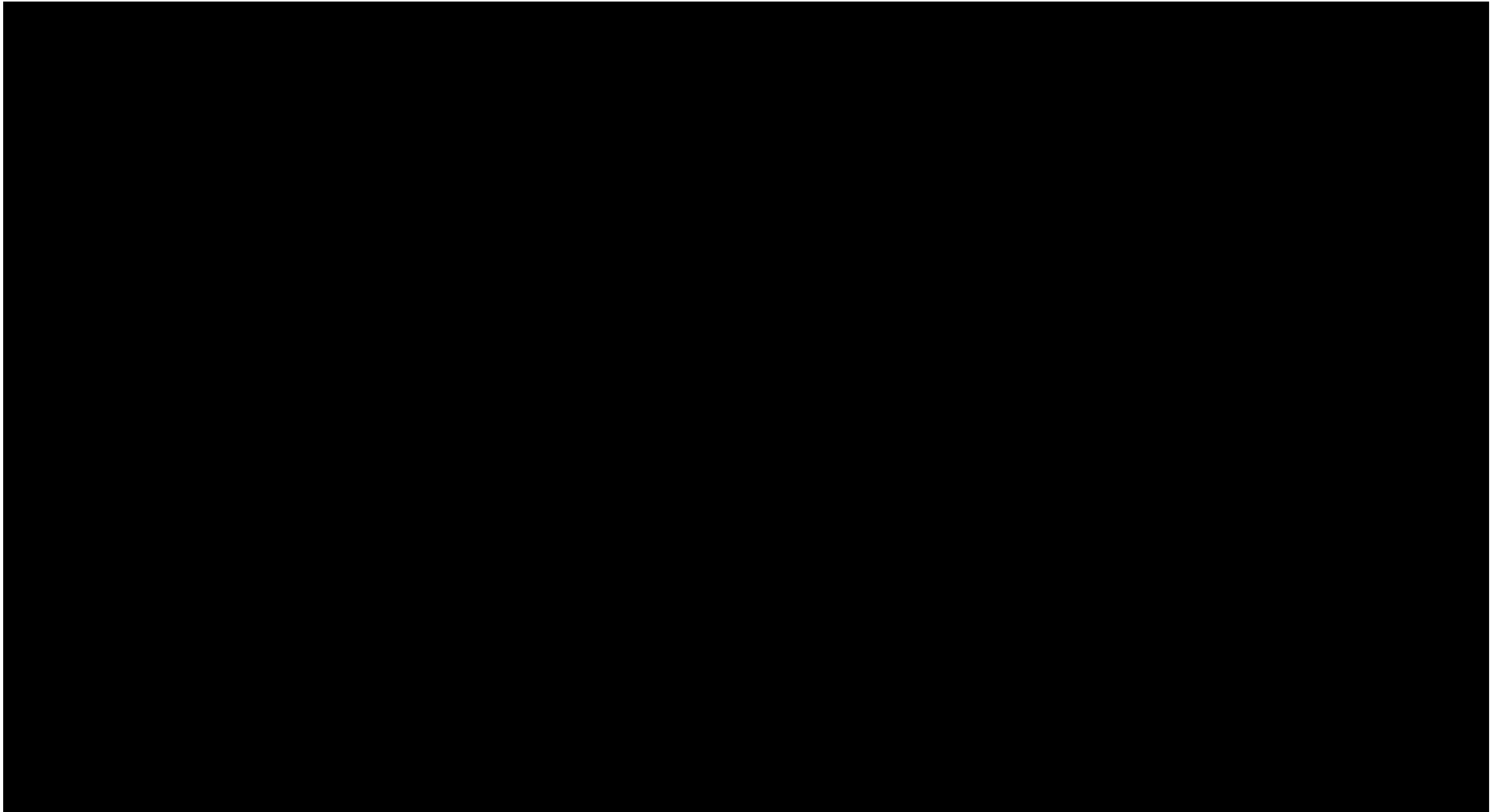
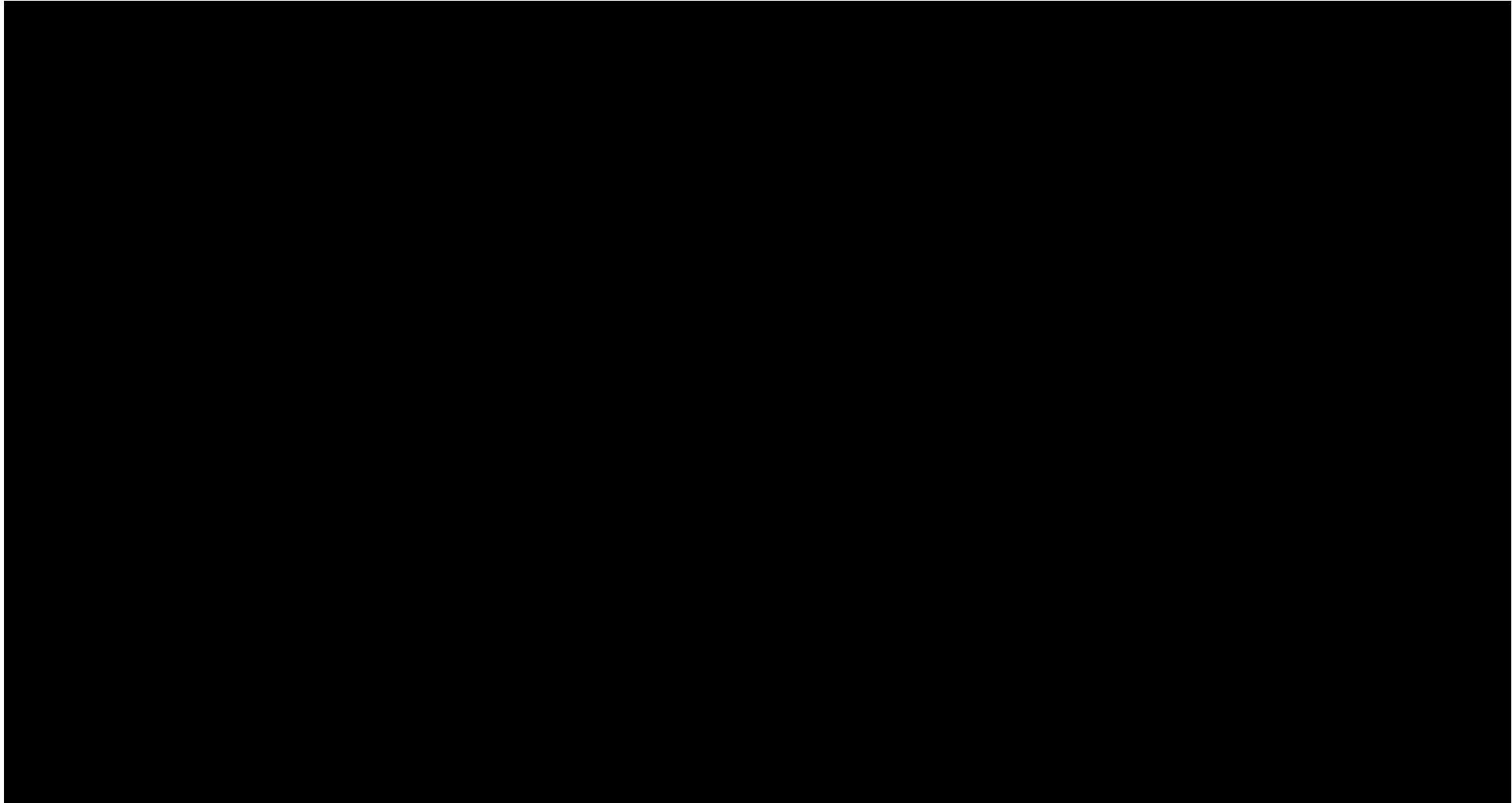


Tabela 74.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Pola-BR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS







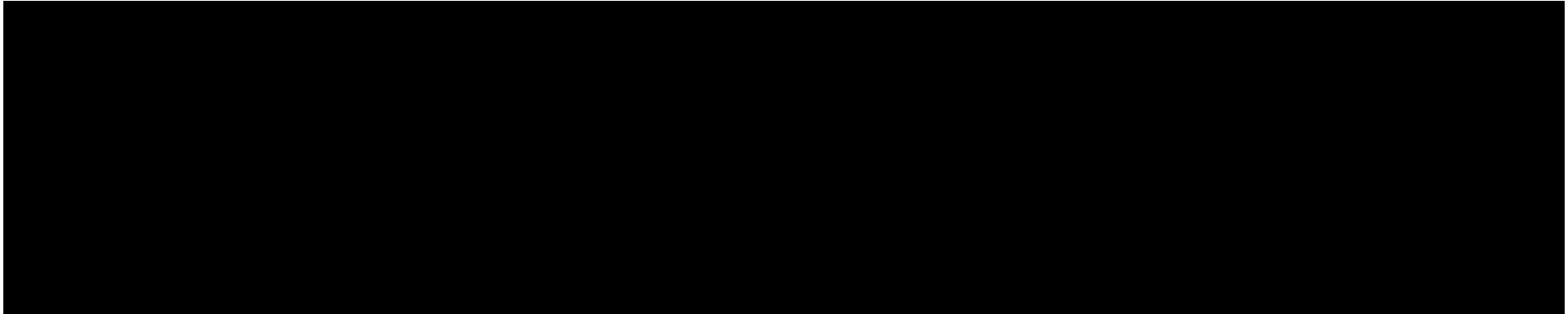
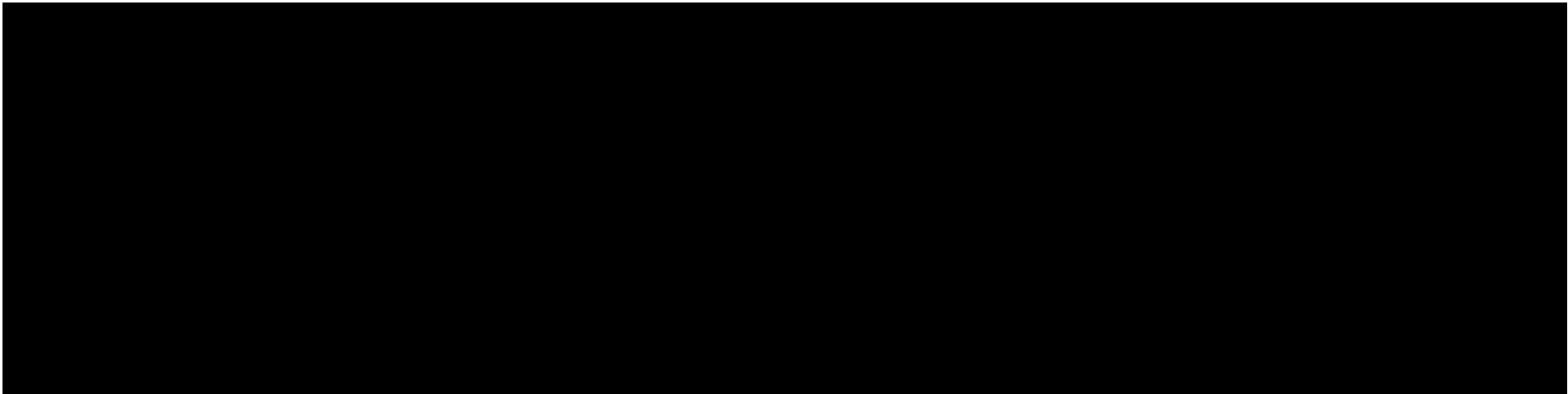
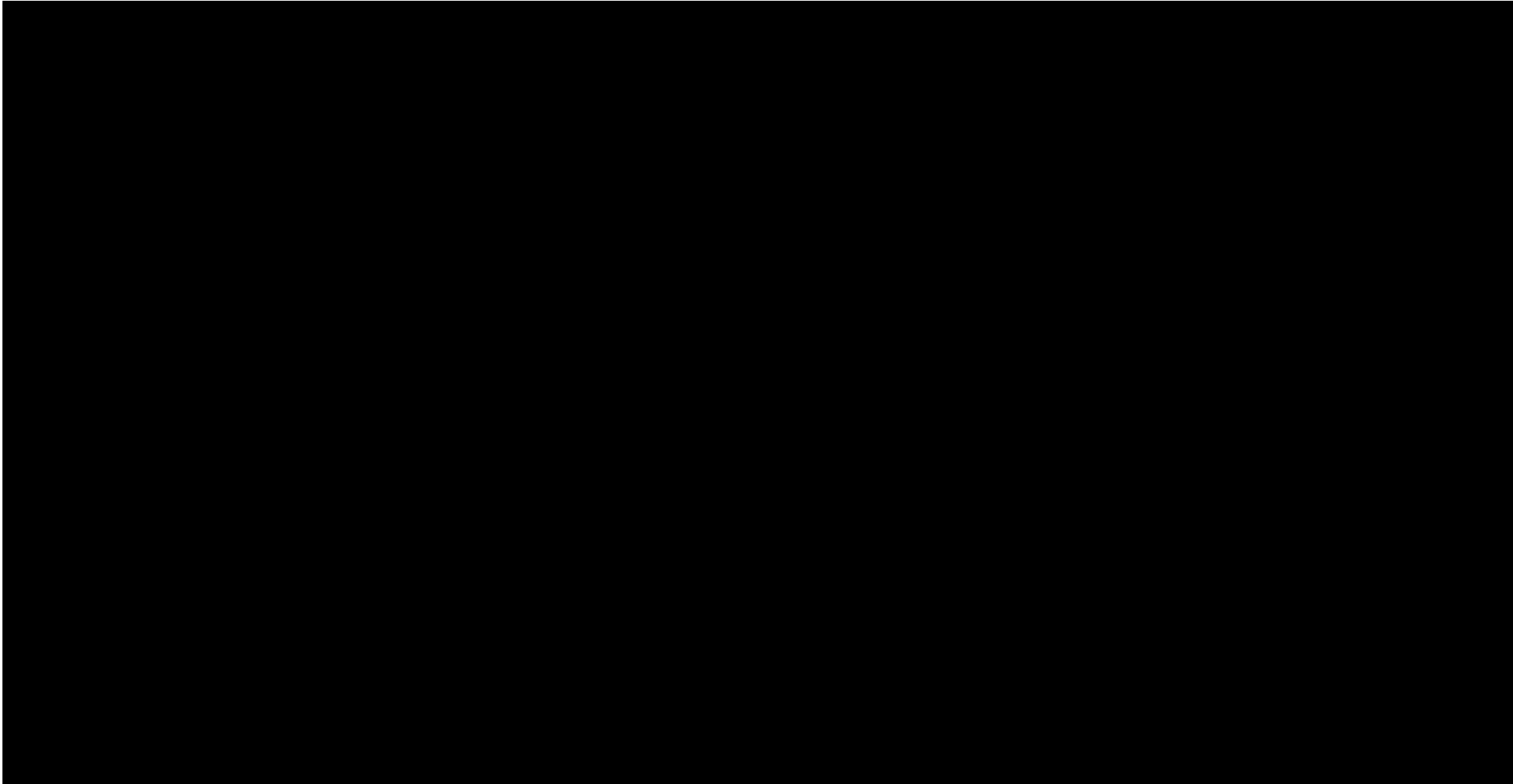


Tabela 75.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Axi-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy CUA – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







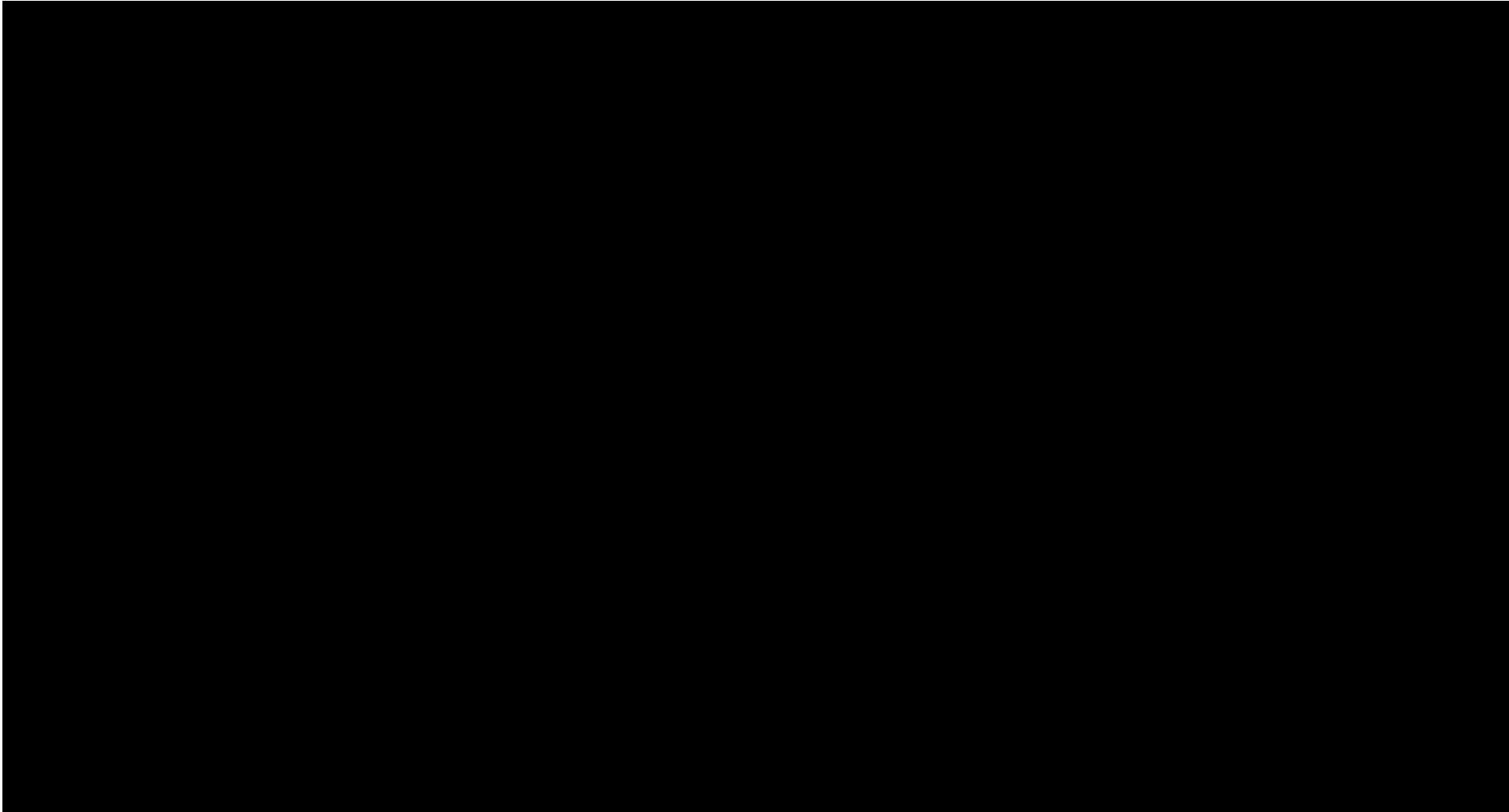
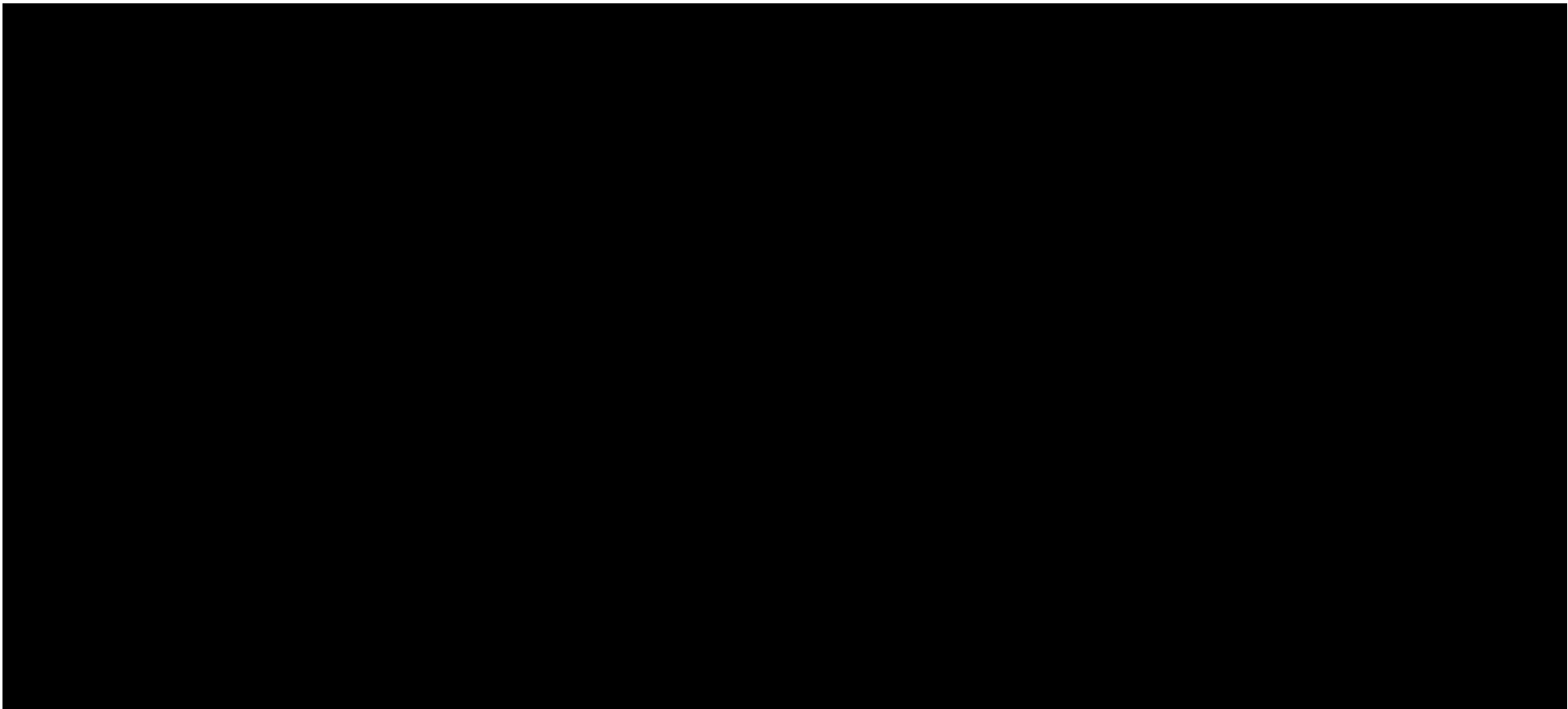
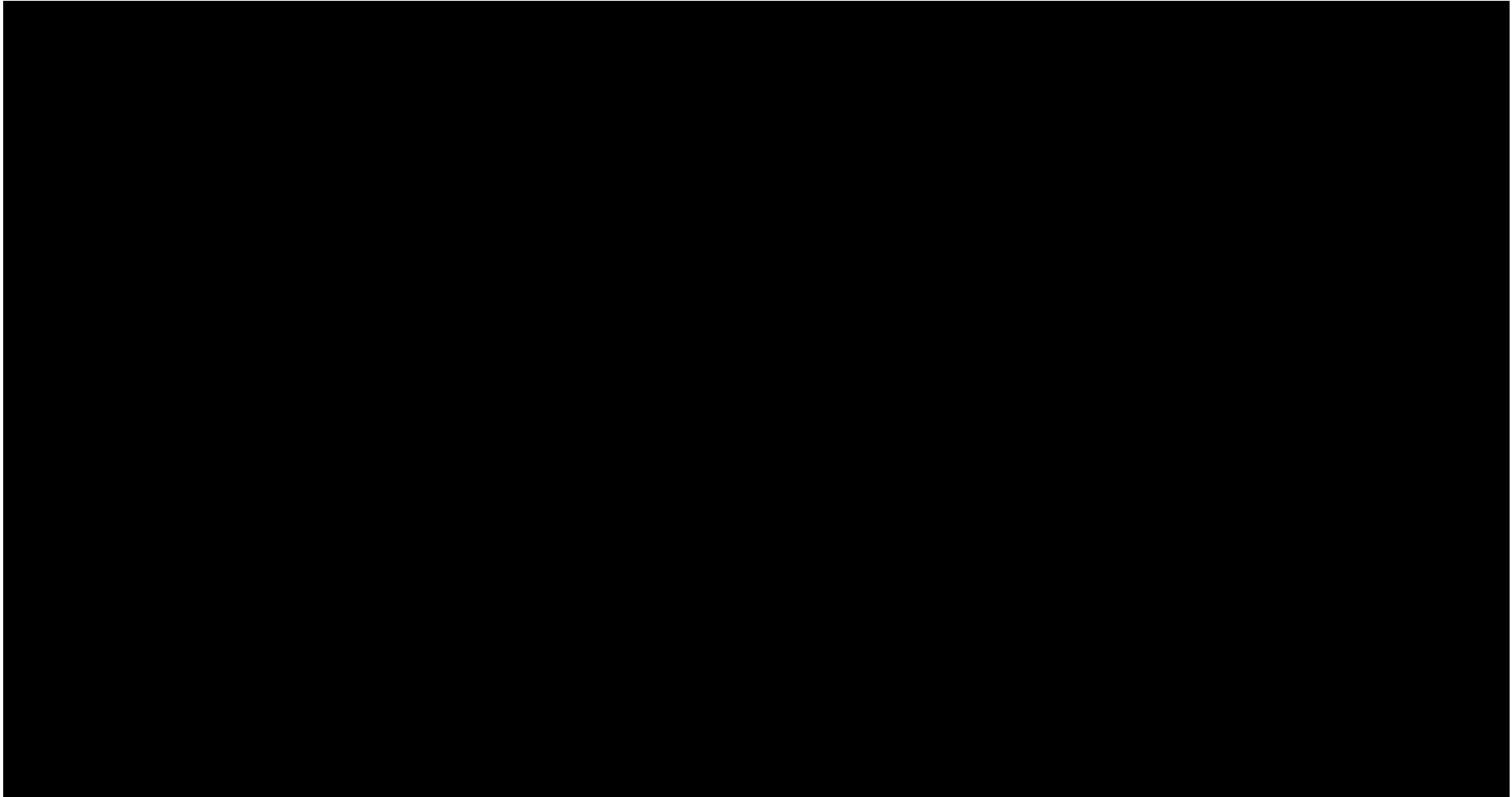


Tabela 76.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Axi-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy CUA – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS





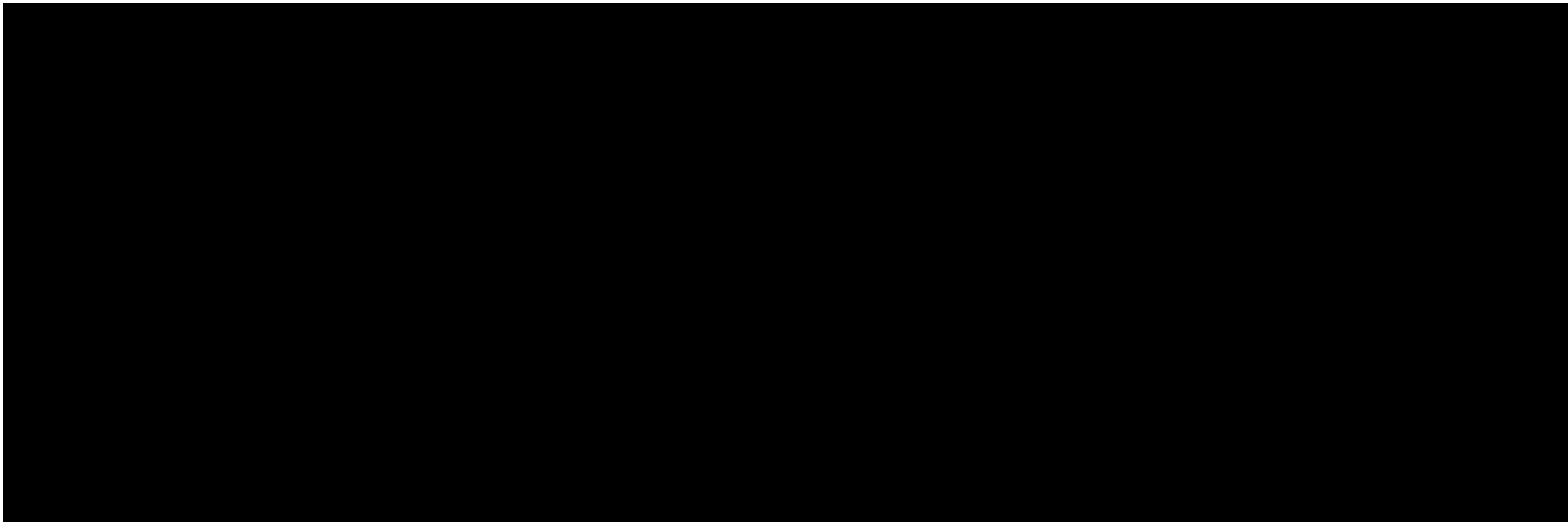
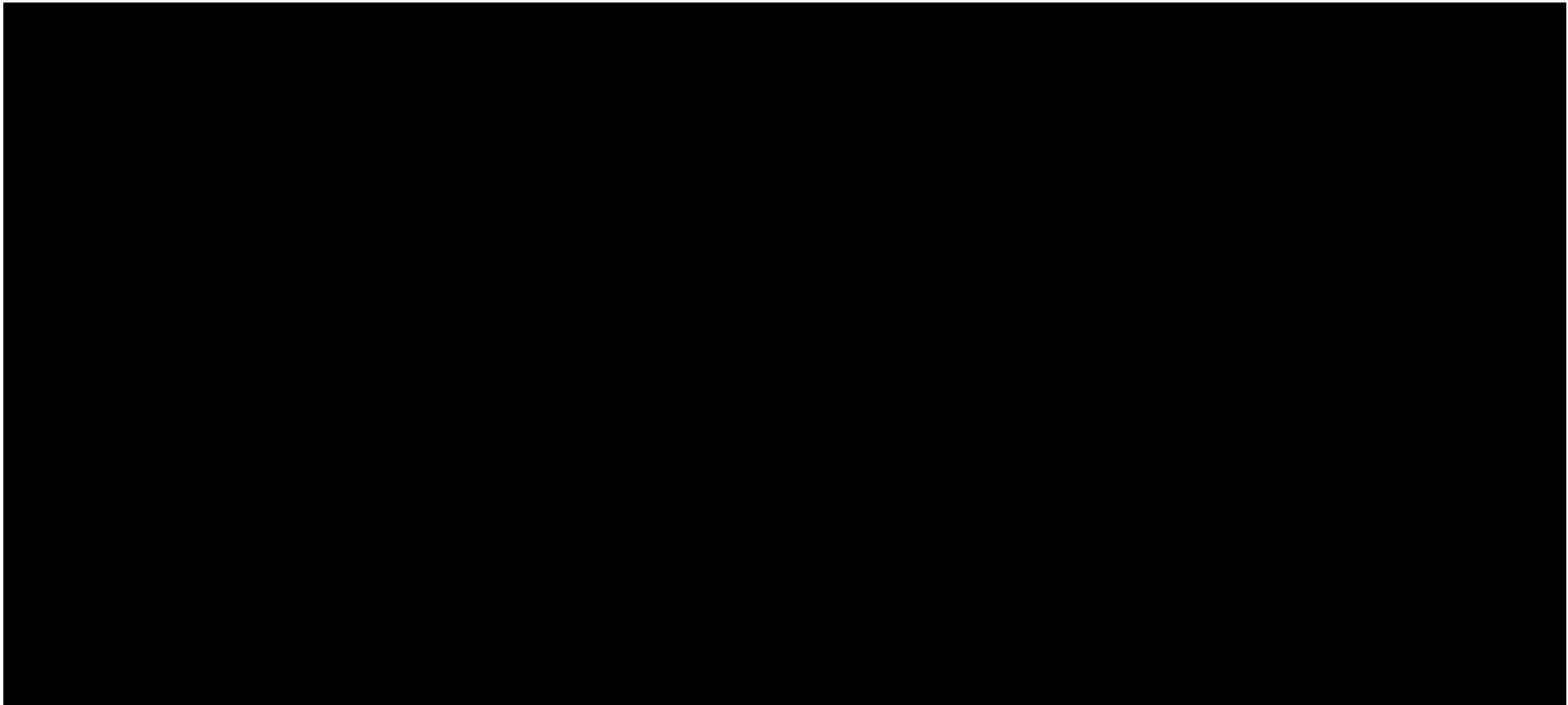
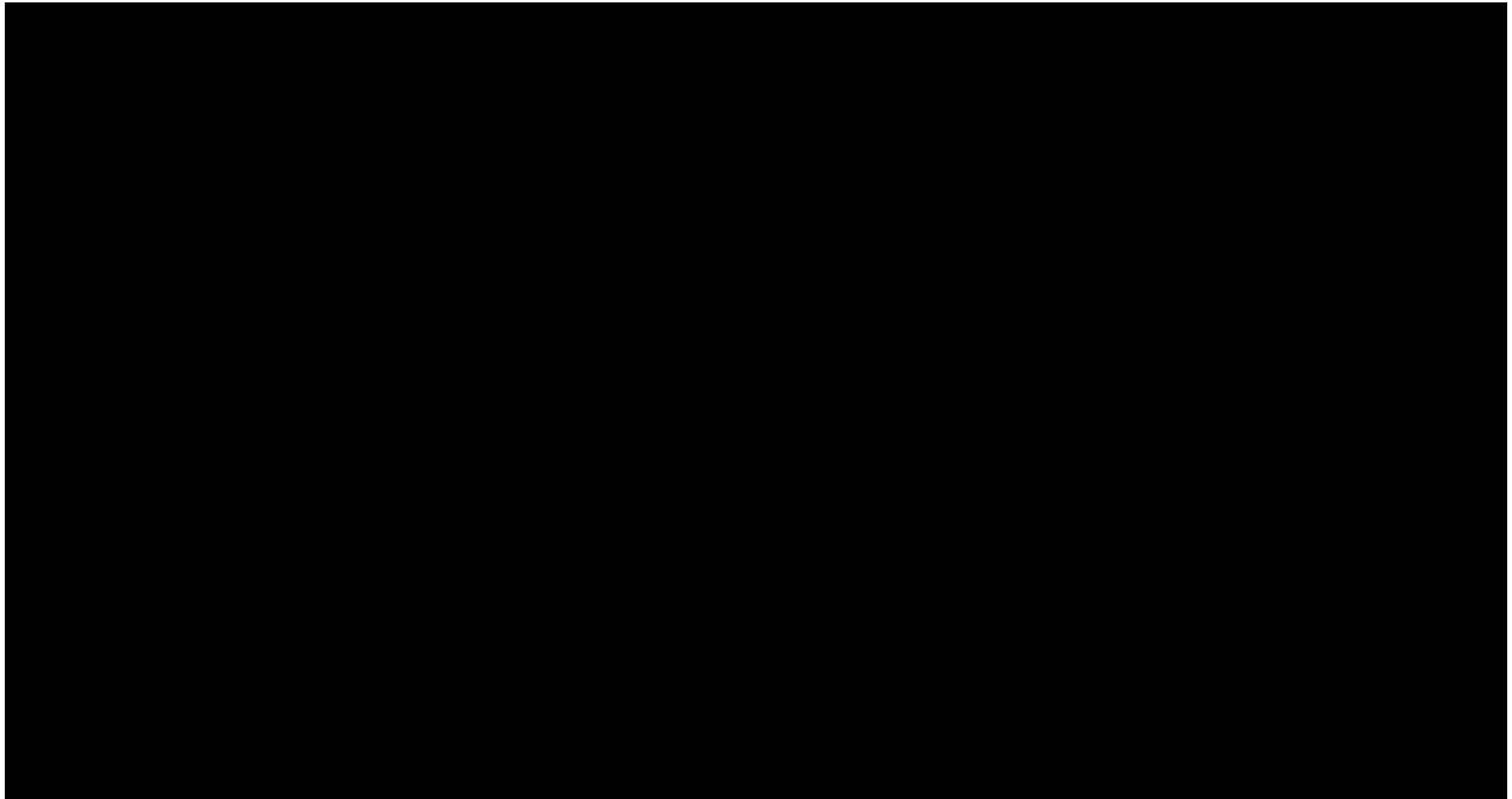


Tabela 77.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Tisa-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS





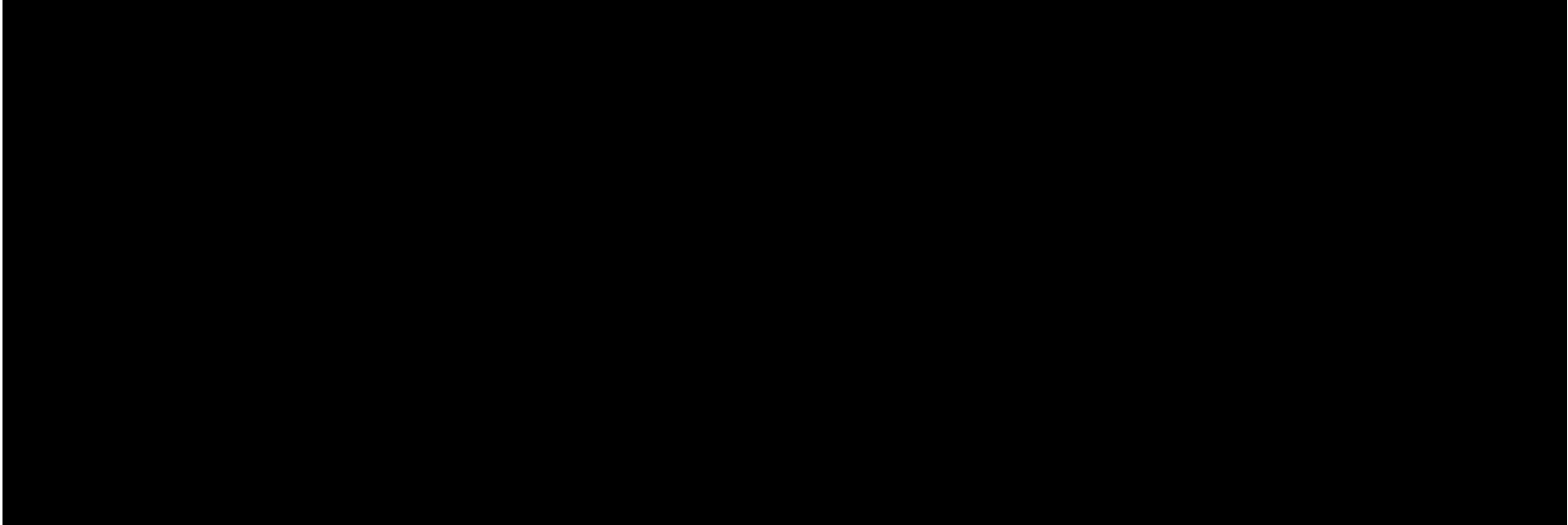
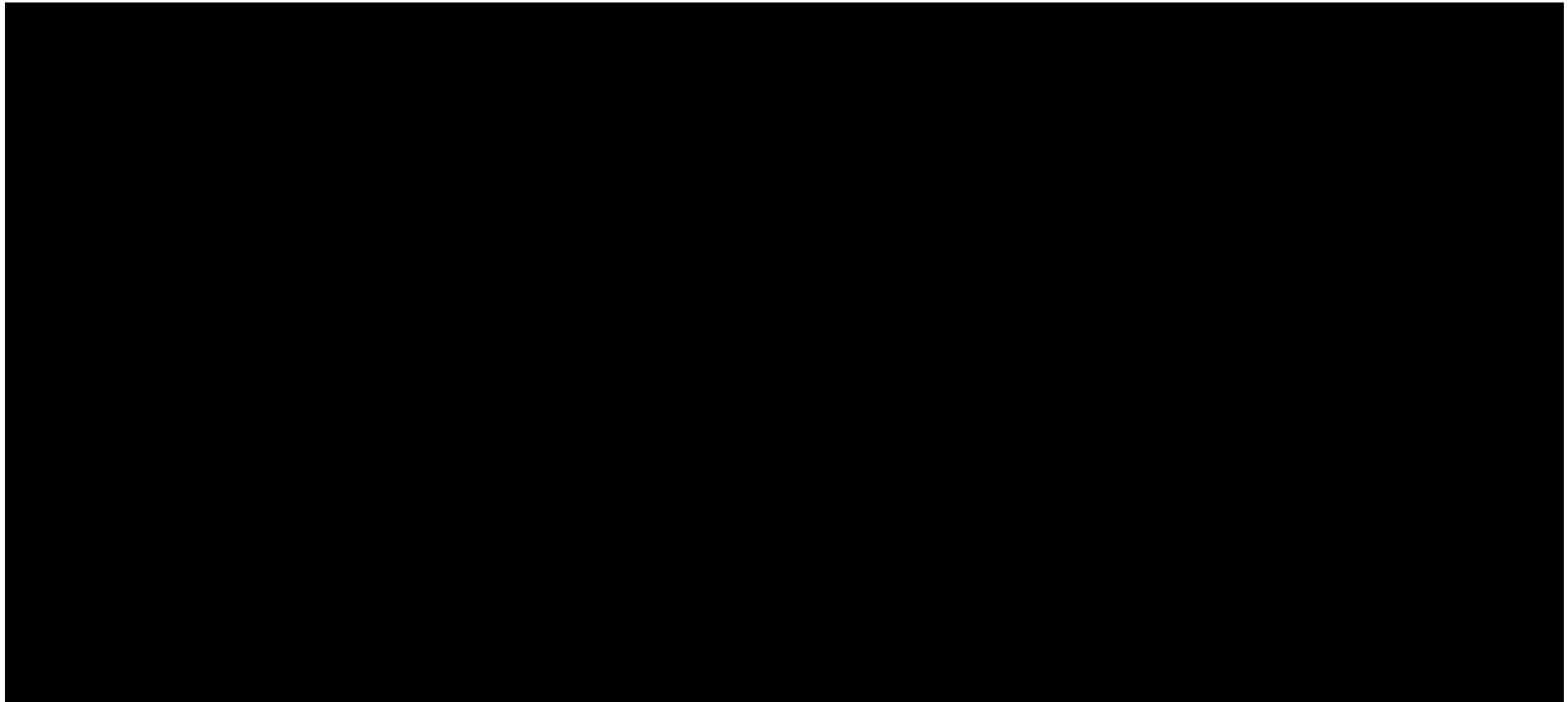
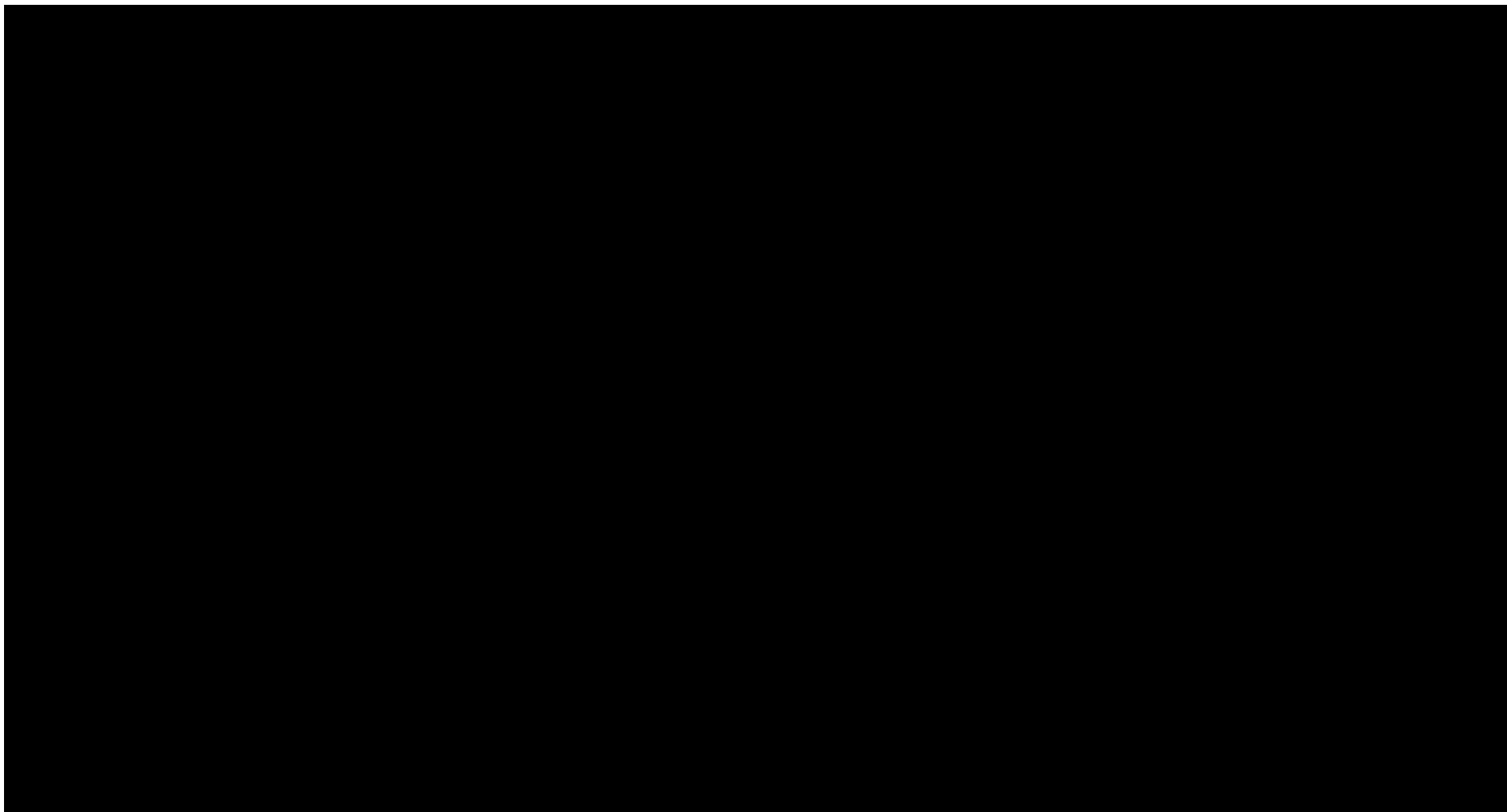


Tabela 78.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Tisa-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS







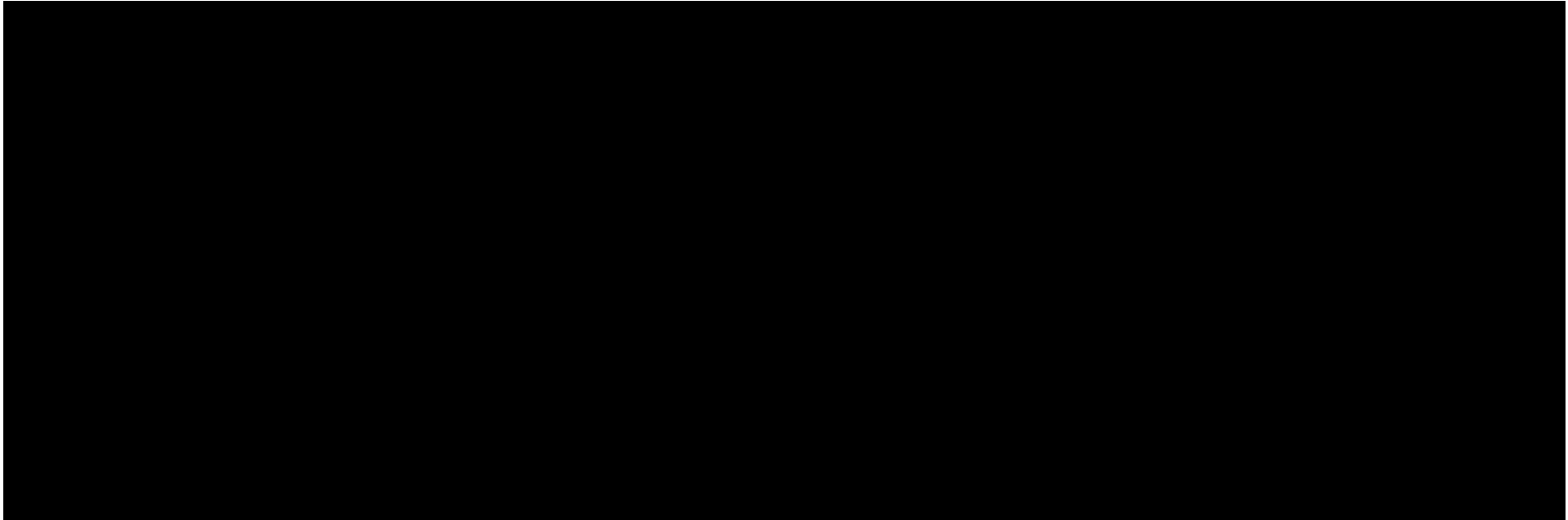
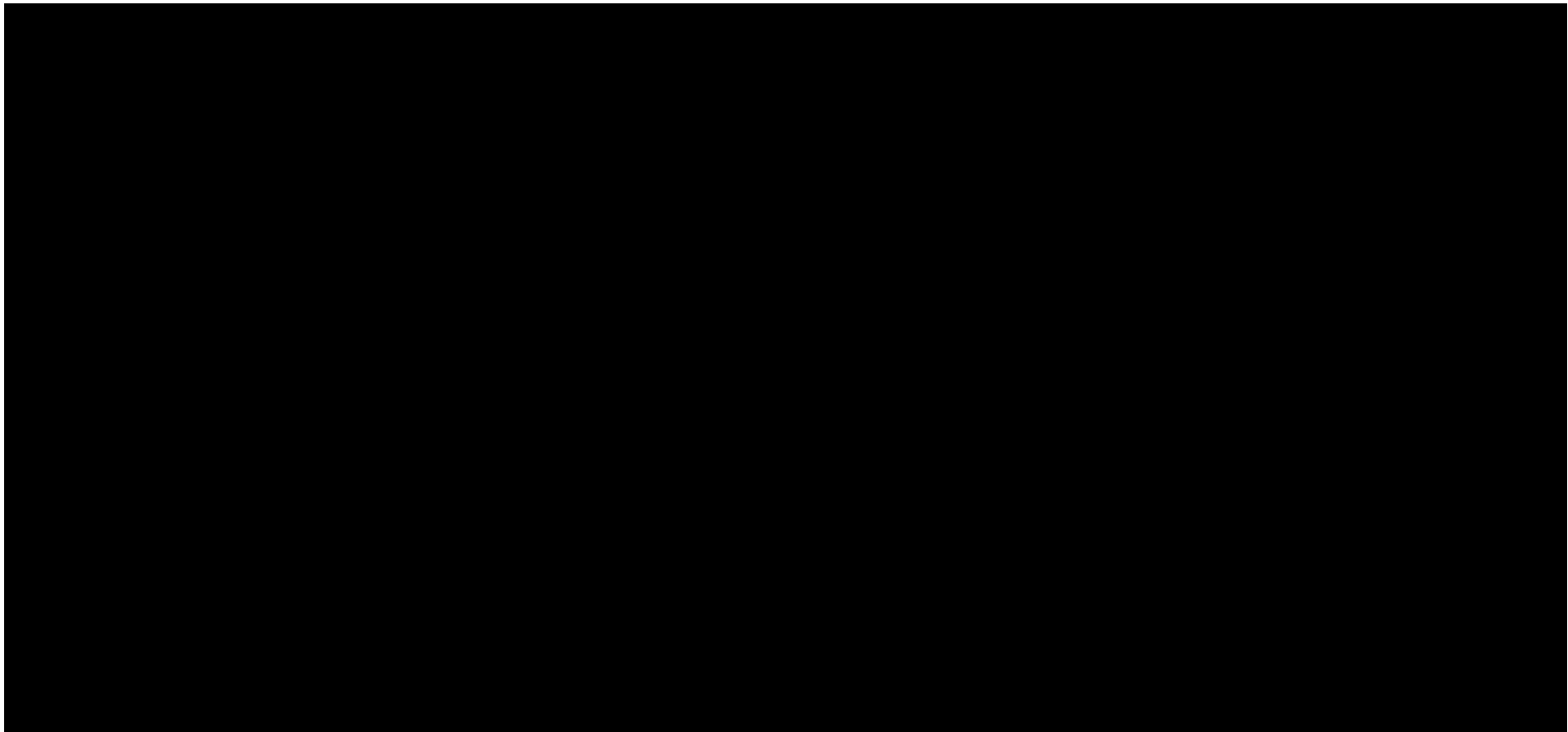
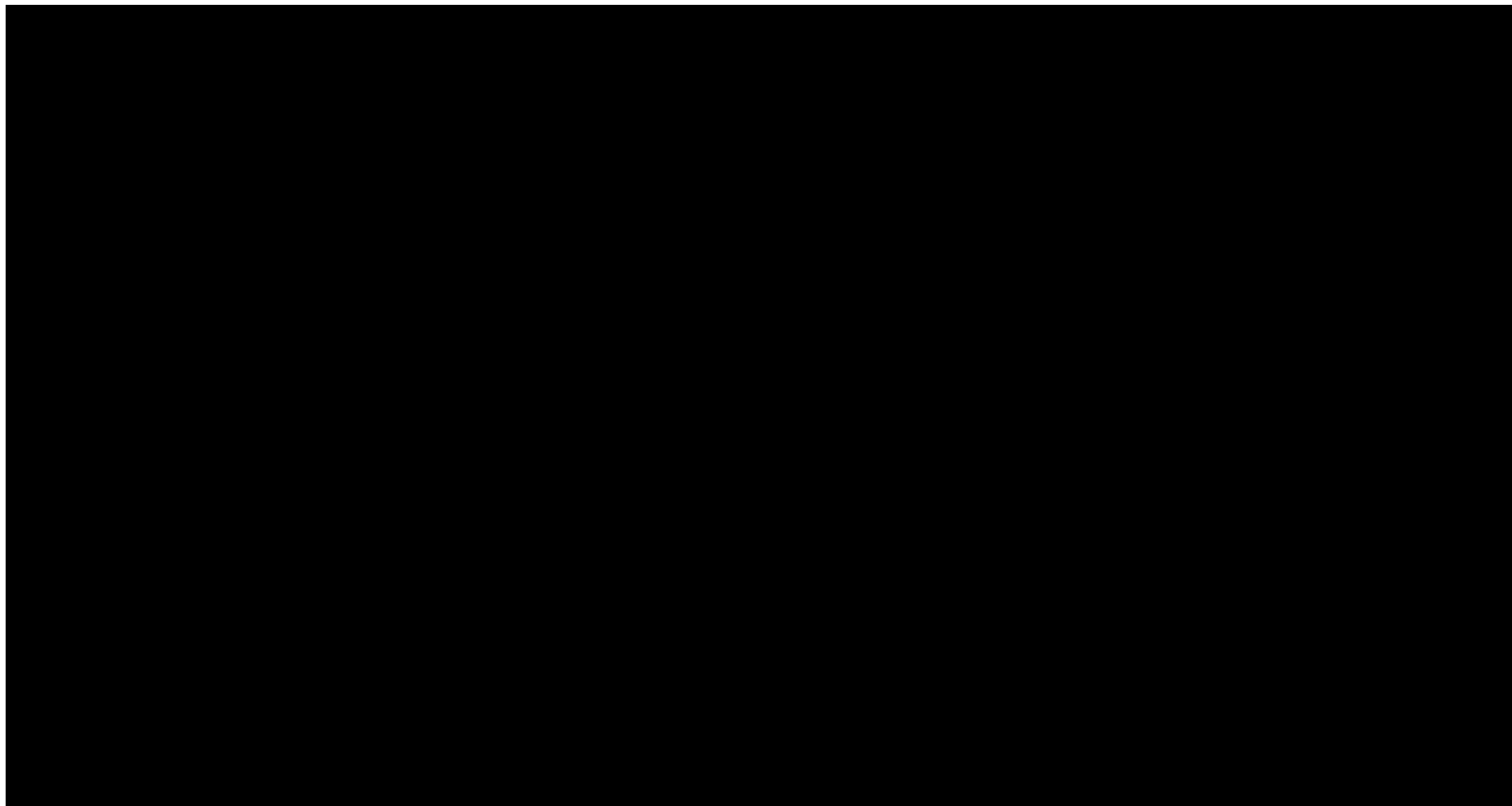


