



IGNORANTIA NOCET

Tepkinly® (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
AbbVie Sp. z o.o.

Warszawa, 18.07.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.prusko@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 18.07.2025 r. w związku z uwagami zawartymi w OT.423.1.38.2025.3.BT z dnia 13.06.2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28.03.2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	✱ Koncepcja analizy; ✱ Kontrola jakości.
[Redacted]	✱ Koncepcja analizy; ✱ Kontrola jakości.
[Redacted]	✱ Koncepcja analizy; ✱ Kontrola jakości; ✱ Modelowanie; ✱ Wnioski i dyskusja; ✱ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ✱ Analiza wrażliwości; ✱ Opracowanie wyników; ✱ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ✱ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych.
[Redacted]	✱ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	18
2. Strategia analityczna.....	20
3. Perspektywa	21
4. Technika analityczna.....	22
5. Modelowanie	24
5.1. Struktura modelu	24
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	26
5.3. Jakość życia w modelu.....	33
5.4. Horyzont czasowy w modelu	34
5.5. Dyskontowanie.....	36
6. Analiza kosztów.....	37
6.1. Koszt leków	38
6.1.1. Dawkowanie leków.....	38
6.1.2. Ceny leków	42
6.2. Koszty przepisania i podania leków.....	45
6.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	45
6.4. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego	48
6.5. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	49

6.6. Koszt kolejnej linii leczenia	50
6.7. Koszt leczenia paliatywnego	51
7. Założenia i dane wejściowe	53
8. Wyniki analizy	58
8.1. Analiza kosztów-użyteczności	58
8.1.1. Wyniki analizy z uwzględnieniem badania HMRN	60
8.2. Analiza CUR	62
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	63
9.1. Analiza wartości skrajnych	63
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	79
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	79
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	80
11. Walidacja modelu	84
11.1. Walidacja wewnętrzna	84
11.2. Walidacja konwergencji	85
11.3. Walidacja zewnętrzna	85
12. Ograniczenia	86
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	87
14. Dyskusja	89
15. Załączniki	90
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	90

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	90
15.1.2. Strategia wyszukiwania	90
15.1.3. Selekcja badań.....	91
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	93
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	93
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	95
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	95
15.2.2. Strategia wyszukiwania	96
15.2.3. Selekcja badań.....	97
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	99
15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	100
16. Spis tabel	103
17. Spis rysunków	107
18. Bibliografia.....	108

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AKL	analiza kliniczna
allo-SCT	ang. <i>allogeneic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BGD	schemat chemioterapii zawierający bendamustynę, gemcyabinę i deksametazon
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CHOP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CIT	chemioimmunoterapia
CMA	ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CRS	ang. <i>cytokine release syndrome</i> – zespół uwalniania cytokin
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CVP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobową dawkę 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
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EPKO	epkorytamab
ESHAP	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metyloprednizolon, cytarabinę, cisplatynę

Skrót	Rozwinięcie
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
FL	ang. <i>follicular lymphoma</i> – chłoniak grudkowy
GemOX	schemat chemioterapii zawierający gemcyabinę, oksaliplatynę
HR	ang. hazard ratio – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICE	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, karboplatinę, ifosfamid
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – porównanie pośrednie z dopasowaniem danych
MOS	mosunetuzumab
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	ang. <i>non-Hodgkin Lymphoma</i> – chłoniak nieziarniczy, chłoniak nie-Hodgkina
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
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
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Skrót	Rozwinięcie
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R-CHOP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
R-CVP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie
R-ESHAP	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metyloprednizolon, cytarabinę, cisplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem
R-ICE	schemat chemioterapii zawierający ifosfamid, karboplatynę i etopozyd w skojarzeniu z rytuksymabem
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RT	radioterapia
SCT	ang. <i>stem cel transplantation</i> – przeszczepienie komórek macierzystych
sd	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TK	tomografia komputerowa
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 leku Tepkinly® (epkorytamab) w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B chłoniakiem grudkowym.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- ⊗ Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. W związku ze znaczącym negatywnym wpływem chłoniaka grudkowego na przeżycie i jakość życia konieczne jest dalsze zapewnianie chorym skutecznych alternatyw terapeutycznych. Zidentyfikowano ograniczoną dostępność terapii o udowodnionej skuteczności stosowanych w ramach ≥ 3 . linii leczenia, a wśród chorych z chłoniakiem grudkowym wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna. W związku z tym konieczne jest zwiększenie dostępności alternatywnych opcji leczenia dla chorych, którzy wyczerpali pozostałe możliwości. Stosowanie epkorytamabu wydłuża czas przeżycia całkowitego, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

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

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie epkorytamab porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj.

- ⊗ mosunetuzumab
 - ⊗ chemioimmunoterapia w skład której wchodzi:
 - ⊗ lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem;
 - ⊗ obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną;
 - ⊗ bendamustyna;
-

- ⊕ rytuksymab + bendamustyna;
- ⊕ chemioterapia ratunkowa R-ICE + autoSCT;
- ⊕ schematy R-CVP / R-CHOP / R-ICE / BGD / R-ESHAP / R-Gemox.

Do oceny opłacalności stosowania epkorytamab 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. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach analizy MAIC, przy pomocy której porównano wnioskowaną technologię z komparatorami.

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

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa 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 leku, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty opieki paliatywnej.

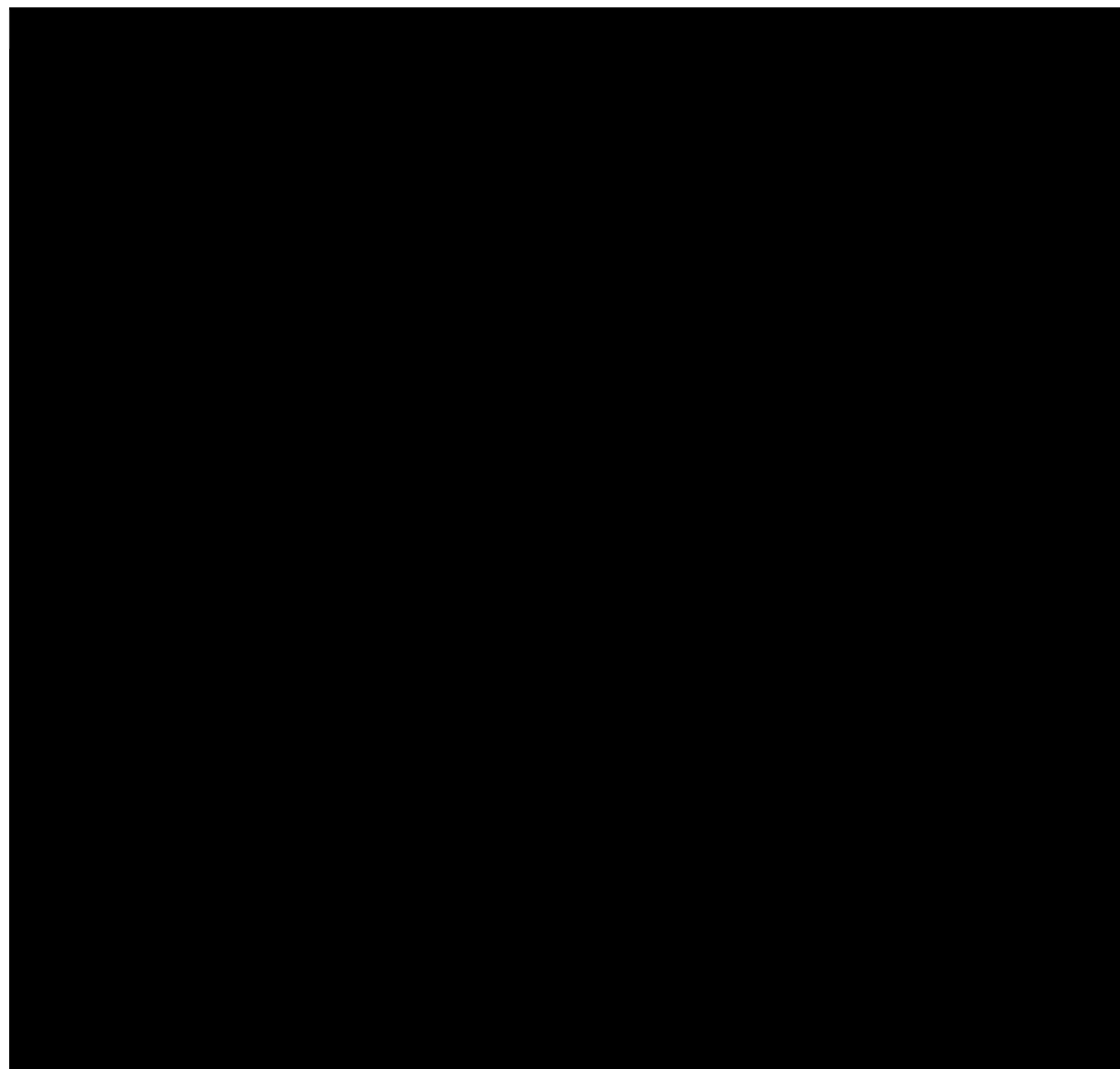
Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariantach uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