Tabela 79.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Tafa+Len w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS





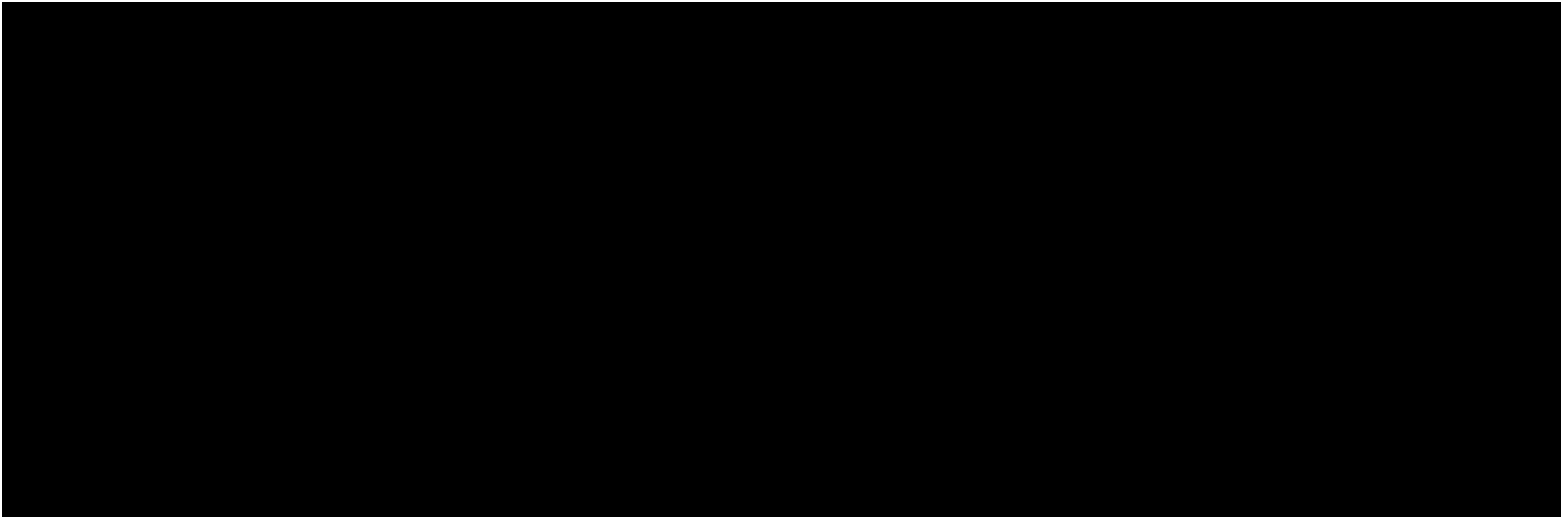
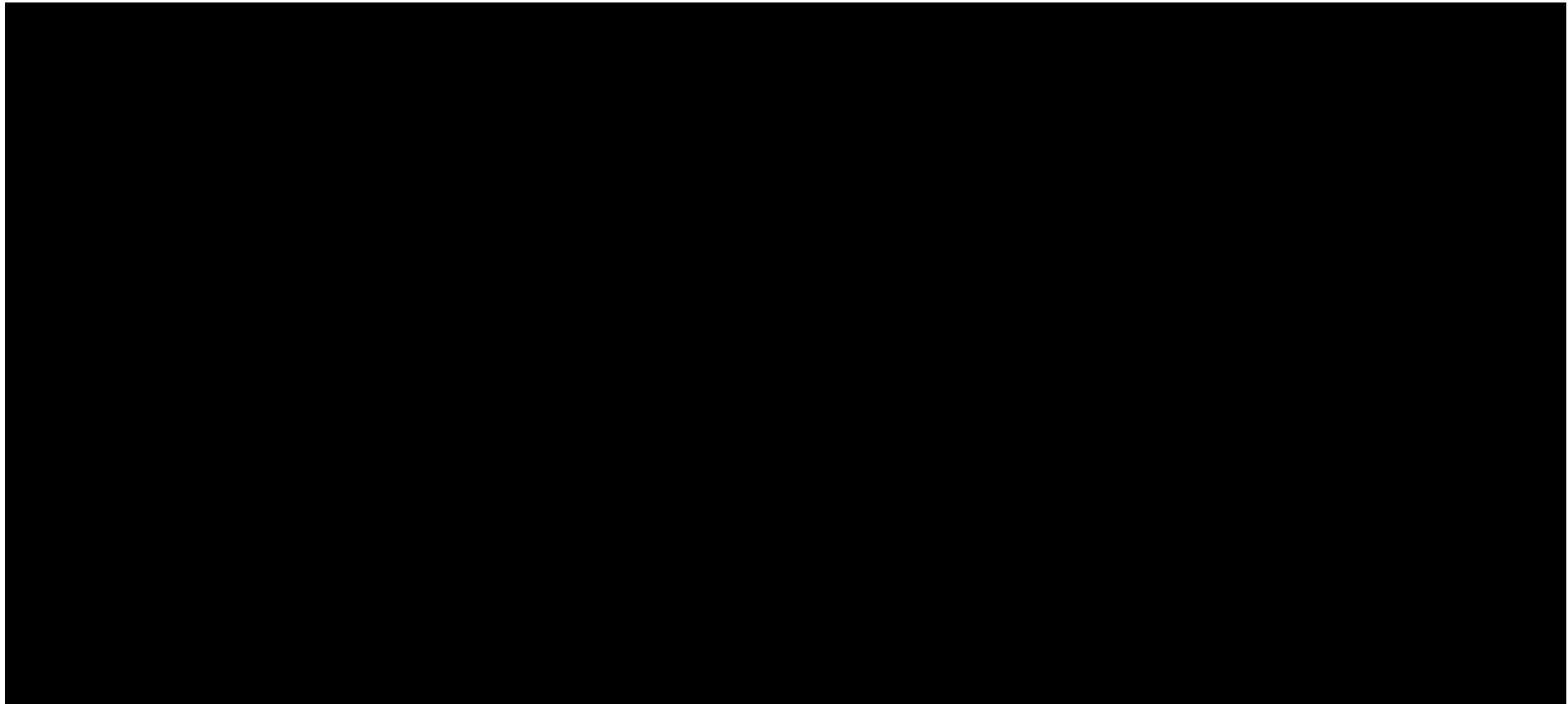
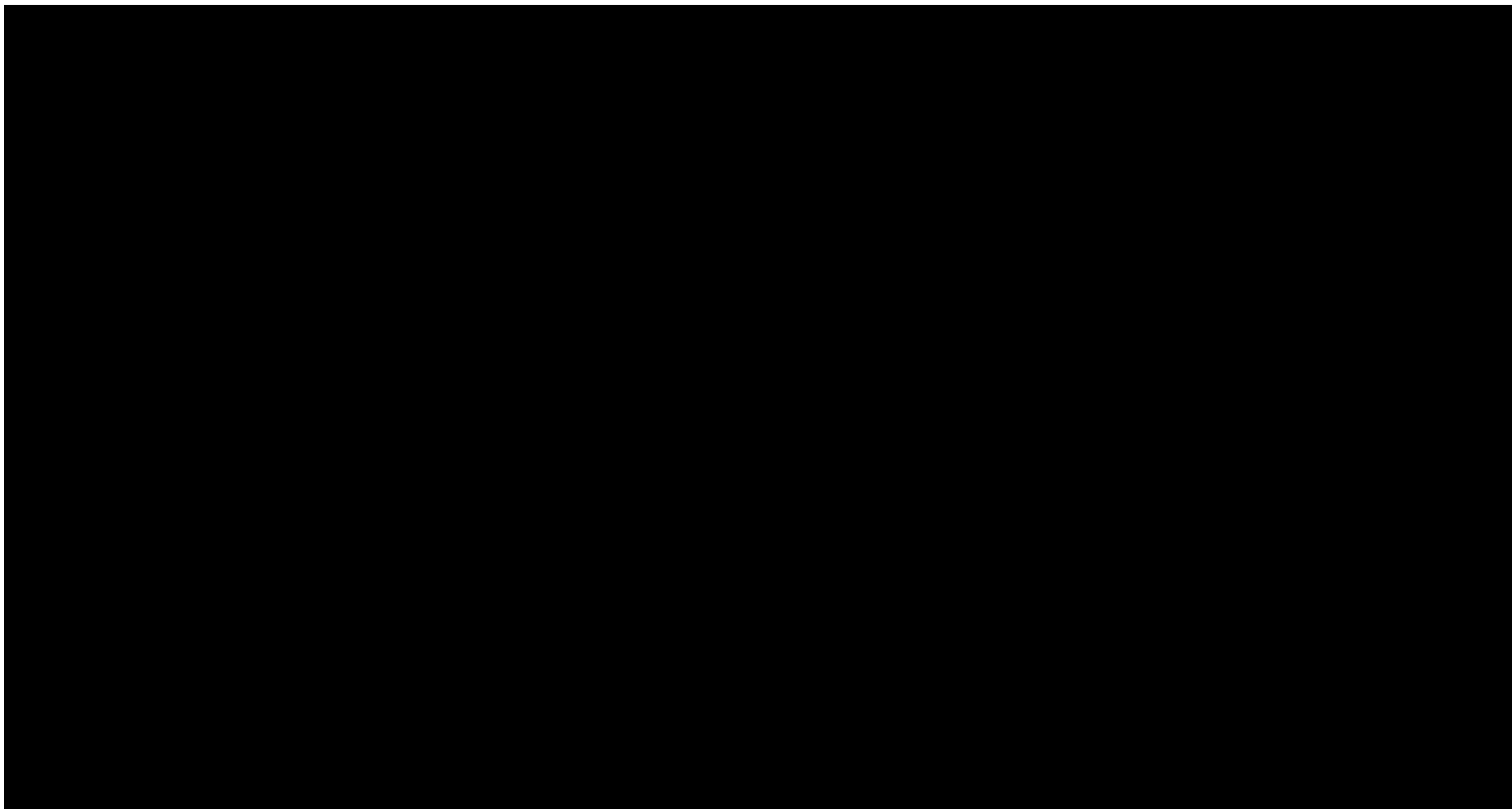


Tabela 80.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Tafa+Len w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS





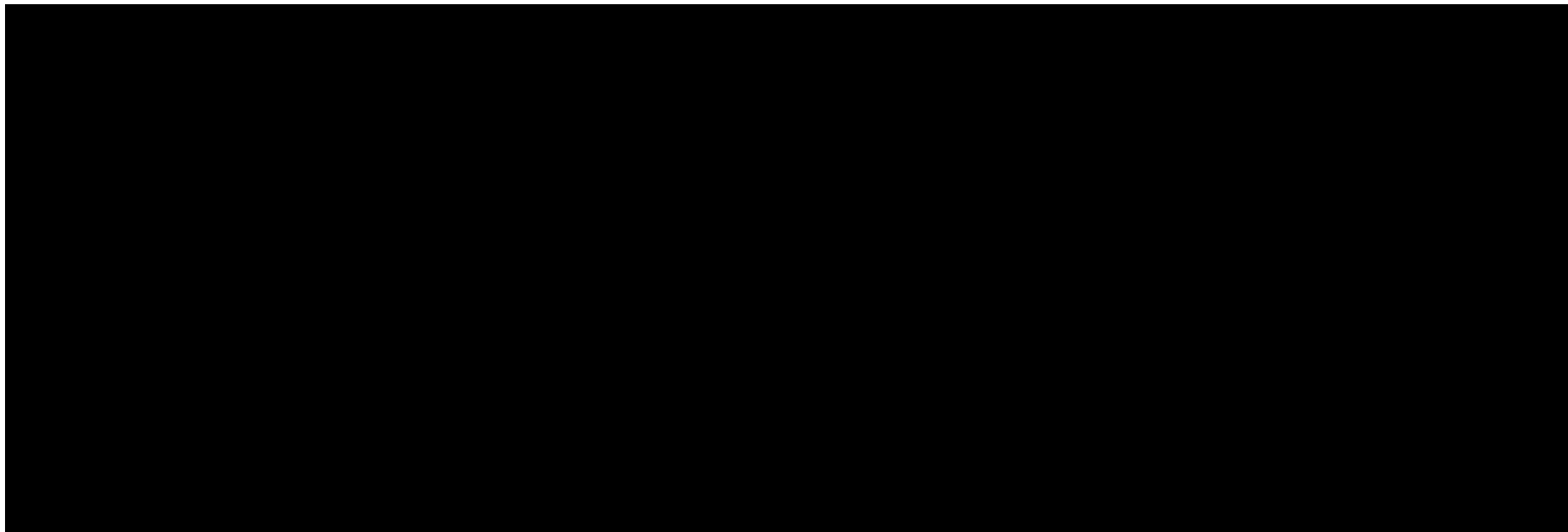




Tabela 81.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Axi-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy CMA – wersja w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

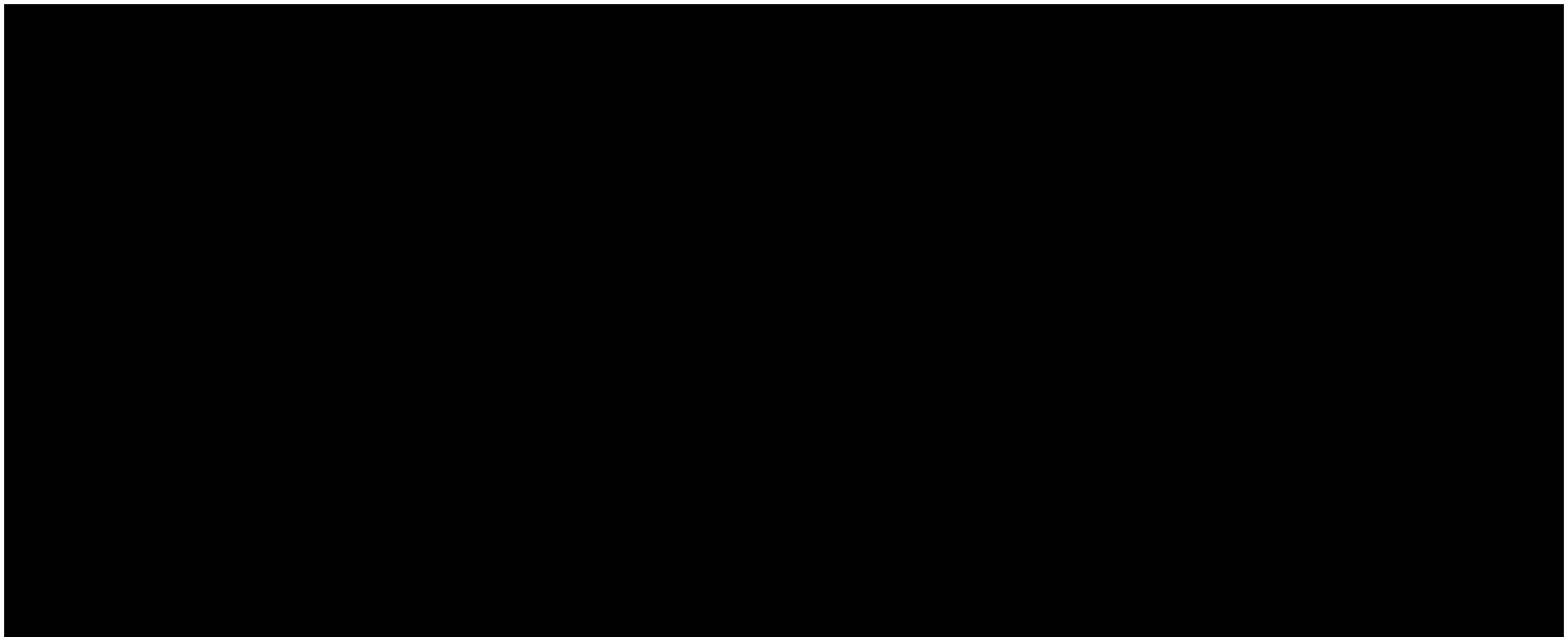
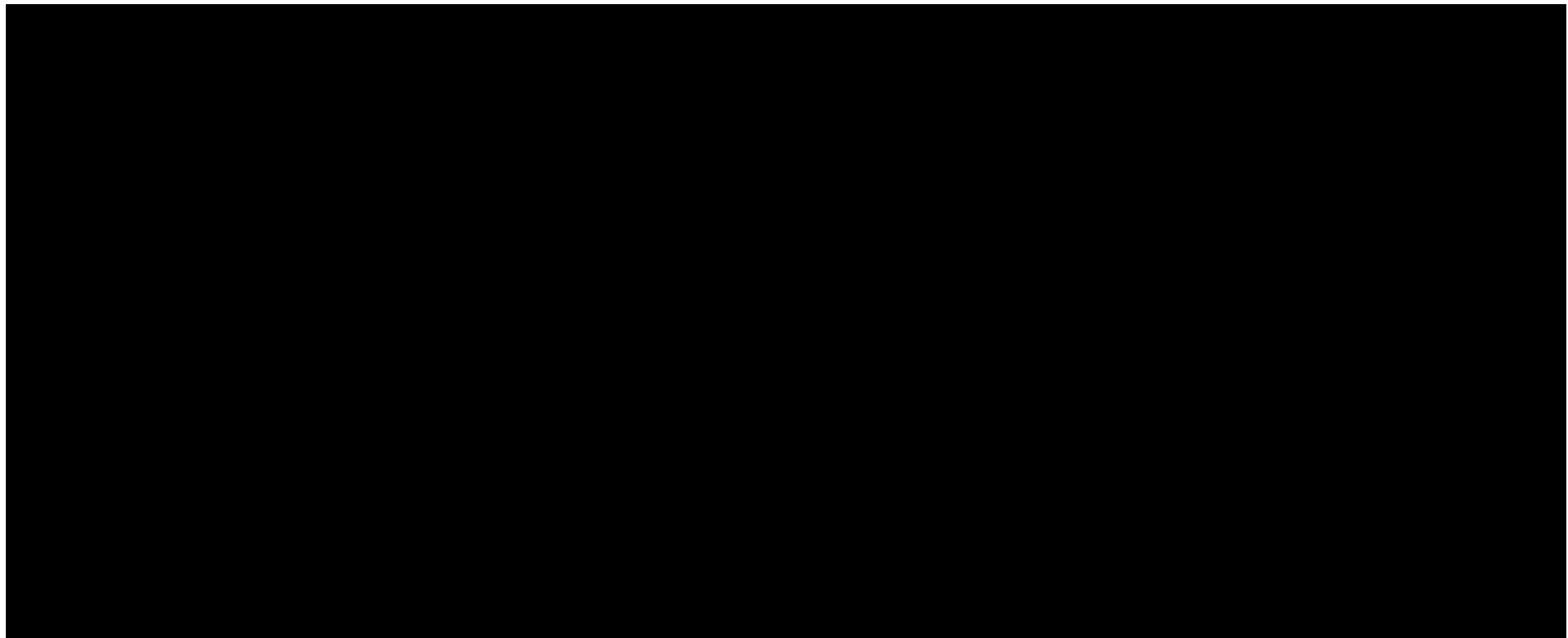


Tabela 82.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Axi-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy CMA – wersja w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS



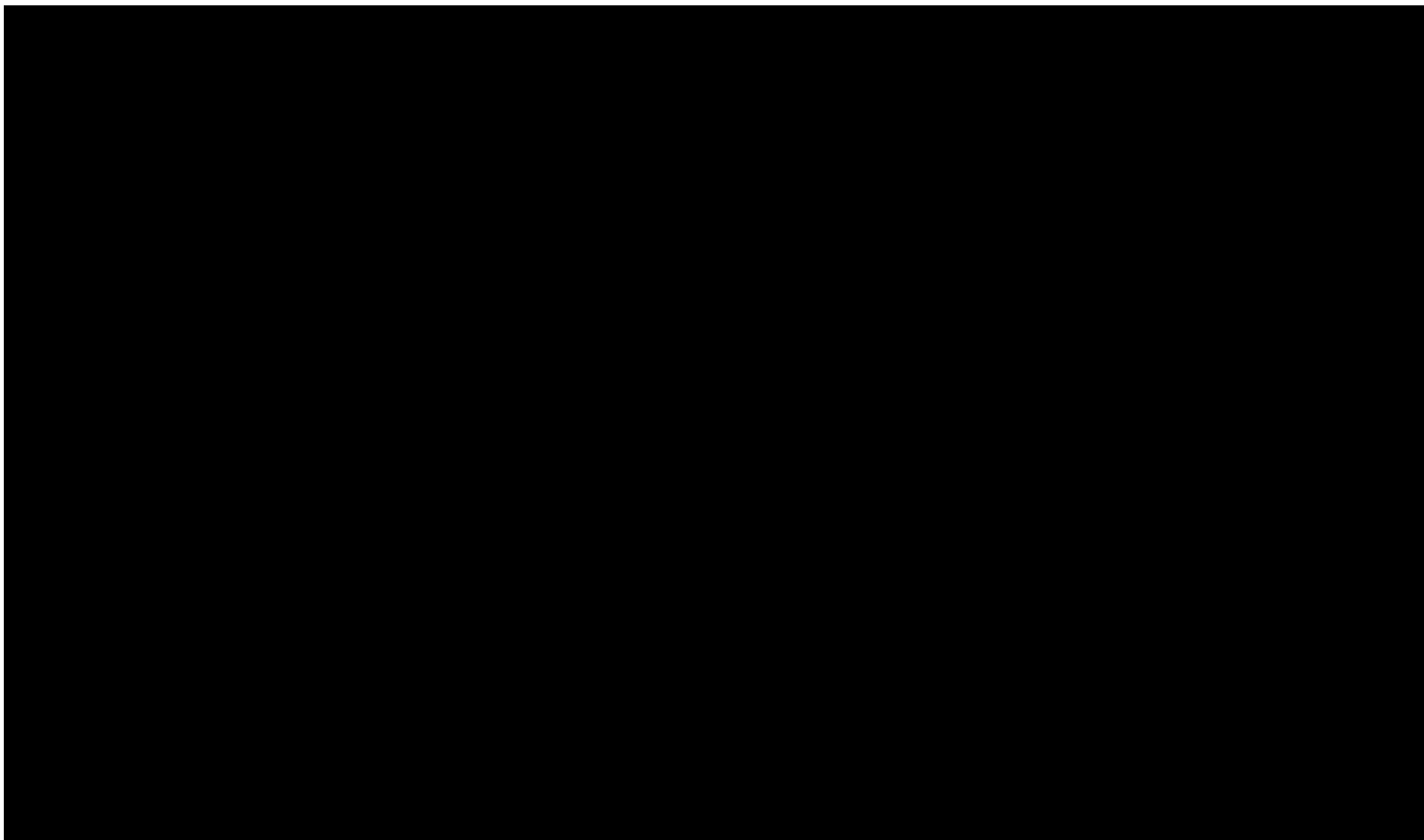
---

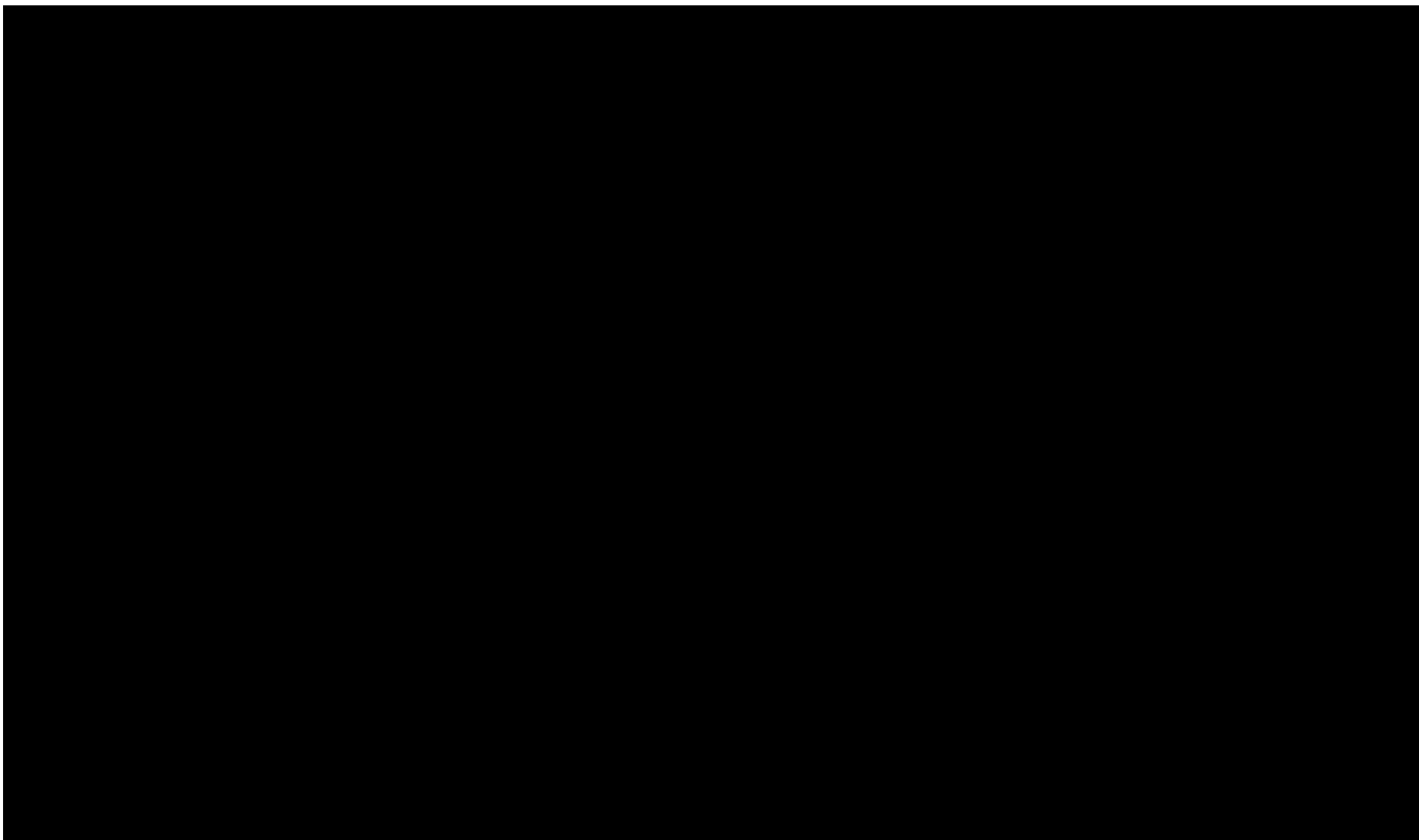
## 9.2. Analiza scenariuszy

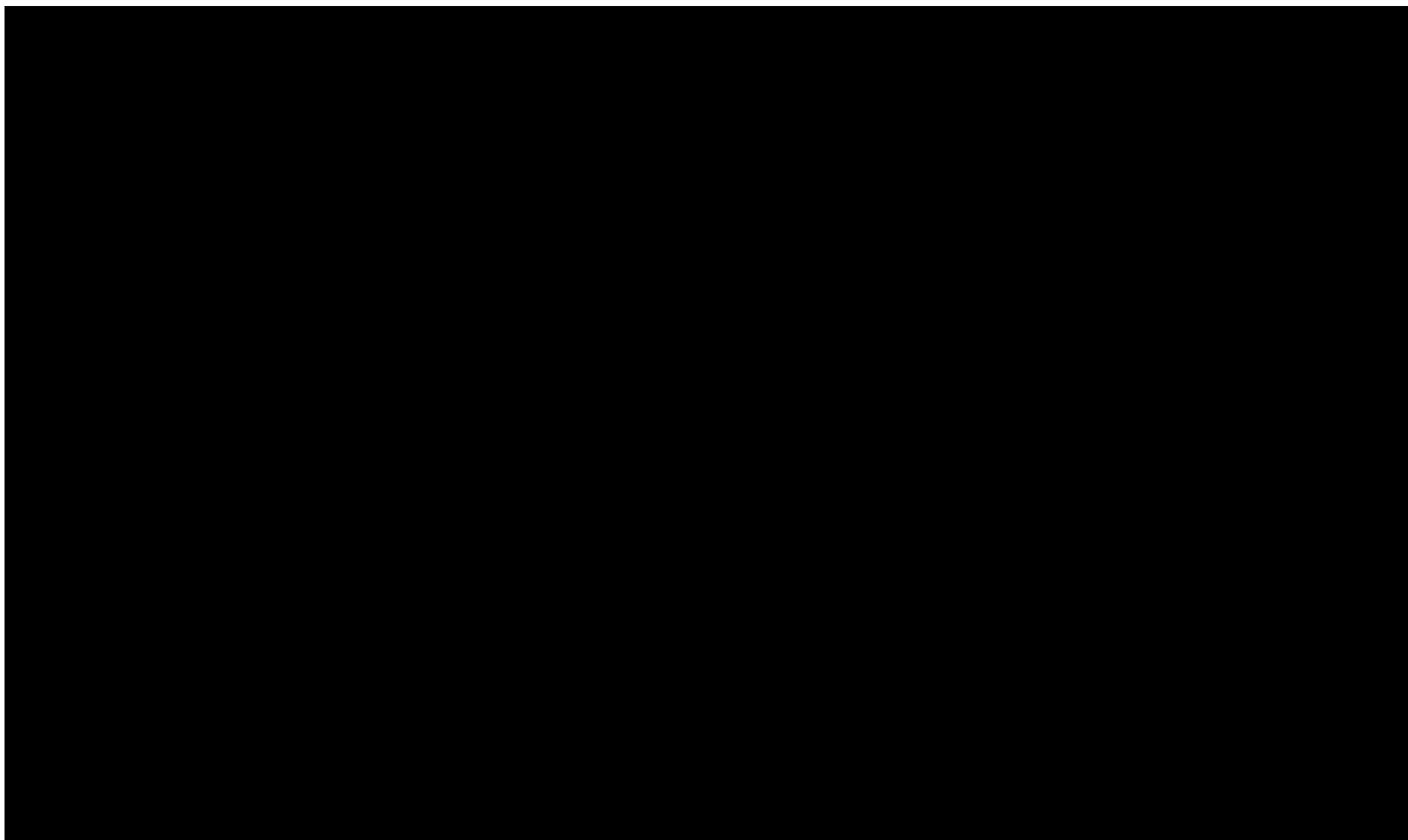
W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 83.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs CIT – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







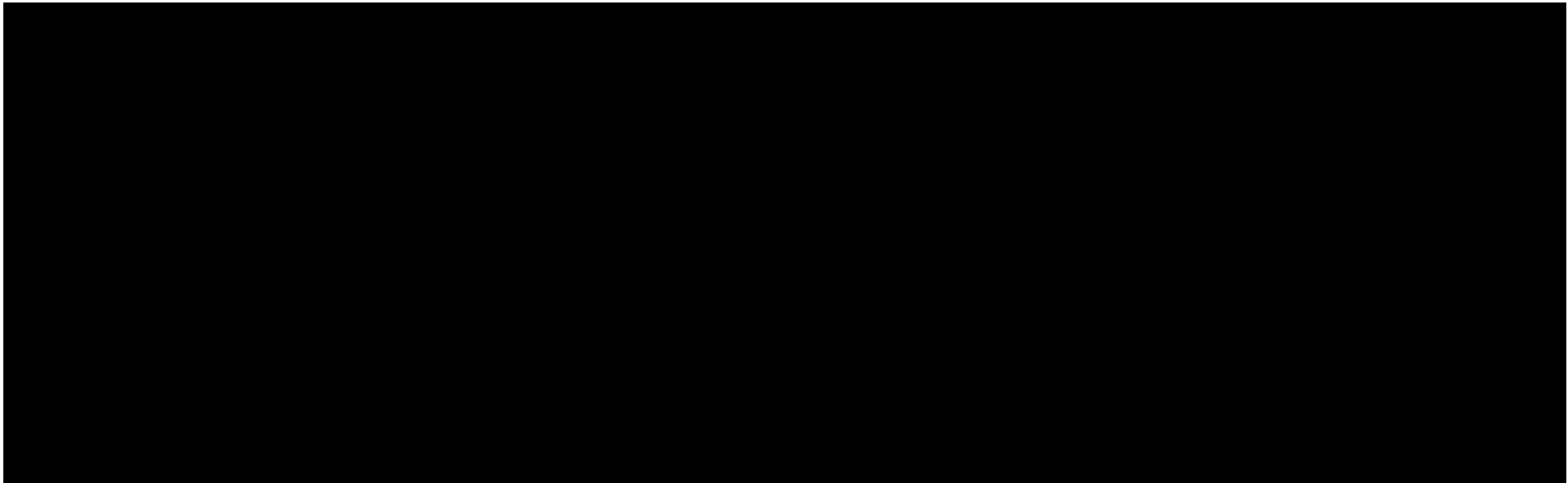
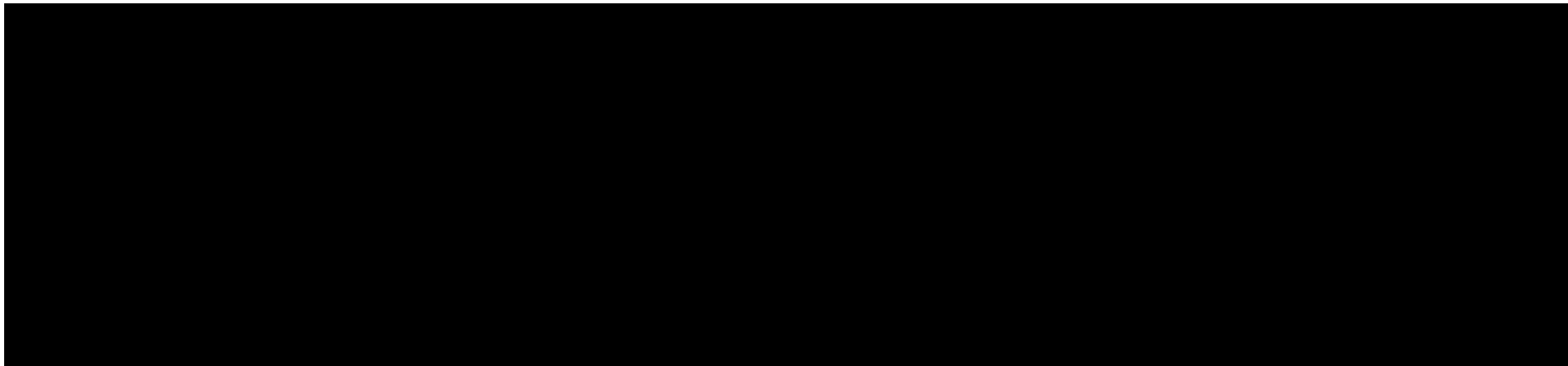
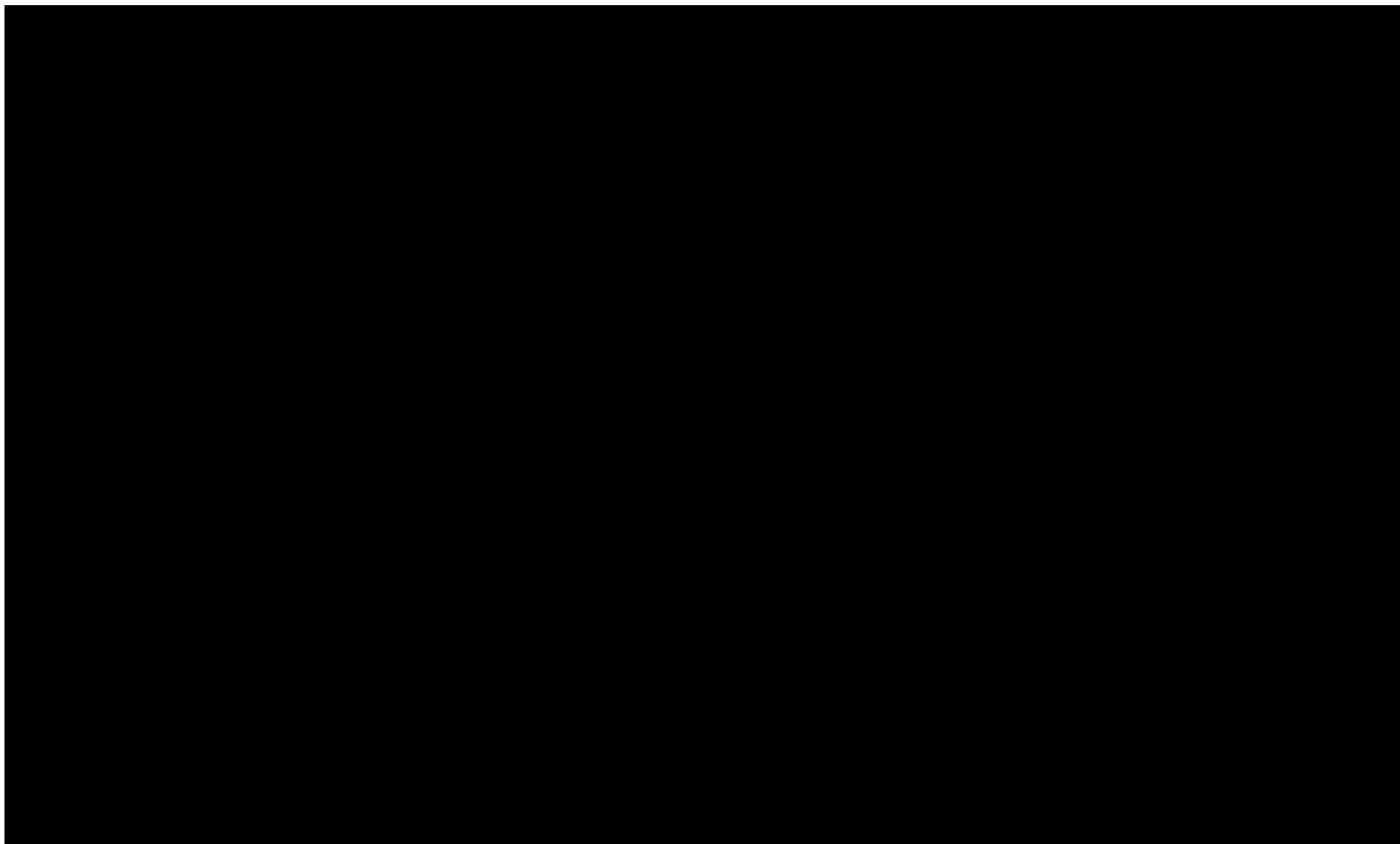


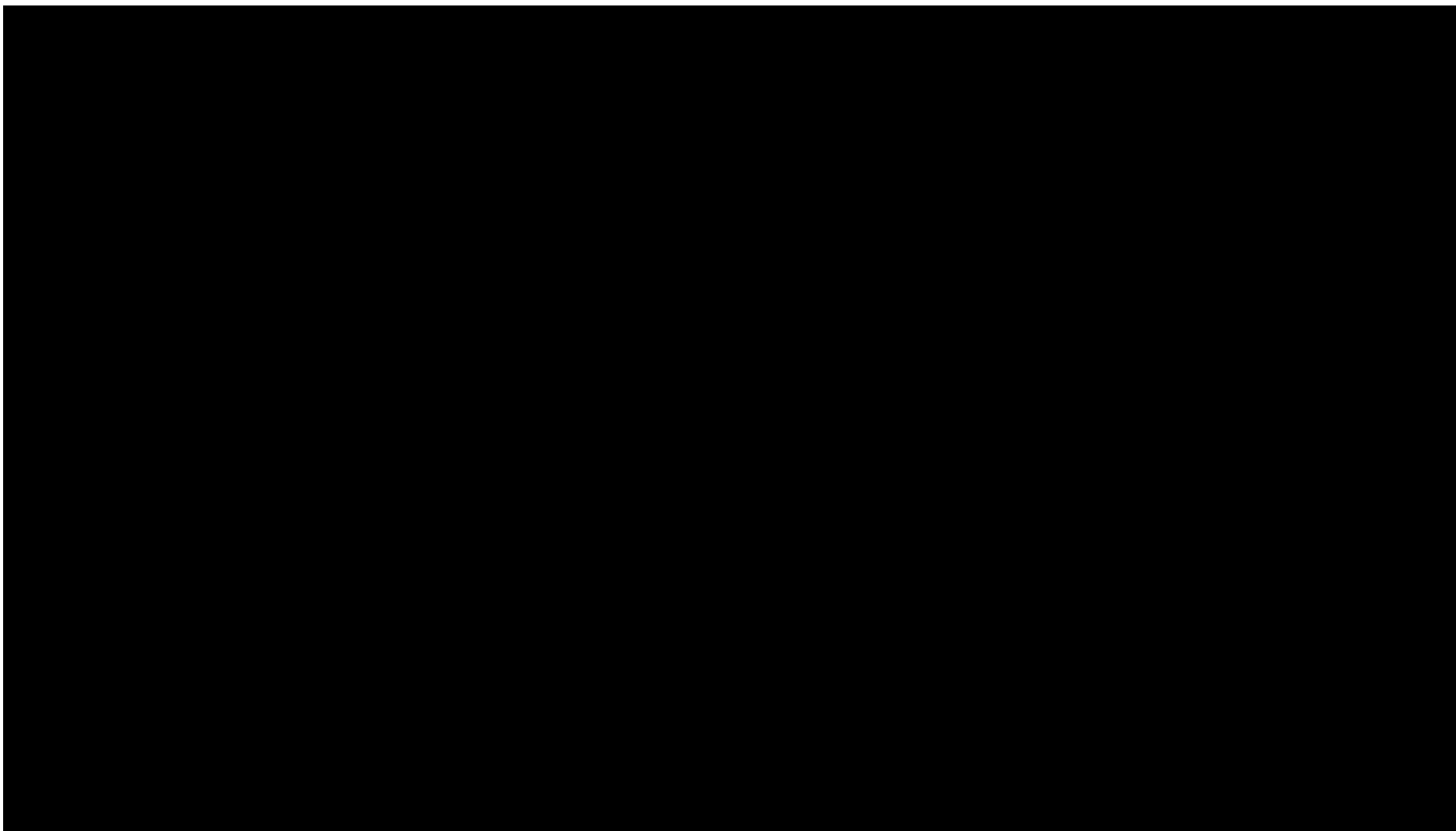
Tabela 84.