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

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej dla epkorytamab vs mosunetuzumab



Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

Kategoria wynikowa	Epkorytamab	Mosunetuzumab	Wartość inkrementalna
Wynik zdrowotny			
Całkowita wartość QALY	6,45	4,45	2,00
Koszty różniące (PLN)			

Kategoria wynikowa	Epkorytamab	Mosunetuzumab	Wartość inkrementalna
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego	1 074 132,94	518 882,40	555 250,53
Całkowity koszt różniący w perspektywie wspólnej	1 075 173,22	520 090,77	555 082,45
ICUR			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego	277 515,28		
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie wspólnej	277 256,36		
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto leku Tepkinly® 48 mg w perspektywie płatnika publicznego	26 988,67		
Progowa cena zbytu netto leku Tepkinly® 4 mg w perspektywie płatnika publicznego	2 249,06		
Progowa cena zbytu netto leku Tepkinly® 48 mg w perspektywie wspólnej	26 994,32		
Progowa cena zbytu netto leku Tepkinly® 4 mg w perspektywie wspólnej	2 249,53		

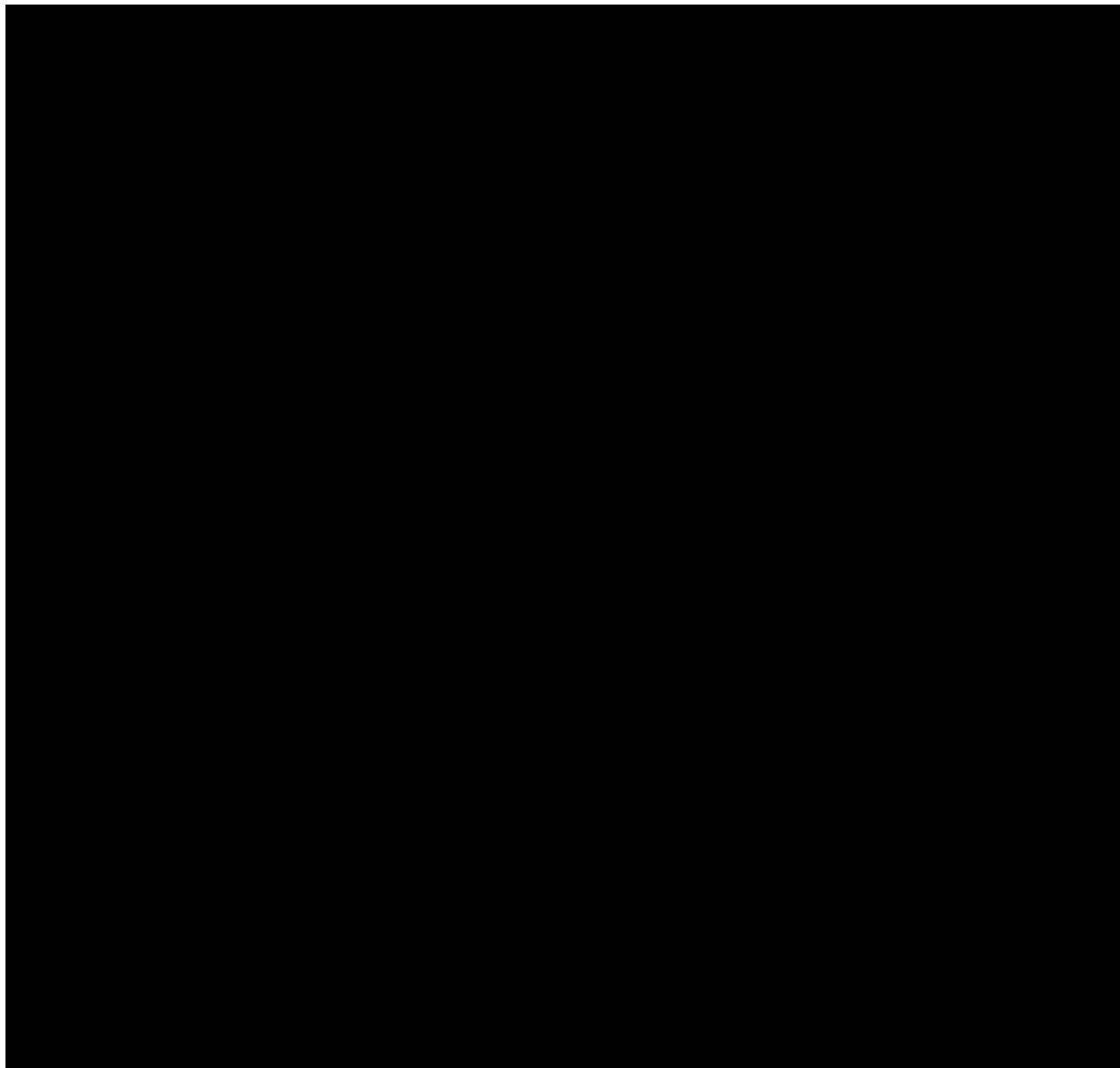
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej dla epkorytamab vs chemioimmunoterapia

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS



Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

Kategoria wynikowa	Epkorytamab	Chemioimmunoterapia	Wartość inkrementalna
Wynik zdrowotny			
Całkowita wartość QALY	6,45	2,55	3,90
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego	1 074 132,94	189 132,87	885 000,07
Całkowity koszt różniący w perspektywie wspólnej	1 075 173,22	190 441,63	884 731,59

Kategoria wynikowa	Epkorytamab	Chemioimmunoterapia	Wartość inkrementalna
ICUR			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego	227 198,88		
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie wspólnej	227 129,96		
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto leku Tepkinly® 48 mg w perspektywie płatnika publicznego	29 552,26		
Progowa cena zbytu netto leku Tepkinly® 4 mg w perspektywie płatnika publicznego	2 462,69		
Progowa cena zbytu netto leku Tepkinly® 48 mg w perspektywie wspólnej	29 561,83		
Progowa cena zbytu netto leku Tepkinly® 4 mg w perspektywie wspólnej	2 463,49		

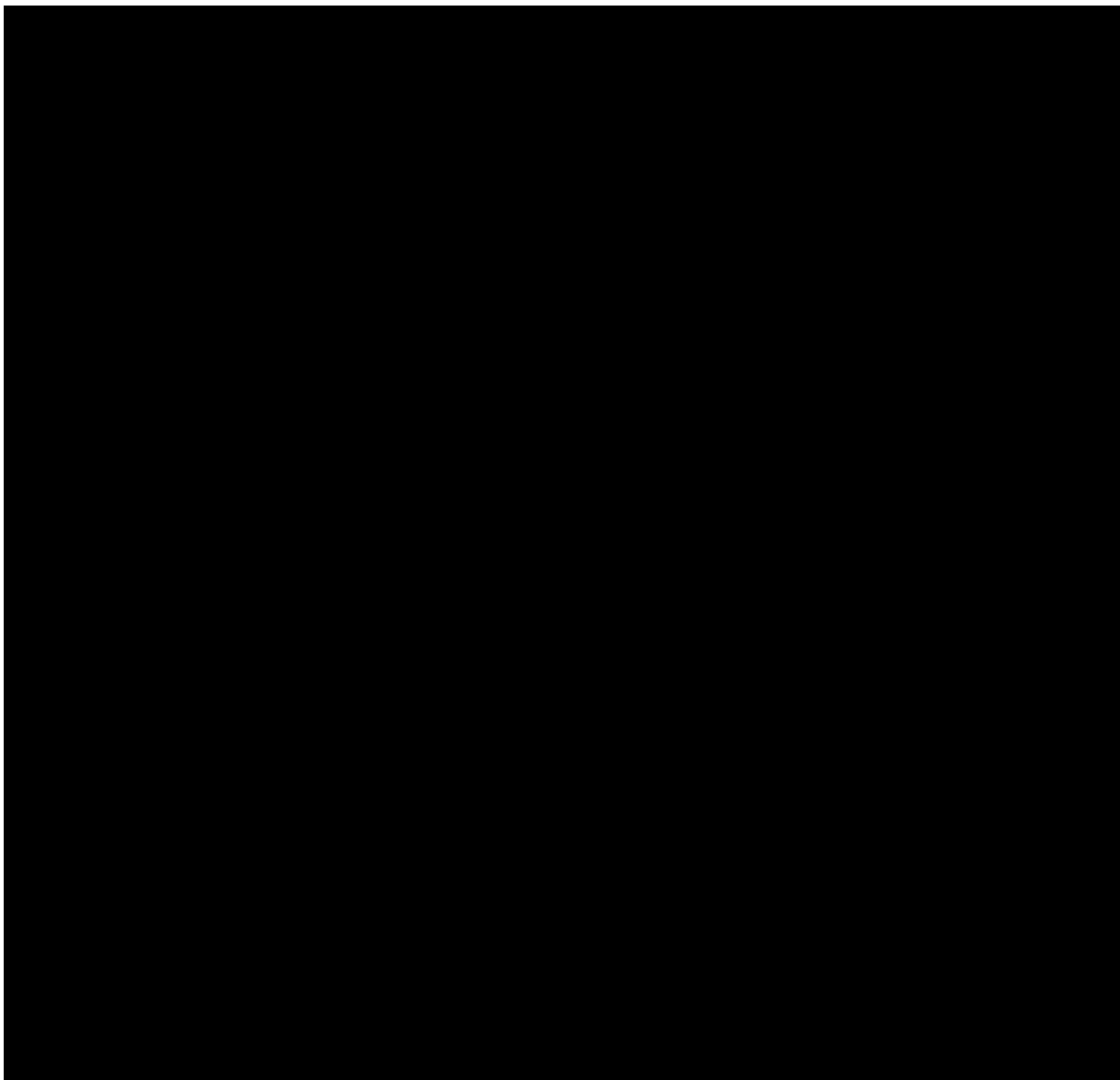
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowe wyniki analizy ekonomicznej dla epkorytamab vs chemioimmunoterapia – dane HMRN

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS



Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

Kategoria wynikowa	Epkorytamab	Chemioimmunoterapia	Wartość inkrementalna
Wynik zdrowotny			
Całkowita wartość QALY	6,45	1,42	5,03
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego	1 074 132,94	196 693,19	877 439,75

Kategoria wynikowa	Epkorytamab	Chemioimmunoterapia	Wartość inkrementalna
Całkowity koszt różniący w perspektywie wspólnej	1 075 173,22	198 246,82	876 926,40
ICUR			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego	174 487,58		
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie wspólnej	174 385,50		
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto leku Tepkinly® 48 mg w perspektywie płatnika publicznego	38 618,20		
Progowa cena zbytu netto leku Tepkinly® 4 mg w perspektywie płatnika publicznego	3 218,18		
Progowa cena zbytu netto leku Tepkinly® 48 mg w perspektywie wspólnej	29 561,83		
Progowa cena zbytu netto leku Tepkinly® 4 mg w perspektywie wspólnej	2 463,49		