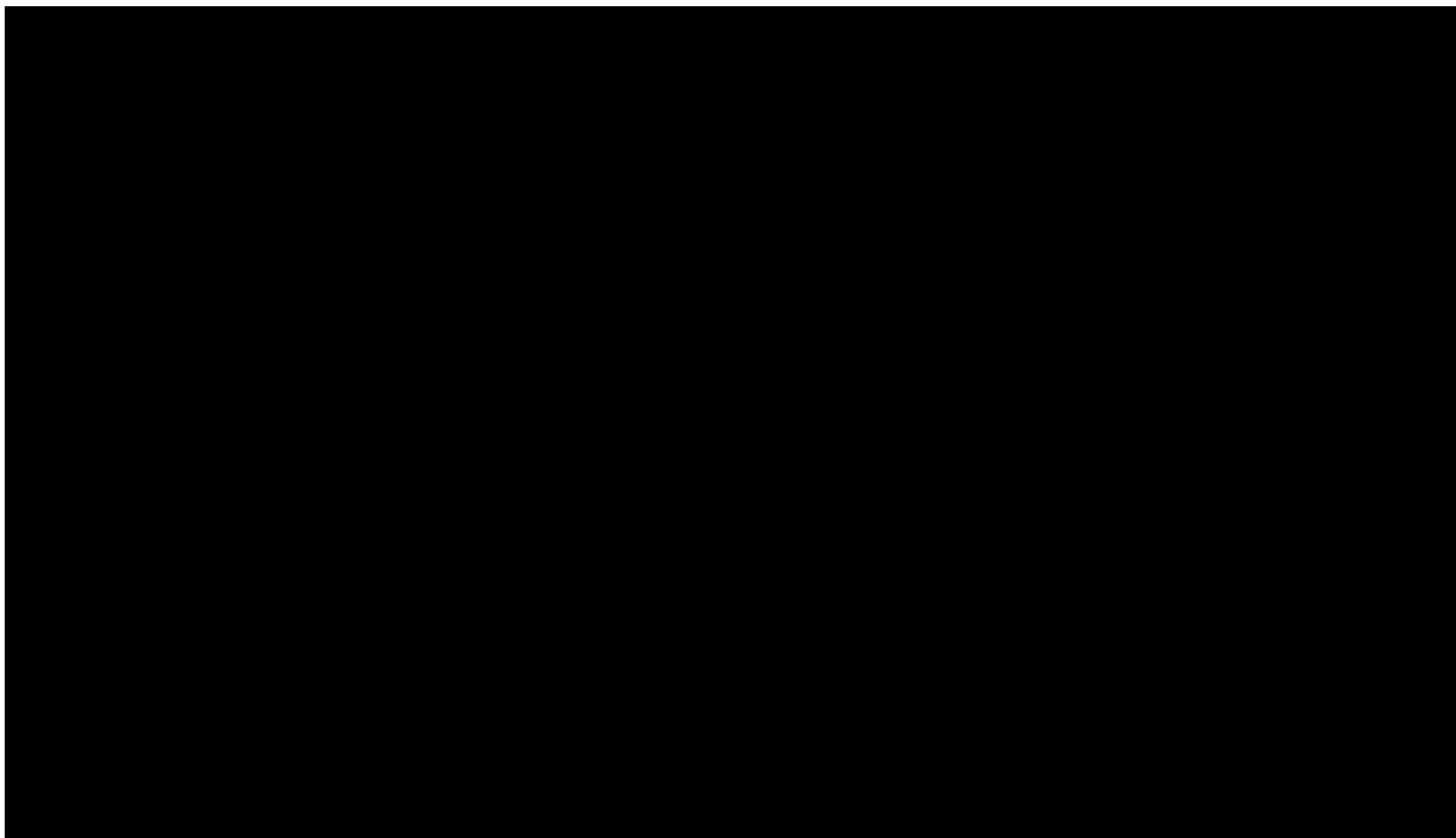
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs CIT – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS











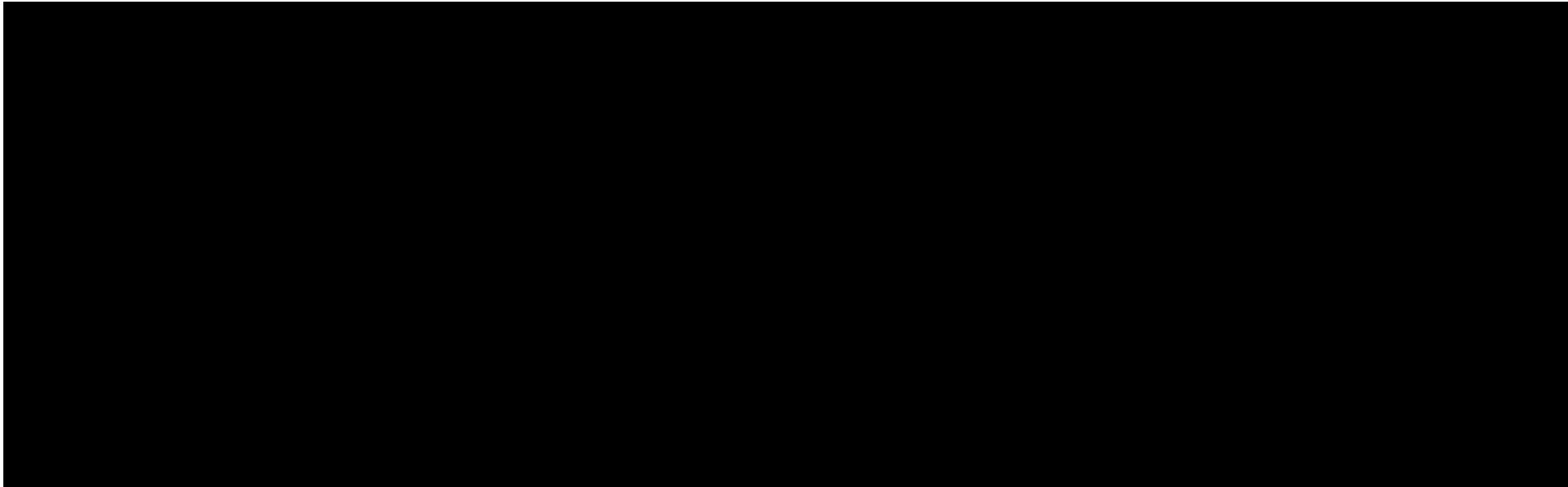
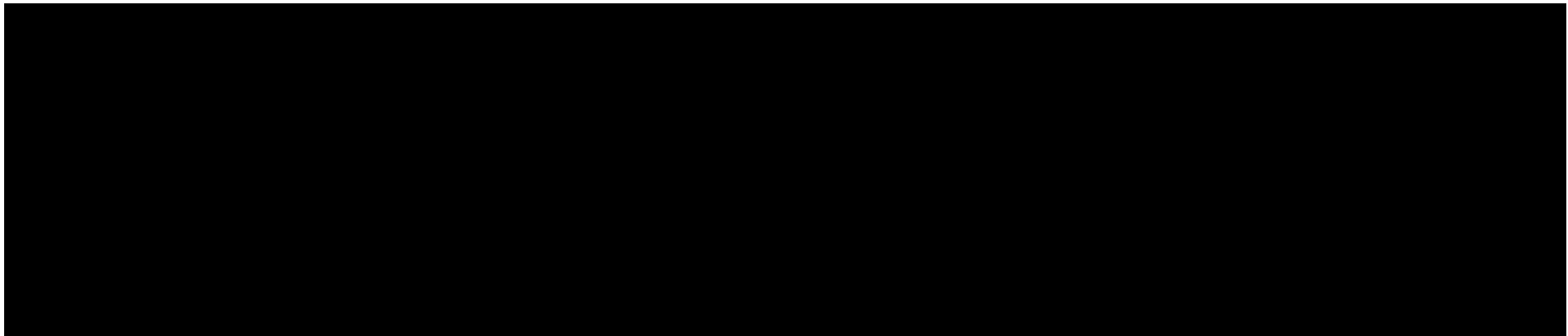
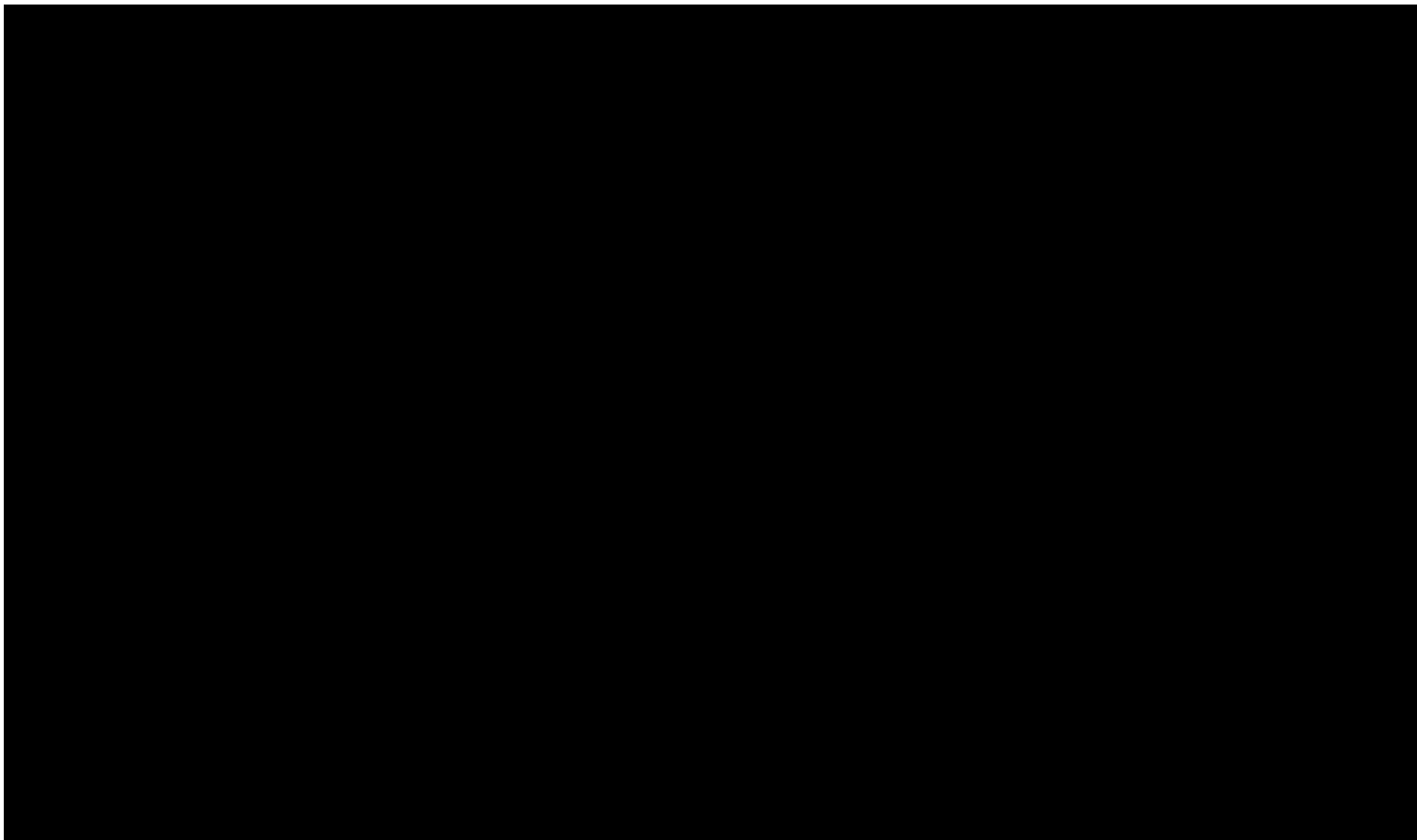
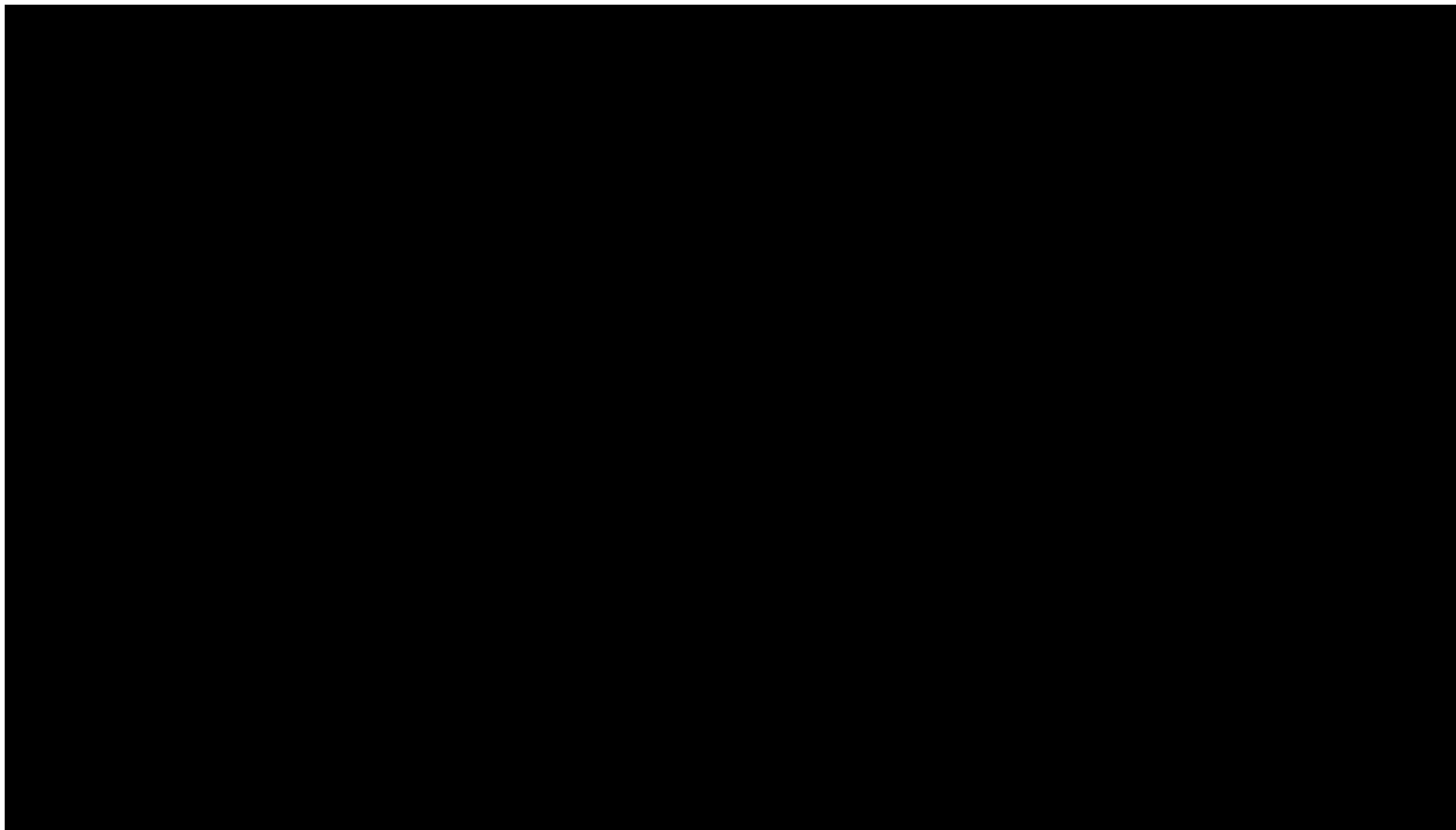


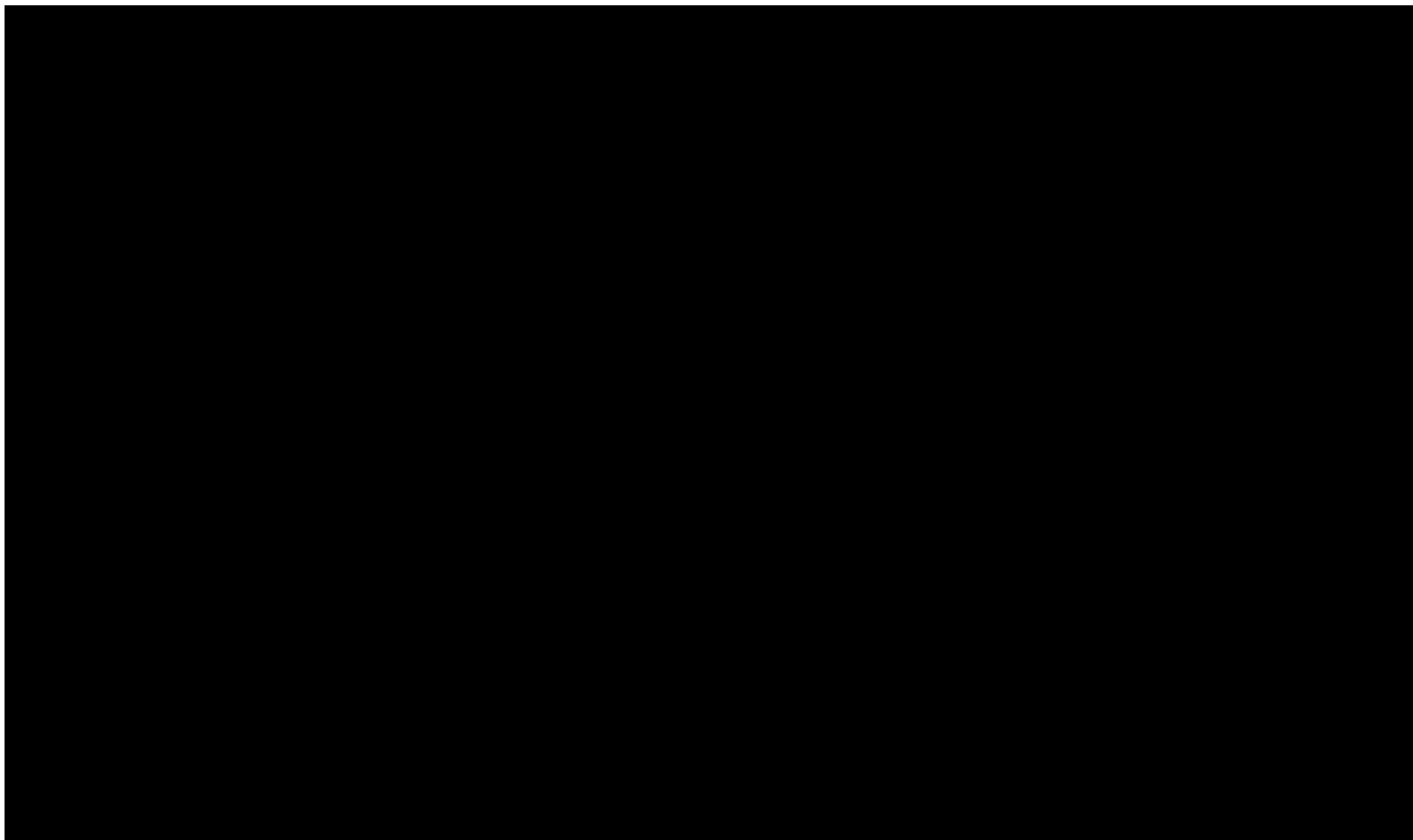
Tabela 85.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs Pola-BR – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS









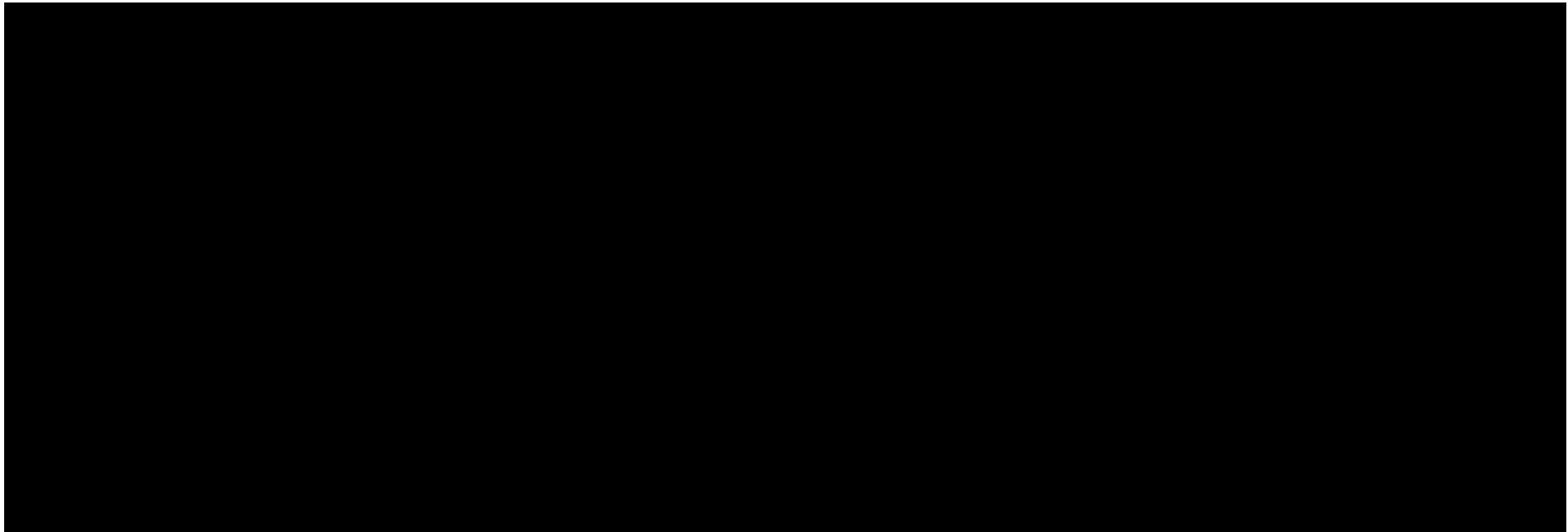
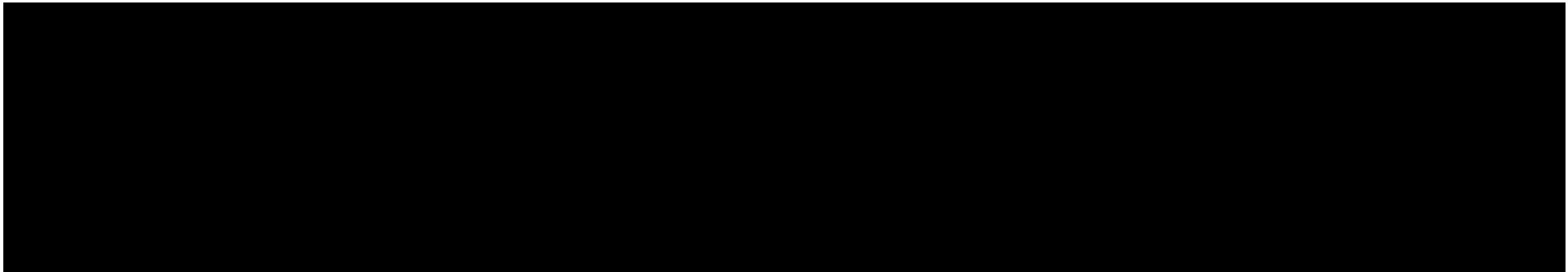
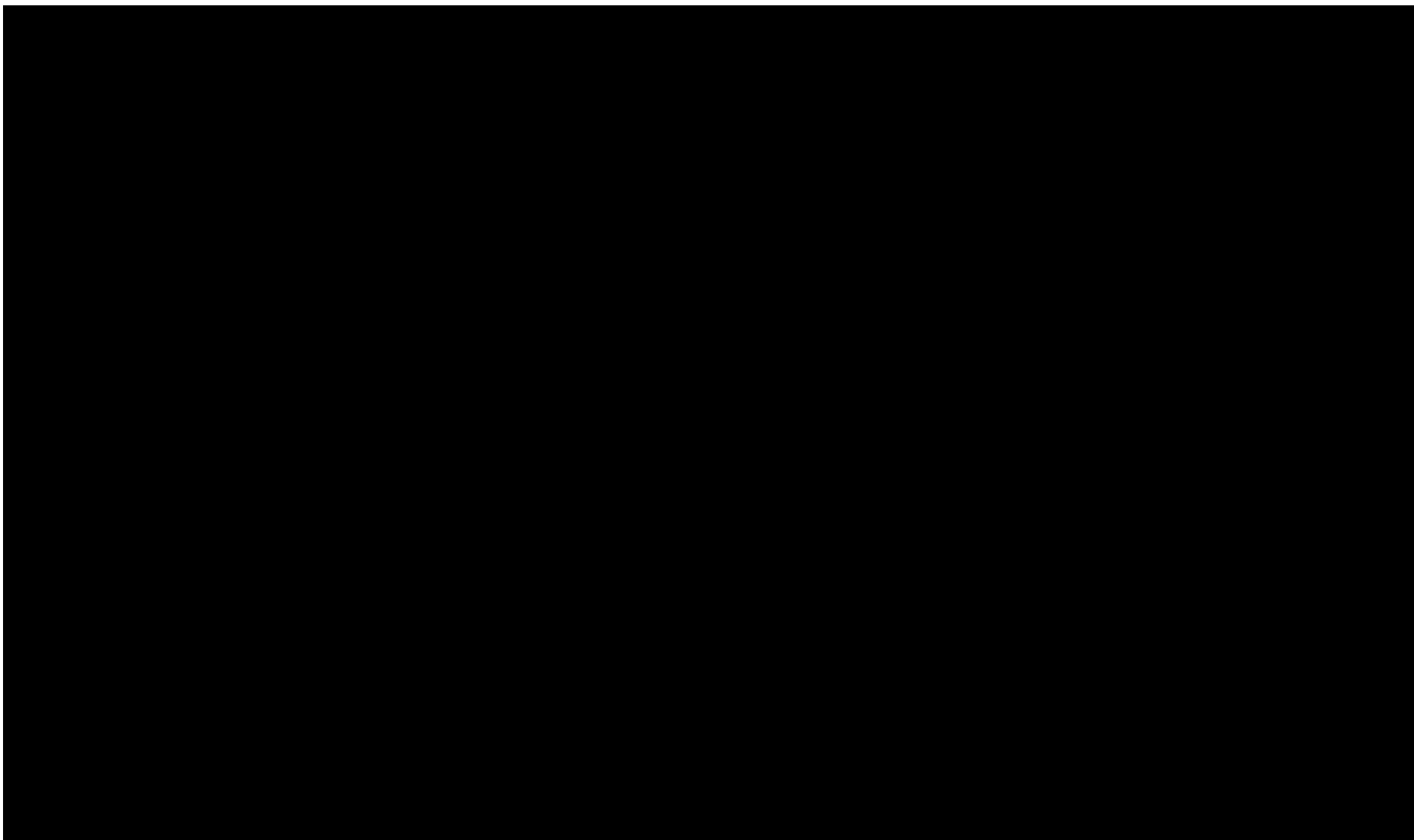


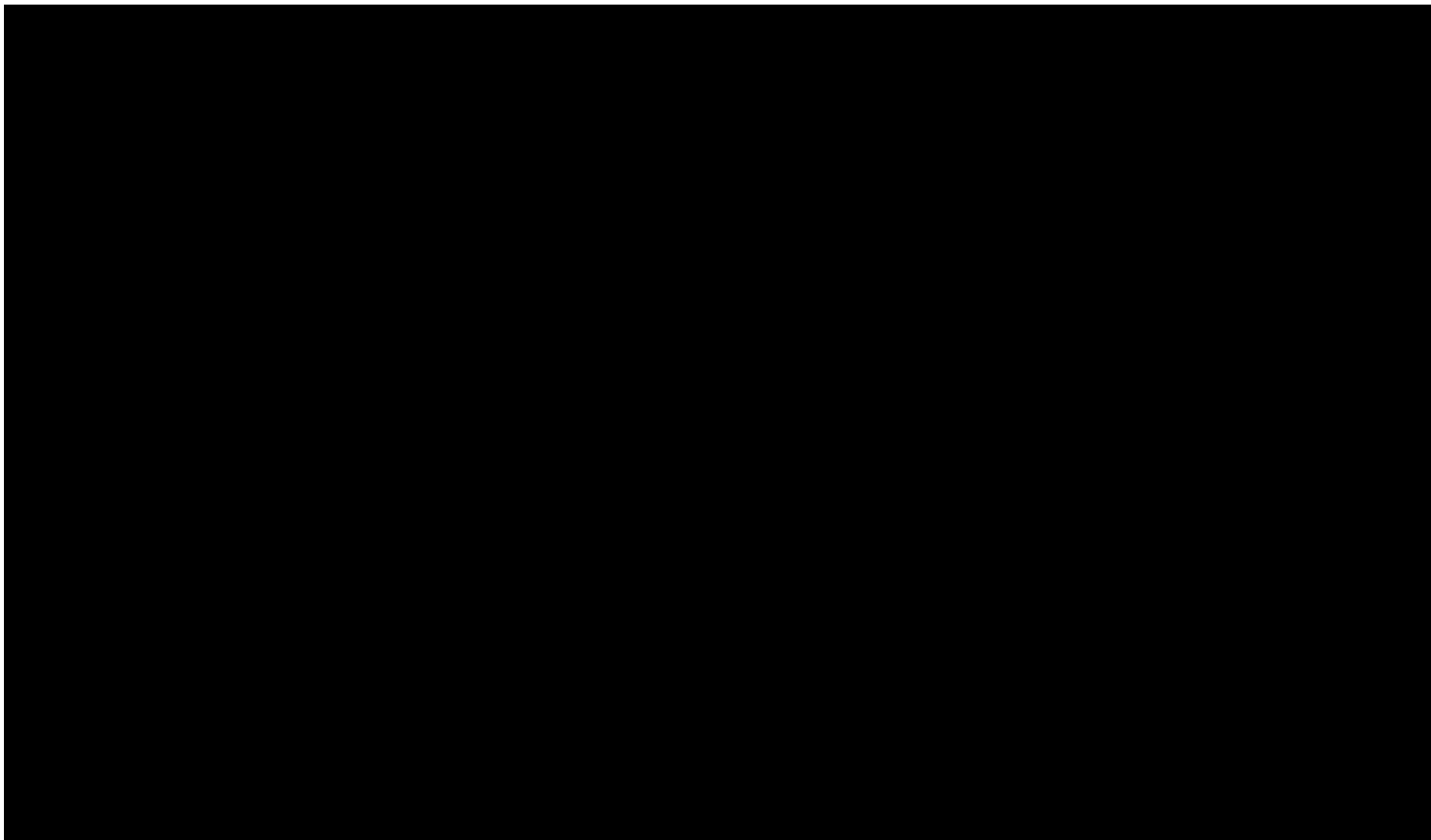
Tabela 86.

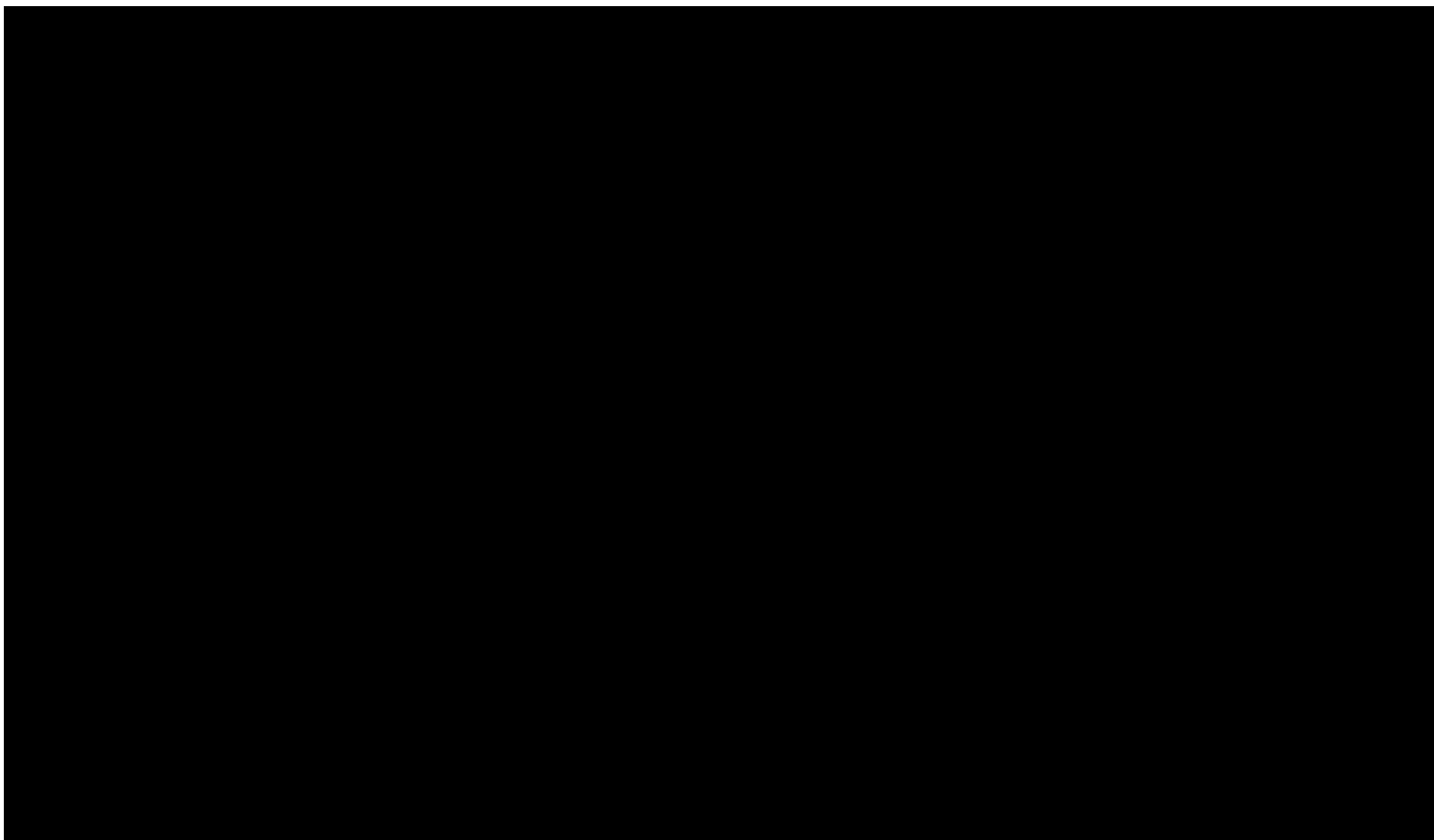
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs Pola-BR – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS











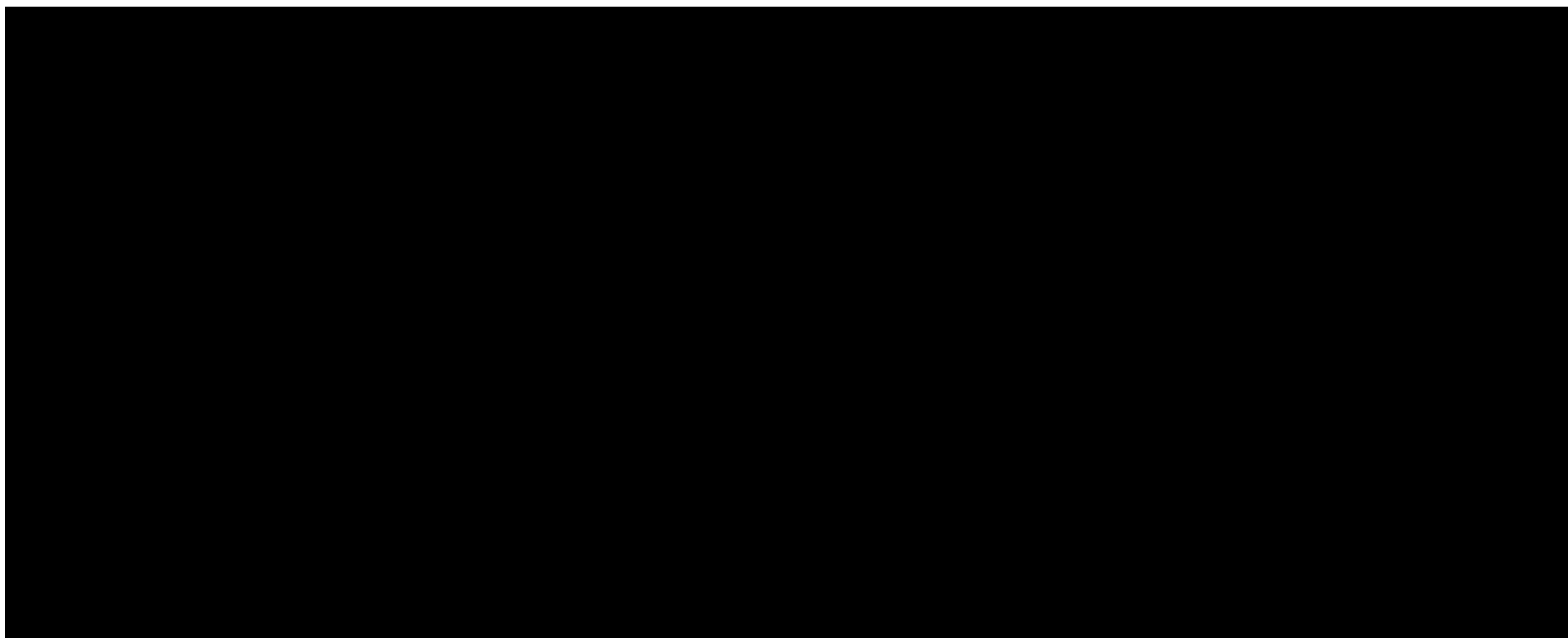
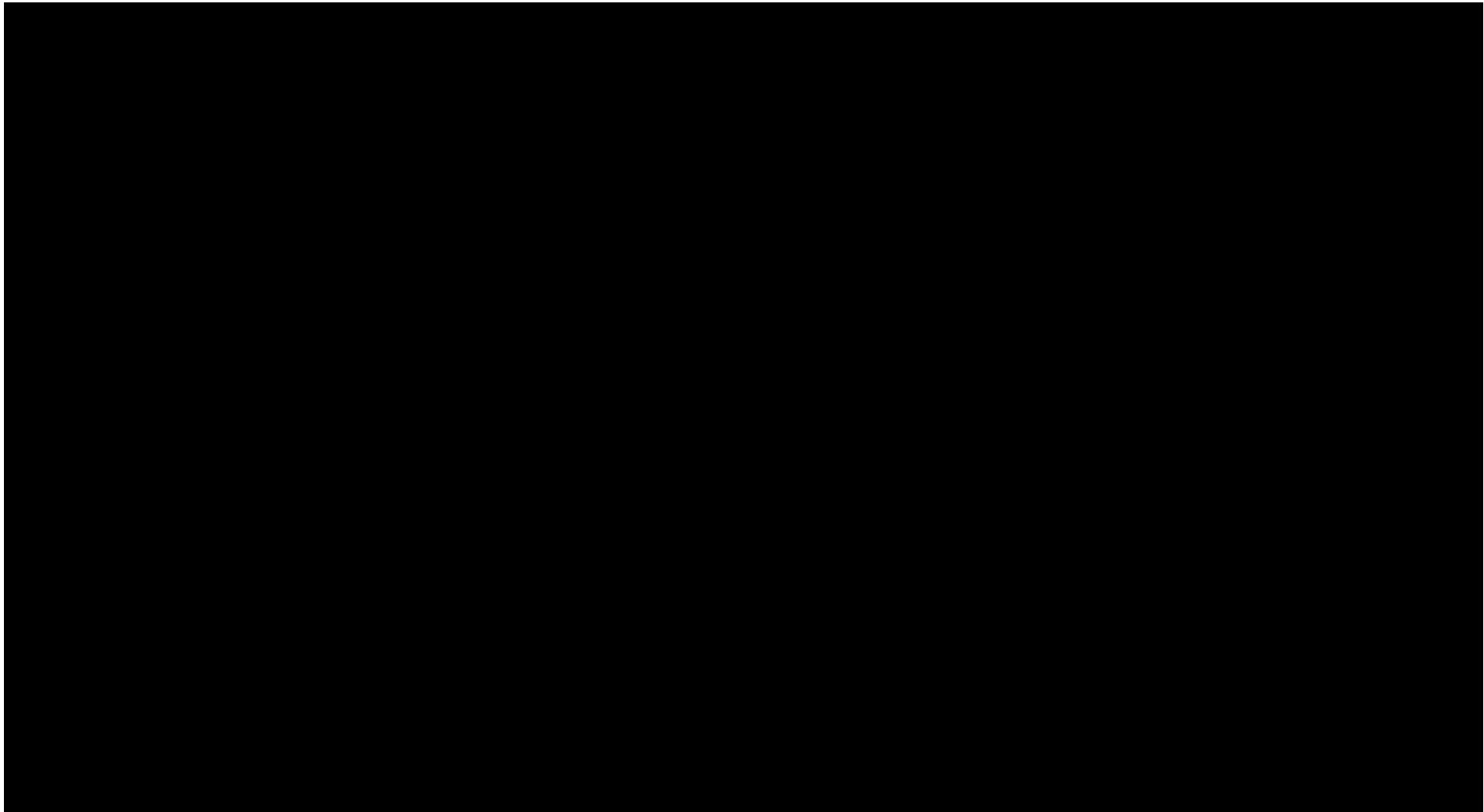
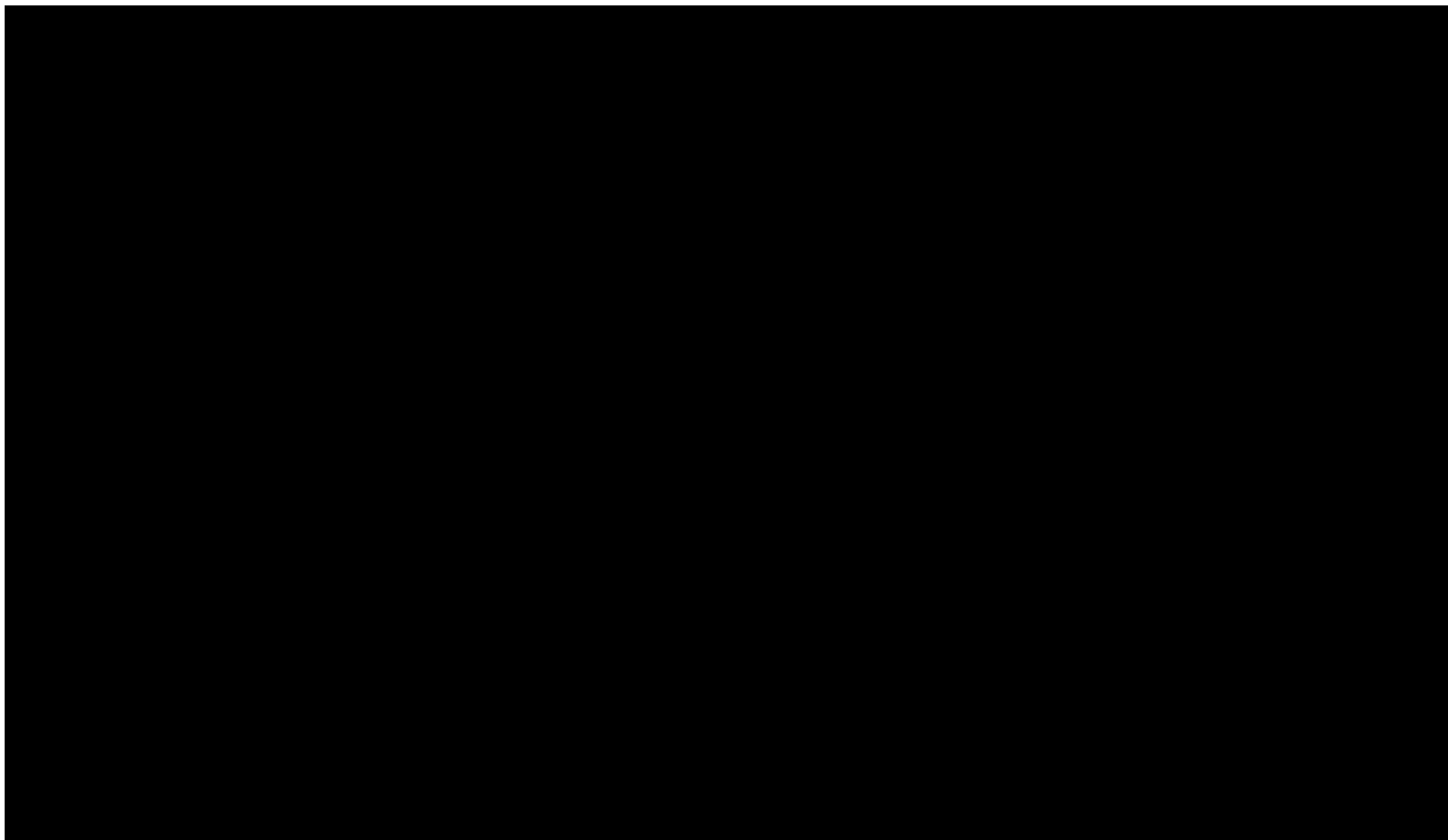
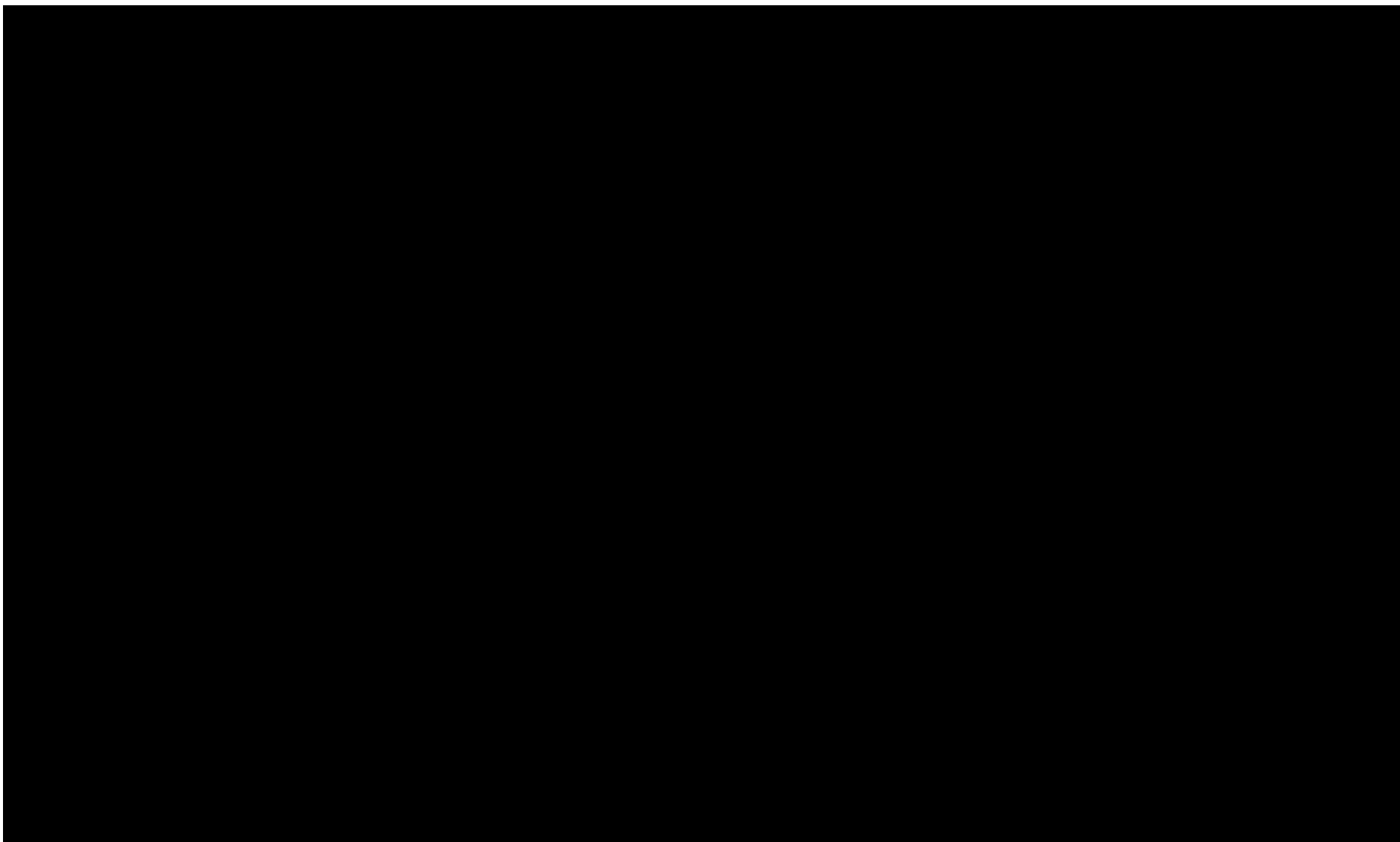


Tabela 87.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs Axi-cel w analizie CUA – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







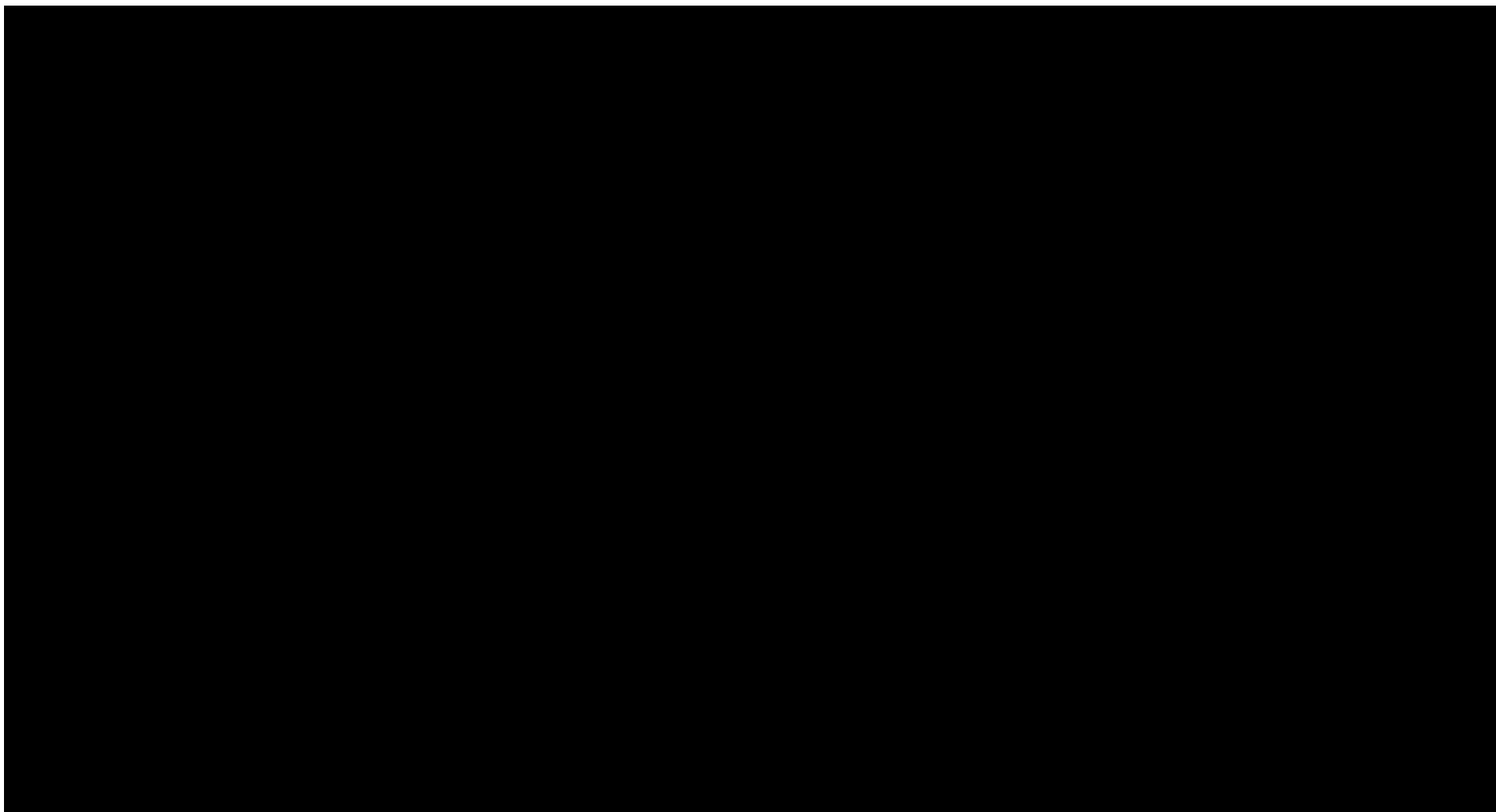
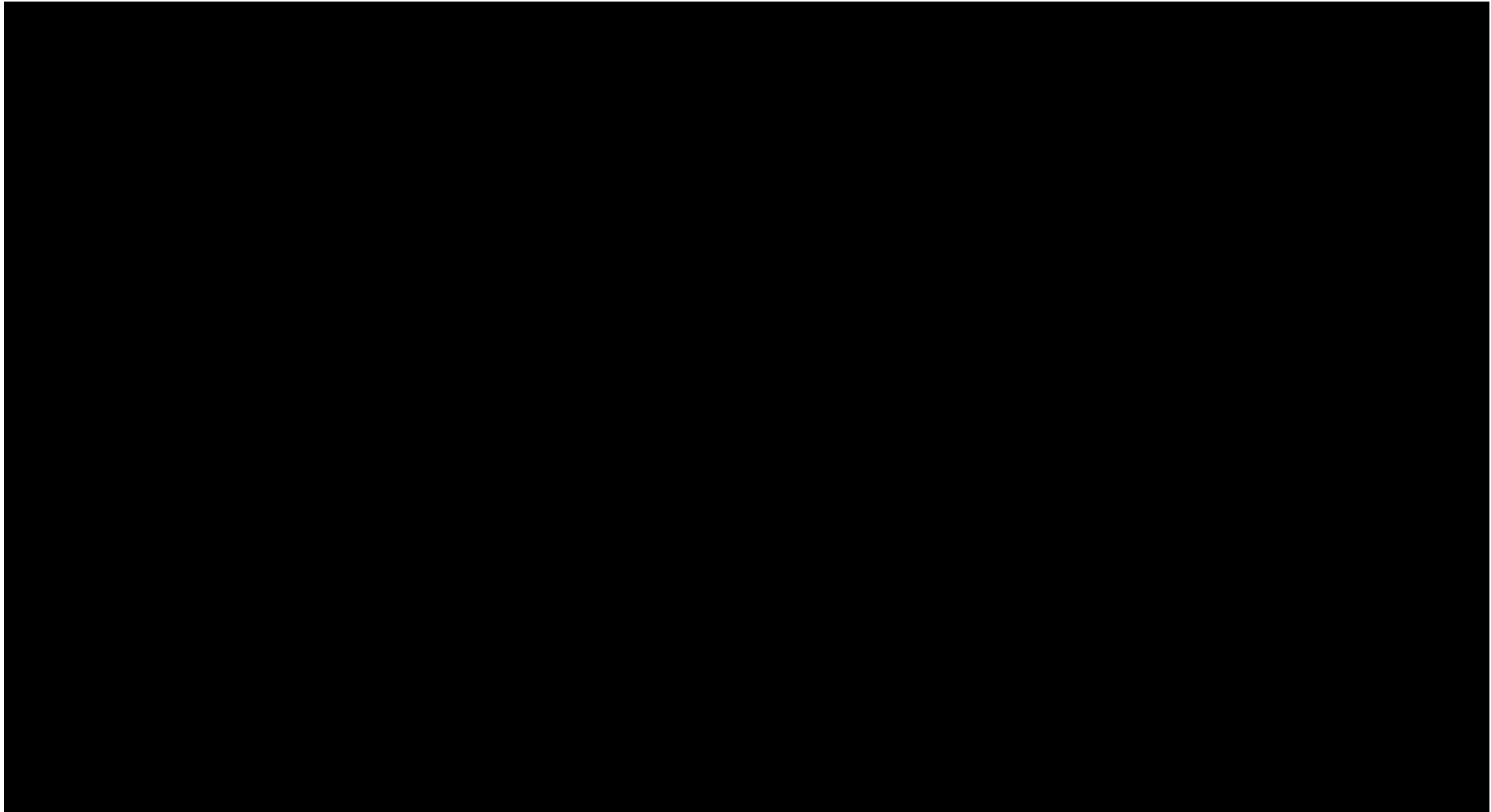
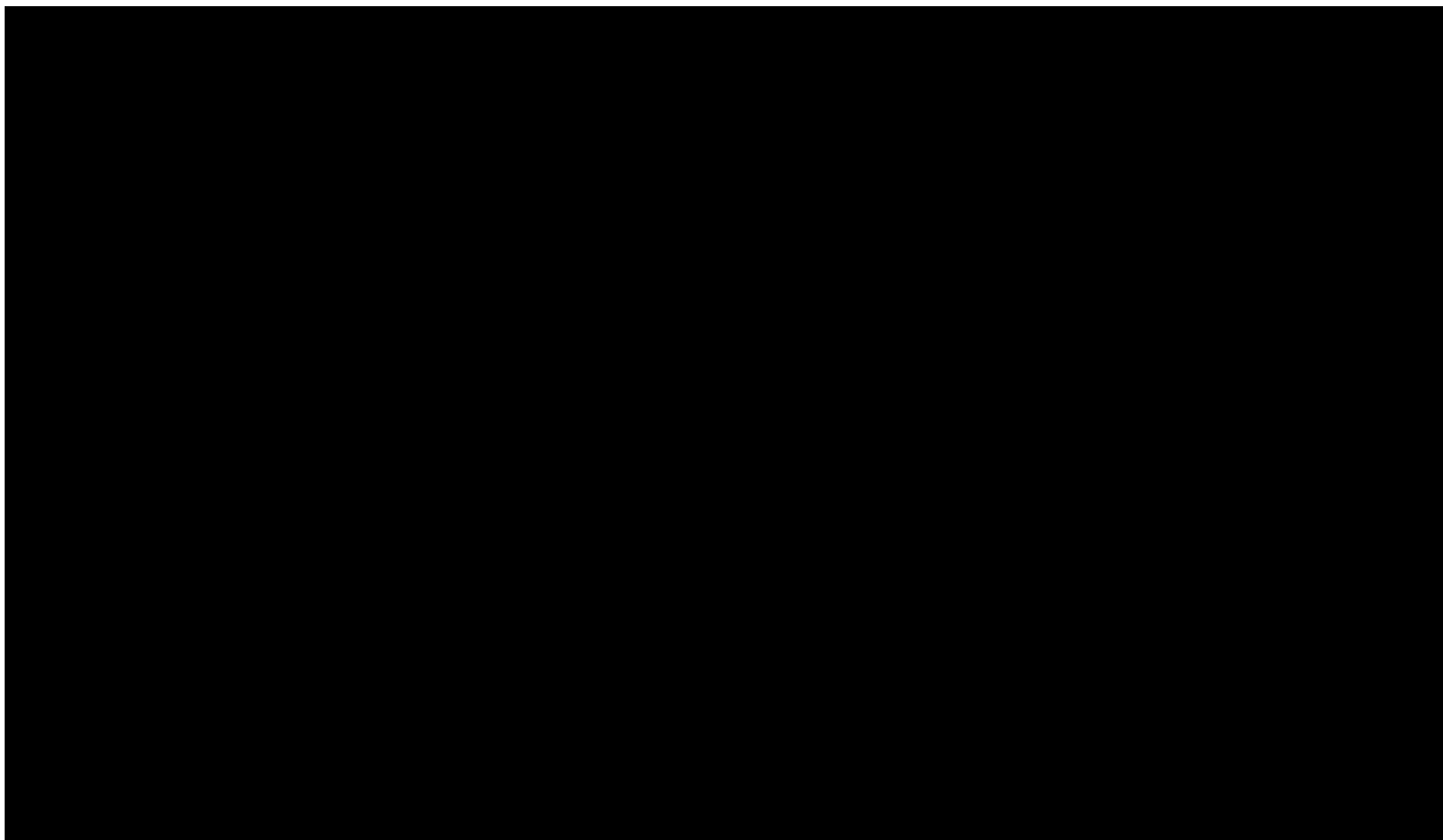


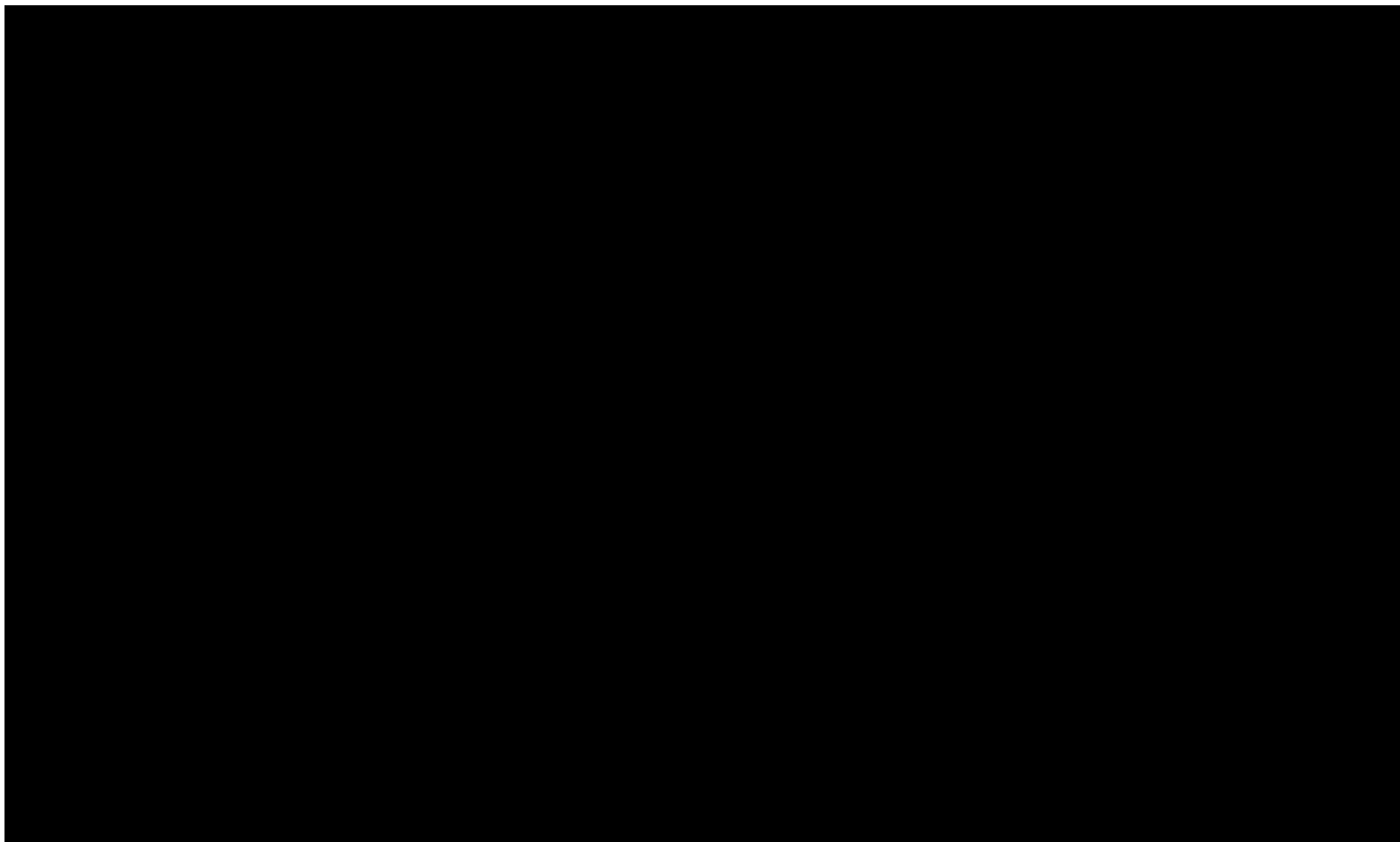


Tabela 88.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs Axi-cel w analizie CUA – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS







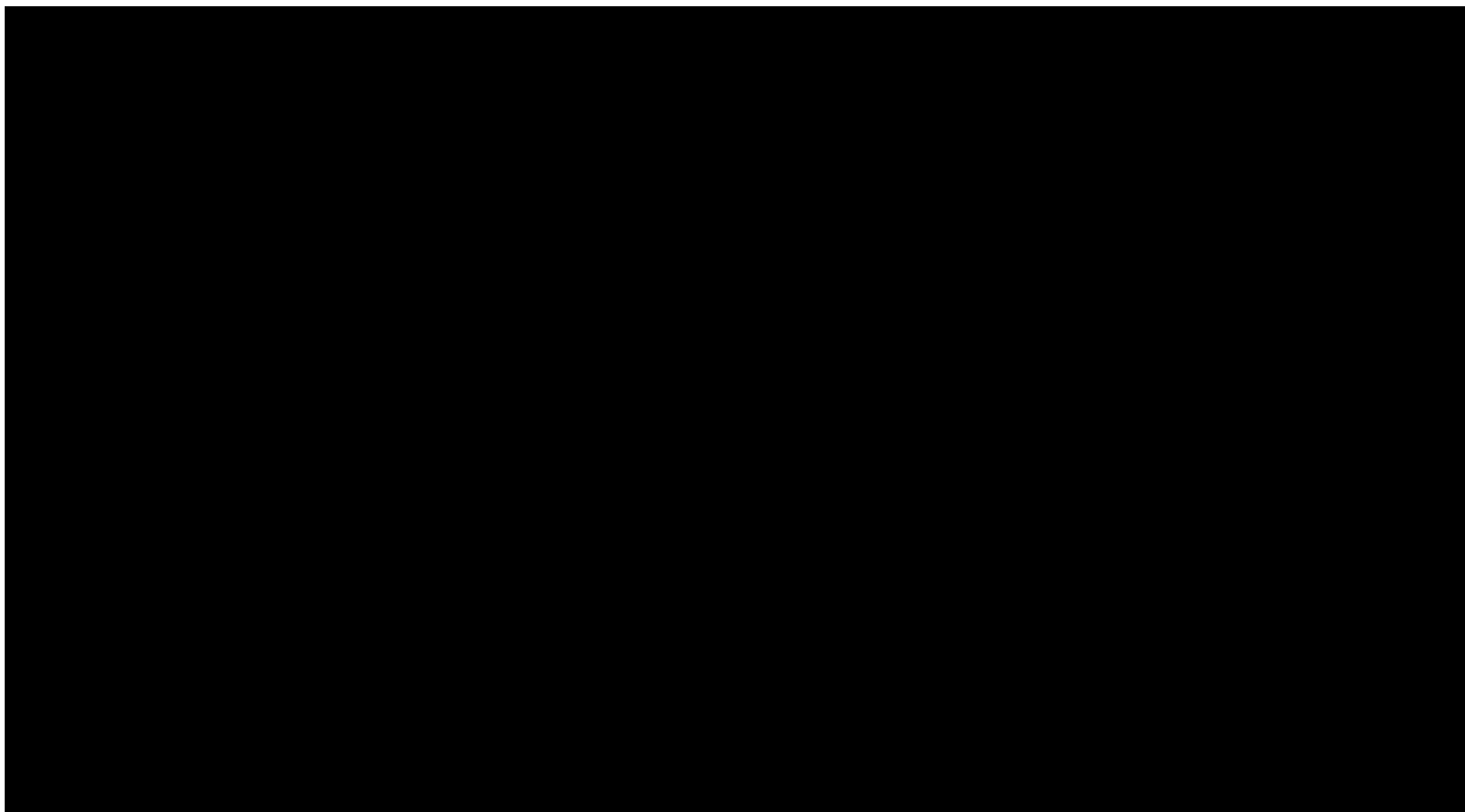
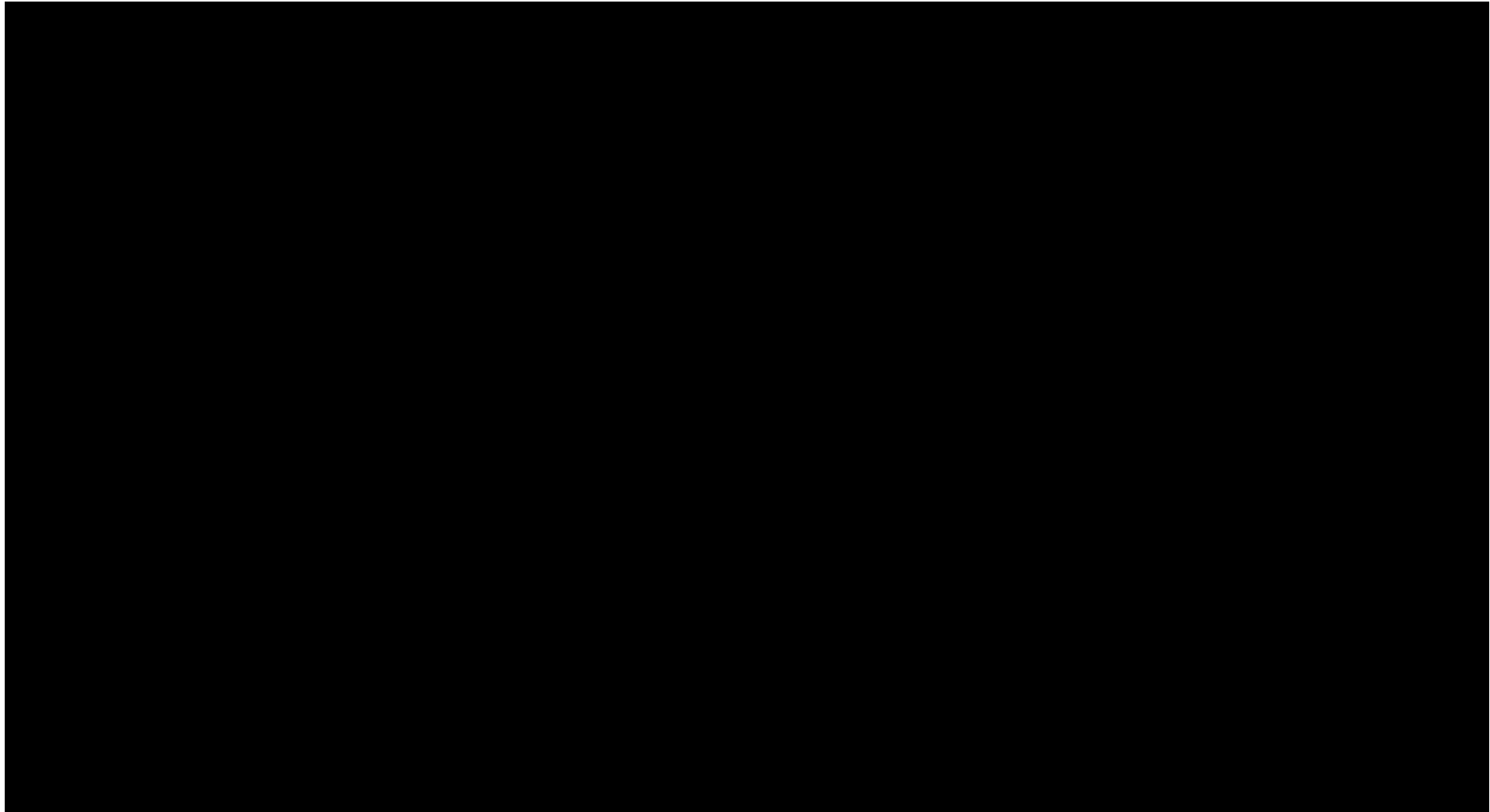
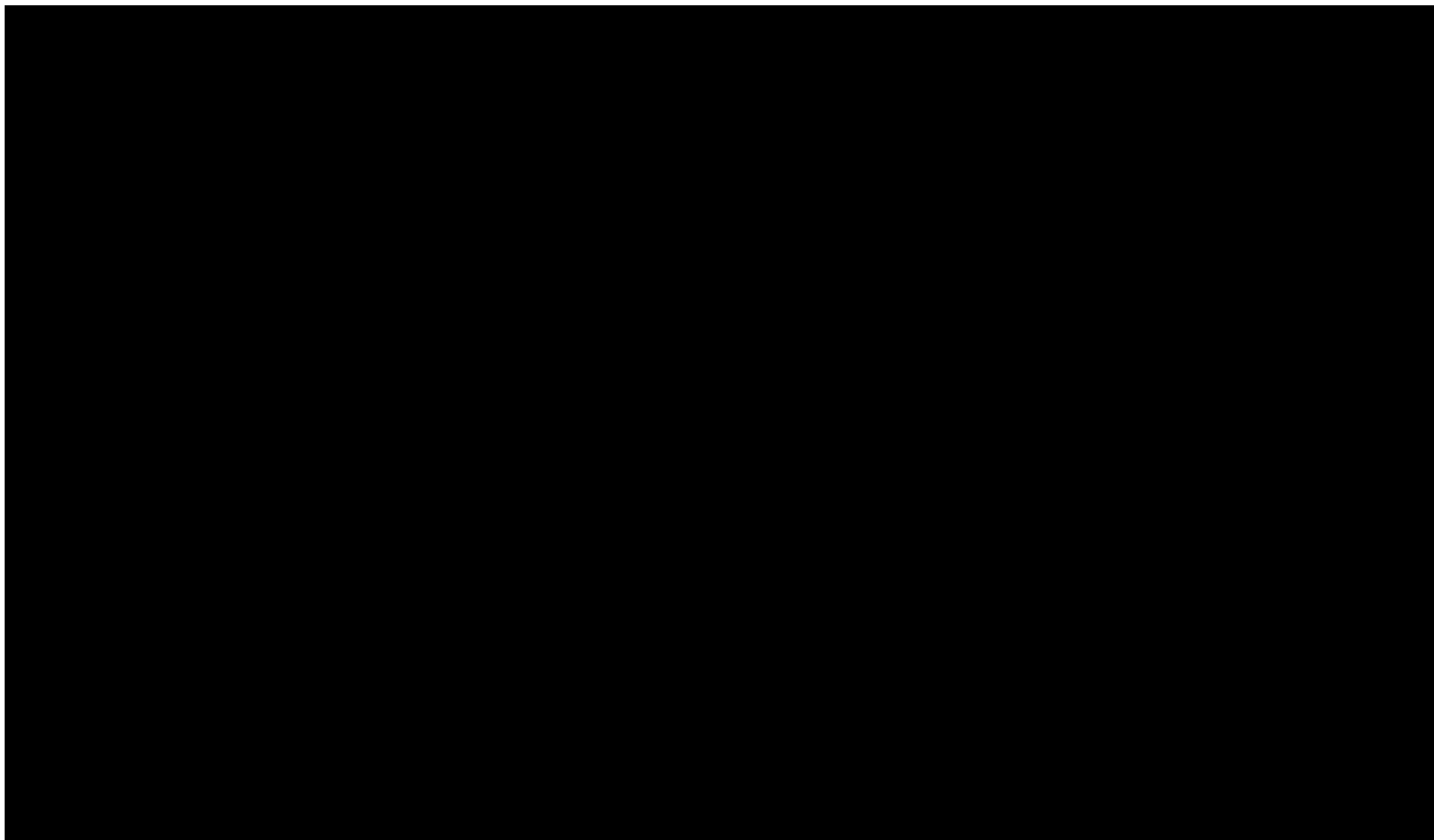
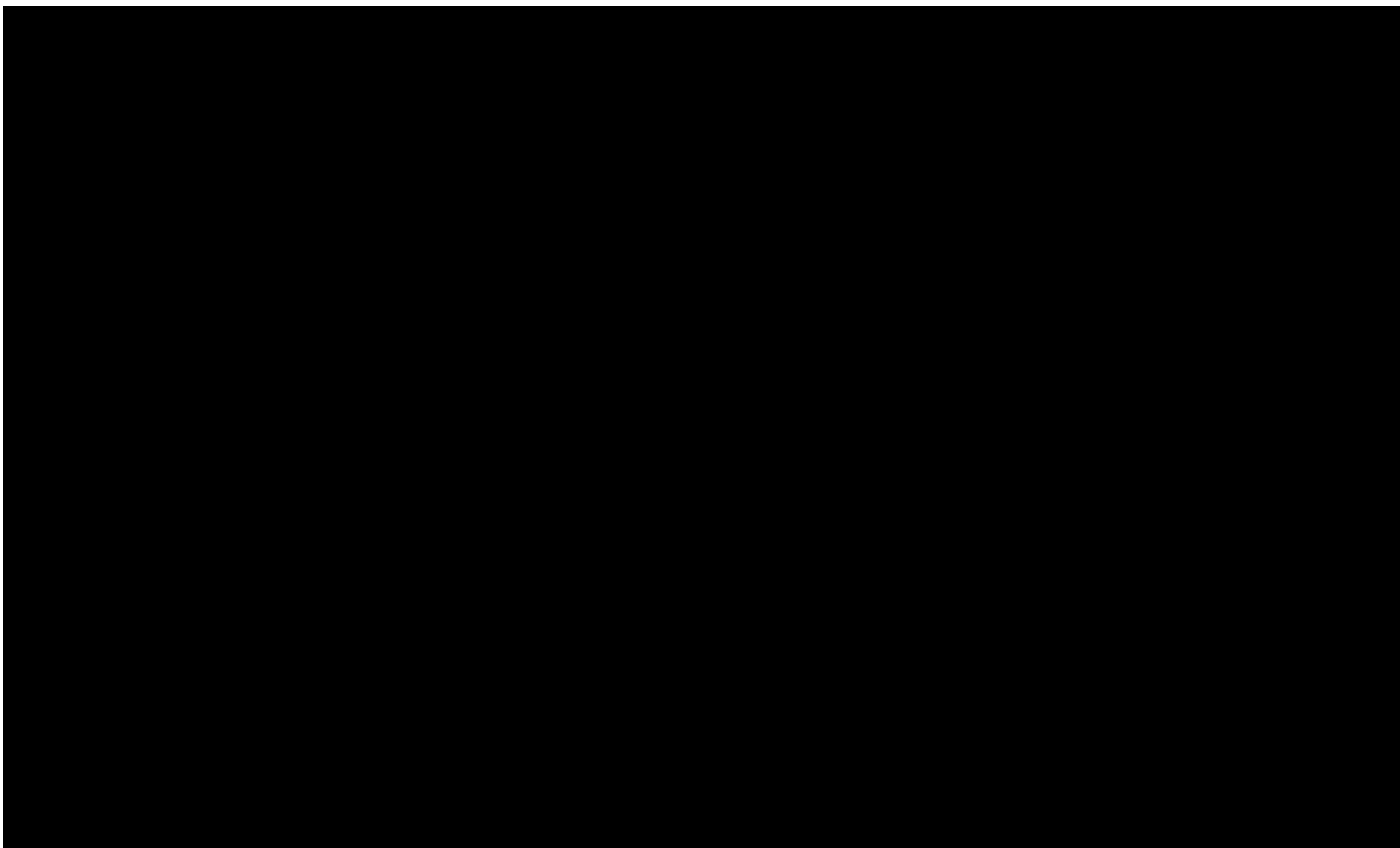


Tabela 89.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs Tisa-cel – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







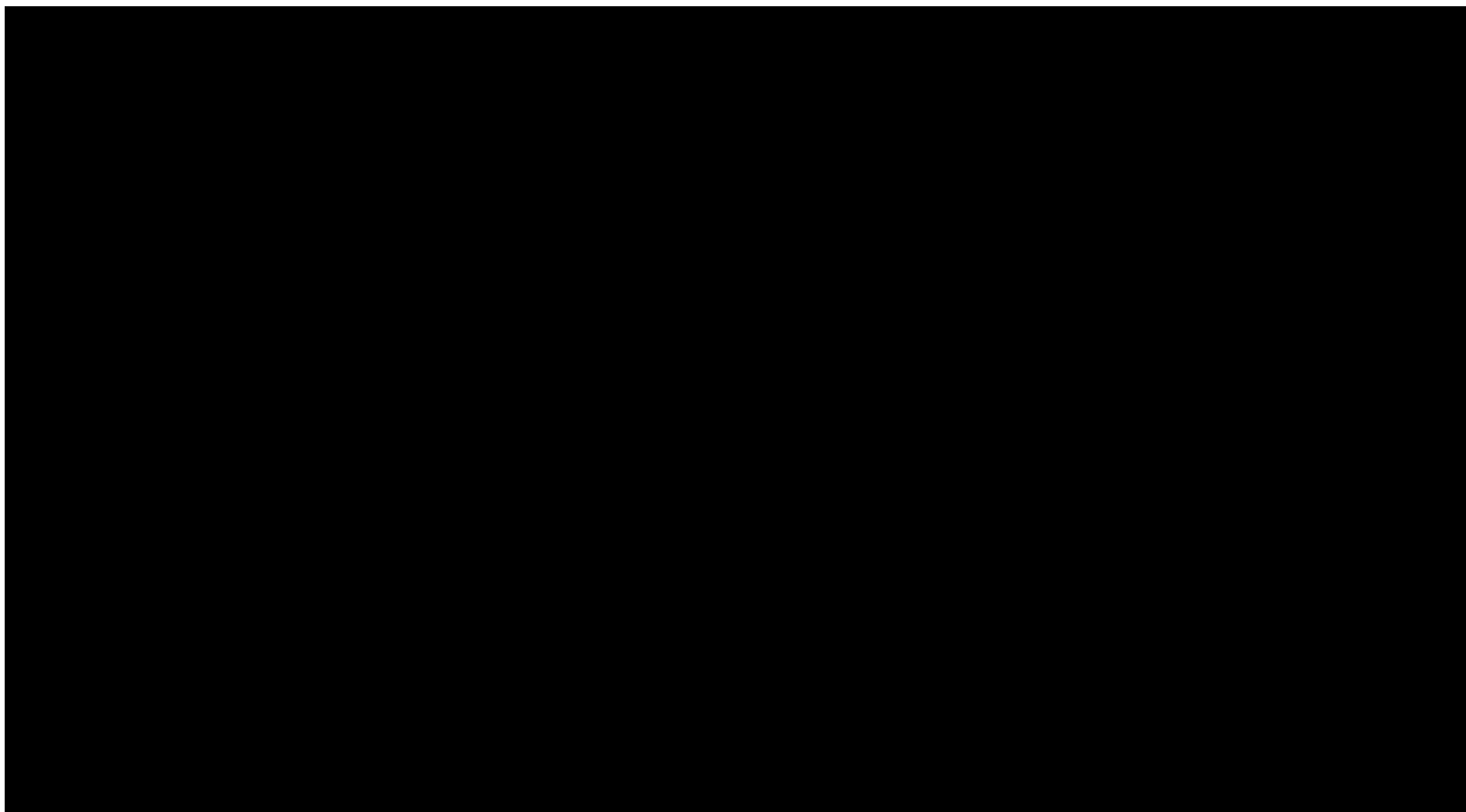
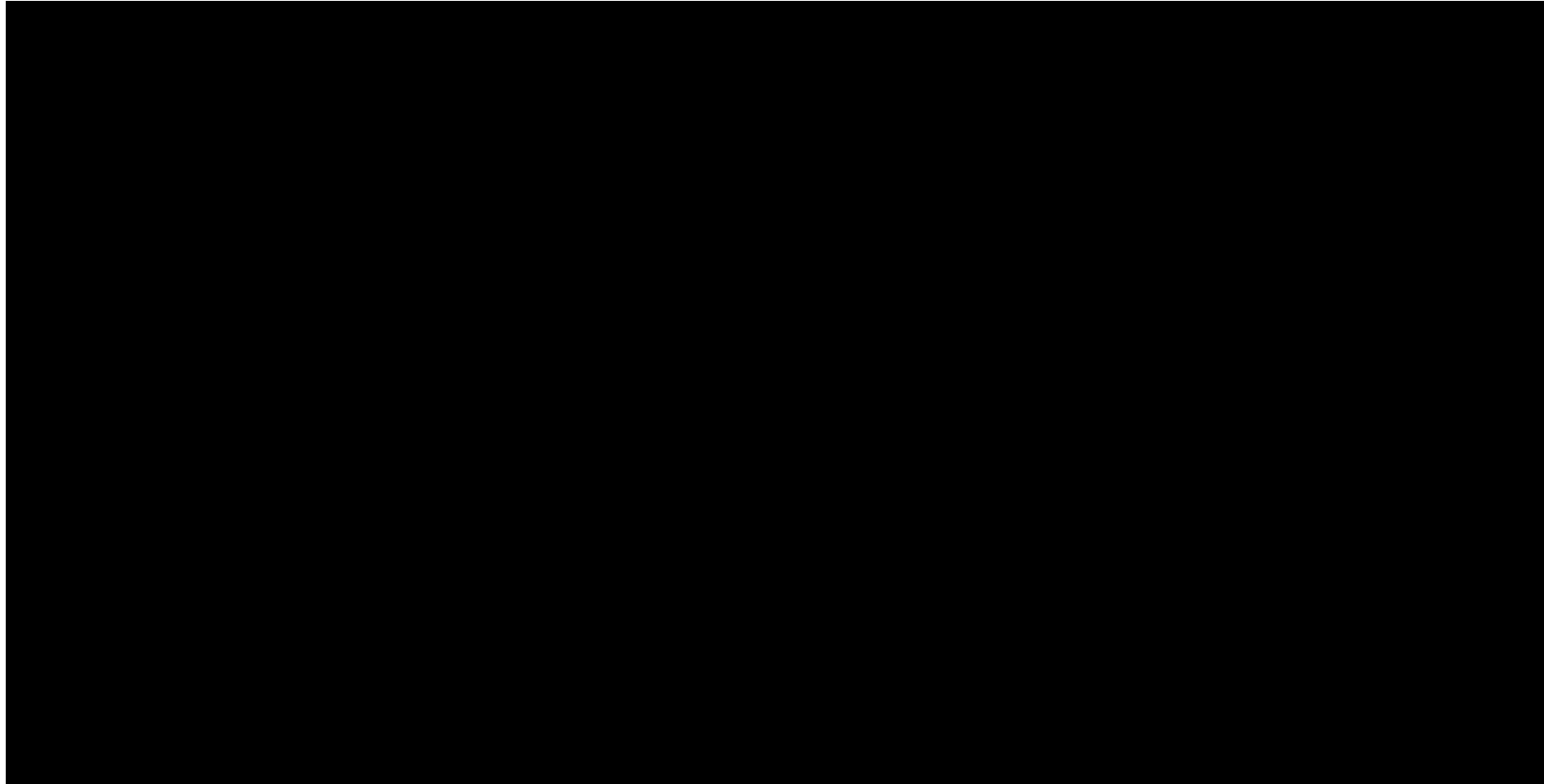
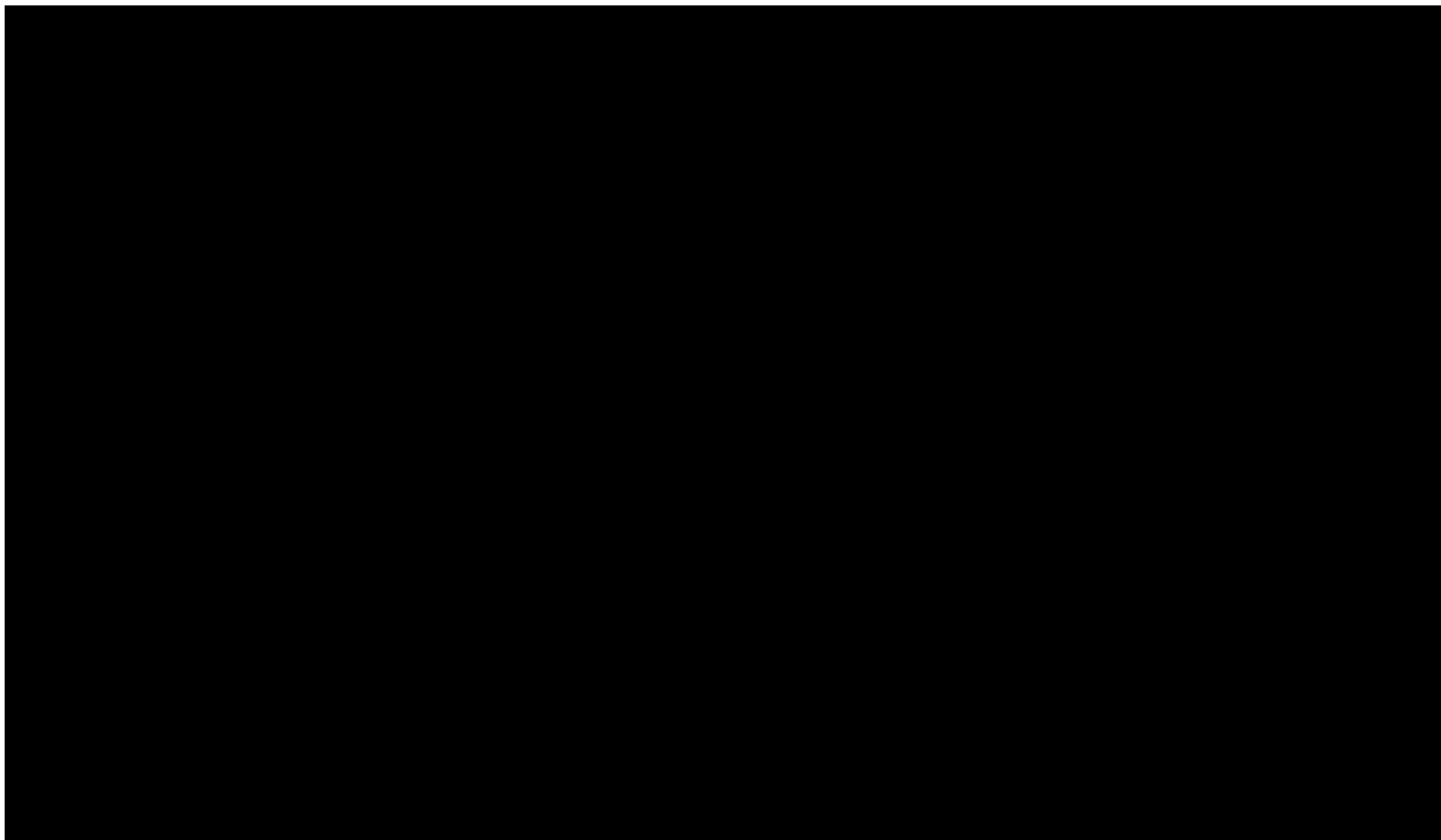


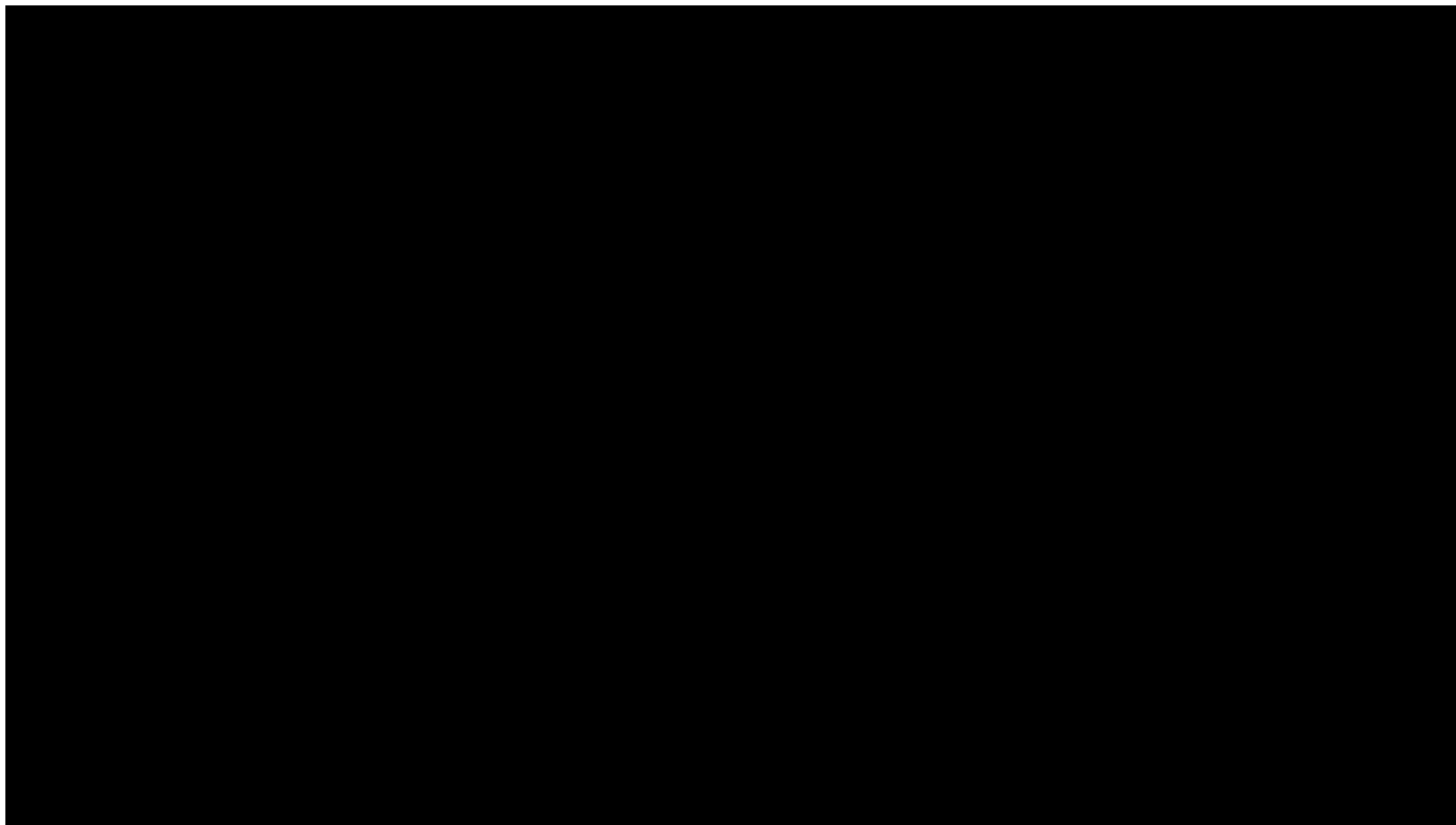


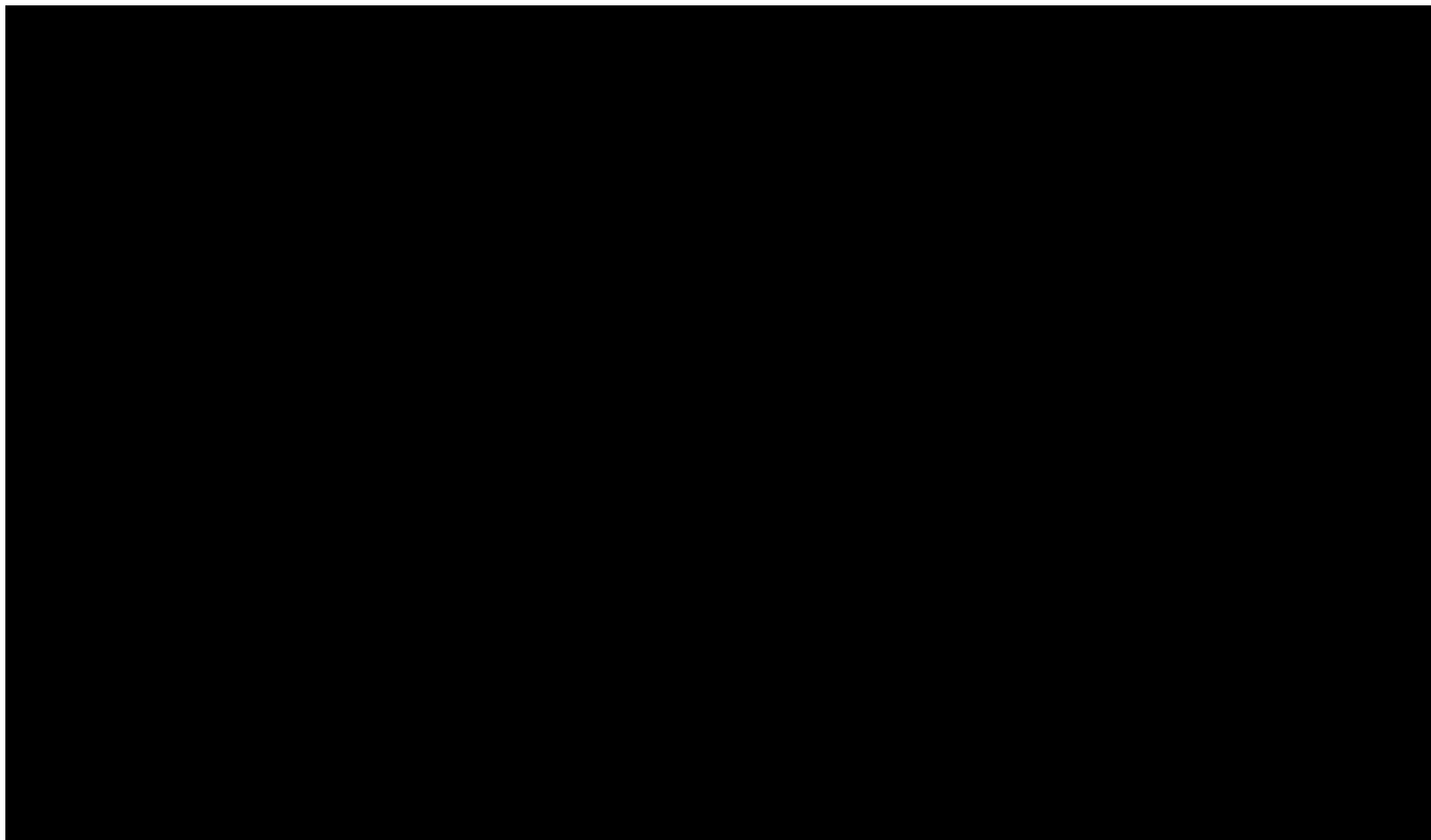
Tabela 90.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs Tisa-cel – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS









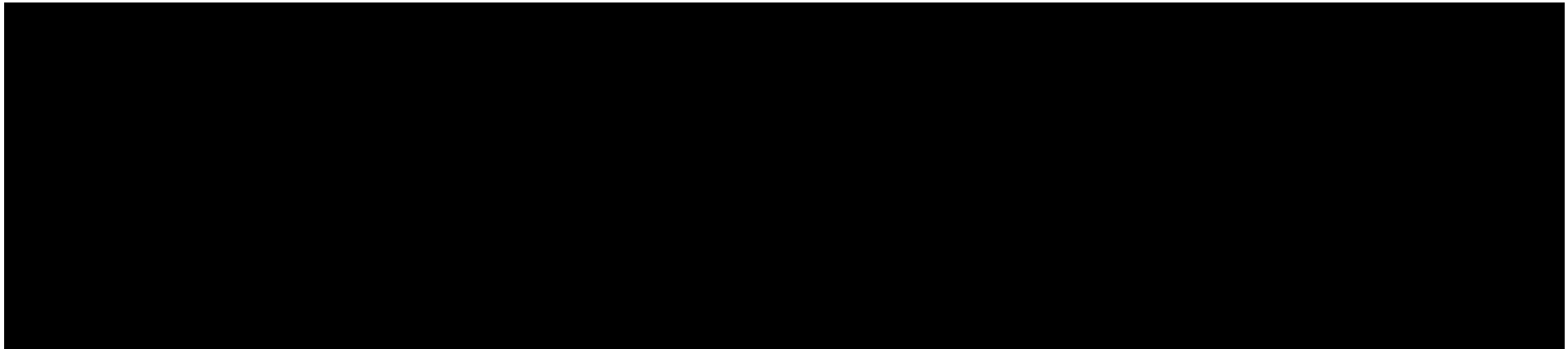
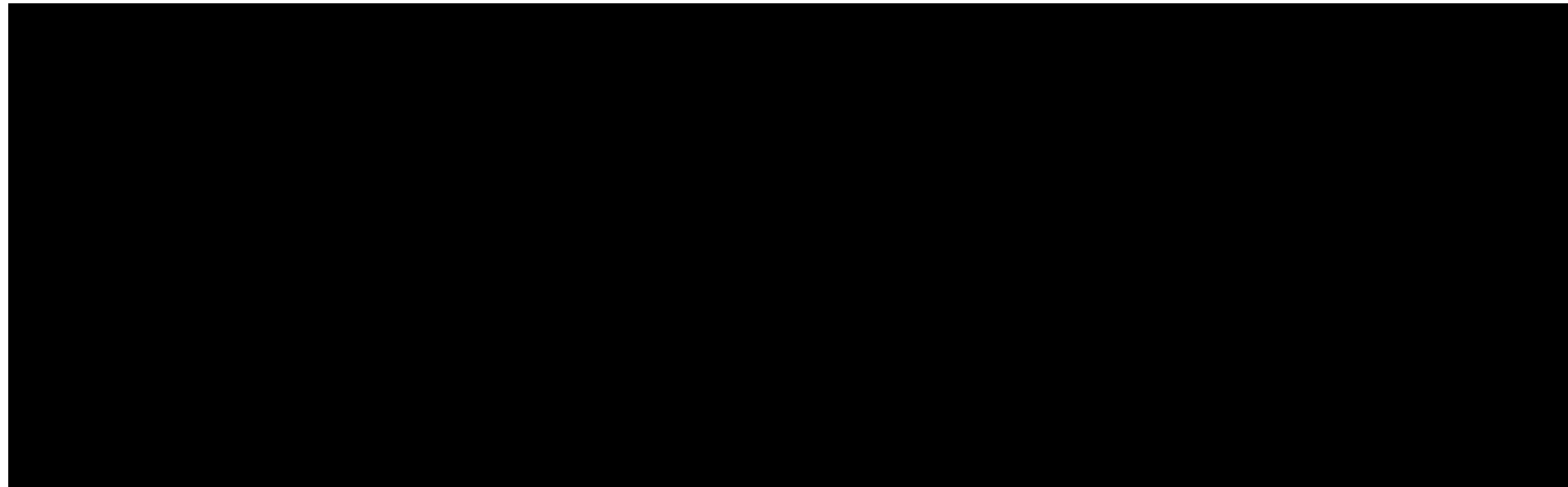
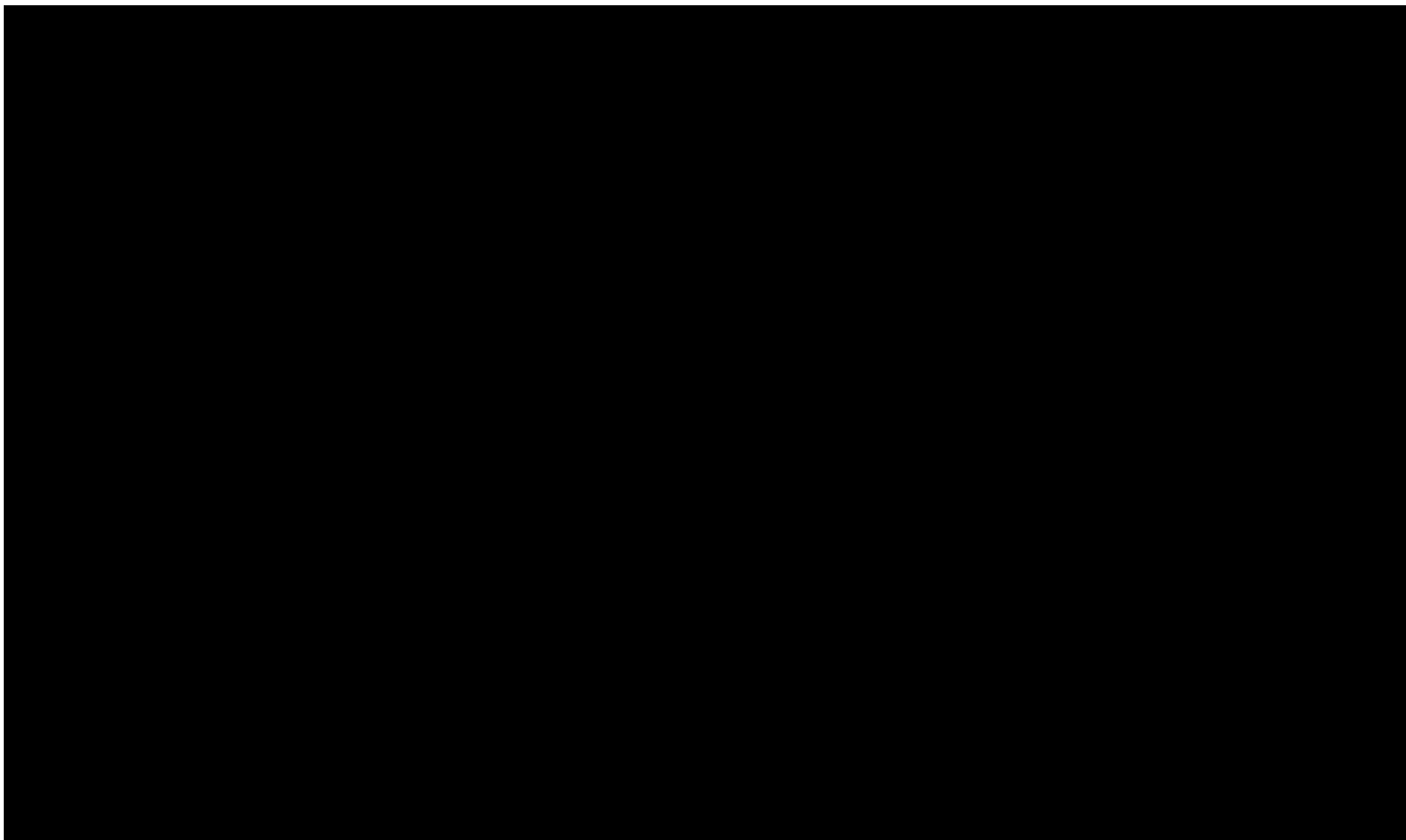
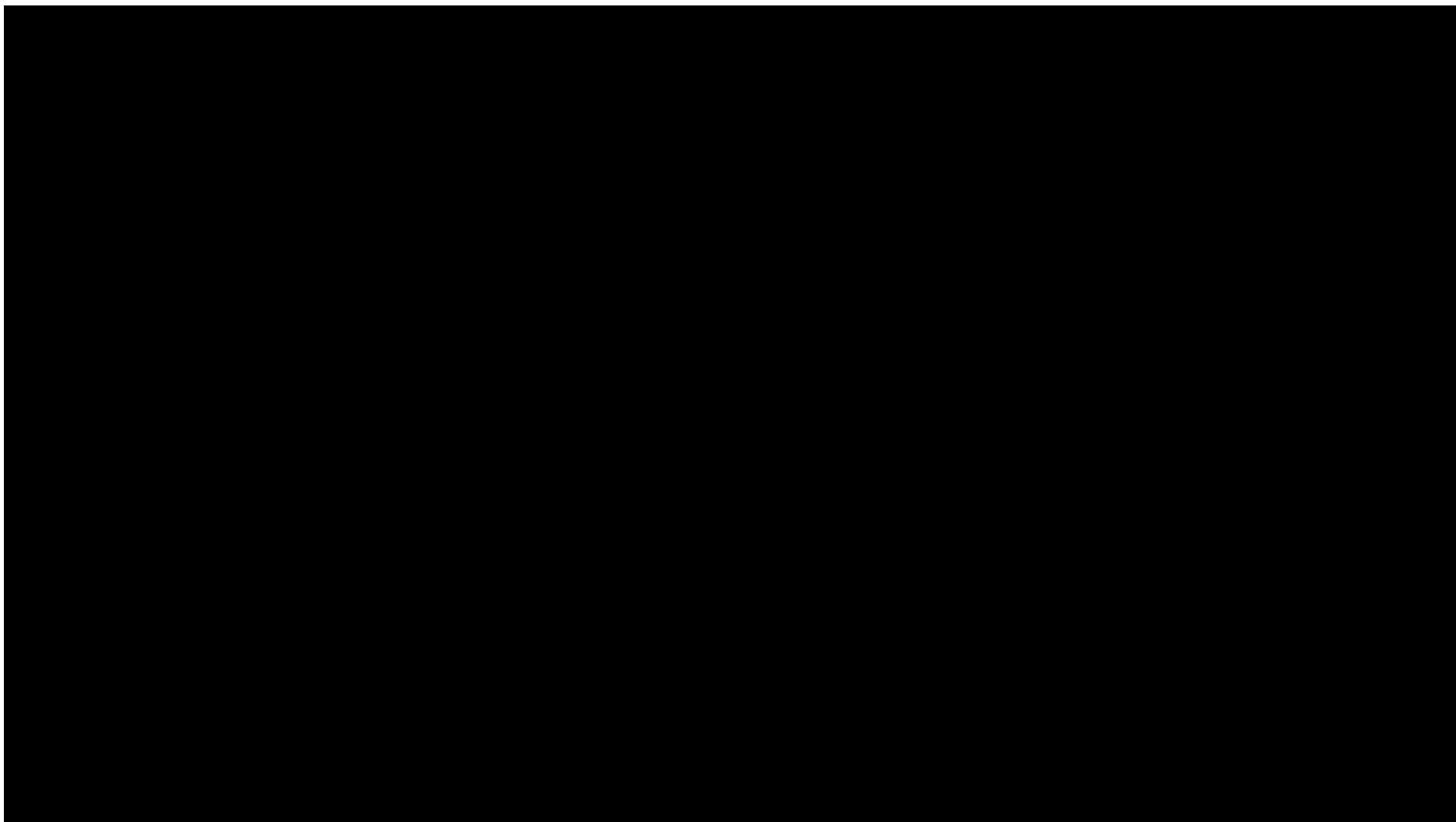