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Epkorytamab jest pierwszym „dostępnym z półki”, podskórnym bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym, przeznaczonym do podawania podskórnego chorym dorosłym z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, która jest możliwa do podawania w warunkach ambulatoryjnych. [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 wskazanie do stosowania Tepkinly®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem, finansowanie epkorytamabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Dodatkowo Wnioskodawca gotowy jest obniżyć koszt terapii lekiem w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

Finansowanie epkorytamabu u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chłoniaka grudkowego oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia [*Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych*].

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Tepkinly® będzie udostępnienie chorym nowej opcji terapeutycznej i zwiększenie ich szans na skuteczne leczenie w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli stosować leczenie z wykorzystaniem komparatorów, będą mogli również zastosować terapię z wykorzystaniem epkorytamabu.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce epkorytamabu (Tepkinly®) w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym.

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

POPULACJA	Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej.
INTERWENCJA	epkorytamab (EPKO).
KOMPARATOR	- mosunetuzumab (MOS) - chemioimmunoterapia: (CIT) w skład której wchodzi: - lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem; - obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną; - bendamustyna; - rytuksymab + bendamustyna; - chemioterapia ratunkowa R-ICE¹ + autoSCT; - schematy R-CVP² / R-CHOP³ / R-ICE / BGD⁴ / R-ESHAP⁵ / R-Gemox⁶.

¹ schemat chemioterapii zawierający etopozyd, karboplatynę, ifosfamid w skojarzeniu z rytuksymabem

² schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem

³ schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem

⁴ schemat chemioterapii zawierający bendamustynę, gemcytabinę i deksametazon

⁵ schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metylprednizonon, cytarabinę, cisplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem

⁶ schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę, oksaliplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem

WYNIKI

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [Analiza kliniczna].

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki epkorytamabu względem komparatorów stosowanych w Polsce w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia do progresji (PFS), oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości.

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych 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).

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

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

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ze względu na nieodnalezienie w ramach *Analizy klinicznej* 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 komparatorów, a także skalkulowano cenę zbytu netto 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 72 547 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **217 641 PLN**

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem komparatorów w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. W modelu tym uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby, odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwo zgonu chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

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. Przyjęto 40-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni⁷). Przeżycie po tym okresie wyniosło powyżej 99%.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.



⁷ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

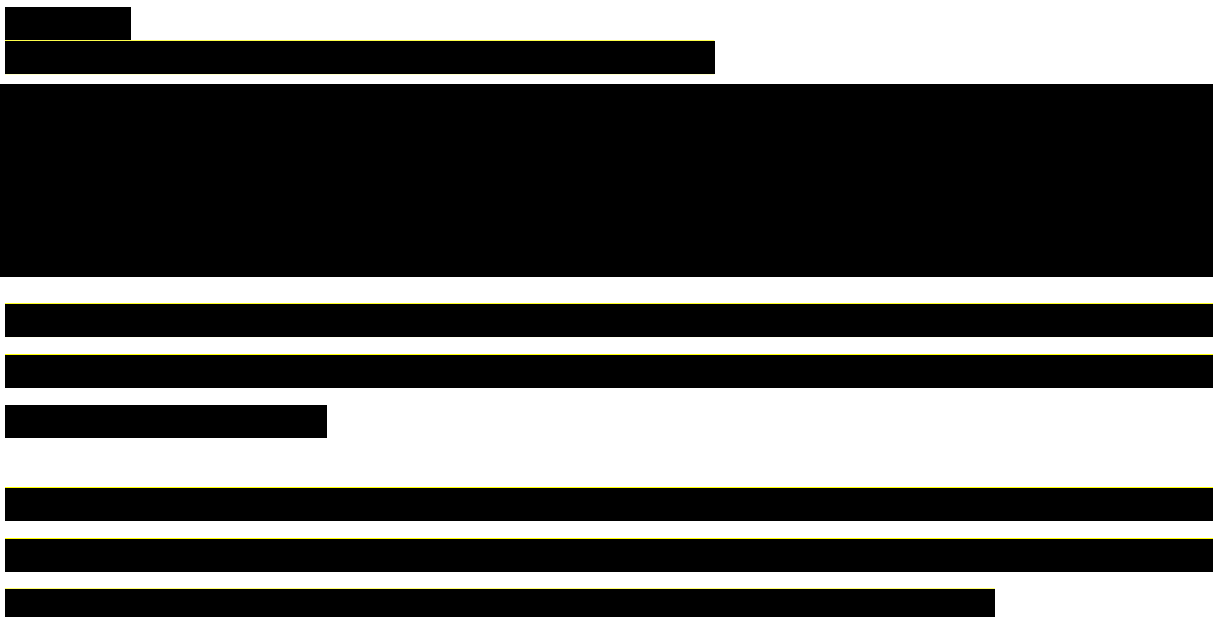
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