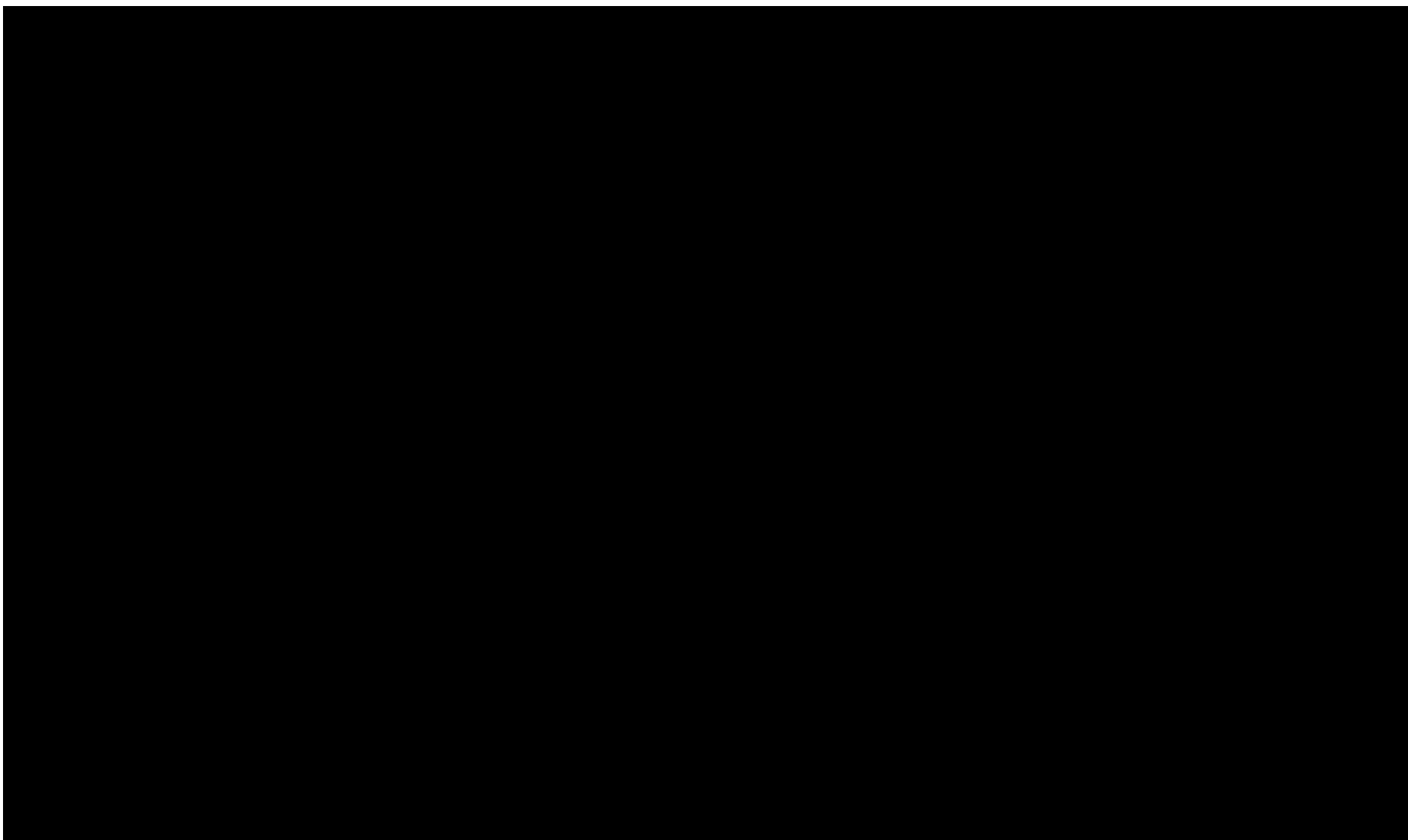
Tabela 91.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania Tafa+len – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS











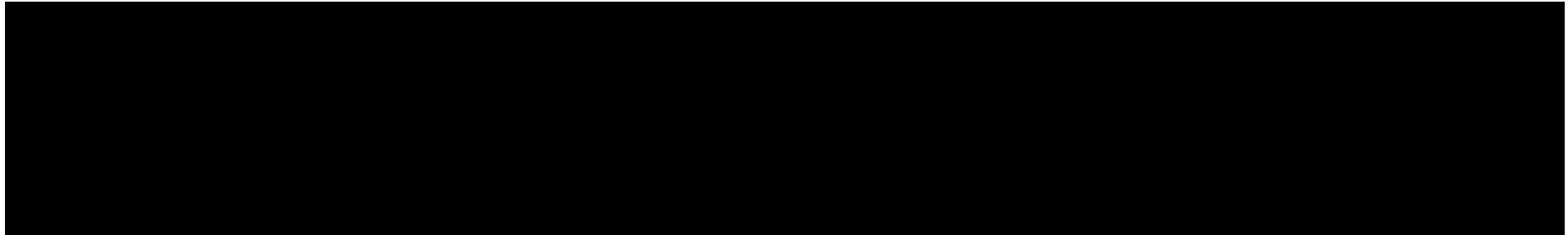
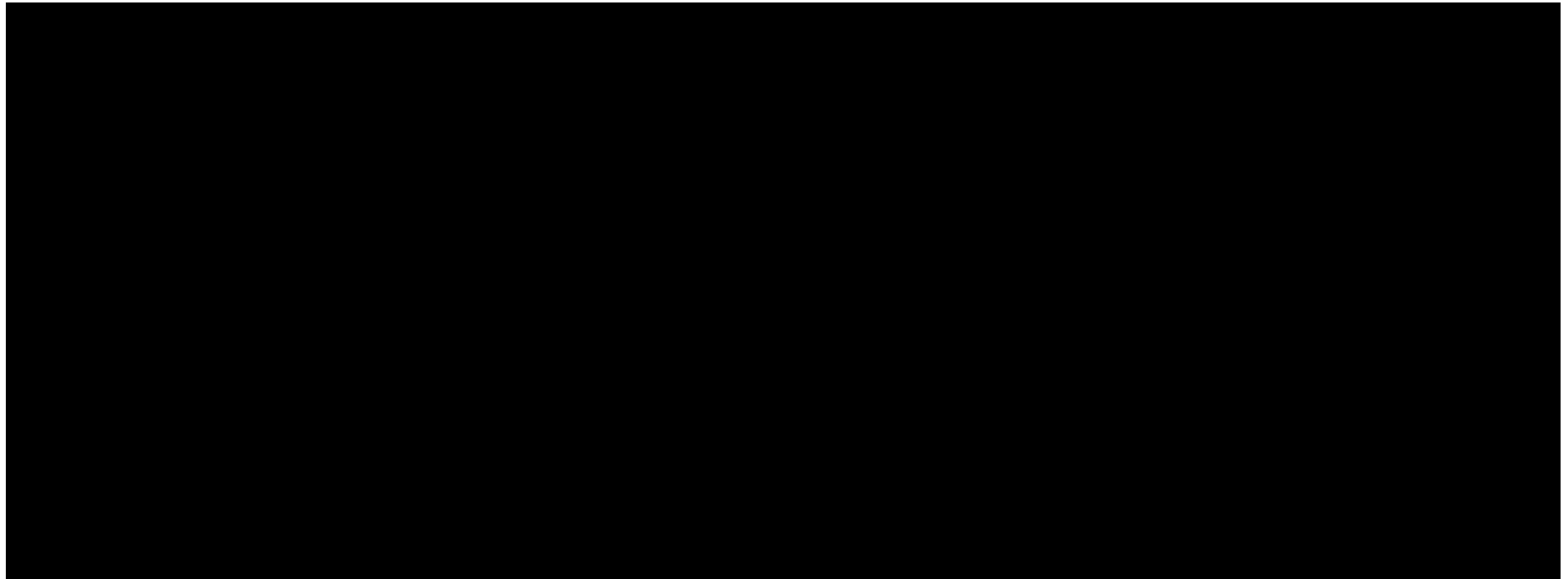
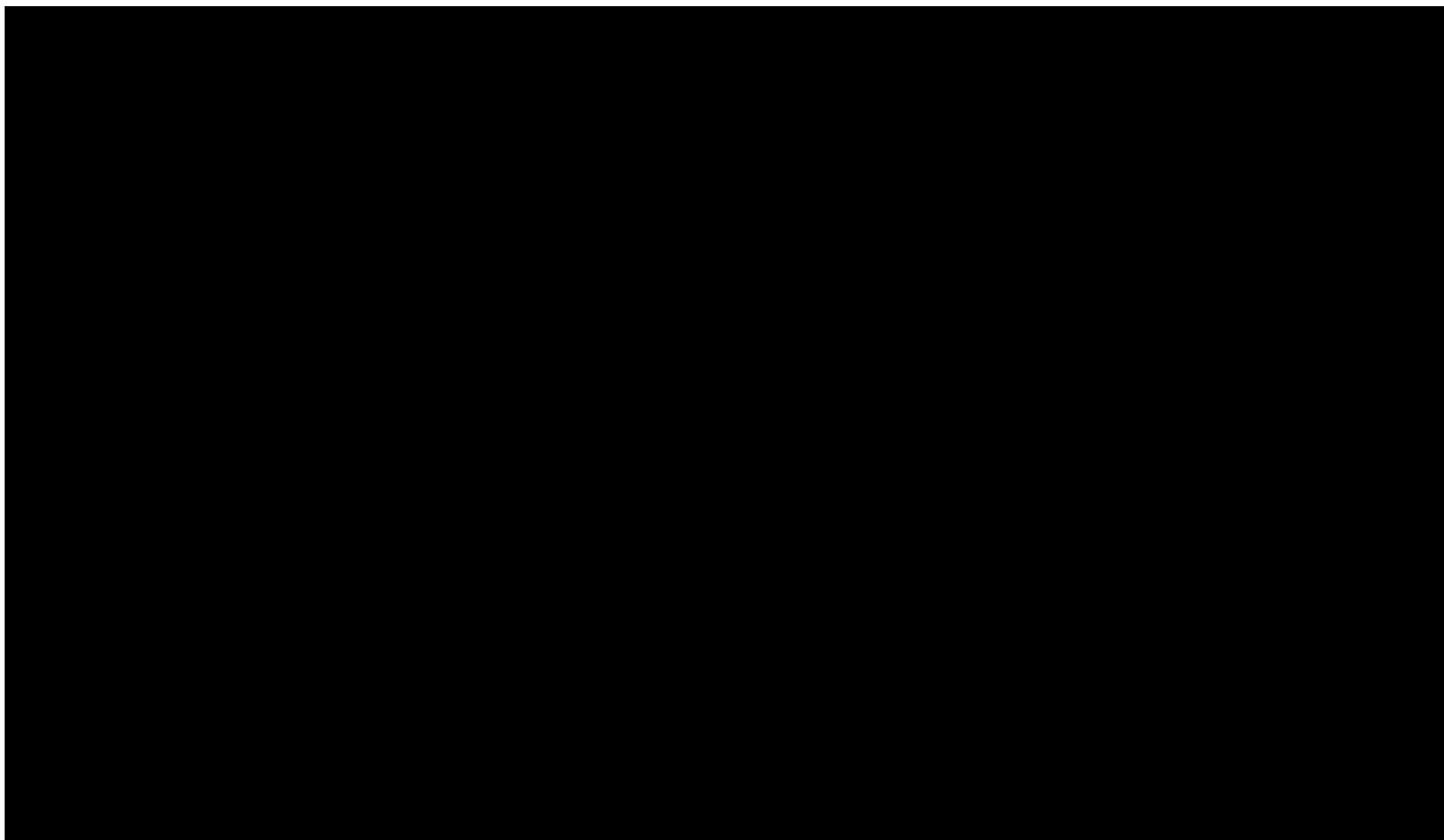
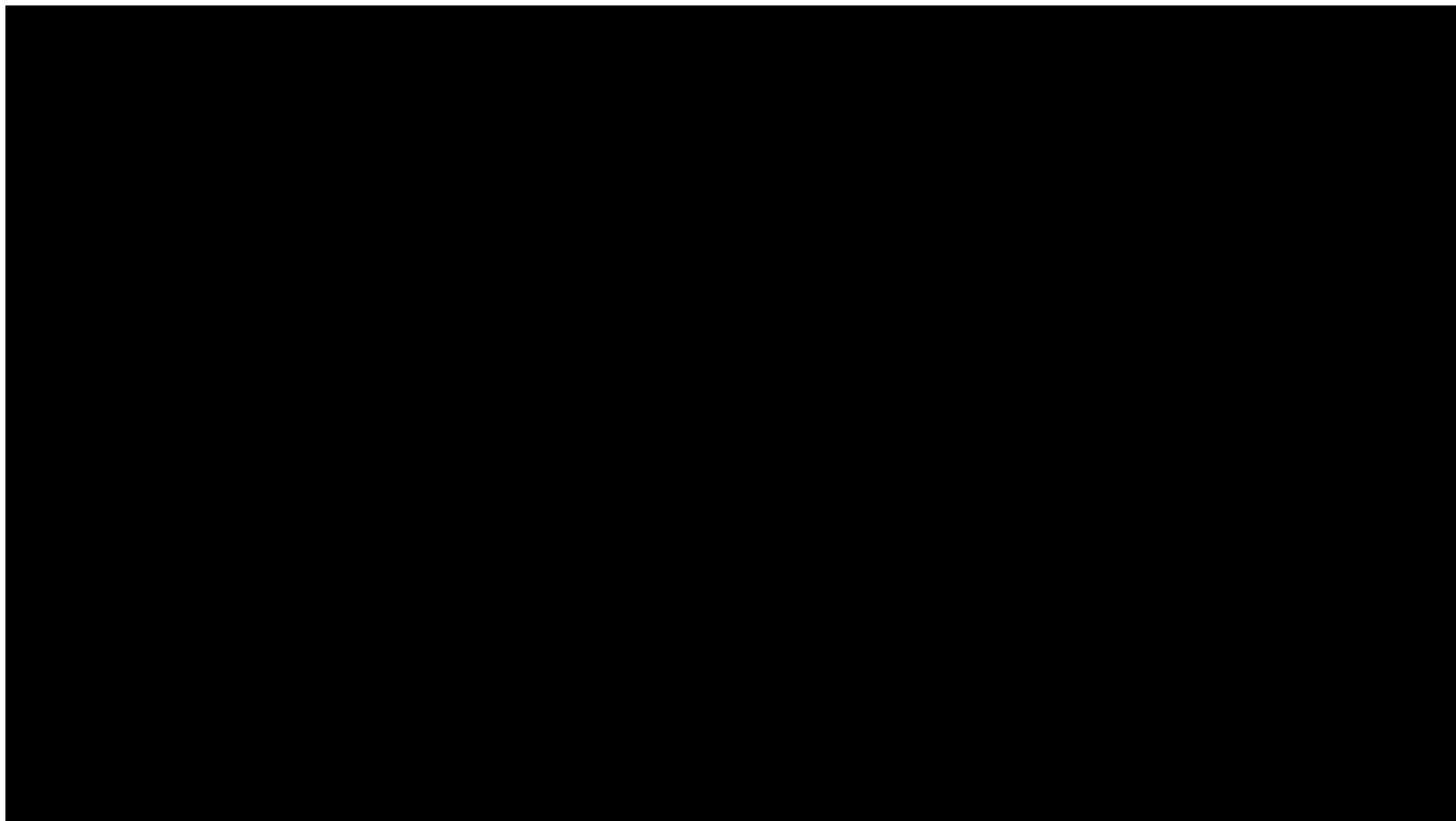


Tabela 92.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania Tafa+len – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS







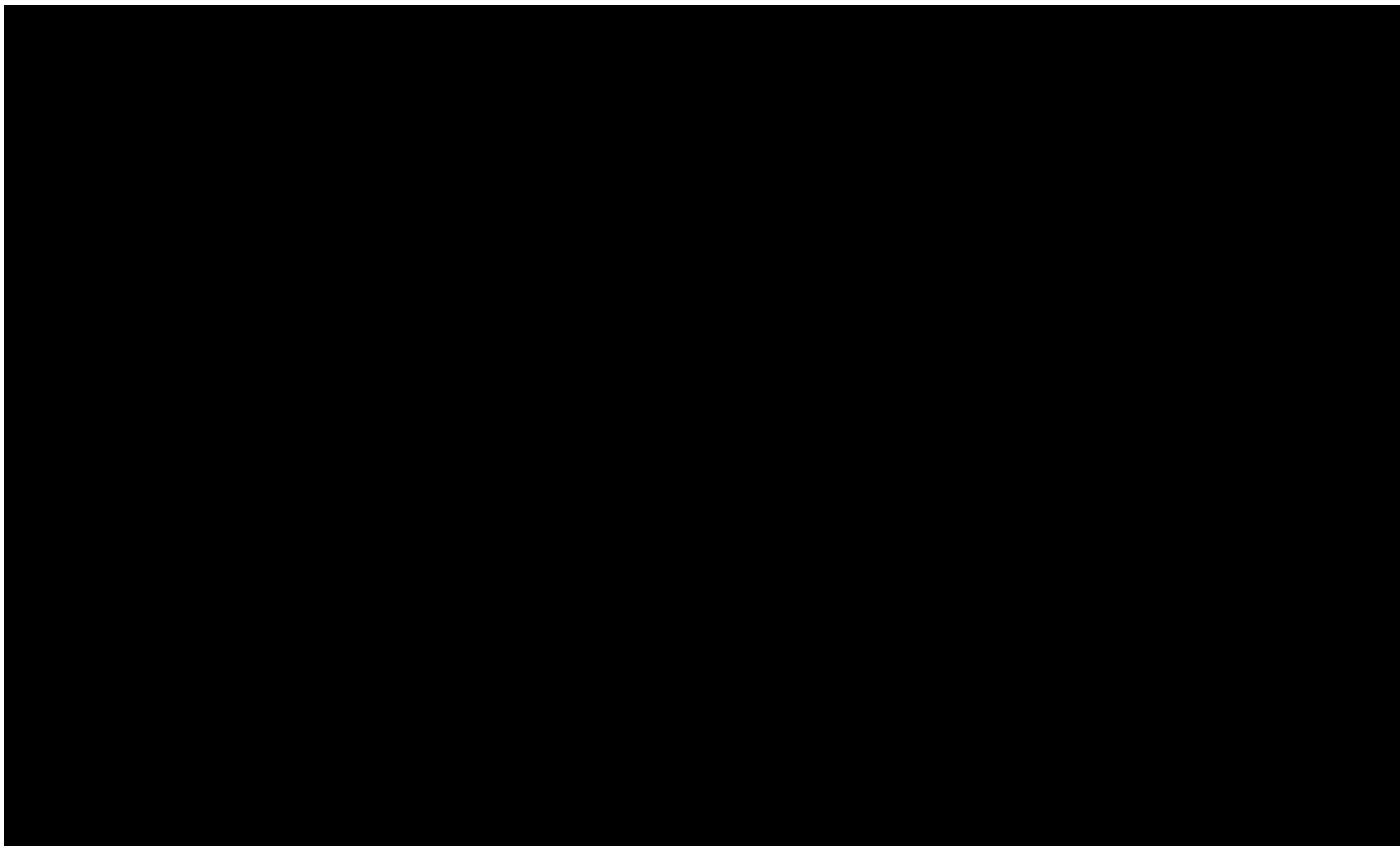
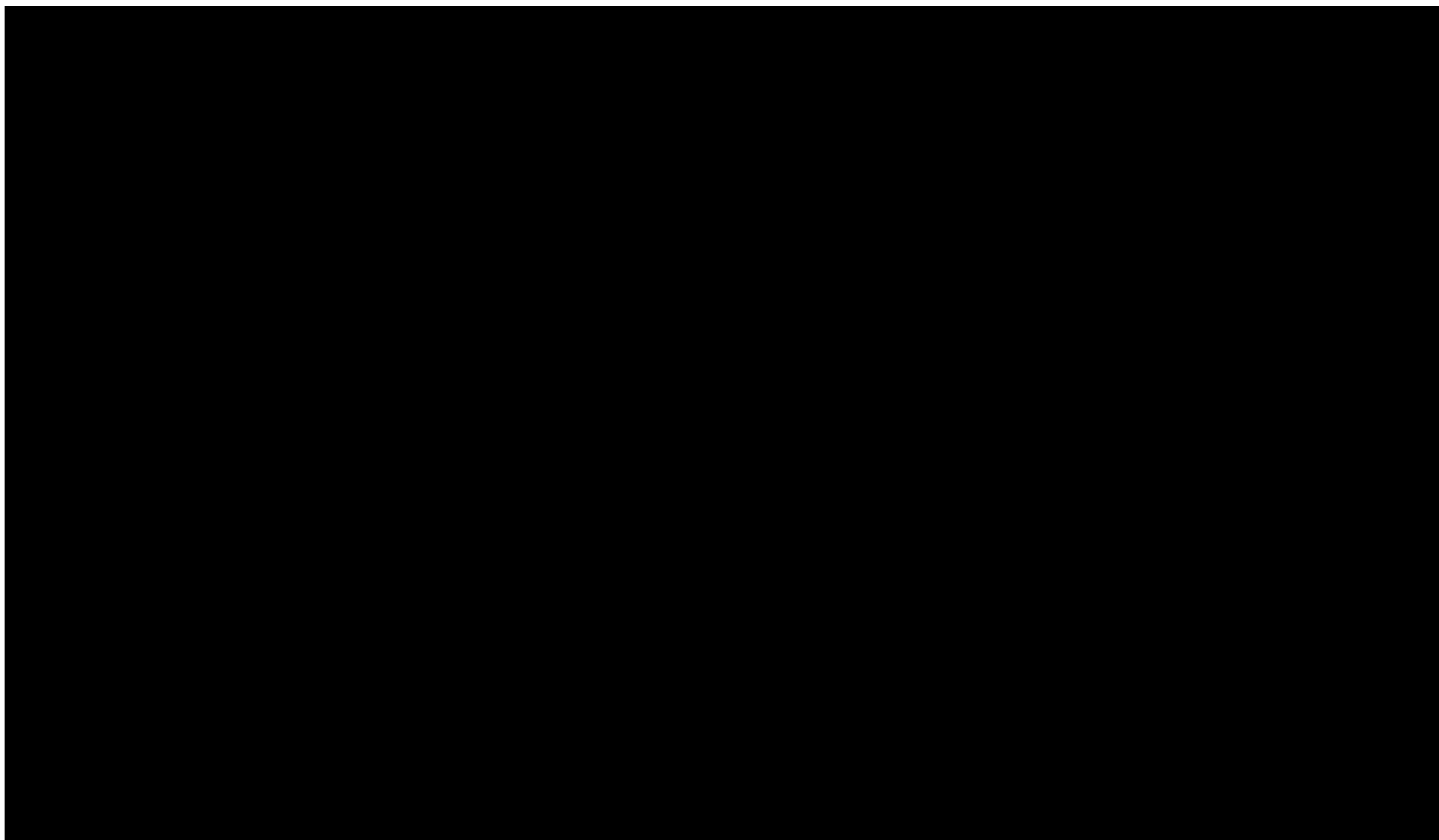
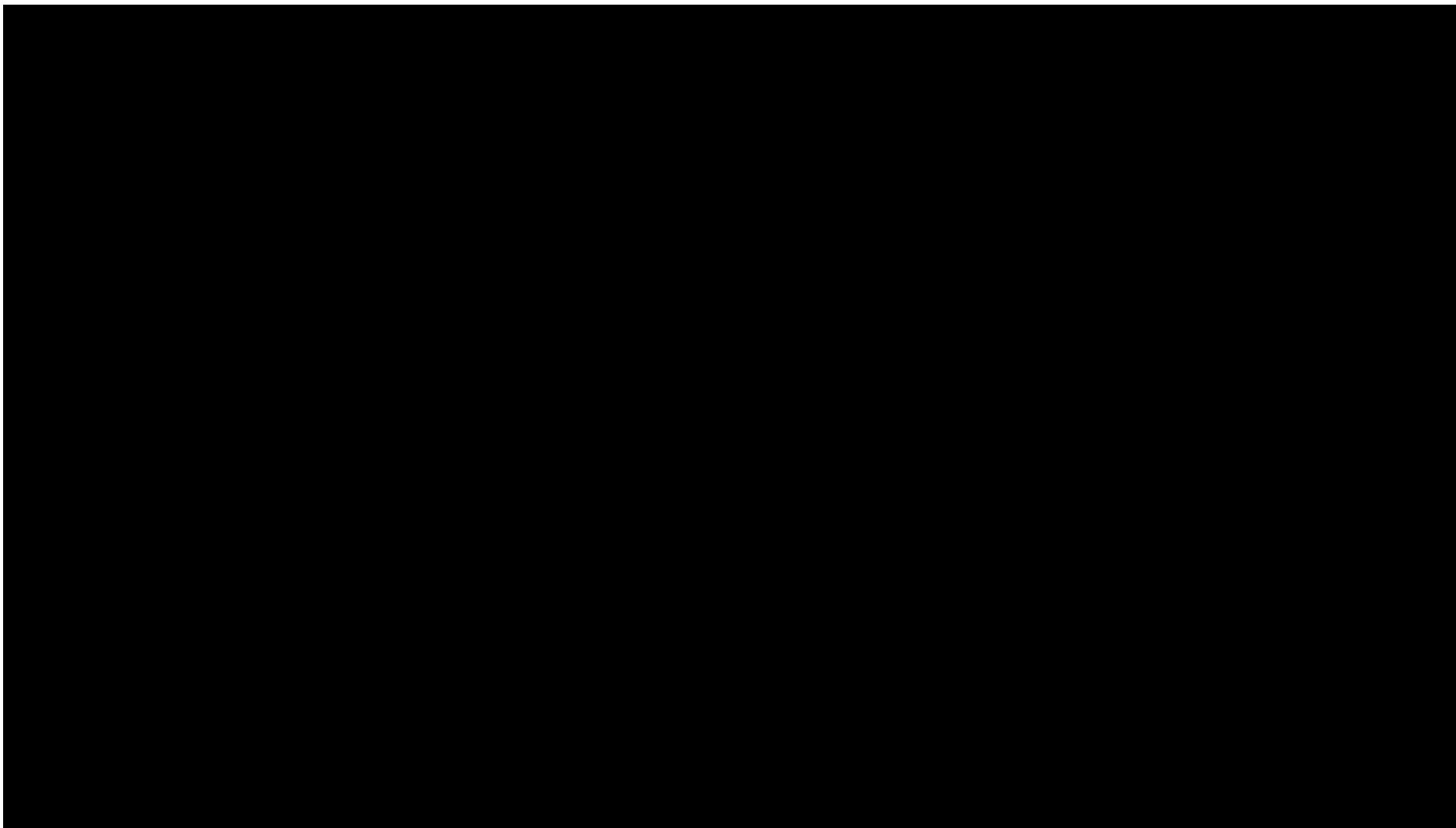


Tabela 93.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs Axi-cel w analizie CMA – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS





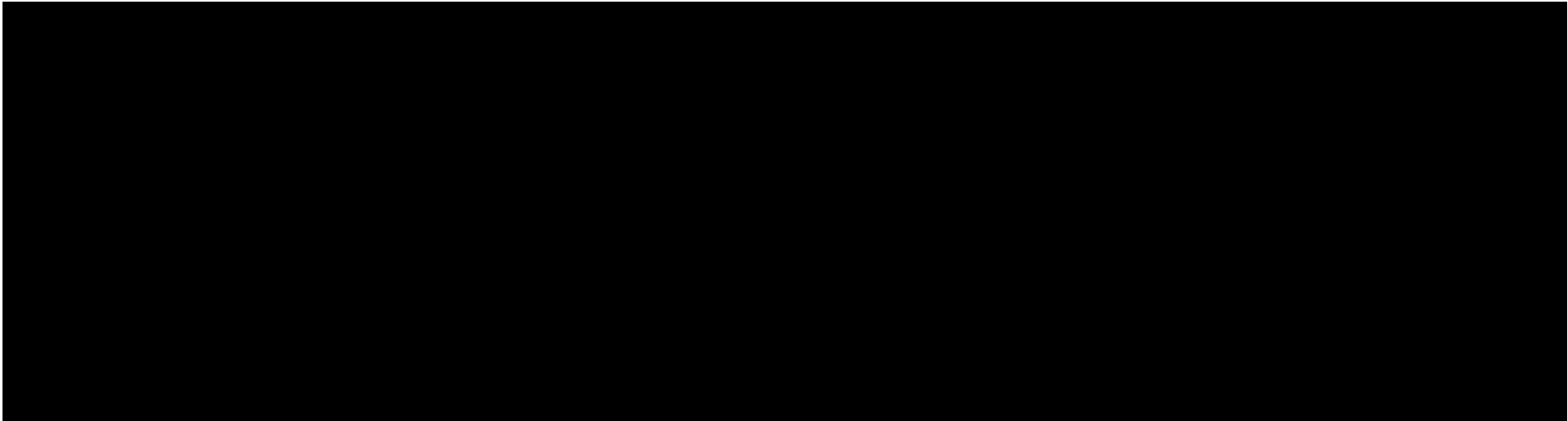
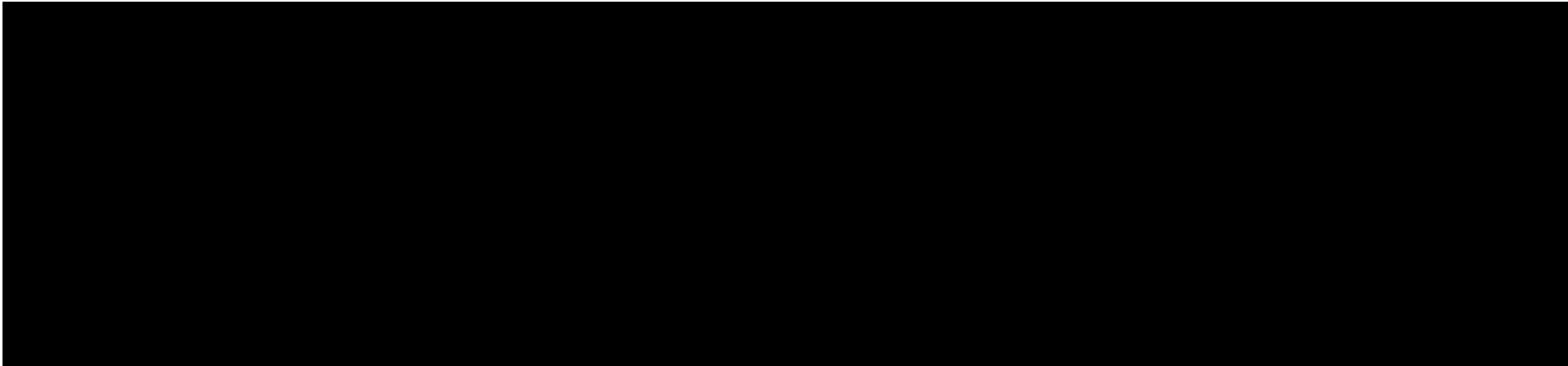
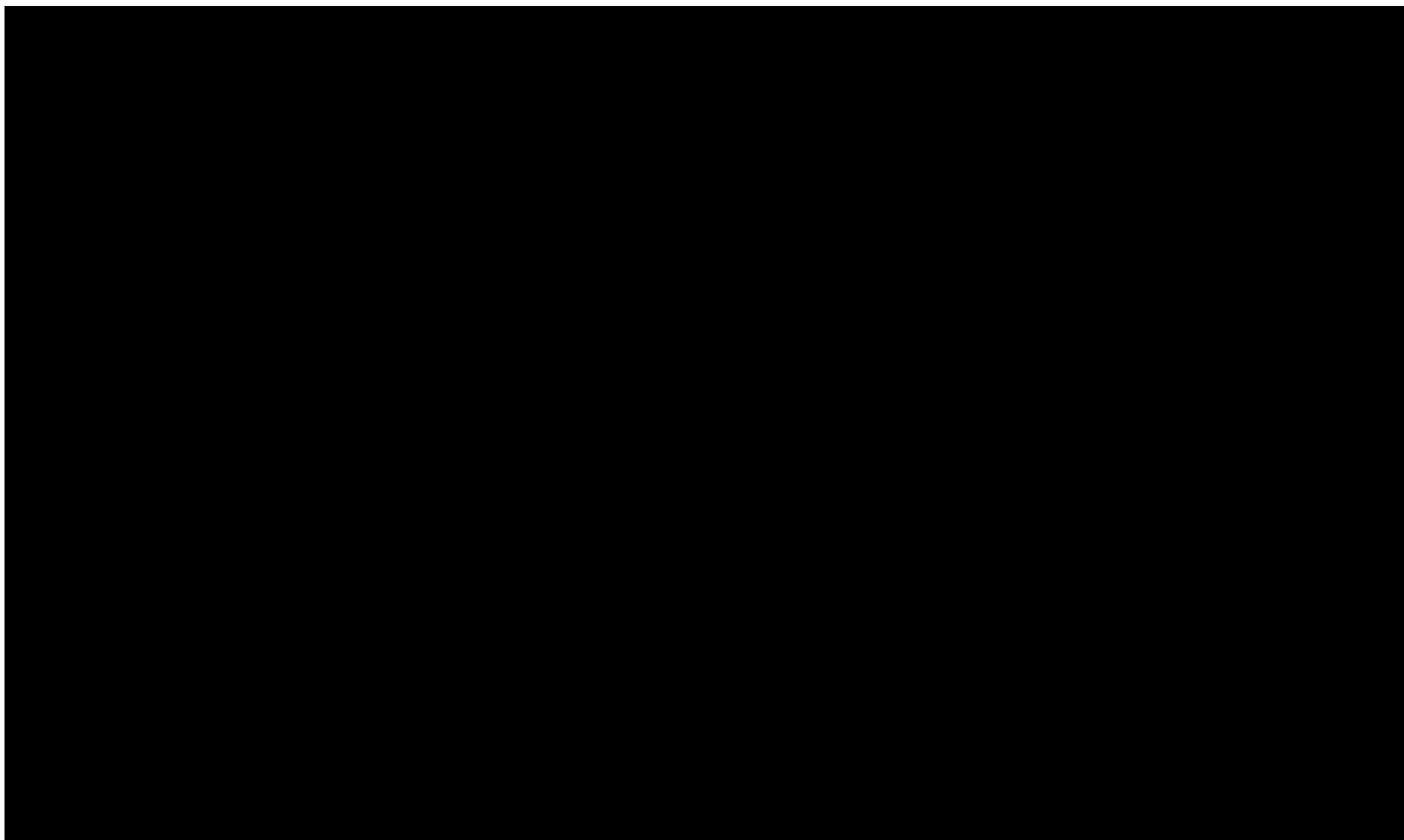


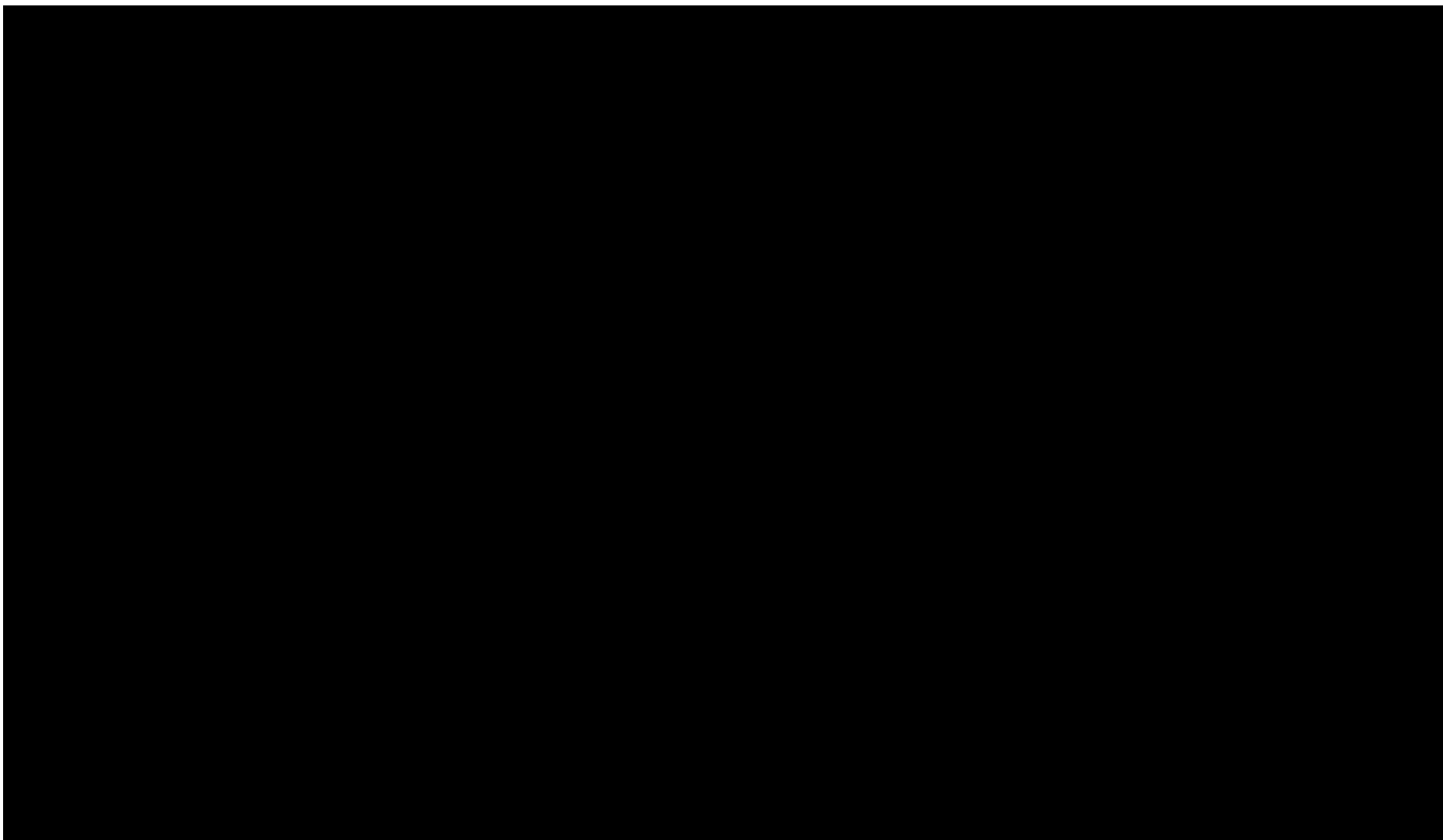
Tabela 94.

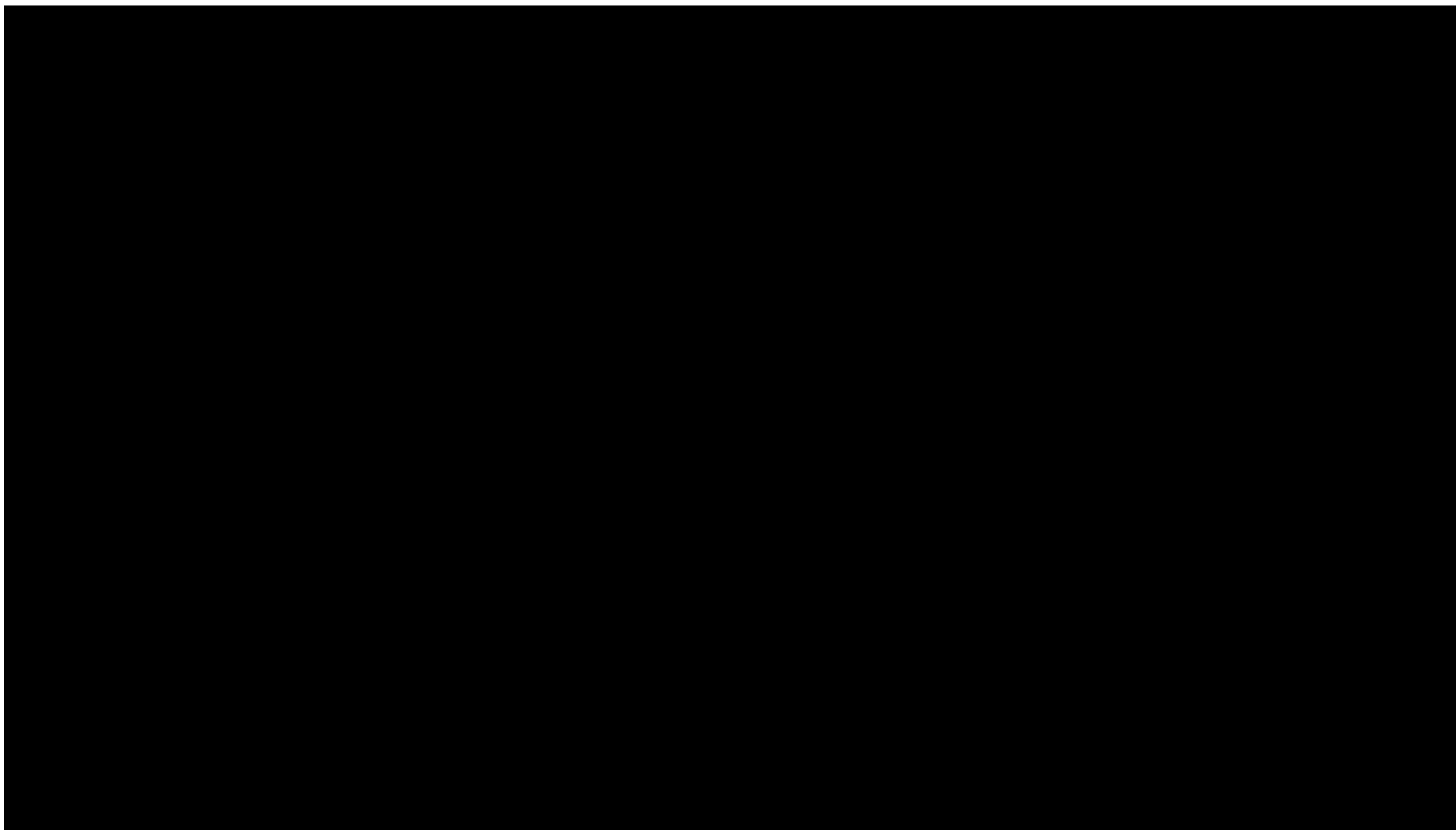
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs Axi-cel w analizie CMA – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS











---

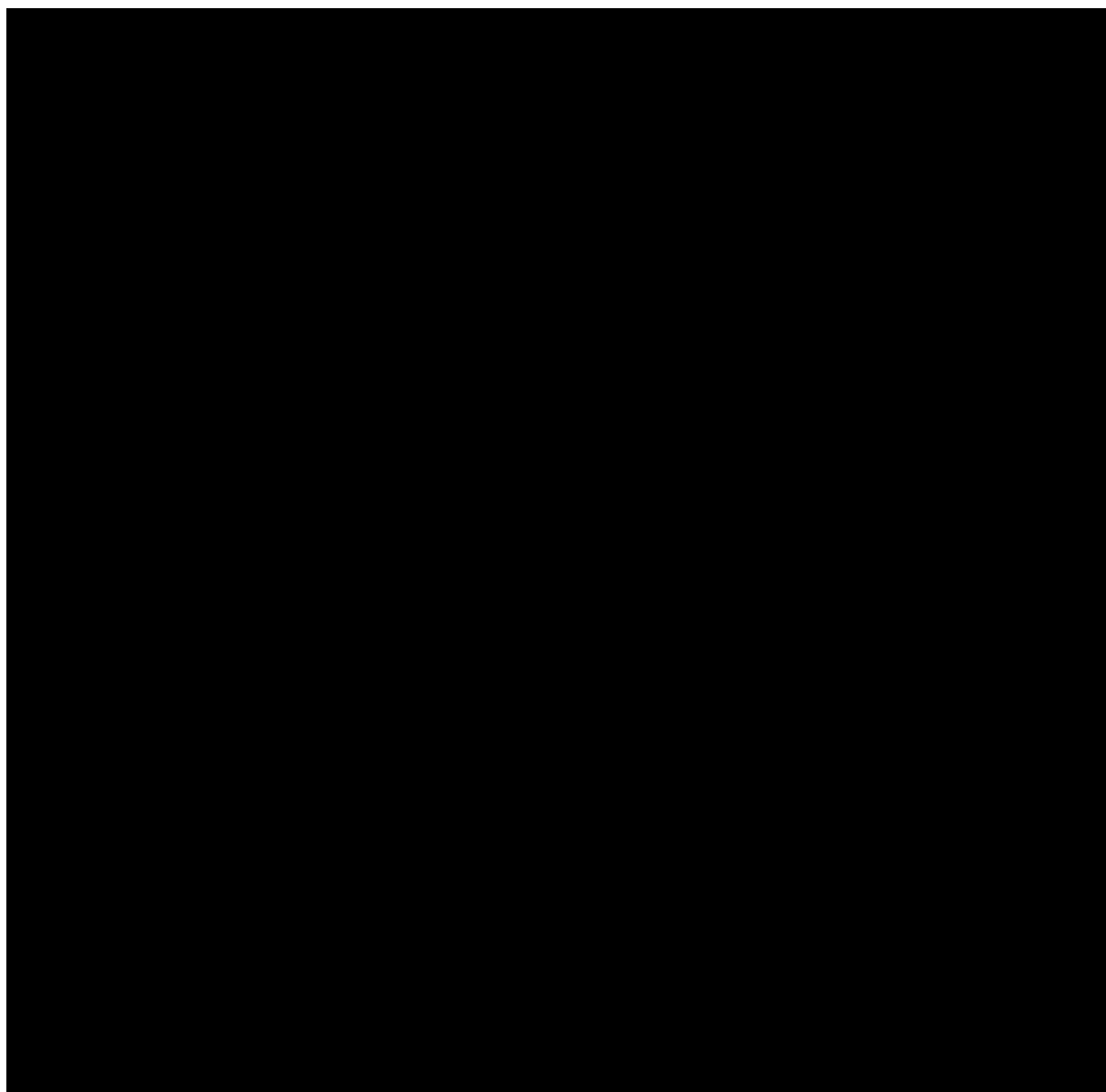
## 10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

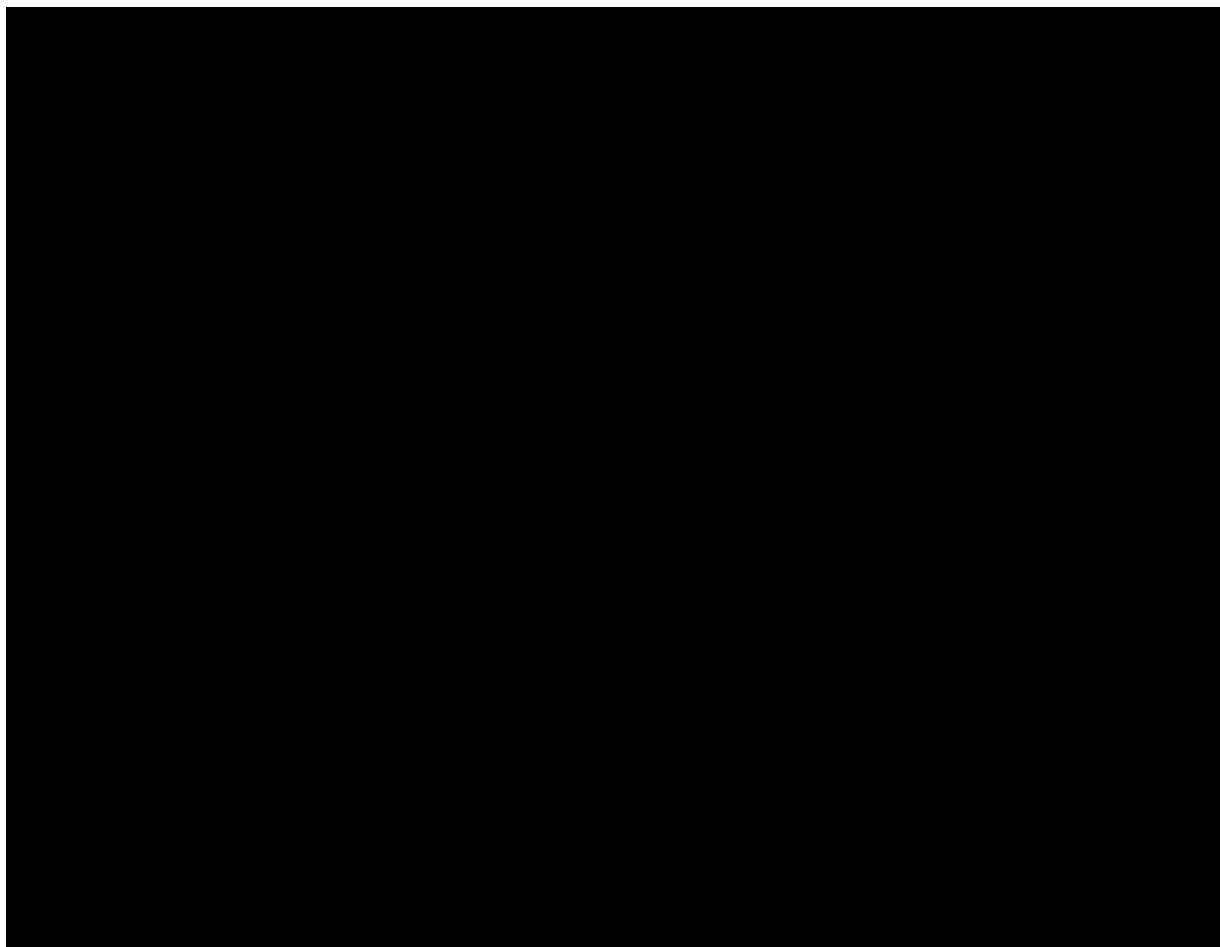
W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

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

**Tabela 95.**

**Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości**





Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu beta. Rozkład ten wykorzystuje parametry alfa oraz beta (parametry kształtu), które zostały obliczone w oparciu o średnią i błąd standardowy bądź liczebności badanych zdarzeń w odniesieniu do całej populacji.

Wartości przyjmowane przez zmienne modelowano także przy użyciu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe.

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



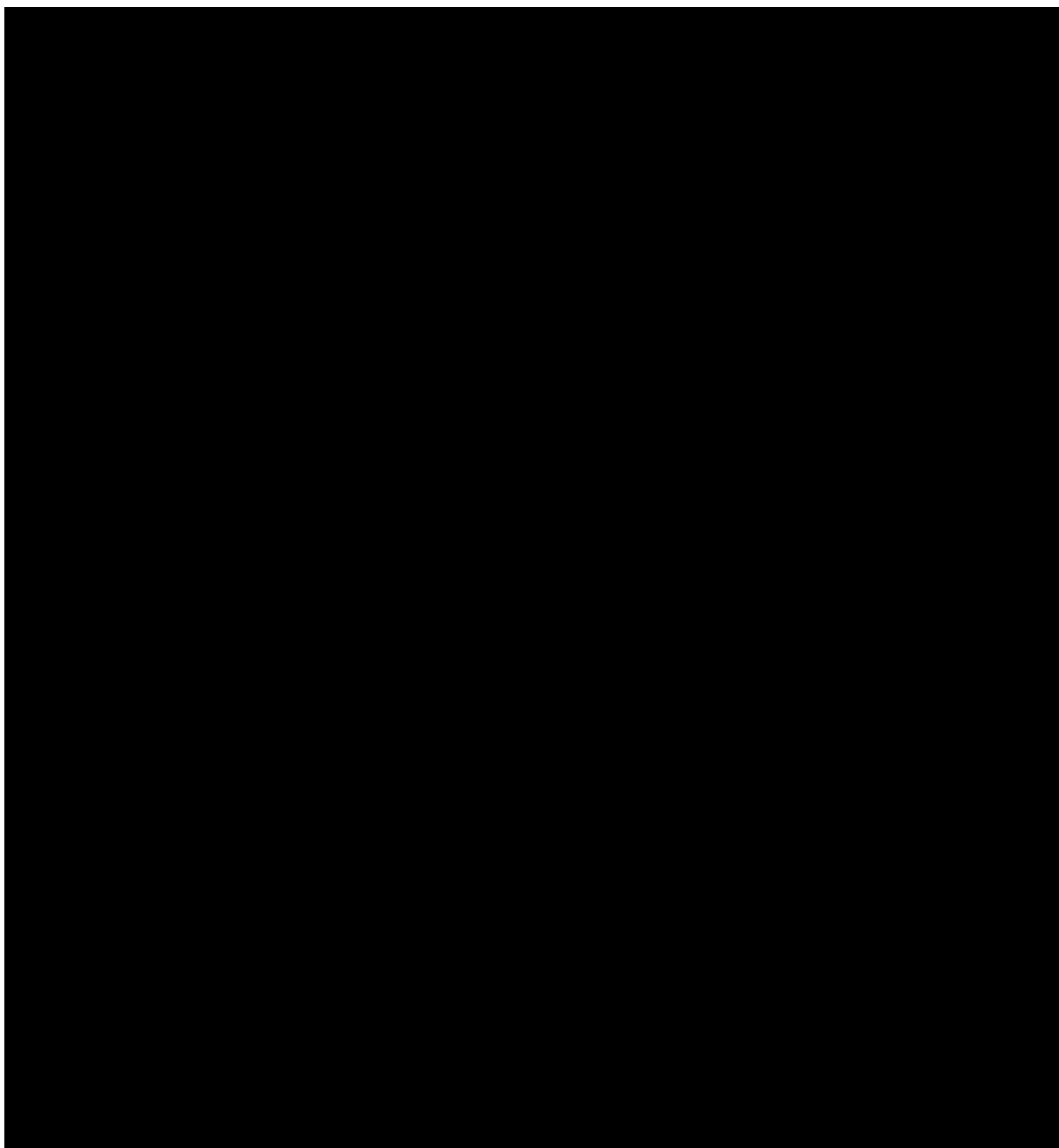
---

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

W przypadku AWW dla porównania EPCO vs. Axi-cel przeprowadzono jedynie dla analizy CUA, gdyż już w tym przypadku widoczne jest rozrzut kosztów w zależności od przyjętych zmiennych dla analizowanych parametrów.

**Tabela 96.**

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



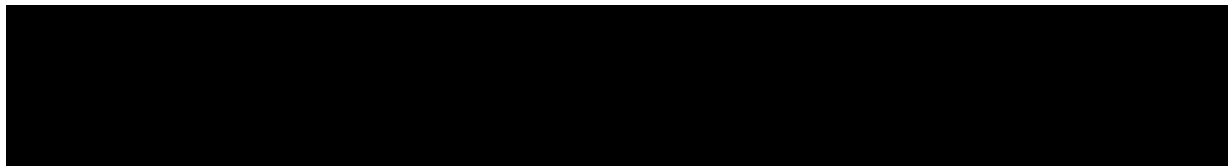
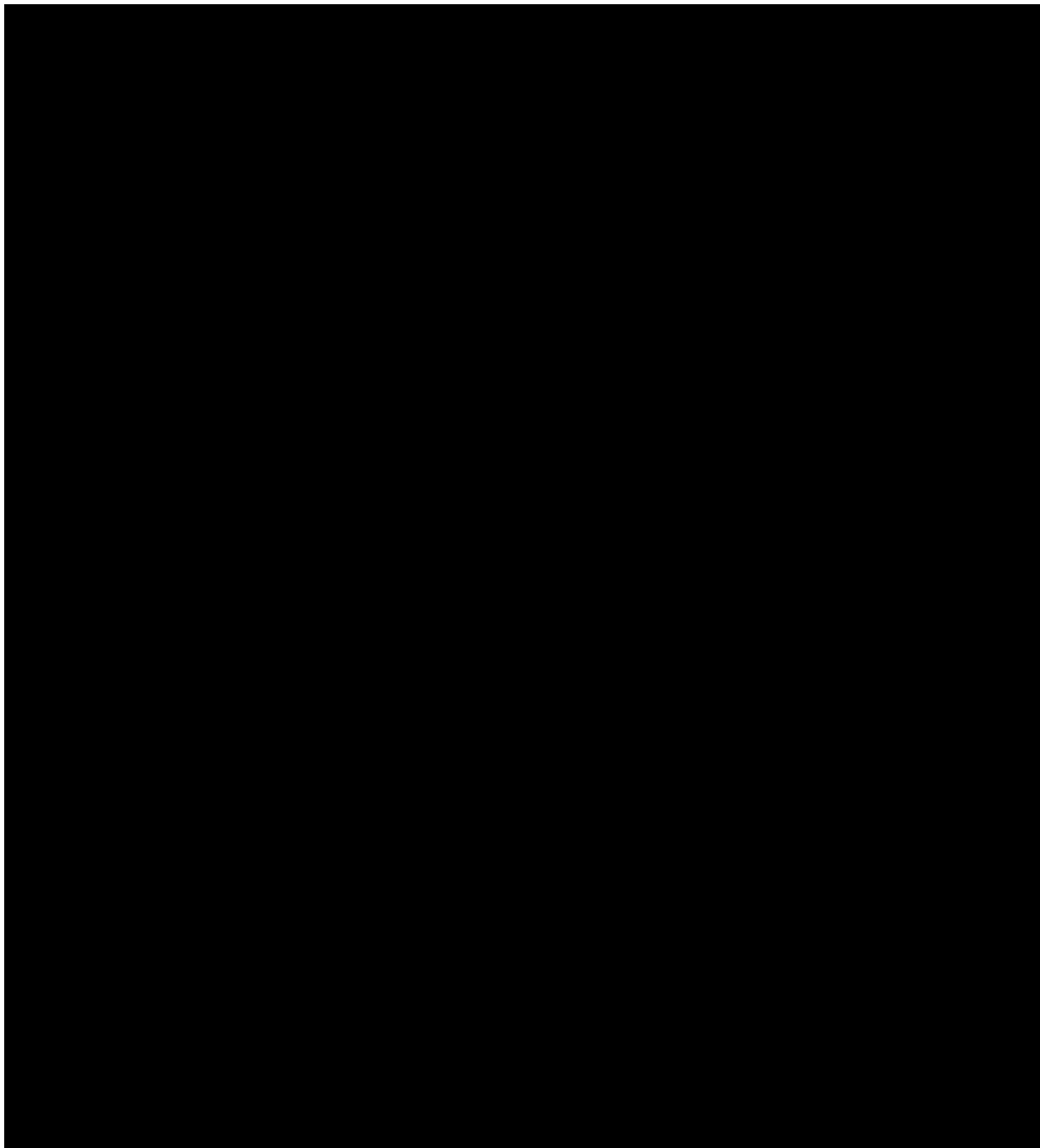


Tabela 97.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości bez uwzględnienia RSS

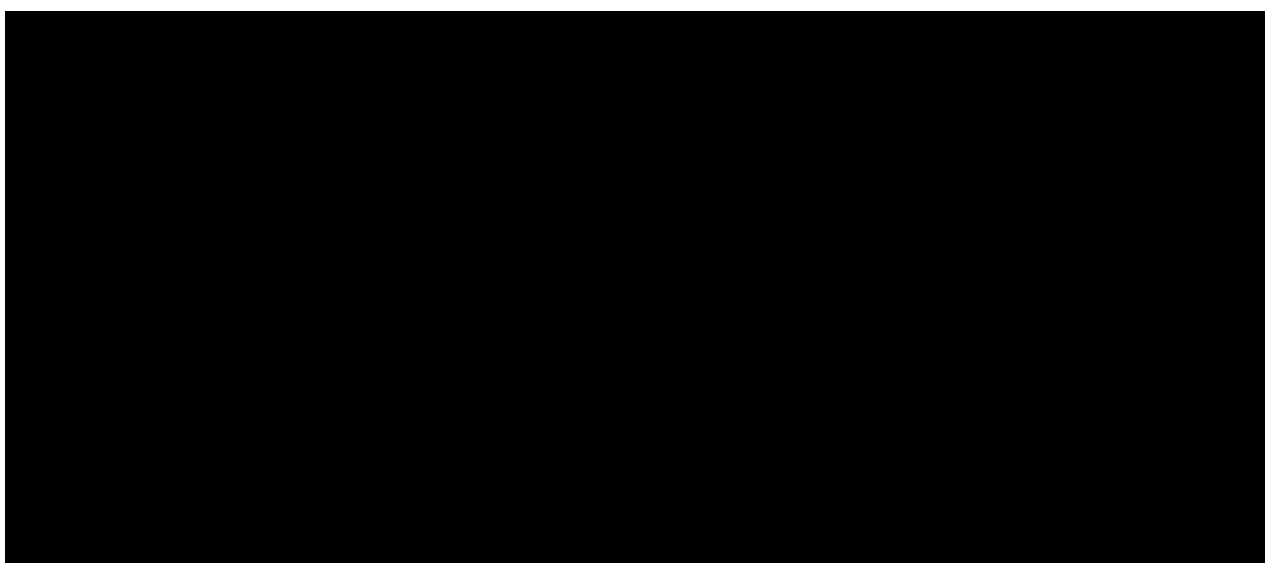


## 10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

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

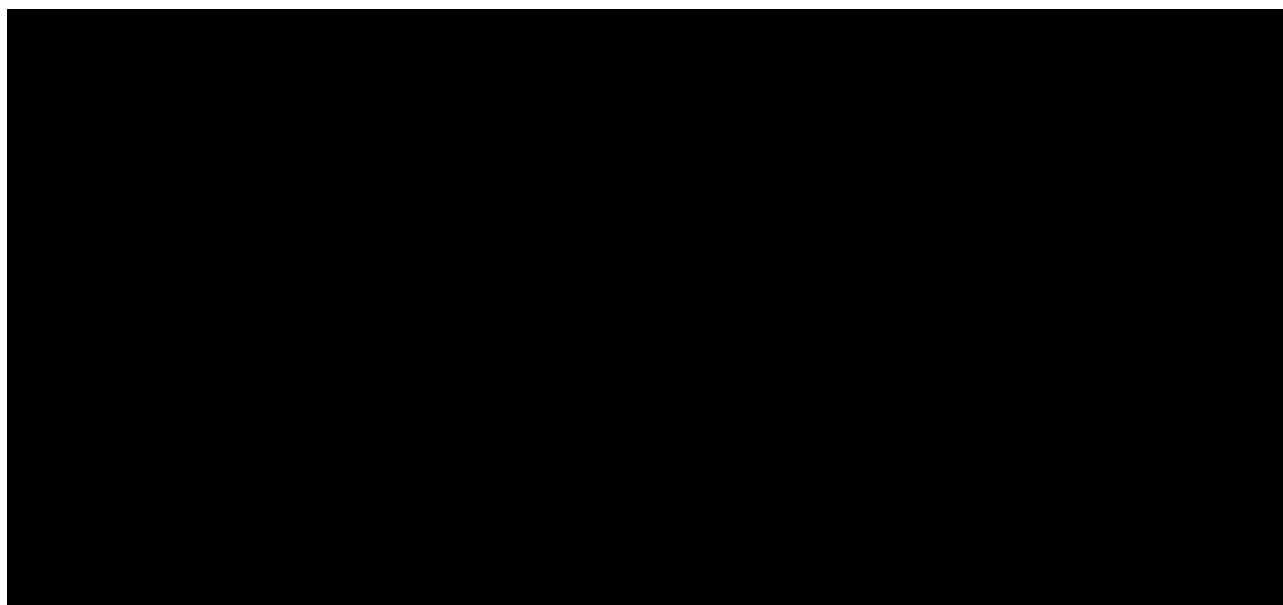
Rysunek 22.

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i komparatorów, z uwzględnieniem RSS



Rysunek 23.

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i komparatorów, bez uwzględnienia RSS

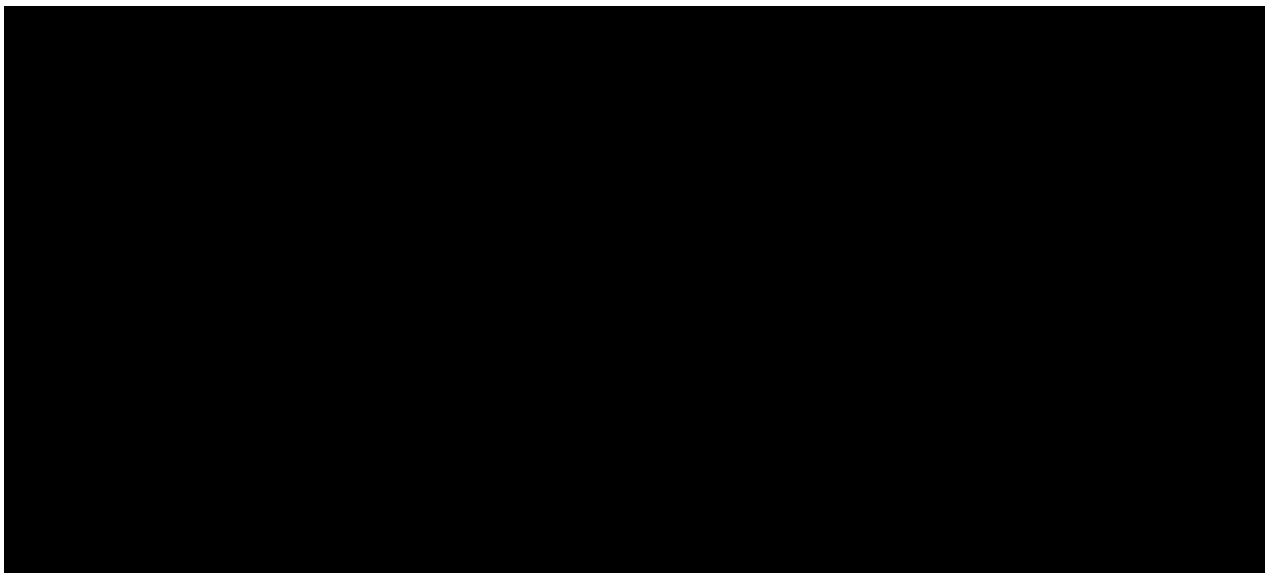




---

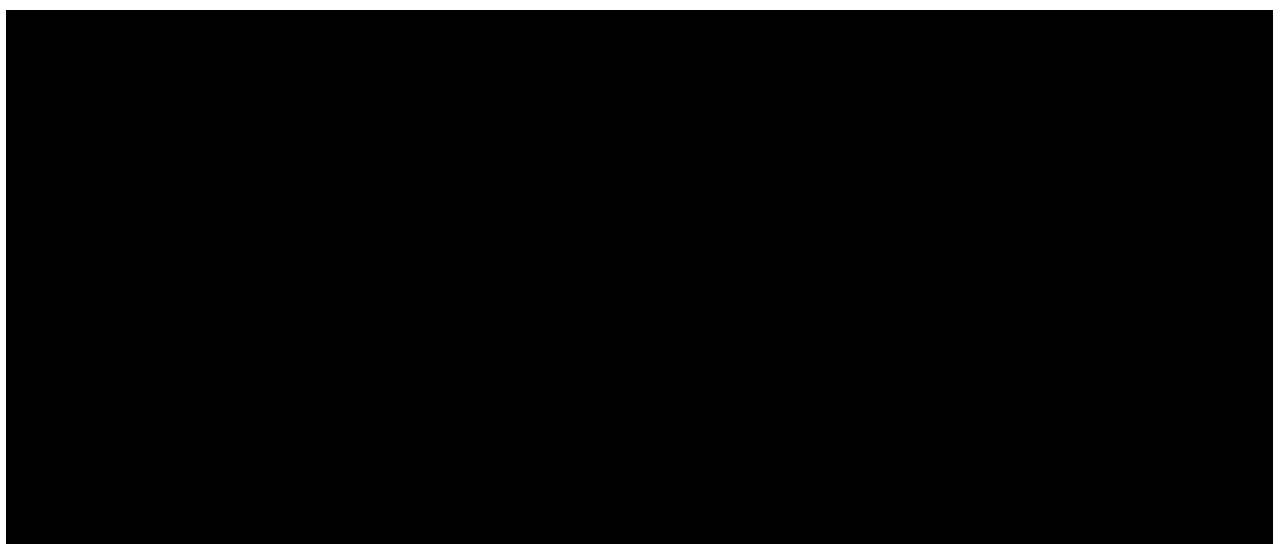
Rysunek 24.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla populacji całkowitej, z uwzględnieniem RSS



Rysunek 25.

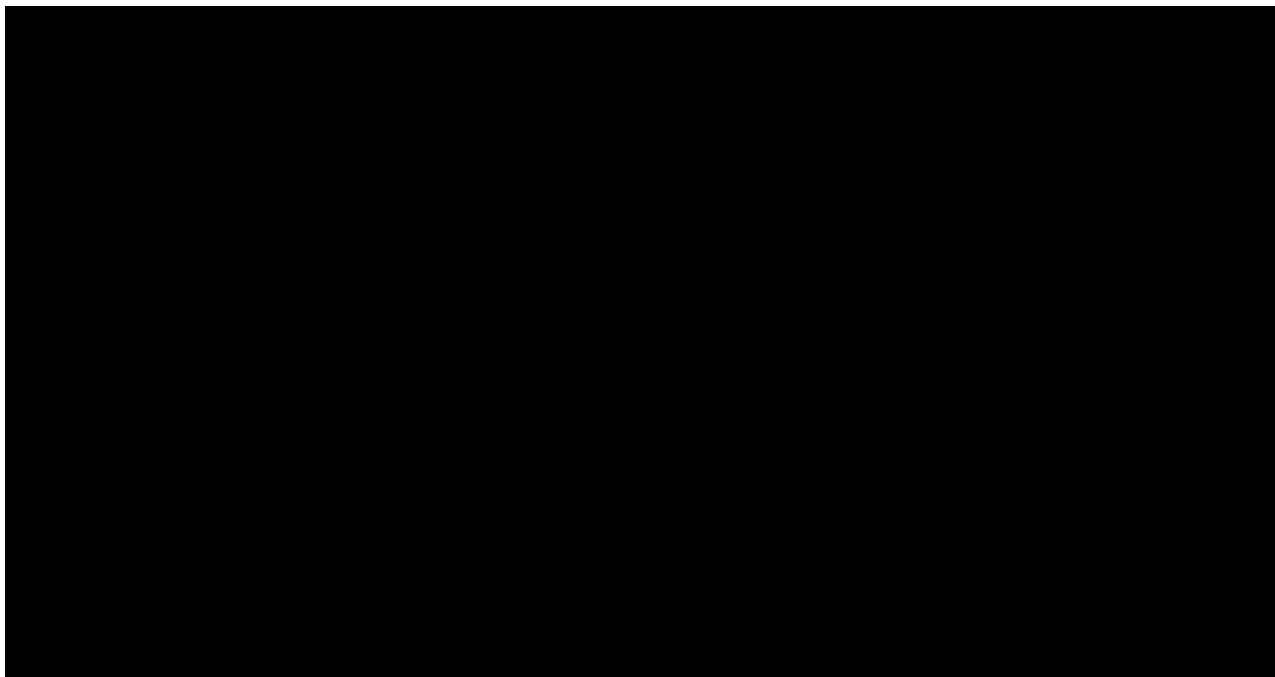
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla populacji całkowitej, bez uwzględnienia RSS



Rysunek 26.

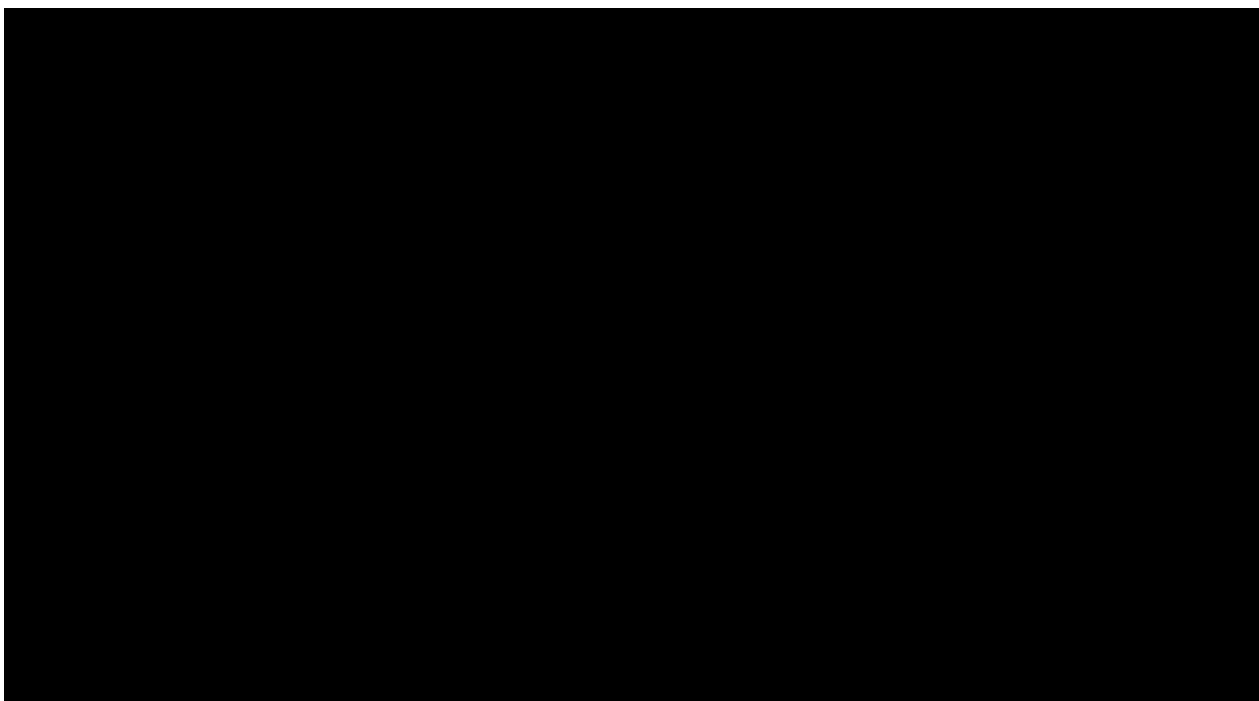
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, z uwzględnieniem RSS

---



Rysunek 27.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, bez uwzględnieniem RSS



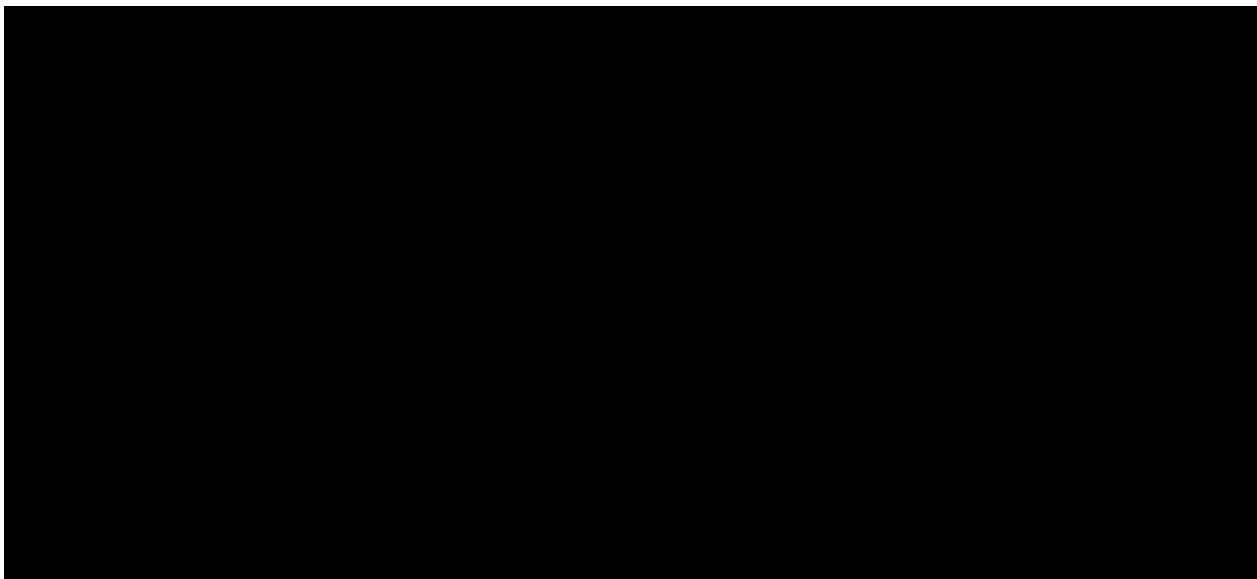
Na powyższych wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresach zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

---

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego.

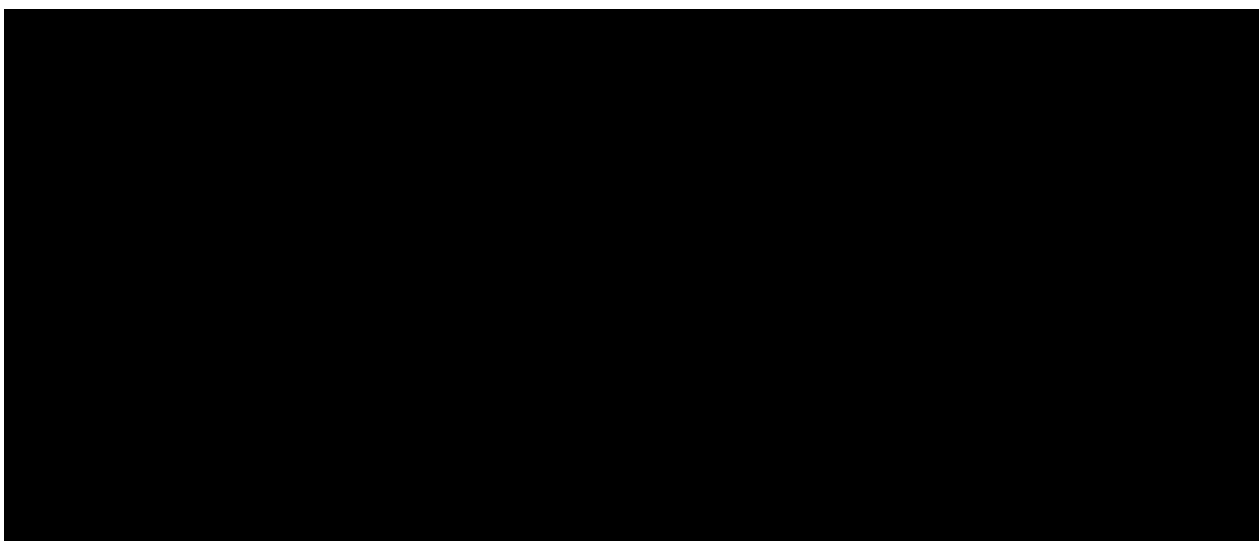
**Rysunek 28.**

**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatorów, z uwzględnieniem RSS**



**Rysunek 29.**

**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatorów, bez uwzględnienia RSS**



---

## 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 8.2.

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

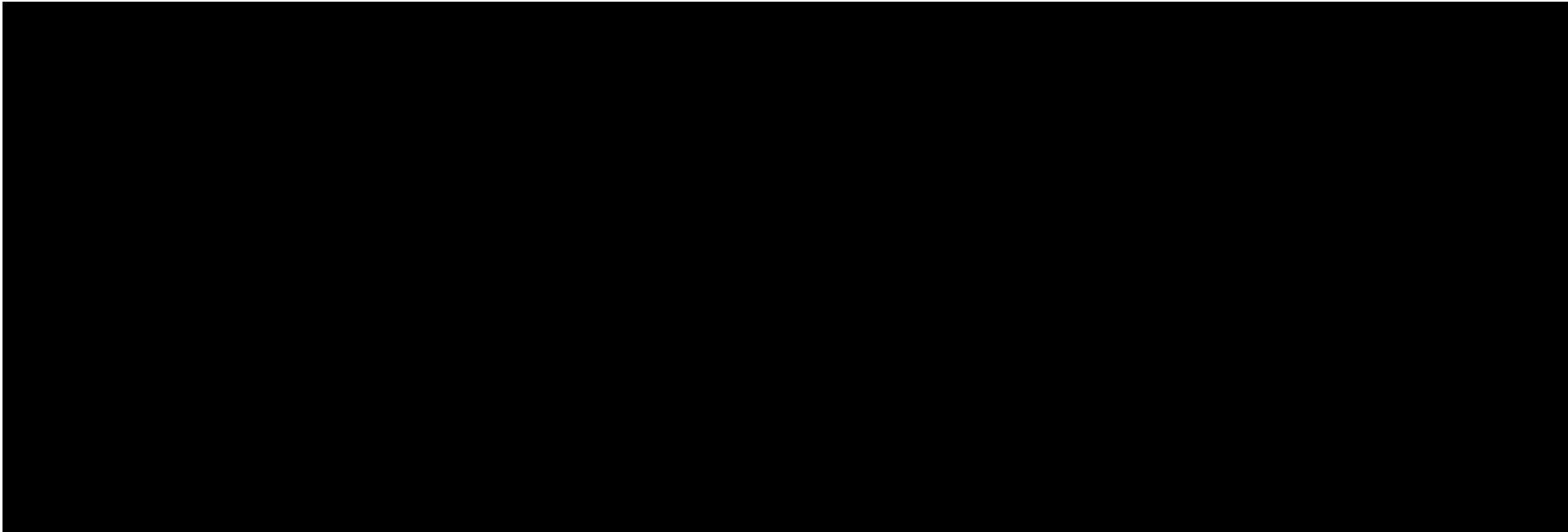
### 11.1. Walidacja wewnętrzna

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. Sprawdzone, 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 98.

Wyniki walidacji wewnętrznej, całkowity koszt różniący z uwzględnieniem RSS



\*\*Dla porównania w populacji całkowitej

^wz – oznacza wzrost, sp – oznacza spadek, bz – oznacza brak zmian

Tabela 99.

Wyniki walidacji wewnętrznej, QALY

\*Dla porównania w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T

\*\*Dla porównania w populacji całkowitej

^wz – oznacza wzrost, sp – oznacza spadek, bz – oznacza brak zmian

Wszystkie przedstawione powyżej wyniki przynoszą oczekiwane wartości, wskazując tym samym na poprawność działania modelu.

---

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także:

- czy w każdym kolejnym cyklu, dla interwencji oraz wszystkich analizowanych komparatorów zgadzają równania -

odsetek chorych w stanie PFS + odsetek chorych w stanie PD + skumulowany odsetek zgonów = 1;

- czy wartości odsetków w stanie PFS, dla interwencji oraz wszystkich analizowanych komparator maleją w czasie;
- czy wartości odsetków w stanie zgon, dla interwencji oraz wszystkich analizowanych komparator rosną w czasie.
- czy rozkład dawek jest poprawnie rozłożony w zależności od dostępnych opakowań;
- czy koszty szacowane wedle formuł uwzględniających cały analizowany horyzont czasowy równe są zsumowanych wartościom kosztów szacowanych w rozdziale na pojedyncze cykle;
- czy użyteczności szacowane wedle formuł uwzględniających cały analizowany horyzont czasowy równe są zsumowanych wartościom użyteczności szacowanych w rozdziale na pojedyncze cykle.

W ramach przeprowadzonej walidacji wszystkie rozpatrywane równania i założenia wskazują na poprawność oszacowań.

## 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 nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

Na podstawie modelu globalnego, który został dostosowany do polskich warunków wykonano poster konferencyjny *Tingting Qu 2023* dostarczony przez *Wnioskodawcę*. Poster opisuje porównanie epkorytamabu z dwoma komparatorami – chemioterapią R-GemOX oraz terapią CART-T, Axi-cel u chorych z R/R DLBCL bez wcześniejszej terapii CAR-T, w perspektywie amerykańskiego płatnika publicznego. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w modelowaniu oparte zostały, analogicznie jak w niniejszej analizie, na danych z badania *EPCORE-NHL-1*. W opisywanym modelowaniu *Tingting Qu 2023* uwzględniono przyjęcie punktu remisji długotrwałej na okres 2 lat (*cure point*). Ponadto, uwzględniono użyteczności na

---

podstawie badania dla epkorytamabu z uwzględnieniem amerykańskiej taryfy. Dostosowano również koszty oraz przeżycie do danych dla analizowanej populacji.

**Tabela 100.**  
**Wyniki modelowania z posteru konferencyjnego *Tingting Qu 2023***

Parametr	Parametry rozkładu		
	EPCO	R-GemOX	Axi-cel
Wyniki modelowania			
QALY	3,15	0,44	1,86
LY	4,84	0,58	2,72
Koszty całkowite	456 855 USD (1 936 837 PLN)	171 762 USD (728 185 PLN)	646 802 USD (2 742 117 PLN)
Wyniki porównania (inkrementalne)			
QALY	n/d	2,70	1,29
LY		4,26	2,12
Koszty całkowite		285 093 USD (1 208 652 PLN)	- 189 948 USD (843 440 PLN)
ICUR		105 502 USD (447 276 PLN)	Dominacja EPCO

\*Wedle kursu Narodowego Banku Polskiego 1 USD = 4,2395 PLN, z dn. 26.10.2023

Wyniki modelowania przedstawionego posteru konferencyjnego *Tingting Qu 2023* w porównaniu z wynikami niniejszej analizy wskazują na nieznacznie lepszy uzysk QALY w ramach modelowania dla obu porównań oraz zbliżony koszt inkrementalny dla porównania z Axi-cel i znacznie wyższy koszt inkrementalny dla porównania z chemioterapią (analogicznie również wyższe wskazania ICUR). W obu modelowaniach wykazano dominację EPCO w porównaniu z Axi-cel.

Wskazywane różnice wynikać mogą z uwzględnionych danych charakterystycznych dla polskiej populacji oraz systemu refundacyjnego (zarówno koszty terapii, jak i użyteczności zależne od wieku), jak również przyjęcie dłuższego punktu odcięcia chorych z remisją długoterminową – w niniejszej analizie to okres 3 lat.

### 11.3. Walidacja zewnętrzna

Najlepszym podejściem pozwalającym na pełną walidację zewnętrzną sposobu modelowania stanowi porównanie wyników modelowania z dostępnymi bezpośrednimi dowodami empirycznymi czy długoterminowymi wynikami badań. Niestety w przypadku rozpatrywanej populacji R/R DLBCL po dwóch wcześniejszych liniach leczenia, nie zidentyfikowano badań, które mogłyby pozwolić na przeprowadzenie walidacji wykorzystującej takie podejście.



Ze względu na braku wspomnianych badań długoterminowych, przeprowadzono próbę przynajmniej częściowego porównania przyjętych założeń niniejszego modelowania z podejściem przedstawionym dla komparatorów, w tym również dostępnych wyników dla komparatorów przy uwzględnieniu submisji NICE (zgodnie z podejściem autorów modelowania globalnego) oraz analiz przedkładanych agencji AOTMiT.

W aspekcie prezentacji wyników większość źródeł dla submisji do brytyjskiej, jak i polskiej agencji nie przedstawia informacji poufnych, dostęp do danych jest więc utrudniony. Jednak w submisji *NICE TA649* częściowo dla analizowanej interwencji (Pola-BR) i dla komparatora, czyli chemioterapii BR, otrzymane wyniki nie zostały zaczerpnięte. Wspomniane dane zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 101.**  
**Wyniki modelowania z submisji *NICE TA649***

Parametr	Parametry rozkładu	
	Pola-BR	BR
Rok analizowanych kosztów	2017/2018	
QALY	b/d	1,00
LY	b/d	0,68
Koszty całkowite	b/d	19 904 GBP (104 100 PLN)
Koszty terapii	b/d	2 267 GBP (11 857 PLN)
Koszty podania	3 516 GBP (18 389 PLN)	2 250 GBP (11 768 PLN)
Koszty działań niepożądanych	855 GBP (4 472 PLN)	718 GBP (3 755 PLN)
Koszty leczenia wspomagającego	b/d	14 669 GBP (76 720 PLN)
Koszty po progresji	b/d	10 146 GBP (53 065 PLN)

Przyrównanie kosztów pomiędzy przedstawioną submisją *NICE TA649* oraz wynikami niniejszej analizy może mieć jedynie charakter orientacyjny. Wynika to przede wszystkim w różnic w wycenach świadczeń i kosztach terapii pomiędzy rynkami polskim a brytyjskim, jak i faktu, że w przypadku analizy CIT, w niniejszym modelowaniu zastosowano innego przedstawiciela chemioimmunoterapii, tj. R-GemOX. Można jednak zauważyć, iż całkowite koszty dla modelowania w ramieniu CIT w niniejszej analizie są wyższe, przede wszystkim ze względu na wysoki koszt leczenia kolejnych terapii. Wpływ na wielkość tego kosztu w niniejszym modelowaniu mają przede wszystkim wysoce kosztochłonne terapie CAR-T.

Biorąc pod uwagę wyniki modelowania QALY oraz LY w niniejszej analizie osiągnięto niższe wskaźniki dla tych wartości. Jednak rozpatrując różnice w QALY oprócz innego przedstawiciela CIT konieczne jest również pamiętanie o różnicach w założeniach związanych z użytecznościami.

Najmniej ograniczeń powinno być związanych z modelowaniem samego przeżycia, tj. latami życia LY. W przypadku tych wartości, wyniki dla analizy NICE TA649 oraz niniejszej analizy dla CIT wskazują na bardzo zbliżone wartości.

W kwestii kluczowych założeń i samej struktury modelowania, większość analiz uwzględniała modele podzielonego przeżycia i/lub modele MCM, bazujące na podobnych stanach:

- *przed progresją* - modelowanych z wykorzystaniem krzywej PFS lub EFS (ang. *event-free survival*, przeżycie wolne od zdarzeń),
- *po progresji* – modelowane z wykorzystaniem krzywej OS i PFS/EFS;
- oraz stanu *zgon* [NICE TA649, NICE TA567, NICE TA559, AWA Kymriah, AWA Yescarta].

Model MCM stosowany był w analizach, w których dojrzałość danych i wielkość populacji pozwalały na otrzymanie stabilnych wyników. W tej technice, wspomniane parametry są istotne ze względu na podejście zakładające, że w trakcie dopasowywania krzywych pacjenci dzieleni są na subpopulację. Wyróżniany jest odsetek chorych wyleczonych, w trwałej remisji tzw. *cure fraction*, których przeżycie modelowane jest w zmodyfikowany sposób, uwzględniając przeżycie z populacji generalnej. Przyjęcie tej metodyki było komentowane jako ograniczone dużą niepewnością [NICE TA649]. W niniejszym modelowaniu nie uwzględniono wyników dla modelowania techniką MCM, ze względu na brak stabilnych wyników pozwalających na modelowanie odpowiednio dopasowanych krzywych.

Dodatkowo w analizach zarówno przedstawianych NICE, jak i polskiej agencji AOTMiT dyskutowano nad założeniami uwzględniającymi przyjmowanie użyteczności oraz śmiertelności z populacji generalnej powyżej określonego przyjętego czasu wyleczenia [AWA Polivy, AWA Kymriah, AWA Yescarta, NICE TA649]. Mimo wskazywanych uwag dotyczących braku dowodów w postaci badań długoterminowych, które mogłyby potwierdzać długotrwałą remisję, w AWA Polivy wskazano (za agencją NICE) - *Komitet NICE przyznał, że dalsza obserwacja pacjentów pozwoli ustalić długoterminowe korzyści z obu terapii, którymi pacjenci byli leczeni w badaniu. Stwierdzono, że brak jest solidnych dowodów na długoterminową remisję i wyleczenie u pacjentów leczonych polatuzumabem wedotyny z nawrotową lub oporną na leczenie chorobą. Jednak dane z dotychczasowego badania sugerują, że niewielka część osób może mieć trwałą odpowiedź, która może wskazywać na wyleczenie* [AWA Polivy].

Podobne założenia przyjęto również w analizach dla CAR-T. Przy czym i w tym wypadku komentowane przede wszystkim przez agencję NICE przyjęcie konkretnego czasu wyleczenia, tj. 2 lat – jako zbyt optymistycznego okresu [AWA Yescarta, AWA Kymriah, NICE TA559, NICE TA567]. W niniejszej analizie uwzględniono analogiczne przyjęcie granicznego czasu wyleczenia, założono jednak punkt dalszego odcięcia, tj. 3 lat. W analizie wrażliwości testowano jednak wartości skrajne, tj. 2 lata stosowane w innych analizach i okres 5 lat.

## 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.

W analizie uwzględniono grupę komparatorów, tj. chemioimmunoterapię (z przedstawicielem w postaci *R-GemOX*), Pola-BR, Axi-cel, Tisa-cel oraz Tafa+Len, spójne z *Analizą problemu decyzyjnego*.



Nie ma również dostępnych badań, które mogłyby przybliżyć efekty stosowania wszystkich opcji CIT/CT stosowanych u chorych w praktyce klinicznej. Przy tym koszty schematów terapii CIT/CT są porównywalne i nie stanowią terapii wysoce kosztochłonnej. Wybór jednego przedstawiciela dla komparatora CIT stanowi ograniczenie, jednak ze względu na fakt, że w uwzględnionej analizie MAIC do porównania z chemioimmunoterapią posłużyło badanie, w którym stosowano różne terapie, przyjęcie takiego rozwiązania łączy się z najmniejszą liczbą ograniczeń i powinno realnie przybliżać efekt stosowania CIT u chorych z DLBCL po 2 wcześniejszych liniach leczenia.

Niniejsza analiza do porównania interwencji z komparatorami wykorzystuje dane jednostkowe z badania *EPCORE-NHL-1* dla epkorytamabu oraz dane z analizy MAIC [Dane od Wnioskodawcy], które pozwalają na pośrednie porównanie rozpatrywanych opcji terapeutycznych. Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorami na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe [*Analiza kliniczna*].

W analizie MAIC uwzględnione zostały różne badania. Ze względu na ograniczoną populację z badania klinicznego *EPCORE-NHL-1* (badanie fazy 1b/2) oraz zróżnicowaną charakterystykę dostępnych badań dla komparatorów, niemożliwe było przeprowadzenie wszystkich porównań w jednej populacji chorych i wyznaczenie wiarygodnych współczynników ryzyka pozwalających na określenie zależności efektów między rozpatrywanymi opcjami. Porównanie epkorytamabu z CIT, Axi-cel oraz Tisa-cel wykonano na danych badania *EPCORE-NHL-1* w populacji bez wcześniejszego CAR-T, natomiast porównanie epkorytamabu z Pola-BR oraz Tafa+Len w

---

populacji całkowitej. Stanowi to istotne ograniczenie analizy, zarówno w kontekście niejednorodnej populacji w obszarze grupy komparatorów, jak i w odniesieniu do pełnego wnioskowanego wskazania. Nie jest jednak możliwe inne podejście, ze względu na brak odpowiednich danych, pozwalających na wiarygodne określenie efektów porównania rozpatrywanych opcji, ze względu na duże zróżnicowanie badań klinicznych, a co za tym idzie charakterystyk rozpatrywanych w badaniach populacji. Dodatkowe ograniczenie stanowi również brak pełnej spójności pomiędzy zapisami proponowanego *Programu lekowego* a modelowaną populacją. Jednak ze względu na wskazane powyżej argumenty nie jest możliwa pełna spójność pomiędzy protokołami uwzględnianych badań klinicznych, danymi otrzymanymi w ramach prowadzonego badania a możliwością modelowania efektów, zwłaszcza bazując na porównaniach pośrednich.

Przyjęte parametry charakterystyki populacji różniły się więc nieznacznie (w kategorii wieku, odsetka płci) w zależności od rozpatrywanej populacji. Przyjęcie danych na podstawie badania podyktowane jest brakiem szczegółowych danych dla chorych w Polsce.

W ramach wyników analizy MAIC przedstawionych w *Analizie klinicznej* i wykorzystanych w niniejszym modelowaniu dowiedziono istotnie statystycznie przewagi dla porównania epkorytamabu z CIT, Pola-BR oraz Tafa+Len, biorąc pod uwagę dwa pierwszorzędowe punkty końcowe jakimi są PFS oraz OS. W przypadku porównania z Axi-cel wskazywana jest znacząca przewaga epkorytamabu w obu wspomnianych punktach końcowych, nie jest ona jednak istotna statystycznie. W związku z tym w analizie zaprezentowano dodatkowo oszacowanie wykorzystujące technikę minimalizacji kosztów. Ze względu na znaczącą przewagę EPCO vs. Axi-cel w niniejszej analizie (zgodnie z modelowaniem globalnym) to porównanie jest jednak uwzględnione w ramach analizy użyteczności-kosztów, a CMA bazuje na modelowaniu efektu dla epkorytamabu uwzględnionego dla populacji z porównania z CUA (populacji bez wcześniejszego CAR-T).

W przypadku porównania EPCO vs. Tisa-cel dla populacji wcześniej nieleczonej CAR-T wykazano znaczącą przewagę dla epkorytamabu dla obu punktów końcowych OS i PFS, jednak bez istotności statystycznej. Dane z porównania EPCO vs. Tisa-cel z populacji kwalifikującej się do CAR-T dostarczają jednak wystarczających dowodów dla przewagi epkorytamabu w tym porównaniu (istotnie statystycznie wskazanie przewagi EPCO w przeżyciu całkowitym nad Tisa-cel) i przemawiają za wykorzystaniem techniki analizy użyteczności kosztów.

W przypadku porównania z Pola-BR dodatkowo pewne ograniczenie stanowi fakt, że w rozpatrywanej podstawowej populacji chorych bez wcześniejszego CAR-T, porównanie przedstawione w analizie MAIC, uwzględniające dane z randomizowanego badania klinicznego *Sehn 2019*, nie wykazuje istotnej statystycznie przewagi EPCO vs. Pola-BR. Biorąc jednak pod uwagę populację, która posłużyła jako źródło danych do analizy podstawowej - populację

---

całkowitą oraz dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) *Liebers 2021*, dowiedziono istotnej statystycznie przewagi dla obu analizowanych punktów – OS i PFS. Przyjęto więc, że wykazanie przewagi w populacji ogólnej jest wystarczające dla przyjęcia techniki użyteczności-kosztów dla tego porównania. W analizie podstawowej dla porównania z Pola-BR założono dane bliższe realnym efektom skuteczności stosowania komparatora, tj. dane z RWD *Liebers 2021*.

W modelowaniu dodatkowo konieczne było uwzględnienie dla porównania z CIT tego samego współczynnika HR dla obu punktów końcowych (OS i PFS), ze względu na brak danych dla PFS. Przyjęte założenie jest jednak spójne z podejściem z analizy NICE dla Axi-cel [NICE TA559].

Przyjęte założenia łączą się z ograniczeniami, jednak w analizie wrażliwości testowano scenariusze uwzględniające inne źródła danych dla porównań z Pola-BR – *Sehn 2019* oraz *Axi-cel* oraz *Tisa-cel* w innej populacji, to jest chorych bez wcześniejszej terapii CAR-T i kwalifikujących się do CAR-T.

W analizie uwzględniono użyteczności na podstawie badania *EPCORE-NHL-1*. Użyteczności zostały uwzględnione przez twórców modelu globalnego biorąc pod uwagę dane dla grupy chorych bez wcześniejszego CAR-T. Wykorzystanie danych źródłowych z jednej populacji dla wszystkich rozpatrywanych porównań (zróżnicowanych pod kątem populacyjnym) wiąże się z ograniczeniami, jednak tylko te dostępne dane gwarantowały stabilność i wiarygodność danych dotyczących użyteczności.