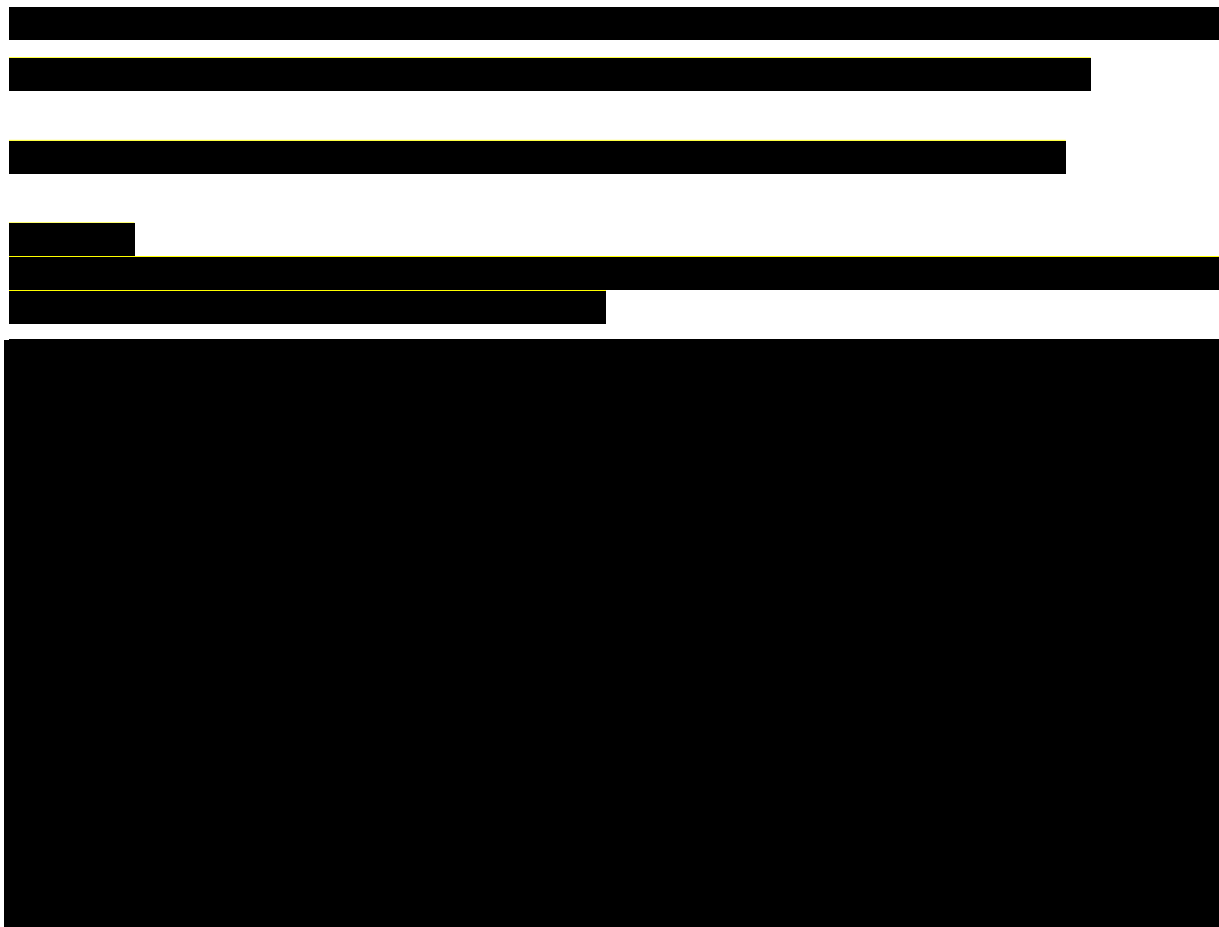
5.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa 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. 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.