W modelowaniu przyjęto, że po określonym czasie *cure point*, chorzy którzy pozostają w stanie przed progresją zostaną uznani za wyleczonych. W związku z tym będzie im przypisywana użyteczność z populacji generalnej, nie będzie im przypisywany koszt leczenia, ale skorygowana zostanie ich śmiertelność ze względu na możliwość występowania długoterminowych komplikacji nowotworowych. Przyjęte założenie spójne jest z podejściem przedstawianym w innych analizach prezentowanych w NICE, jak i AOTMiT, stanowi jednak pewne ograniczenie. Przyjęty w niniejszej analizie czas 3 lat, stanowi bardziej konserwatywną wielkość w odniesieniu do założeń wspomnianych innych analiz, jednak nie niweluje całkowicie ograniczenia jakim jest niepewność co do możliwości określenia wszystkich pozostałych chorych mianem „wyleczonych”. W analizie wrażliwości testowano jednak wartości skrajne punktu *cure point*.

■ Dla wszystkich rozpatrywanych opcji przyjęto jeden średni koszt leczenia terapii po progresji. Stanowi to pewne uproszczenie, przy czym również ograniczenie, gdyż kolejność zastosowania kolejnych opcji po rozpatrywanej interwencji czy komparatorze może być mocno zróżnicowana. Dodatkowo, ze względu na brak danych umożliwiających dokładne modelowanie efektów kolejnych linii dla większości rozpatrywanych opcji przyjęto pełne koszty terapii (dla

tafasytamabu skojarzonego z lenalidominem oparto się na medianie czasu terapii), uwzględniające jedynie koszty leków oraz podania.

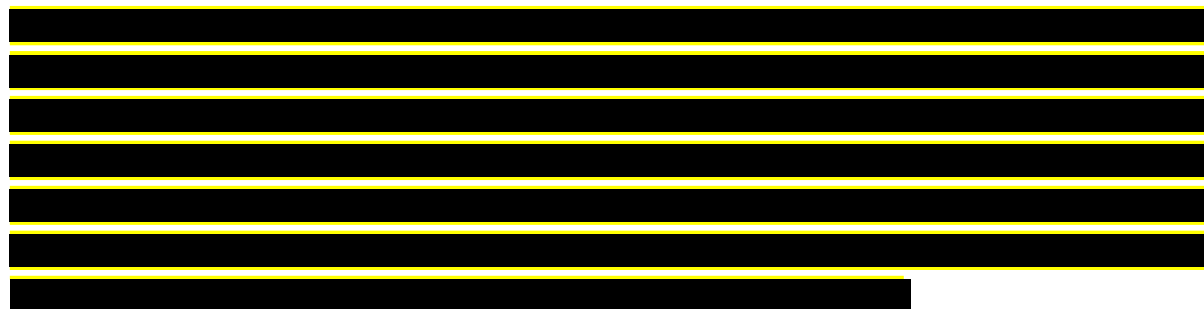
Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

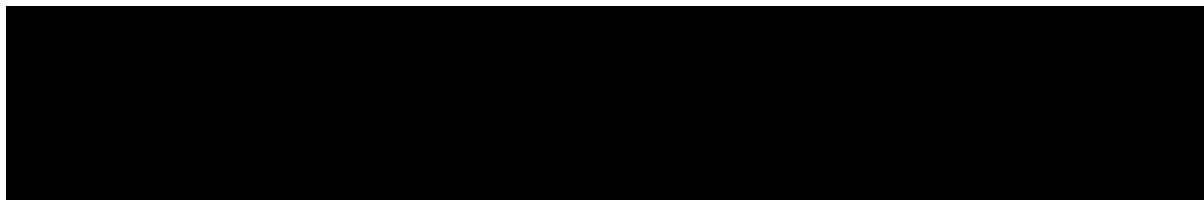
### 13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania epkorytamabu względem chemioimmunoterapii, Pola-BR, Axi-cel i Tisa-cel oraz Tafa+Len w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. Dodatkowo dla porównania z Axi-cel wykorzystano technikę minimalizacji kosztów, której wynikiem jest koszt inkrementalny wynikający z zastosowania porównywalnych technologii medycznych.

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*. Dodatkowo wykorzystano dane jednostkowe dostarczone przez Wnioskodawcę w modelu globalnym oraz dane analizy MAIC wykorzystanej do porównania pośredniego analizowanych technologii. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ, Komunikatów o średniej cenie za miligram substancji, Przetargów – wykaz B, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

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. Przy czym wszystkie wyniki dla obu uwzględnionych perspektyw są spójne. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.





Finansowanie epkorytamabu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym DLBCL po minimum 2 wcześniejszych terapiach. 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

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie nie odnaleziono jednak żadnej publikacji dotyczącej innych analiz ekonomicznych prezentującej wyniki dla wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu. W ramach walidacji konwergencji opisano jedynie poster konferencyjny *Tingting Qu 2023* otrzymany od *Wnioskodawcy* opisujący model, który wykorzystano w niniejszej analizie.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano dodatkowej analizy modelowania przy uwzględnieniu dostępnych danych dla uwzględnionych w niniejszej analizie komparatorów. Omówiono najistotniejsze aspekty modelowania, tj. strukturę i przyjęte założenia.

---

## 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 z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym 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 102.

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	99 558
#2	DLBCL OR Diffuse large B-cell lymphoma	32 527
#3	#1 AND #2	102

Data ostatniego wyszukiwania: 09.06.2023

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*.

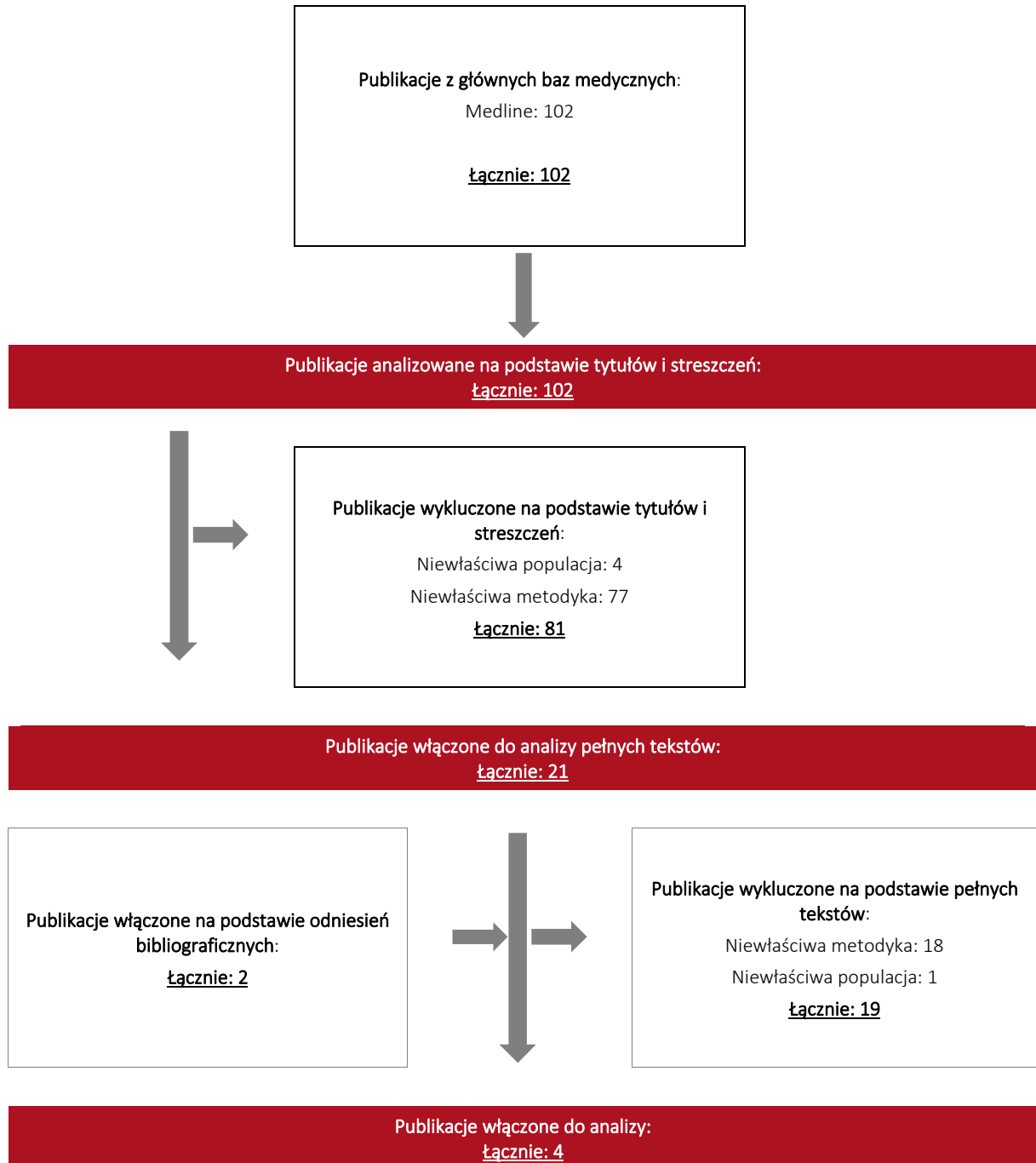
### 15.1.3. Selekcja badań

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 30.

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 bazy Medline medycznej odnaleziono łącznie 102 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 21 publikacji. Na podstawie innych odniesień bibliograficznych włączono dodatkowo 2 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacji do oceny jakości życia chorych.

#### 15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 4 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Patrick 2019*, *Patrick 2021*, *Shah 2021* i *Wang 2018*.

W publikacjach *Patrick 2019* i *Patrick 2021* przedstawiony jest wpływ terapii CAR-T - lisocabtagene maraleucel (liso-cel) na jakość życia chorych z opornym/nawrotowym LBCL. Publikacje opisują wyniki z otwartego, nierandomizowanego, wieloośrodkowego badania *TRANSCEND NHL 001*. Do wspomnianego badania rekrutowani byli chorzy z różnorodnymi podtypami histologicznymi LBCL, w tym również DLBCL NOS (ang. *not otherwise specified*, niesklasyfikowany gdzie indziej) oraz DLBCL przekształconego z chłoniaka indolentnego, z niepowodzeniem przynajmniej 2 wcześniejszych terapii. Populacja DLBCL, która wypełniła kwestionariusz EQ-5D wynosi 150, spośród całej populacji LBCL biorącej 186 chorych, którzy wzięli udział w badaniu. Obie publikacje *Patrick 2019* oraz *Patrick 2021* opisują to samo badanie, przy czym praca późniejsza to opracowanie pełno-tekstowe obejmujące dłuższą datę odcięcia danych.

W publikacji *Shah 2021* dokonano oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariuszy FACT (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy*, pol. Funkcjonalna ocena terapii przeciwnowotworowej) i EQ-5D-5L u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, u których zastosowano leczenie selinexorem. Opisywane dane zostały zebrane w jednoramiennym badaniu fazy IIb – *SADAL*. Do badania włączono 127 osób, przy czym kwestionariusz EQ-5D wypełniło 89 badanych.

Do badania *Wang 2018* włączono 319 pacjentów z DLBCL z brytyjskiego badania populacyjnego *Haematological Malignancy Research Network*, którzy w latach 2004-2015 wypełnili co najmniej jeden kwestionariusz EQ-5D-5L.

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

Tabela 103.

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	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu, którzy wypełnili kwestionariusz	
Patrick 2019	EQ-5D-5L	Baseline	0,817	±0,12	186	
		1 miesiąc	0,794	±0,157	165	
		2 miesiąc	0,837	±0,136	150	
		3 miesiąc	0,822	±0,145	138	
		6 miesiąc	0,833	±0,122	85	
		9 miesiąc	0,833	±0,122	65	
		12 miesiąc	0,848	±0,157	38	
Patrick 2021*	EQ-5D-5L	Baseline	0,82	±0,12	186	
Shah 2021	EQ-5D-5L	Progresja	Początek leczenia	0,731	0,668-0,793	89
			Koniec leczenia	0,669	0,619-0,719	44
		Stabilna choroba	Początek leczenia	0,783	0,756-0,809	89
			Koniec leczenia	0,721	0,658-0,784	14
		Odpowiedź	Początek leczenia	0,801	0,741-0,861	89
			Koniec leczenia	0,739	0,689-0,790	31
Wang 2018	EQ-5D-5L	Pierwsza linia leczenia	0,81	±0,016	319	
		Pierwsza remisja	0,83	±0,012		
		Druga linia leczenia	0,66	±0,025		
		Druga remisja	0,81	±0,057		
		Trzecia i kolejne linie leczenia	0,59	±0,093		
		Trzecia i kolejne remisje	0,70	±0,059		

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu, którzy wypełnili kwestionariusz
	EQ-5D-3L	Pierwsza linia leczenia	0,73	±0,019	
		Pierwsza remisja	0,76	±0,013	
		Druga linia leczenia	0,53	±0,065	
		Druga remisja	0,69	±0,081	
		Trzecia i kolejne linie leczenia	0,53	±0,105	
		Trzecia i kolejne remisje	0,58	±0,116	

\*W publikacji przedstawiono również wykres, na którym zobrazowano zmiany użyteczności w czasie, jednak w niniejszej tabeli zawarto jedynie wartości wyróżnione precyzyjnie w tekście badania

## 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 odzyskania 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.

#### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL)
- **interwencja:** epkorytamab;
- **komparatory:** CIT, Pola-BR, Axi-cel, Tisa-cel, Tafa+Len;
- **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 104.

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*	1 709 204	117 853
#2	Tepkinly OR epcoritamab	13	15
#3	#1 AND #2	0	1

Data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2023

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 105.

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	Tepkinly	0
2	epcoritamab	1

Data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2023

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 zdefiniowanych komparatorów.

### 15.2.3. Selekcja badań

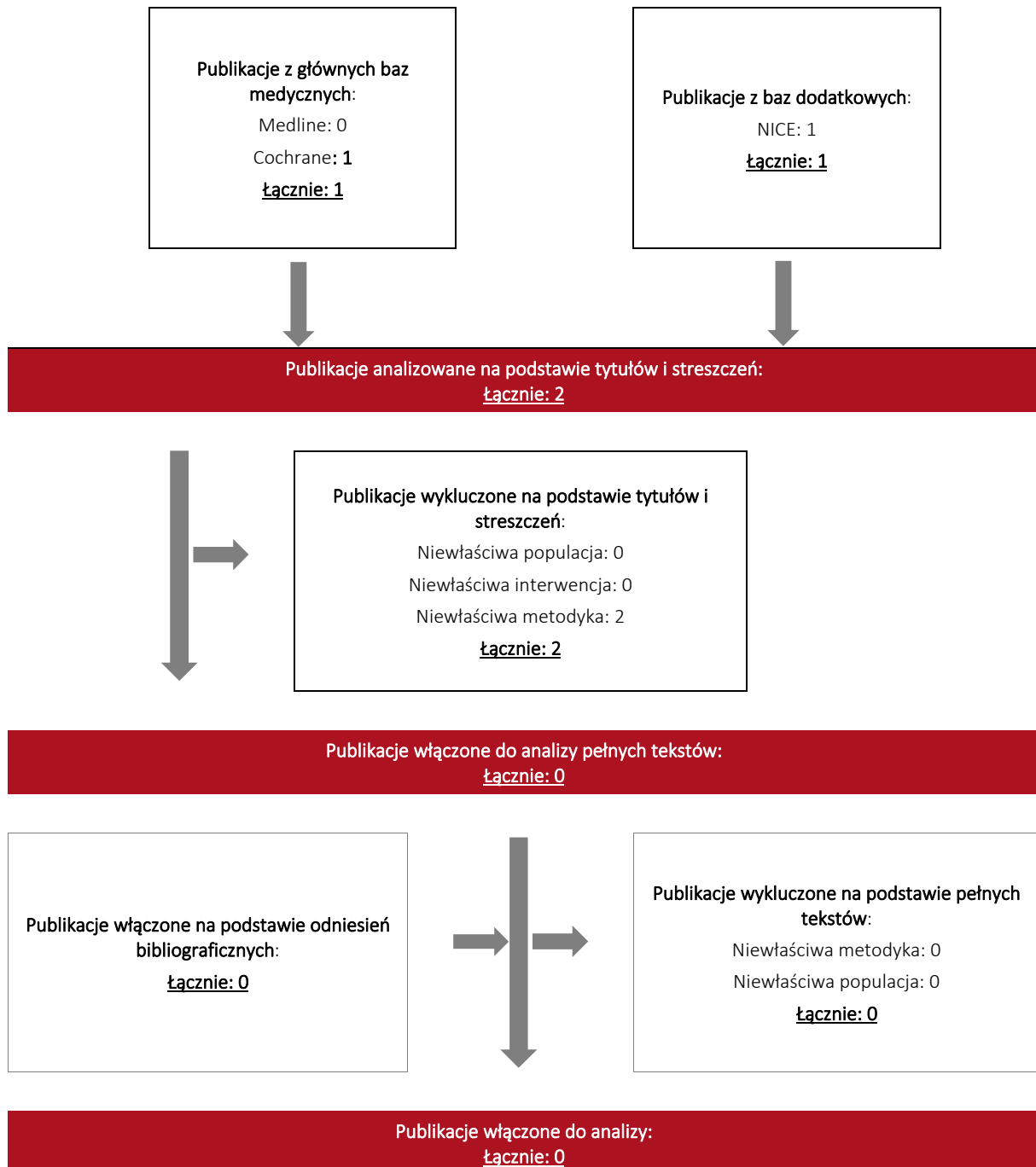
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

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

---

Rysunek 31.

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 2 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikację;
- w bazie NICE odnaleziono 1 publikację.

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

#### 15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania epkorytamabu w porównaniu z komparatorami w DLBCL.

---

## 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 106.

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	97 262
#2	Poland or Polish	437 464
#3	general population	612 787
#4	#1 AND #2 AND #3	91

Ostatnie wyszukiwanie: 12.06.2023

---

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

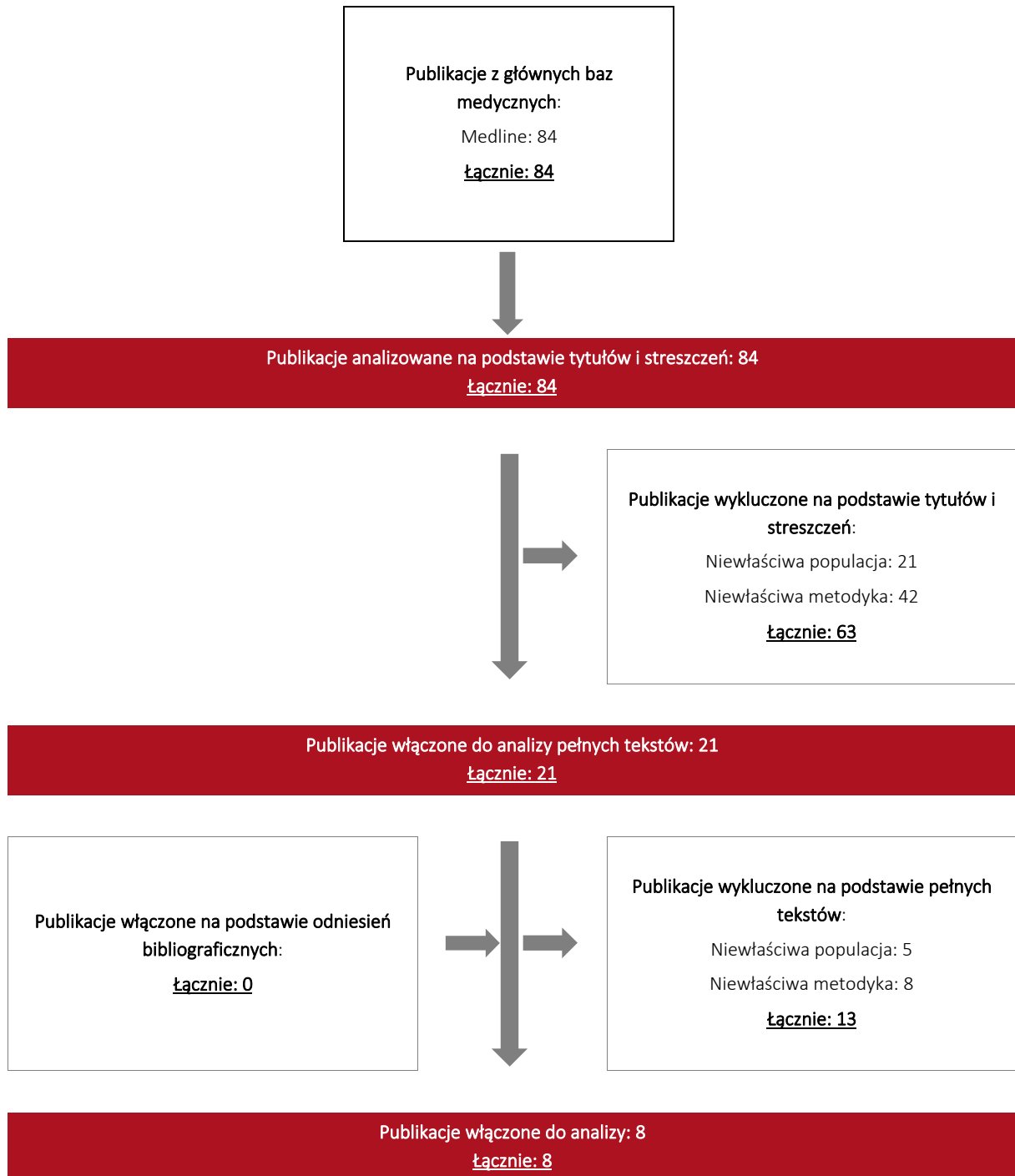
### **15.3.3. Selekcja badań**

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 32.

Diagram 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-3L.

Tabela 107.

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-3L	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%
		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 108.**

**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-3L określono średnie wartości jakości życia oddzielnie dla obu grup.

**Tabela 109.**

**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-3L	32-44	0,935	214
		45-54	0,900	
		55-64	0,894	
		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 110.**

**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 111.**

**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 112.**

**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*), lub metody handlowania czasem TTO (ang. *time trade-off*) a także wyznaczono średnie wartości jakości życia dla grup wiekowych ogólnej populacji. Normy populacyjne oszacowano na podstawie danych od 3 963 respondentów z przedziałem wiekowym 18-87 lat.

**Tabela 113.**

**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 2 973 zgłoszonych osób, 255 to osoby z cukrzycą. Zatem wyniki jakości życia populacji generalnej oszacowano dla 2 715 respondentów. Tabela 114 przedstawia dokładne wyniki z podziałem na grupy wieku.

---

Tabela 114.

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	2 718
		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 115.

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)	TAK, rozdział 15.2.
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"> <li>• oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>• oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 8.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1
5.2.	dotkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 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
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 8.3.
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 8.3.
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 8.3.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 7.
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
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	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

---

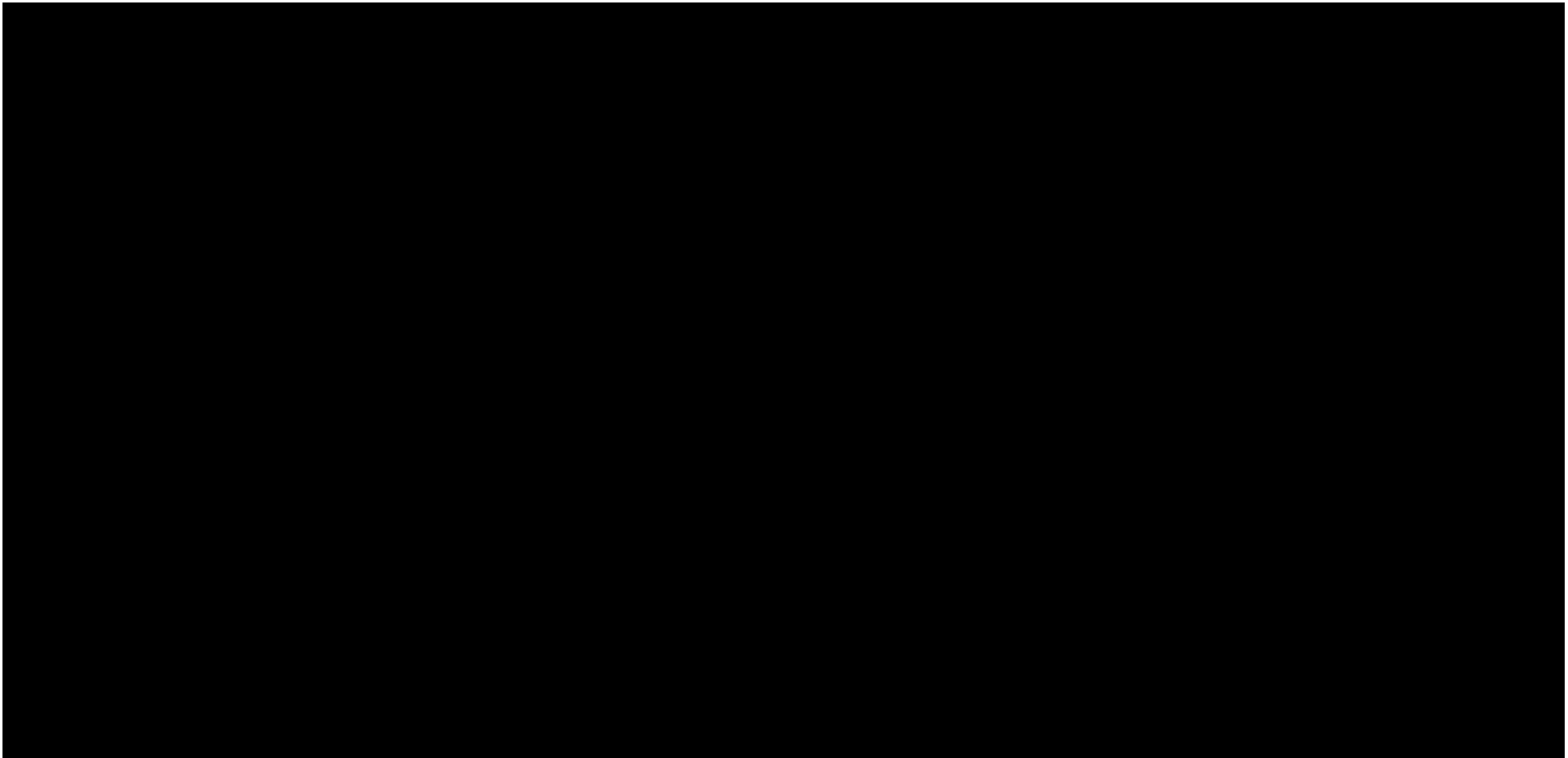
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

---

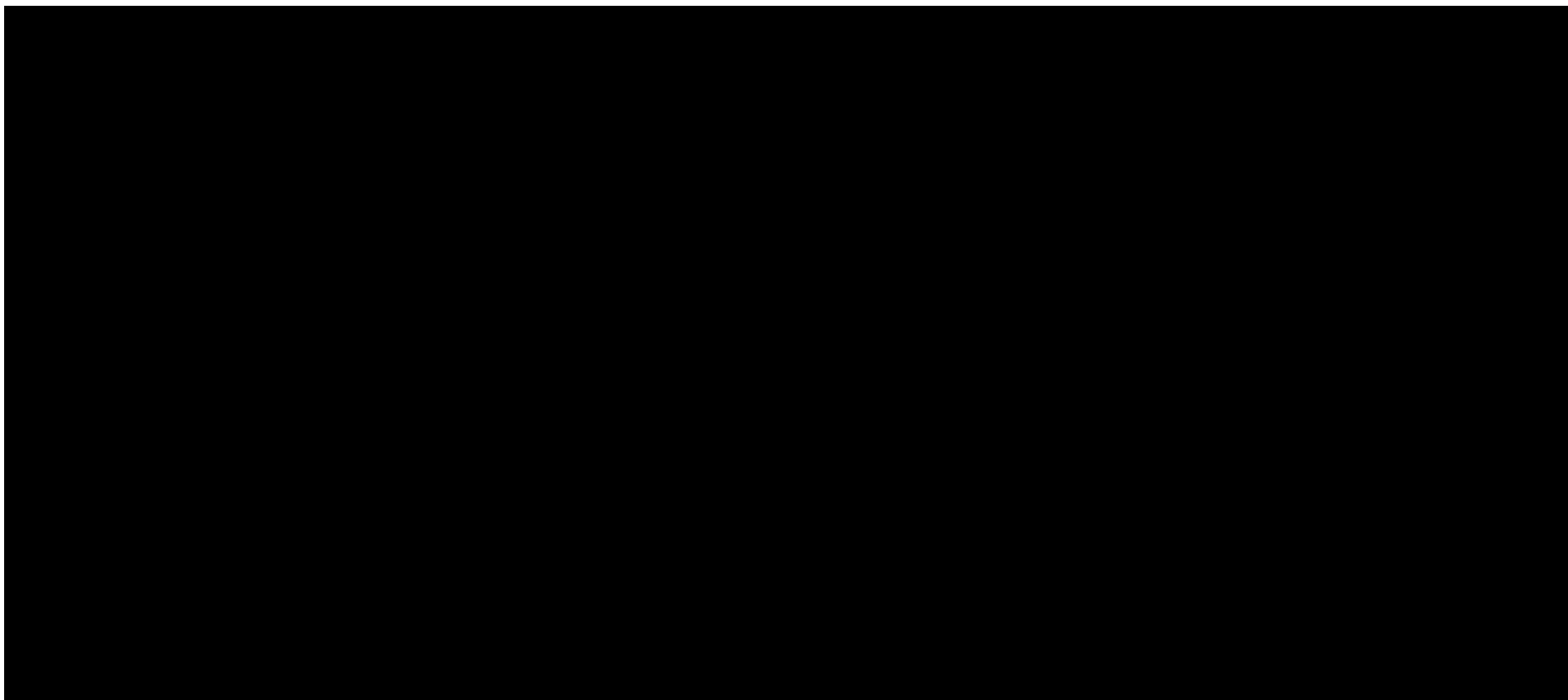
---

## 15.5. Założenia proporcjonalności hazardu

### 15.5.1. Podsumowanie wyników testów oraz analizy wykresów







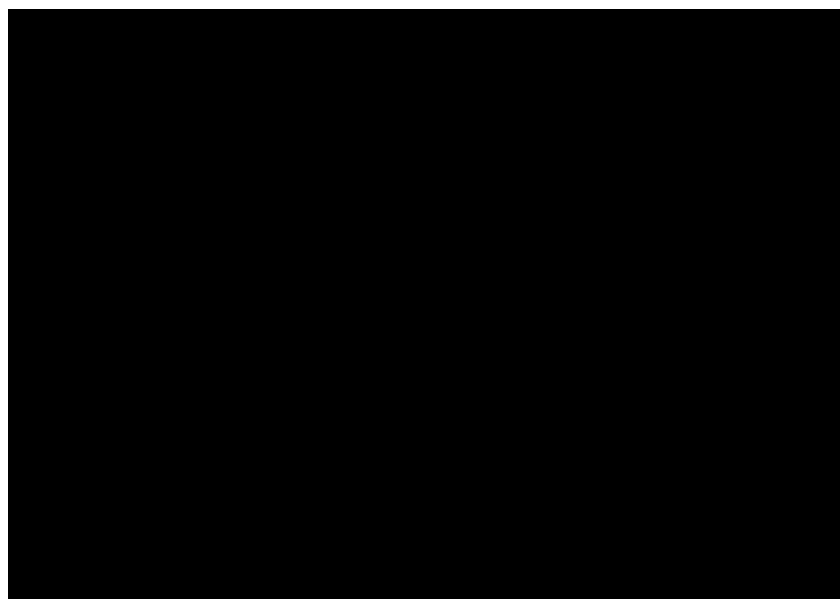
---

## 15.5.2. Wykresy log-skumulowanego hazardu w czasie oraz rezyduów Schoenfelda

### 15.5.2.1. Populacja całkowita

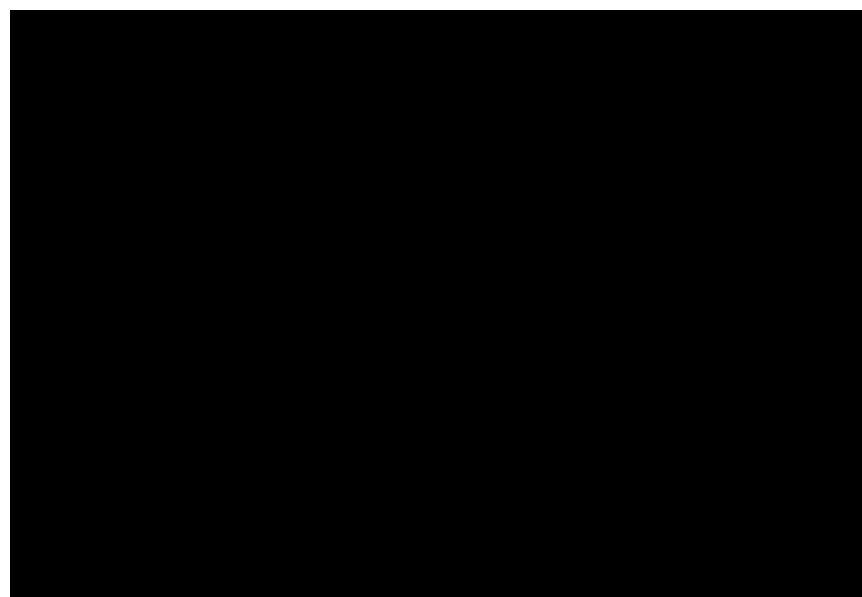
Rysunek 33.

Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, w populacji całkowitej, porównani EPCO vs. Pola-BR (RWD)



Rysunek 34.

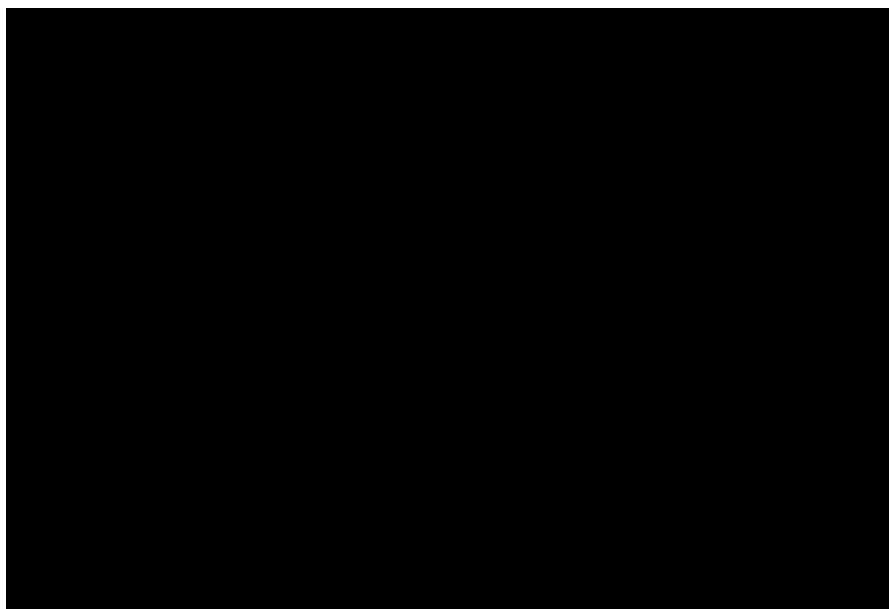
Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, w populacji całkowitej, porównani EPCO vs. Pola-BR (RWD)



---

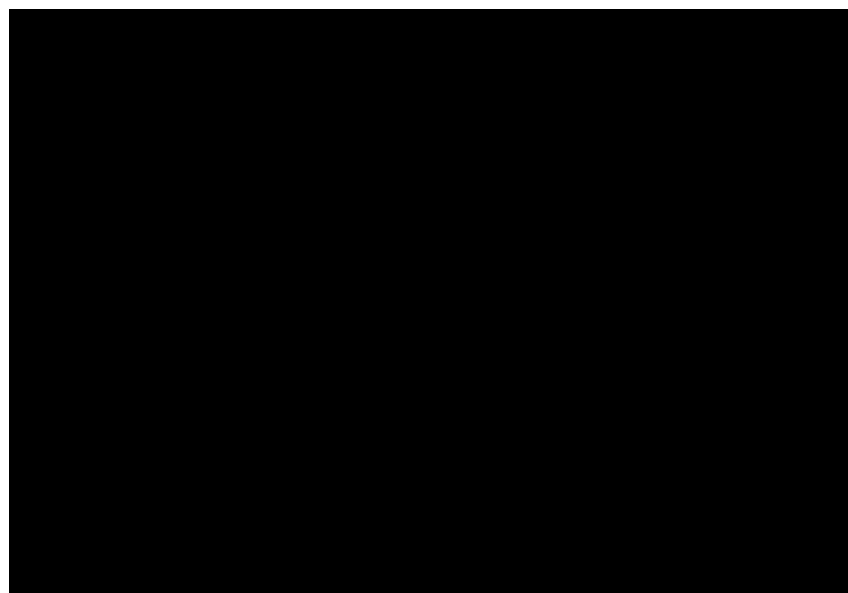
Rysunek 35.

Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS, w populacji całkowitej, porównani EPCO vs. Pola-BR (RWD)



Rysunek 36.

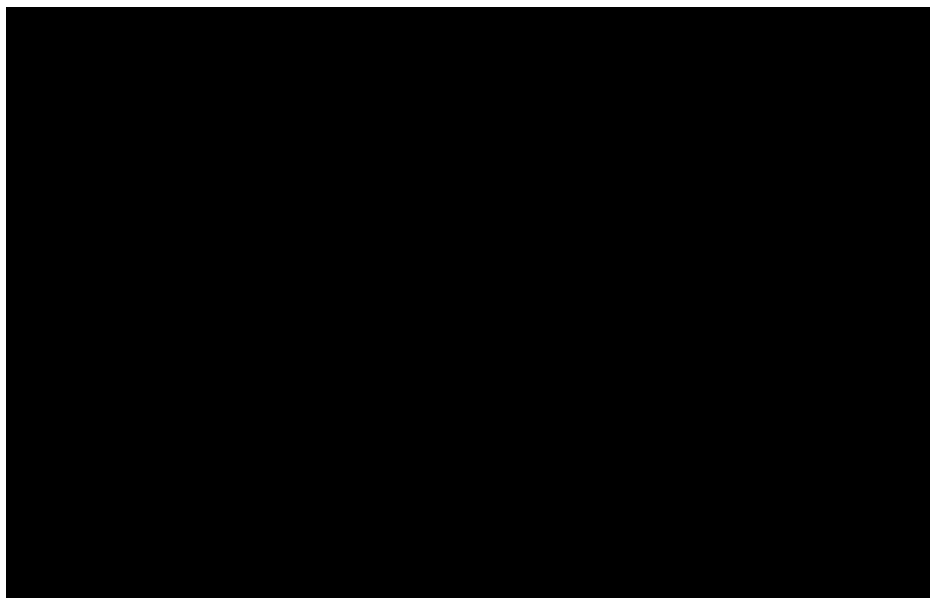
Wykres rezyduów Schoenfelda dla PFS, w populacji całkowitej, porównani EPCO vs. Pola-BR (RWD)



---

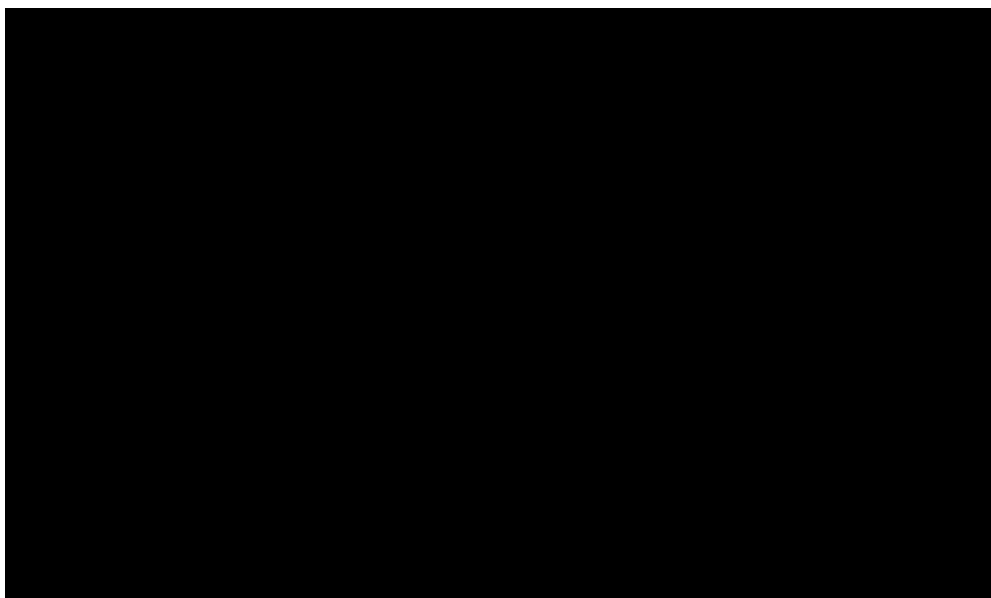
Rysunek 37.

Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, w populacji całkowitej, porównani EPCO vs. Tafa+Len



Rysunek 38.

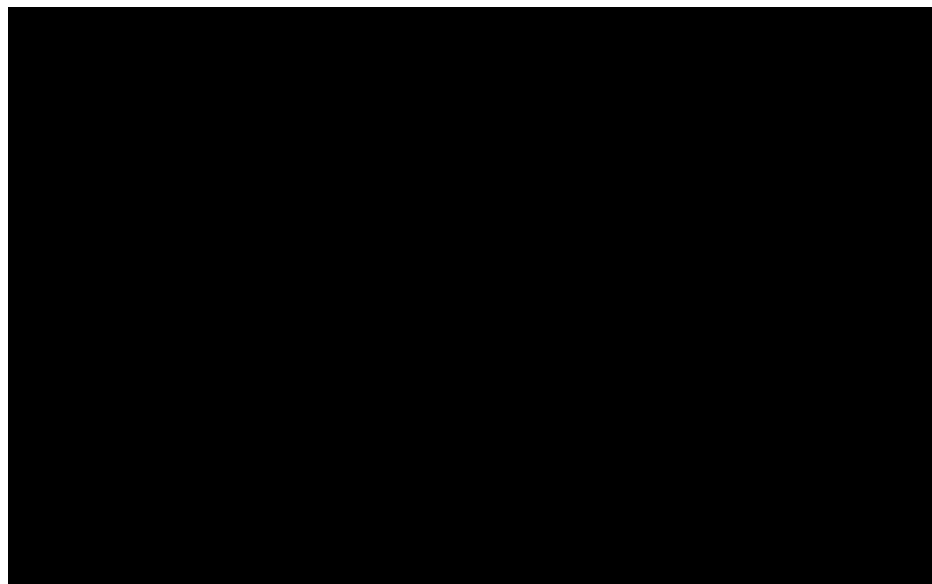
Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, w populacji całkowitej, porównani EPCO vs. Tafa+Len



---

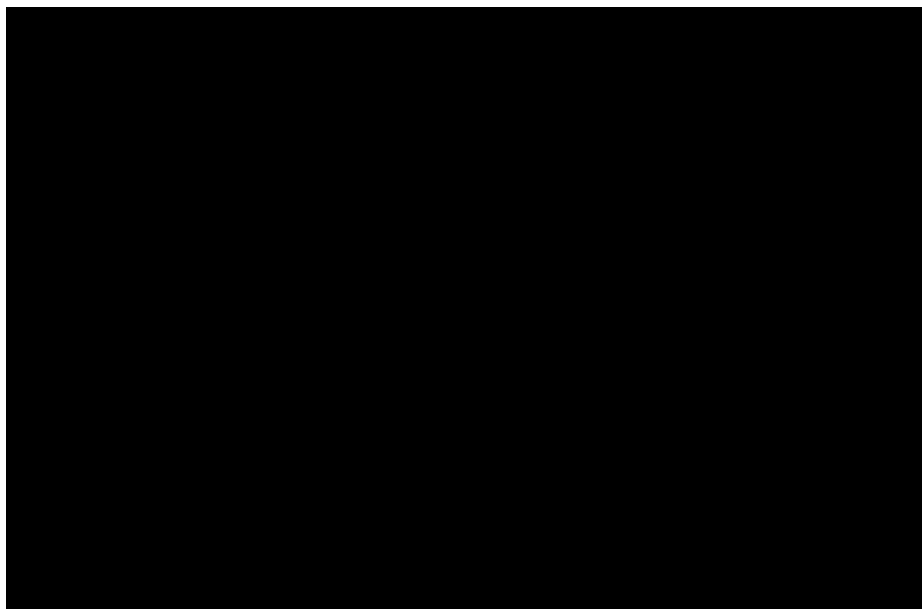
Rysunek 39.

Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS, w populacji całkowitej, porównani EPCO vs. Tafa+Len



Rysunek 40.

Wykres rezyduów Schoenfelda dla PFS, w populacji całkowitej, porównani EPCO vs. Tafa+Len

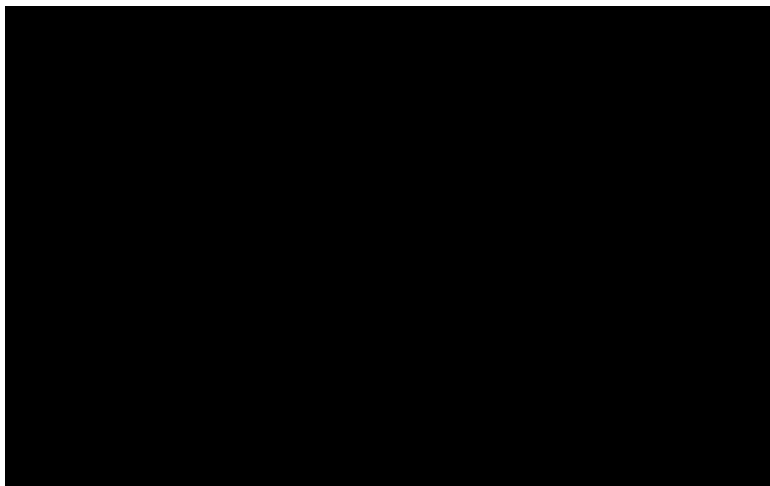


---

### 15.5.2.2. Populacja nieleczona wcześniej CAR-T

Rysunek 41.

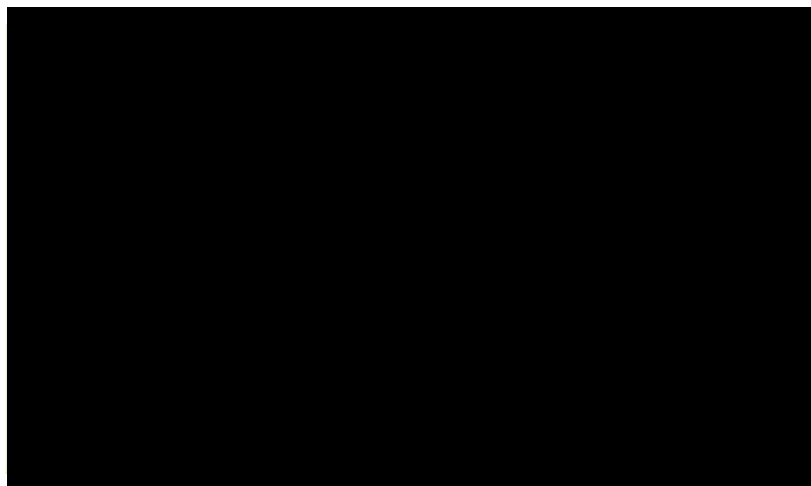
Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Axi-cel



---

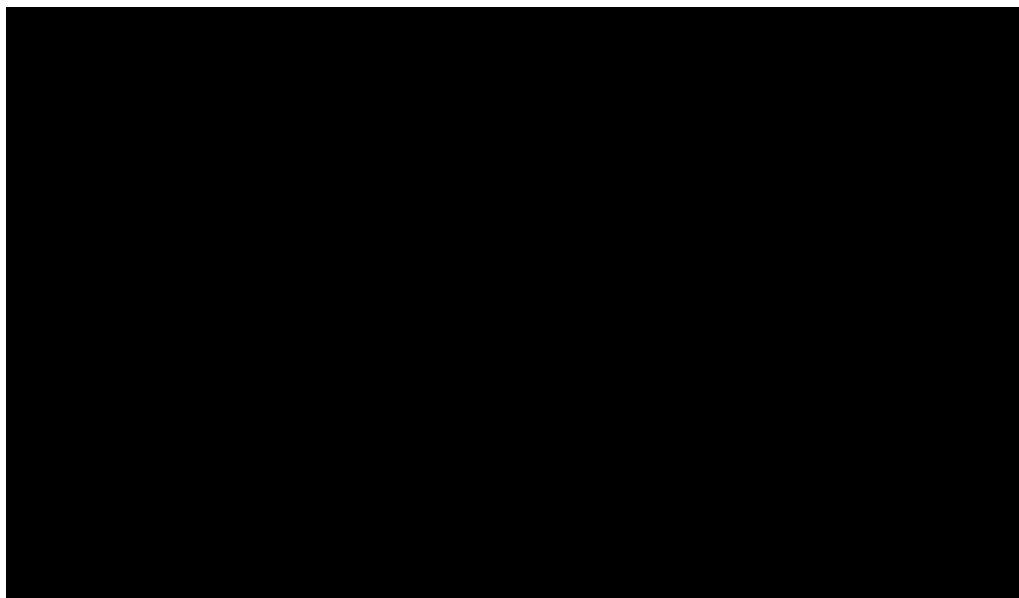
Rysunek 42.

Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Axi-cel



Rysunek 43.

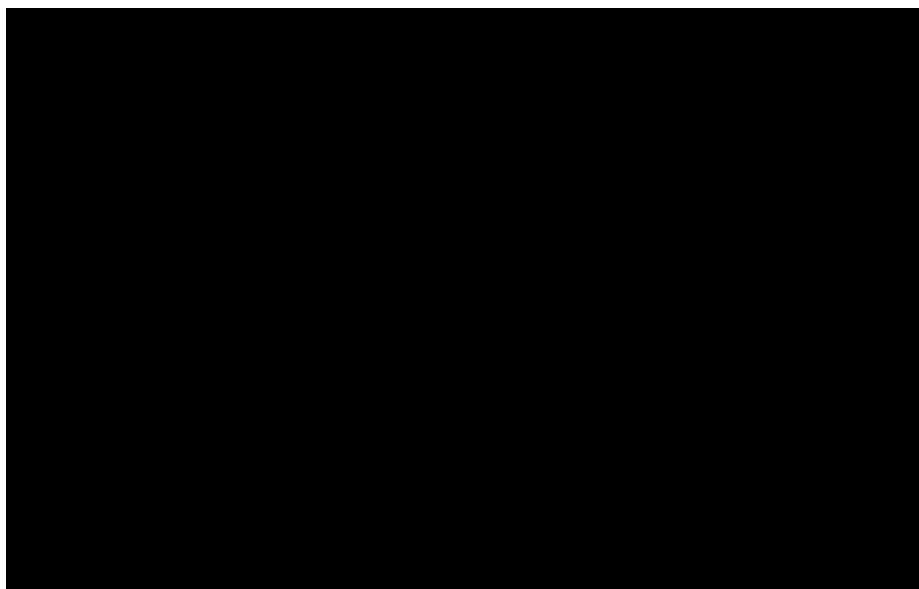
Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Axi-cel



---

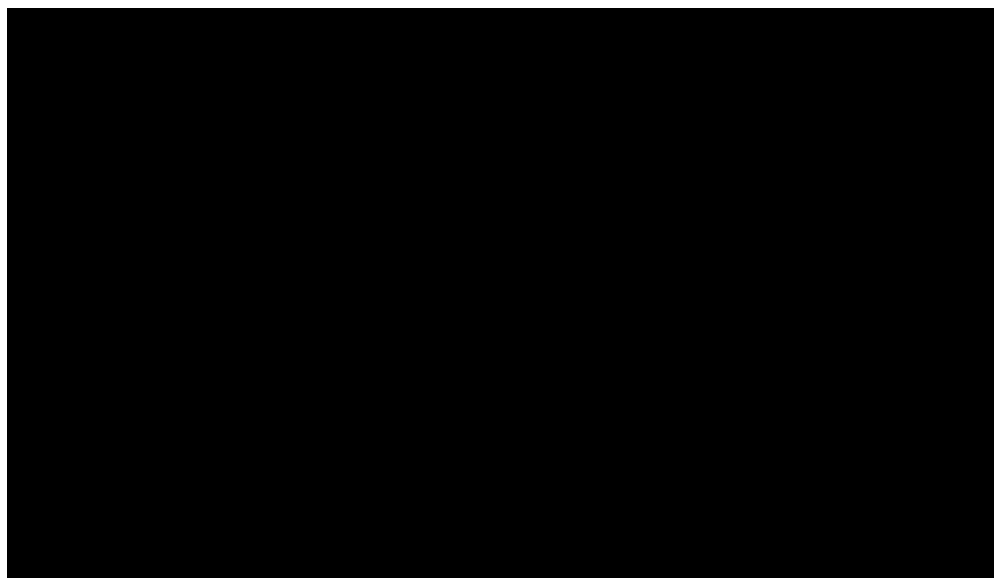
Rysunek 44.

Wykres rezyduów Schoenfelda dla PFS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Axi-cel



Rysunek 45.

Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. CIT

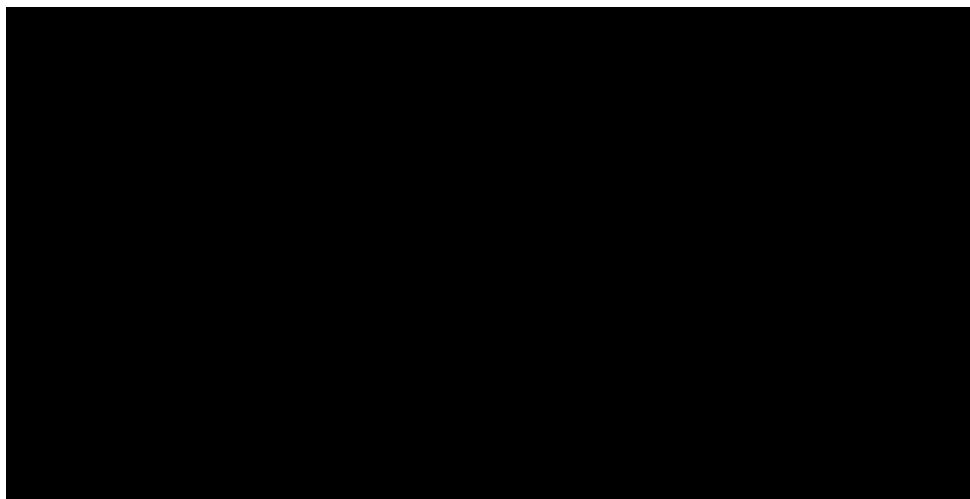




---

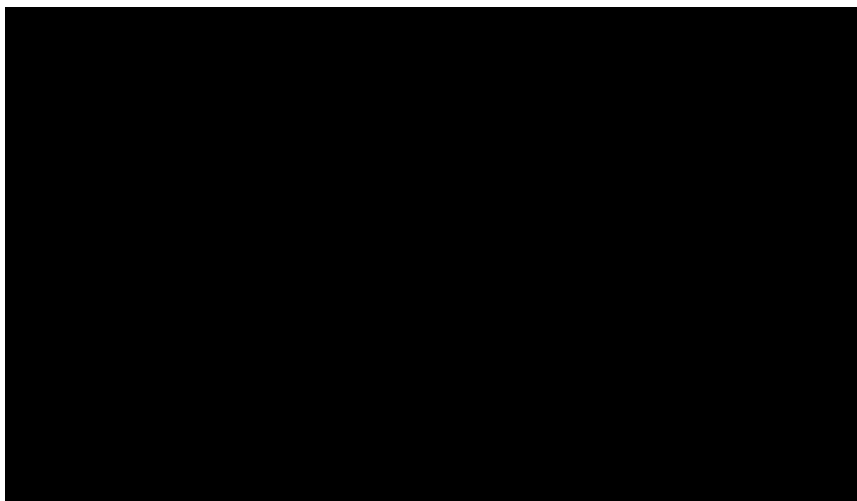
Rysunek 46.

Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. CIT



Rysunek 47.

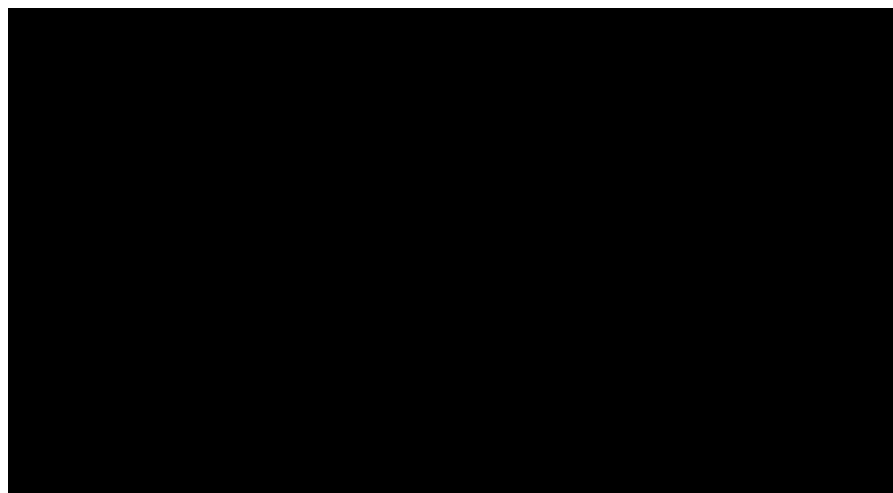
Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Tisa-cel



---

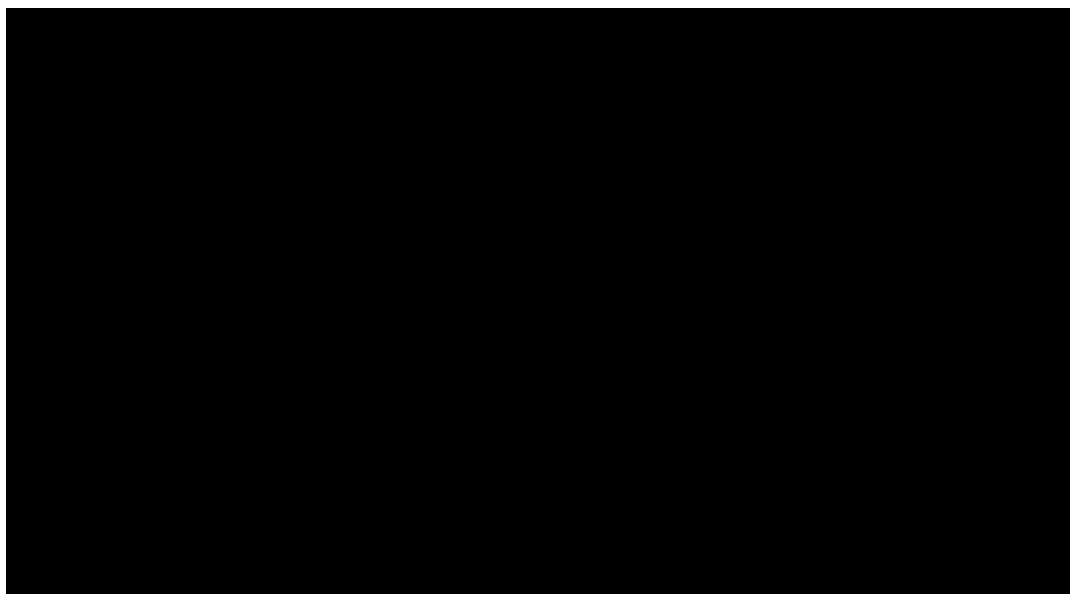
Rysunek 48.

Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Tisa-cel



Rysunek 49.

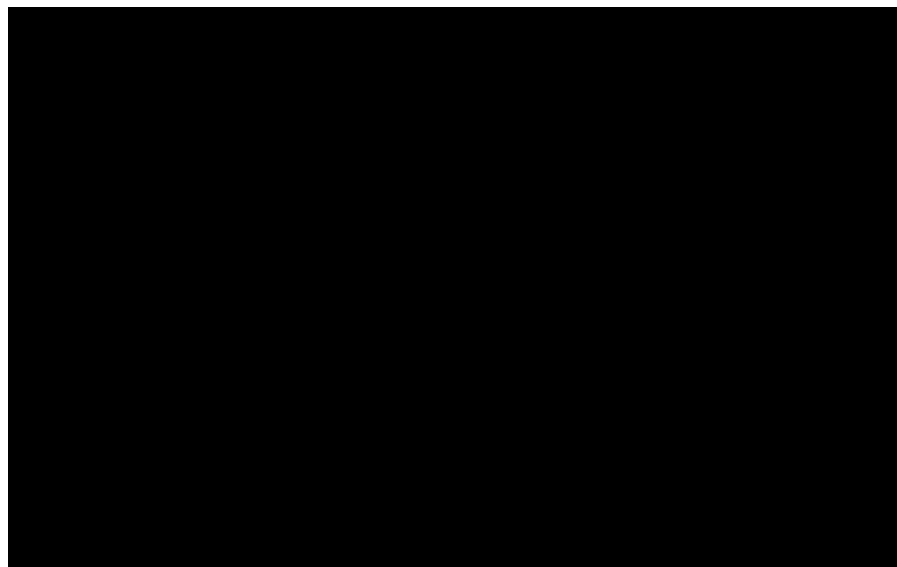
Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Tisa-cel



---

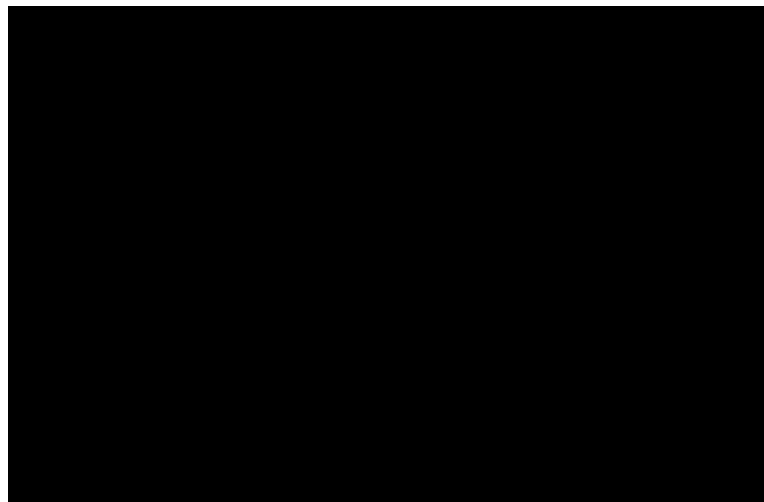
Rysunek 50.

Wykres rezyduów Schoenfelda dla PFS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Tisa-cel



Rysunek 51.

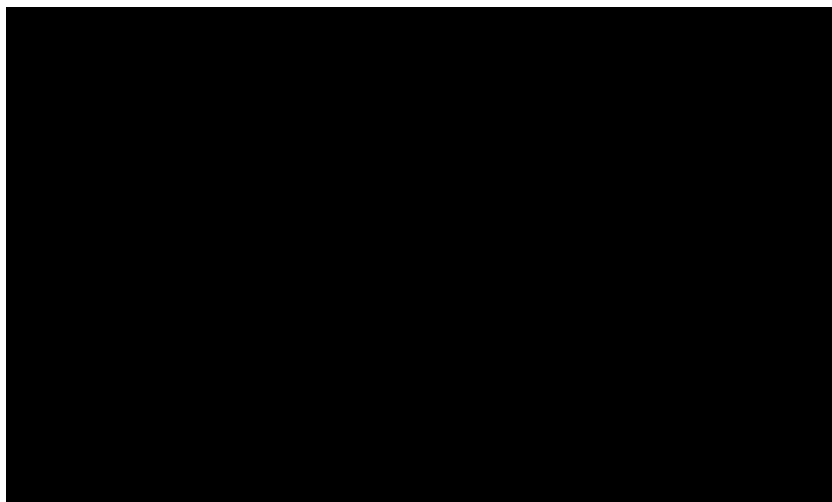
Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Pola-BR



---

Rysunek 52.

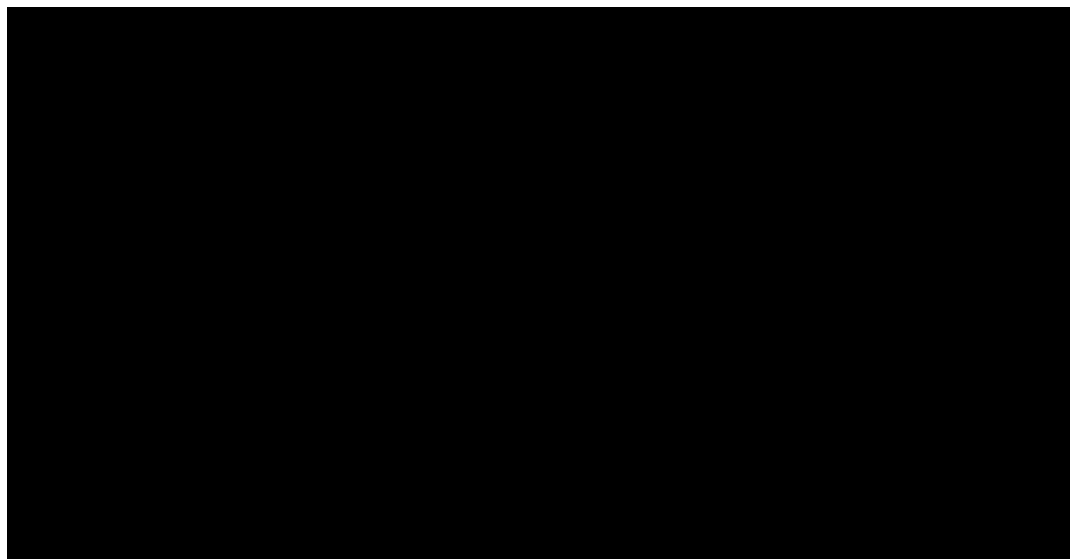
Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Pola-BR



### 15.5.2.3. Populacja kwalifikująca się do CAR-T

Rysunek 53.

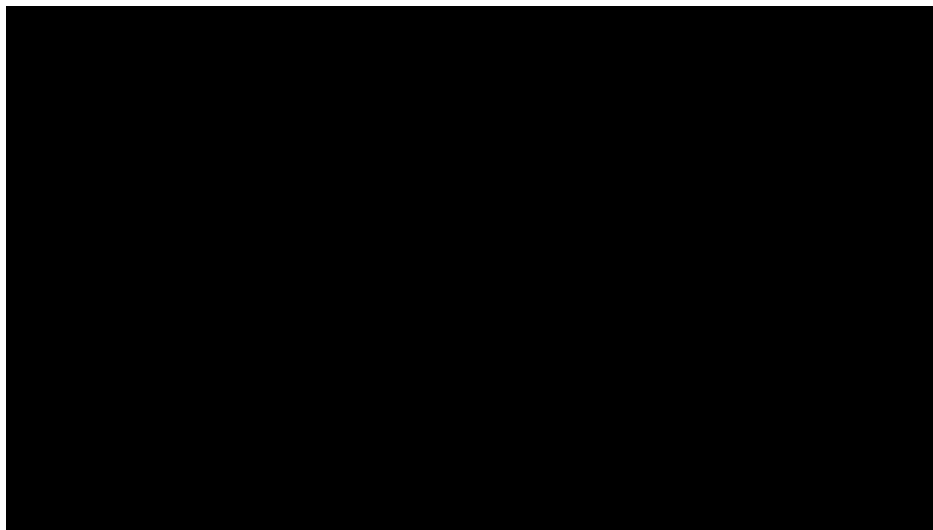
Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, w populacji kwalifikującej się do CAR-T, porównanie EPCO vs. Axi-cel



---

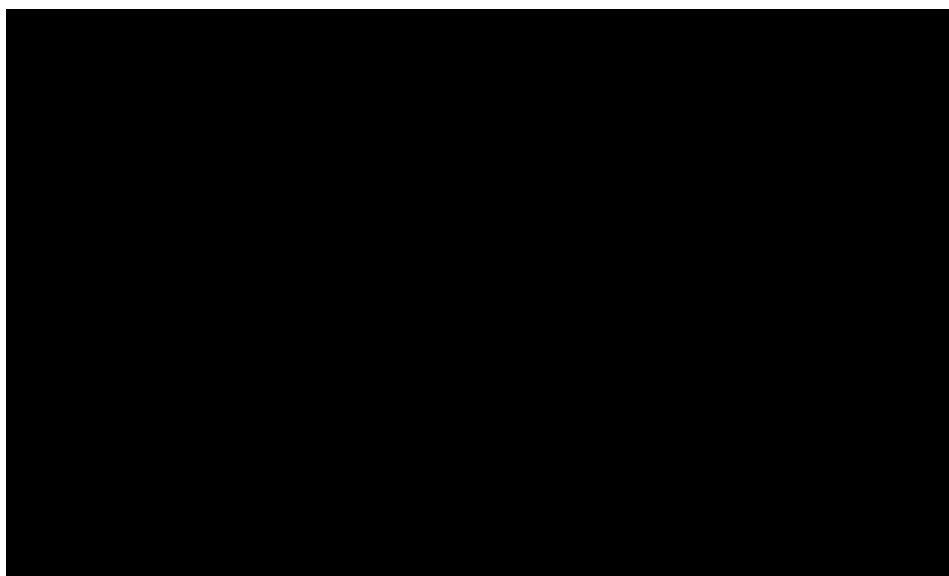
Rysunek 54.

Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, w populacji kwalifikującej się do CAR-T, porównani EPCO vs. Axi-cel



Rysunek 55.

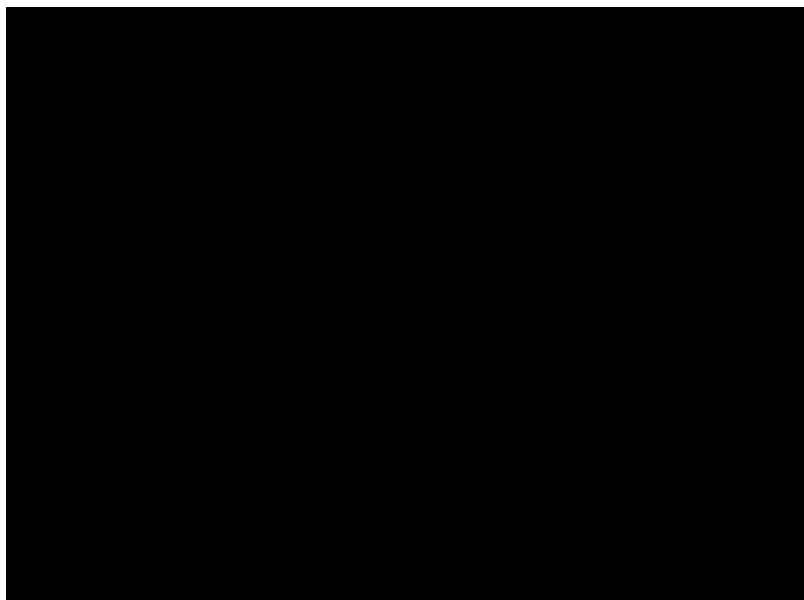
Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS, w populacji kwalifikującej się do CAR-T, porównani EPCO vs. Axi-cel



---

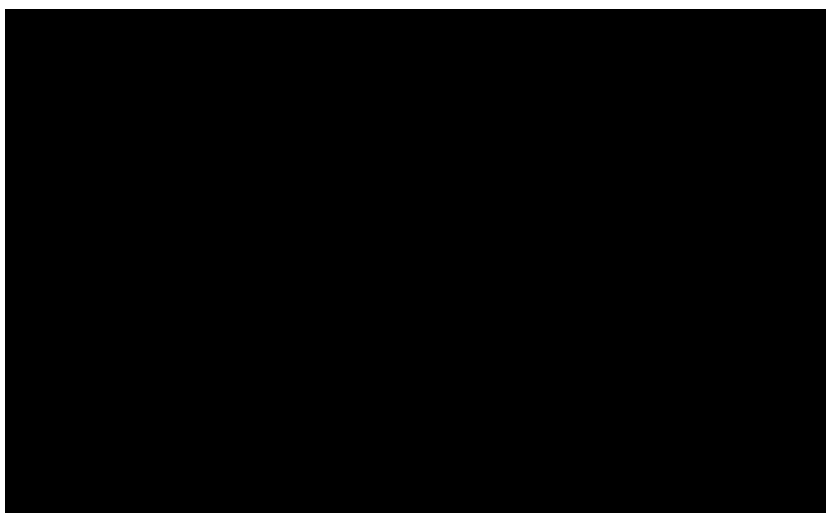
Rysunek 56.

Wykres rezyduów Schoenfelda dla PFS, w populacji kwalifikującej się do CAR-T, porównani EPCO vs. Axi-cel



Rysunek 57.

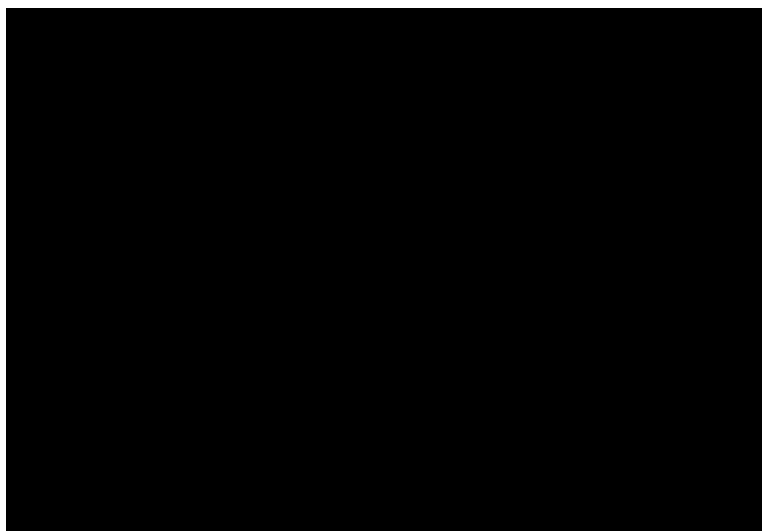
Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, w populacji kwalifikującej się do CAR-T, porównanie EPCO vs. Tisa-cel



---

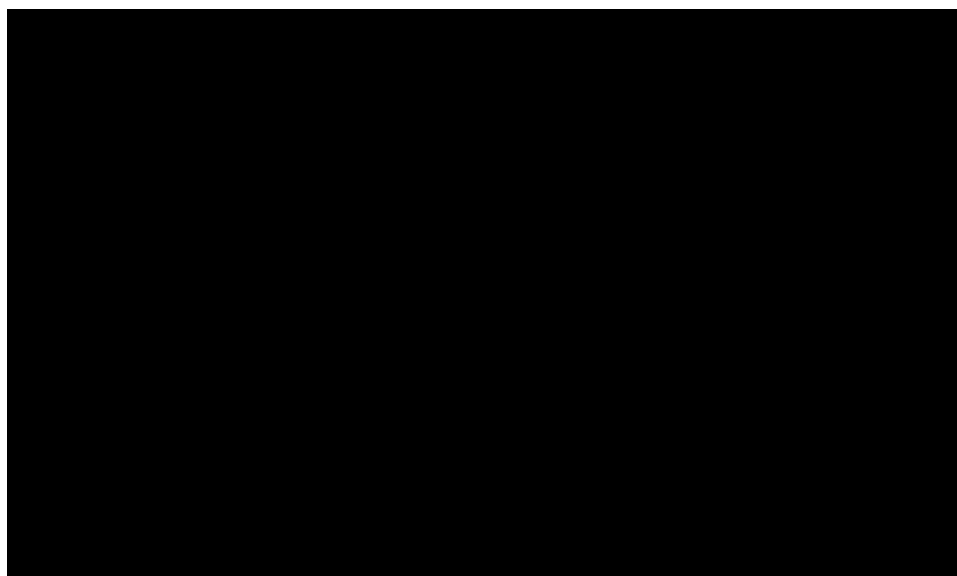
Rysunek 58.

Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, w populacji kwalifikującej się do CAR-T, porównanie EPCO vs. Tisa-cel



Rysunek 59.

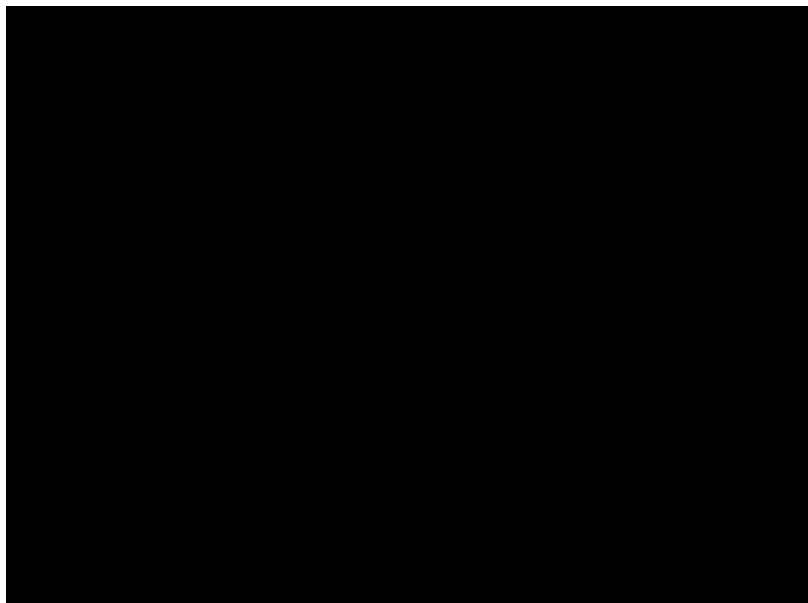
Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS, w populacji kwalifikującej się do CAR-T, porównanie EPCO vs. Tisa-cel



Rysunek 60.

Wykres rezyduów Schoenfelda dla PFS, w populacji kwalifikującej się do CAR-T, porównanie EPCO vs. Tisa-cel

---





## 16. Spis tabel

Tabela 1. Początkowa charakterystyka chorych w modelu dla populacji całkowitej .....	33
Tabela 2. Początkowa charakterystyka chorych w modelu dla populacji wcześniej nieleczonej CAR-T.....	33
Tabela 3. Początkowa charakterystyka chorych w modelu dla populacji chorych kwalifikujących się do leczenia CAR-T .....	34
Tabela 4. Statystyki AIC oraz BIC dla dopasowań PFS dla epkorytamabu w populacji całkowitej.....	36
Tabela 5. Modelowane oraz obserwowane przeżycie wolne od progresji w różnych punktach w czasie, w populacji całkowitej.....	39
Tabela 6. Statystyki AIC oraz BIC dla dopasowań PFS dla epkorytamabu w populacji wcześniej nieleczonej CAR-T .....	40
Tabela 7. Modelowane oraz obserwowane przeżycie wolne od progresji w różnych punktach w czasie w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T .....	43
Tabela 8. Statystyki AIC oraz BIC dla PFS z rangami w ramieniu populacji kwalifikującej się do CAR-T.....	44
Tabela 9. Modelowane oraz obserwowane przeżycie wolne od progresji w różnych punktach w czasie w populacji kwalifikującej się do CAR-T.....	47
Tabela 10. Statystyki AIC oraz BIC dla dopasowań OS dla epkorytamabu w populacji całkowitej.....	48
Tabela 11. Modelowane oraz obserwowane przeżycia całkowitego w różnych punktach w czasie w populacji całkowitej .....	51
Tabela 12. Statystyki AIC oraz BIC dla dopasowań OS dla epkorytamabu w populacji wcześniej nieleczonej CAR-T .....	52
Tabela 13. Modelowane oraz obserwowane przeżycie całkowite w różnych punktach w czasie, w populacji wcześniej nieleczonej CAR-T.....	55
Tabela 14. Statystyki AIC oraz BIC dla dopasowań OS dla epkorytamabu w populacji kwalifikującej się do CAR-T.....	56

---

Tabela 15. Modelowane oraz obserwowane przeżycia całkowitego w różnych punktach w czasie, w populacji całkowitej .....	59
Tabela 16. Statystyki AIC oraz BIC dla dopasowań TTD dla epkorytamabu w populacji całkowitej.....	60
Tabela 17. Modelowane oraz obserwowane TTD w różnych punktach w czasie w populacji całkowitej.....	63
Tabela 18. Statystyki AIC oraz BIC dla dopasowań TTD dla epkorytamabu w populacji wcześniej nieleczonej CAR-T .....	64
Tabela 19. Modelowane oraz obserwowane TTD w różnych punktach w czasie w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T .....	67
<b>Tabela 20. Statystyki AIC oraz BIC dla dopasowań TTD dla epkorytamabu w populacji kwalifikującej się do CAR-T.....</b>	<b>68</b>
Tabela 21. Modelowane oraz obserwowane TTD w różnych punktach w czasie w populacji kwalifikującej się do CAR-T.....	71
Tabela 22. Podsumowanie współczynników ryzyka (HR) dla krzywych OS i PFS w modelu efektywności kosztów z podziałem na omawiane populacje.....	72
Tabela 23. Częstotliwość występowania działań niepożądanych dla interwencji i komparatorów .....	74
Tabela 24. Podsumowanie liczebności odpowiedzi (obserwacji) z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L w trakcie trwania badania .....	77
Tabela 25. Statystyki rozkładu użyteczności EQ-5D-3L z pomiarów na podstawie badania <i>EPCORE-NHL-1</i> .....	78
Tabela 26. Oszacowane współczynniki dla uwzględnionego modelu użyteczności.....	79
Tabela 27. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu .....	80
Tabela 28. Obniżki użyteczności i ich czas trwania uwzględnione w niniejszej analizie.....	82
Tabela 29. Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie <i>Informatora o umowach NFZ</i> .....	85

---

---

Tabela 30. Schematy dawkowania produktu leczniczego Tepkinly® .....	87
Tabela 31. Schematy dawkowania gemcytabiny i oksaliplatyny w skojarzeniu z rytuksymabem .....	87
Tabela 32. Schematy dawkowania produktu leczniczego Polivy® w skojarzeniu z chemioterapią .....	88
Tabela 33. Schematy dawkowania produktu leczniczego Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem .....	91
Tabela 34. Intensywność podawanych dawek leków uwzględnionych w analizie podstawowej.....	91
Tabela 35. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	94
Tabela 36. Koszty leków (PLN) uwzględnione w analizie podstawowej w przeliczeniu na miligram bądź jednostkę .....	98
Tabela 37. Koszty substancji podawanych w schemacie wraz z technologią wnioskowaną oraz w schemacie komparatora (koszty w przeliczeniu na fiolkę w PLN) uwzględnione w analizie wrażliwości .....	99
Tabela 38. Koszt podania leków uwzględniony w analizie .....	100
Tabela 39. Koszt podania leków CAR – T uwzględniony w analizie wrażliwości .....	102
Tabela 40. Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie .....	103
Tabela 41. Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności .....	104
<b>Tabela 42. Koszt monitorowania w Programie lekowym (ryczałt roczny) oraz koszt na cykl w modelowaniu.....</b>	<b>105</b>
Tabela 43. Wycena dodatkowych świadczeń ambulatoryjnych, które powinny być realizowane w 2. roku i kolejnych leczenia epkorytamabem .....	106
Tabela 44. Wycena świadczeń diagnostycznych w ramach diagnostyki oraz monitorowania terapii dla epkorytamabu, uwzględnione w niniejszej analizie .....	107
Tabela 45. Koszt monitorowania w chemioterapii .....	107

---

---

Tabela 46. Świadczenia na podstawie <i>Zarządzenia opieka paliatywna</i> uwzględnione w niniejszej analizie .....	108
Tabela 47. Świadczenia dotyczące rozliczania wizyt oraz badań diagnostycznych z krwi uwzględnione w niniejszej analizie.....	109
Tabela 48. Świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztu badania tomografii komputerowej.....	109
Tabela 49. Świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztu badania MUGA .....	110
Tabela 50. Świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztu badania rezonansu magnetycznego .....	111
Tabela 51. Świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztu badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) .....	112
Tabela 52. Świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztu biopsji szpiku kostnego.....	112
Tabela 53. Oszacowanie kosztów leczenia wspomagającego w stanie PFS w analizie podstawowej.....	113
Tabela 54. Oszacowanie kosztów leczenia wspomagającego w stanie PD w analizie podstawowej.....	113
Tabela 55. Oszacowanie kosztów diagnostyki obrazowej oraz czynnościowej w stanie PD w analizie podstawowej.....	114
<b>Tabela 56. Uwzględnione w analizie podstawowej oszacowanie kosztu leczeniu po progresji (PLN) wraz ze składowymi liczenia kosztu (PLN) .....</b>	<b>116</b>
Tabela 57. Odsetki chorych otrzymujących wyróżnione terapie na podstawie danych literaturowych, uwzględnione w analizie wrażliwości.....	117
<b>Tabela 58. Koszt jednego świadczenia radioterapii paliatywnej po progresji.....</b>	<b>117</b>
<b>Tabela 59. Koszt cyklu radioterapii paliatywnej po progresji.....</b>	<b>118</b>
Tabela 60. Koszty przeszczepienia alloHSC T w analizie podstawowej – wycena punktowa z Zarządzeń Prezesa NFZ.....	119
Tabela 61. Koszty przeszczepienia autoHSC T w analizie wrażliwości – wycena punktowa z Zarządzeń Prezesa NFZ.....	120

---

---

Tabela 62. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia.....	121
Tabela 63. Scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości .....	124
Tabela 64. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora Tafa+Len oraz Pola-BR w populacji całkowitej (1A).....	132
Tabela 65. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów – populacja nieleczonej wcześniej CAR-T (1B) (CIT, Axi-cel, Tisa-cel).....	133
Tabela 66. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i ceny progowe leku z uwzględnieniem RSS.....	135
Tabela 67. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i ceny progowe leku bez uwzględnienia RSS.....	136
Tabela 68. Wyniki analizy CMA – wersja z RSS.....	137
Tabela 69. Wyniki analizy CMA – wersja bez RSS.....	137
<b>Tabela 70. Wyniki analizy CUR.....</b>	<b>138</b>
Tabela 71. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs CIT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	140
Tabela 72. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs CIT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	143
Tabela 73. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Pola-BR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	146
Tabela 74. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Pola-BR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	148

---

---

Tabela 75. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Axi-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy CUA – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	151
Tabela 76. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Axi-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy CUA – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	154
Tabela 77. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Tisa-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	157
Tabela 78. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Tisa-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	160
Tabela 79. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Tafa+Len w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	163
Tabela 80. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Tafa+Len w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	166
Tabela 81. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Axi-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy CMA – wersja w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	169
Tabela 82. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPCO vs Axi-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy CMA – wersja w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	170
Tabela 83. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs CIT – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	172
Tabela 84. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs CIT – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	176
Tabela 85. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs Pola-BR – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	180

---

---

Tabela 86. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs Pola-BR – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS .....	184
Tabela 87. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs Axi-cel w analizie CUA – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS .....	189
Tabela 88. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs Axi-cel w analizie CUA – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	193
Tabela 89. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs Tisa-cel – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	197
Tabela 90. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs Tisa-cel – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS .....	201
Tabela 91. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania Tafa+len – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	205
Tabela 92. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania Tafa+len – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	209
Tabela 93. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs Axi-cel w analizie CMA – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS .....	213
Tabela 94. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania EPCO vs Axi-cel w analizie CMA – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	216
Tabela 95. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości .....	220
Tabela 96. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości z uwzględnieniem RSS .....	222
Tabela 97. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości bez uwzględnienia RSS.....	223
Tabela 98. Wyniki walidacji wewnętrznej, całkowity koszt różniący z uwzględnieniem RSS ..	229
Tabela 99. Wyniki walidacji wewnętrznej, QALY.....	230
Tabela 100. Wyniki modelowania z posteru konferencyjnego <i>Tingting Qu 2023</i> .....	232
Tabela 101. Wyniki modelowania z submisji <i>NICE TA649</i> .....	233

---

---

Tabela 102. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	241
Tabela 103. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych .....	244
Tabela 104. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	246
Tabela 105. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	246
Tabela 106. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia populacji generalnej.....	250
Tabela 107. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2010</i> .....	253
Tabela 108. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2015a</i> .....	254
Tabela 109. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2015b</i> .....	254
Tabela 110. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2017</i> .....	255
Tabela 111. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Zrubka 2019</i> .....	255
Tabela 112. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Młyńczak 2021</i> .....	256
Tabela 113. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2021</i> .....	257
Tabela 114. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Jankowska 2021</i> .....	259

---



---

Tabela 115. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*..... 260

---

## 17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	31
Rysunek 2. Schematyczne określenie przynależności do jednego z 3 stanów modelowania dzieląc pacjentów na grupy z krótko - i długoterminową remisją.....	32
Rysunek 3. Zestawienie PFS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi w analizie podstawowej rozkładami parametrycznymi .....	37
Rysunek 4. Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych, dla populacji całkowitej.....	38
Rysunek 5. Zestawienie PFS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi w analizie podstawowej rozkładami parametrycznymi, w populacji nieleczzonej wcześniej CAR-T.....	41
Rysunek 6. Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych dla populacji wcześniej nieleczzonej CAR-T.....	42
Rysunek 7. Zestawienie PFS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi w analizie podstawowej rozkładami parametrycznymi, w populacji kwalifikującej się do CAR-T .....	45
Rysunek 8. Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych dla populacji kwalifikującej się do CAR-T .....	46
Rysunek 9. Zestawienie OS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi w populacji całkowitej.....	49
Rysunek 10. Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych przeżycia całkowitego oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych dla populacji całkowitej.....	50
Rysunek 11. Zestawienie OS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi w populacji wcześniej nieleczzonej CAR-T.....	53
Rysunek 12. Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych przeżycia całkowitego oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych dla populacji wcześniej nieleczzonej CAR-T.....	54

---

Rysunek 13. Zestawienie OS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi w populacji kwalifikującej się do CAR-T.....	57
Rysunek 14. Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych przeżycia całkowitego oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych, dla populacji całkowitej.....	58
Rysunek 15. Zestawienie krzywych TTD - danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi w populacji całkowitej .....	61
Rysunek 16. Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych TTD oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych dla populacji całkowitej.....	62
Rysunek 17. Zestawienie krzywych TTD - danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi w populacji wcześniej nieleczonej CAR-T.....	65
Rysunek 18. Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych TTD oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych dla populacji całkowitej.....	66
Rysunek 19. Zestawienie krzywych TTD - danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi w populacji kwalifikującej się do CAR-T .....	69
Rysunek 20. Wykresy hazardu w czasie dla danych empirycznych TTD oraz dopasowanych rozkładów parametrycznych dla populacji kwalifikującej się do CAR-T .....	70
Rysunek 21. Histogram wartości jakości życia obserwowanych w badaniu <i>EPCORE-NHL-1</i> dla analizowanej grupy chorych.....	78
Rysunek 22. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i komparatorów, z uwzględnieniem RSS.....	224
Rysunek 23. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i komparatorów, bez uwzględnienia RSS .....	224
Rysunek 24. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla populacji całkowitej, z uwzględnieniem RSS.....	225
Rysunek 25. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla populacji całkowitej, bez uwzględnienia RSS.....	225
Rysunek 26. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, z uwzględnieniem RSS.....	225

---

---

Rysunek 27. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, bez uwzględnieniem RSS.....	226
Rysunek 28. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatorów, z uwzględnieniem RSS.....	227
Rysunek 29. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatorów, bez uwzględnienia RSS.....	227
Rysunek 30. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	242
Rysunek 31. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	248
Rysunek 32. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych).....	252
Rysunek 33. Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, w populacji całkowitej, porównani EPCO vs. Pola-BR (RWD) .....	266
Rysunek 34. Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, w populacji całkowitej, porównani EPCO vs. Pola-BR (RWD) .....	266
Rysunek 35. Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS, w populacji całkowitej, porównani EPCO vs. Pola-BR (RWD) .....	267
Rysunek 36. Wykres rezyduów Schoenfelda dla PFS, w populacji całkowitej, porównani EPCO vs. Pola-BR (RWD).....	267
Rysunek 37. Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, w populacji całkowitej, porównani EPCO vs. Tafa+Len.....	268
Rysunek 38. Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, w populacji całkowitej, porównani EPCO vs. Tafa+Len .....	268
Rysunek 39. Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS, w populacji całkowitej, porównani EPCO vs. Tafa+Len.....	269

---

---

Rysunek 40. Wykres rezyduów Schoenfelda dla PFS, w populacji całkowitej, porównani EPCO vs. Tafa+Len.....	269
Rysunek 41. Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Axi-cel.....	270
Rysunek 42. Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Axi-cel.....	271
Rysunek 43. Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Axi-cel.....	271
Rysunek 44. Wykres rezyduów Schoenfelda dla PFS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Axi-cel.....	272
Rysunek 45. Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. CIT.....	272
Rysunek 46. Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. CIT.....	273
Rysunek 47. Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Tisa-cel.....	273
Rysunek 48. Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Tisa-cel.....	274
Rysunek 49. Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Tisa-cel.....	274
Rysunek 50. Wykres rezyduów Schoenfelda dla PFS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Tisa-cel.....	275
Rysunek 51. Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Pola-BR.....	275
Rysunek 52. Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, porównani EPCO vs. Pola-BR.....	276
Rysunek 53. Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, w populacji kwalifikującej się do CAR-T, porównanie EPCO vs. Axi-cel.....	276

---

---

Rysunek 54. Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, w populacji kwalifikującej się do CAR-T, porównani EPCO vs. Axi-cel.....	277
Rysunek 55. Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS, w populacji kwalifikującej się do CAR-T, porównani EPCO vs. Axi-cel .....	277
Rysunek 56. Wykres rezyduów Schoenfelda dla PFS, w populacji kwalifikującej się do CAR-T, porównani EPCO vs. Axi-cel.....	278
Rysunek 57. Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, w populacji kwalifikującej się do CAR-T, porównanie EPCO vs. Tisa-cel.....	278
Rysunek 58. Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, w populacji kwalifikującej się do CAR-T, porównanie EPCO vs. Tisa-cel .....	279
Rysunek 59. Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS, w populacji kwalifikującej się do CAR-T, porównanie EPCO vs. Tisa-cel.....	279
Rysunek 60. Wykres rezyduów Schoenfelda dla PFS, w populacji kwalifikującej się do CAR-T, porównanie EPCO vs. Tisa-cel .....	279

---

## 18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna Kymriah	Instytut Arcana, <i>Analiza ekonomiczna dla produktu Kymriah® (tisagenlecleucel) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, 2020</i>
Analiza ekonomiczna Yescarta	HTA Consulting, <i>Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanego z dużych komórek B, 9 października 2020</i>
Analiza kliniczna	<i>Tepkinly® (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza kliniczna, MAHTA 2023</i>
Analiza problemu decyzyjnego	<i>Tepkinly® (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2023</i>
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	<i>Tepkinly® (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2023</i>
AOTMiT nr WT.541.14.2016	Opinia Rady do spraw Taryfikacji nr 12/2017 z dnia 27 kwietnia 2017 r. ws. taryfy dla świadczeń „Świadczenia gwarantowane obejmujące pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy finansowane w ramach produktu rozliczeniowego NFZ z katalogu świadczeń do sumowania
AWA Kymriah	Analiza weryfikacyjna AOTMiT, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85) Nr: OT.4331.38.2020</i>
AWA Polivy	Analiza weryfikacyjna AODMiT, <i>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) Nr: OT.4231.8.2021</i>
AWA Yescarta	Analiza weryfikacyjna AODMiT, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Yescarta (axikabtagene ciloleucel) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85) Nr: OT.4331.53.2020</i>
ChPL Fludara Oral®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fludara Oral®
ChPL Kymriah®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah®
ChPL Polivy®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy®
ChPL Tepkinly®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tepkinly®
ChPL Yescarta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yescarta®
CTA 2023	Cancer Therapy Advisor, <a href="https://www.cancertherapyadvisor.com/ddi/Nien-hodgkin-lymphoma-pharmacological-treatment/">https://www.cancertherapyadvisor.com/ddi/Nien-hodgkin-lymphoma-pharmacological-treatment/</a>

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Dane NFZ – Średni koszt rozliczenia	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2023 r.
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz danych dotyczących skuteczności, użyteczności oraz bezpieczeństwa analizowanych technologii, uwzględnione w modelowaniu
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (01-03.2019, 01- 12.2023 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)
Dolan 2007	Dolan P., <i>Modeling valuations for EuroQol health states</i> . Med Care 1997;35(11):1095-108.
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
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,
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
Informator o umowach NFZ	<a href="https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search">https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search</a> (Dostęp: 28.08.2023)
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
Dolan 1997	Dolan P., <i>Modeling valuations for EuroQol health states</i> , Med Care. 1997 Niev;35(11):1095-108
Liebers 2021	Liebers N., Duell J., Fitzgerald D., i in., <i>Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas</i> . Blood Advances. 2021;5(13):2707-2716.
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



Publikacja/Źródło danych	Referencje
Mounier 2013	Mounier N., Gnaoui T., Tilly H. i in., <i>Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial.</i> , Haematologica. 2013 Niev;98(11):1726-31.
NICE TA306	National Institute of Health and Care Excellence, <i>Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive Nien-Hodgkin's B-cell lymphoma</i> , 26 February 2014
NICE TA559	National Institute of Health and Care Excellence. <i>Axicabtagene ciloleucl for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies</i> . 2019:32. 23 January 2019
NICE TA567	National Institute of Health and Care Excellence. <i>Tisagenlecleucl for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies</i> . 2019:26. 13 March 2019.
NICE TA649	National Institute of Health and Care Excellence. <i>Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> , 2020:18. 23 September 2020.
NICE TA883	National Institute of Health and Care Excellence, <i>Technology appraisal guidance [TA883]: Tafasitamab with lenalidomide for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> , 03 May 2023
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals</i> . 2008
Northend 2022	Northend M., Wilson W. Osborne W., i in., <i>Results of a United Kingdom real-world study of polatuzumab vedotin, bendamustine, and rituximab for relapsed/refractory DLBCL</i> . Blood Adv. 2022 May 10;6(9):2920-2926.
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021
Oluwole 2020	Oluwole O.O., Jansen J.P., Lin W., i in., <i>Comparing Efficacy, Safety, and Preinfusion Period of Axicabtagene Ciloleucl versus Tisagenlecleucl in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma</i> , Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Sep;26(9):1581-1588.
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Patrick 2019	Patrick D.L., Powers A., Parisi M., i in., <i>Impact of Lisocabtagene Maraleucl (liso-cel) Treatment on Health-Related Quality of Life and Health Utility in Patients (pts) with Relapsed/Refractory (R/R) Aggressive B Cell Nien-Hodgkin Lymphoma (NHL): Transcend NHL 001</i> , 902.Health Services Research-Malignant Conditions (Lymphoid Disease)  November 13, 2019
Patrick 2021	Patrick D.L., Powers A., Parisi Jun M. i in., <i>Effect of lisocabtagene maraleucl on HRQoL and symptom severity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma</i> , Blood Adv. 2021 Apr 27;5(8):2245-2255.
Poltransplant 2023	Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji "Poltransplant", <i>Poltransplant Biuletyn Informacyjny</i> , Nr 1(32) 2023, ISSN 1428-0825

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Poltransplant konkurs 2020	Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji "Poltransplant", <i>Ogłoszenie o rozstrzygnięciu konkursu ofert na realizację świadczeń zdrowotnych w okresie od 01.04.2020 r. do 31.03.2021 r. w zakresie Poszukiwania i doboru niespokrewnionych i/lub haploidentycznych dawców komórek krwiotwórczych</i> ., Warszawa, 17 marca 2020 <a href="https://bip.poltransplant.org.pl/userfiles/file/Konkursy2020/Alogeniczny/OGLOSZENIE_wyniku_konkursu_2020_2021.pdf">https://bip.poltransplant.org.pl/userfiles/file/Konkursy2020/Alogeniczny/OGLOSZENIE_wyniku_konkursu_2020_2021.pdf</a> (Dostęp: 28.08.2023)
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 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 r.
Przetargi – wykaz B	Strony internetowe: <a href="https://zamojskiszpital.ezamawiajacy.pl/">https://zamojskiszpital.ezamawiajacy.pl/</a> <a href="https://platformazakupowa.pl/">https://platformazakupowa.pl/</a> , <a href="https://ted.europa.eu/">https://ted.europa.eu/</a> , <a href="https://gliwice.nio.gov.pl/">https://gliwice.nio.gov.pl/</a> <a href="https://e-propublico.pl/">https://e-propublico.pl/</a> , <a href="https://usk-wroc.logintrade.net/">https://usk-wroc.logintrade.net/</a> (Dostęp: 01.09.2023)
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych
Schuster 2021	Schuster S. J., Tam C. S., Borchmann P. i in., <i>Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study</i> , <i>Lancet Oncol.</i> 2021 Oct;22(10):1403-1415.
Sehn 2019	Sehn L.H., Herrera A.F., Flowers C.R., i in., <i>Polatumumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> , <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2019;38(2):155-165.
Shah 2021	Shah J., Shacha S., Kauffman M. i in., <i>Health-related quality of life and utility outcomes with selinexor in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> , <i>Future Oncol.</i> 2021 Apr;17(11):1295-1310
Tingting Qu 2023	Tingting Qu, Jun M., Chhibber A., i in., <i>Cost-Effectiveness of Epcoritamab in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma After At least Two Lines of Therapy in the United States</i> . Presented at the 65th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 9-12, 2023; San Diego, California. Poster konferencyjny otrzymany od Wnioskodawcy
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
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
Wang 2018	Wang H., Manca A., Crouch S. i in., PCN351 – health-state utility values in diffuse large B-cell lymphoma. <i>Value Health</i> 21, S74 (2018).
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 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
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie Nr 126/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 sierpnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne
Zarządzenie leczenie szpitalne KPdS	Zarządzenie Nr 58/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne
Zarządzenie leczenie szpitalne OAiT	Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne.
Zrubka 2019	Zrubka Z., Golicki D., Prevolnik-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> , <i>Eur J Health Econ</i> 2019, 20(1):141-154