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

5.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w czasie całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego, 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 40-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną w modelu krzywą OS.

Wobec powyższego przyjęcie dożywotniego 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 w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym 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 sytuacji, 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.

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

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

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

5.5. Dyskontowanie

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

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

6. Analiza kosztów

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

W celu oceny obciążenia finansowego w praktyce, 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 w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊕ koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- ⊕ koszty przepisania i podania leków;
- ⊕ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ koszty leczenia paliatywnego;
- ⊕ koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- ⊕ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz *Danych przetargowych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*]. Wycenę punktów dla uwzględnionych świadczeń określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* za 2025 rok.

Tabela 9.
Informator o umowach NFZ za 2025 rok (PLN)

Świadczenie	Cena za jeden punkt (PLN)
Świadczenie w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	110,87
Świadczenia w hospicjum domowym	109,01
Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym	1,77
Chemioterapia - hospitalizacja z zakresem skojarzonym	1,77
Świadczenia w zakresie hematologii	1,80
Hematologia hospitalizacja	1,76
Choroby wewnętrzne - hospitalizacja	1,77
Anestezjologia i intensywna terapia - hospitalizacja	1,77
Teleradioterapia	1,55
Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)	1,71
Badania tomografii komputerowej (TK)	1,51
Badania medycyny nuklearnej	1,61
Badania rezonansu magnetycznego (RM)	1,48
Program lekowy - leczenie chorych na chłoniaki B - komórkowe	1,77

6.1. Koszt leków

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

6.1.1. Dawkowanie leków

EPKORYTAMAB

Produkt leczniczy Tepkinly® przeznaczony jest do stosowania we wstrzyknięciu podskórnym. Zgodnie z dawkowaniem określonym w *ChPL Tepkinly®*, epkorytamab u pacjentów z chłoniakiem grudkowym należy podawać zgodnie z poniższym schematem zwiększania dawki w cyklach 28-dniowych.

Tabela 10.
Schemat dawkowania epkorytamabu

Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu
Co tydzień	1.	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)

Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu
		8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)
		15	3 mg (zwiększenie dawki – poziom 3.)
		22	48 mg (pierwsza pełna dawka)
Co tydzień	2.-3.	1, 8, 15, 22	48 mg
Co 2 tyg.	4.-9.	1, 15	48 mg
Co 4 tyg.	≥10.	1	48 mg

Produkt leczniczy Tepkinly® należy podawać do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.



MOSUNETUZUMAB

Zgodnie z ChPL Lunsumio® mosunetuzumab u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym należy podawać dożylnie zgodnie z poniższym schematem w cyklach 21-dniowych.

Tabela 11.
Schemat dawkowania mosunetuzumabu

Cykl leczenia	Dzień	Dawka
1.	1	1 mg
	8	2 mg
	15	60 mg
2.	1	60 mg
≥3.	1	30 mg

Produkt leczniczy Lunsumio® należy podawać przez 8 cykli, o ile u pacjenta nie wystąpią objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby. Pacjenci, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie nie wymagają podania więcej niż 8 cykli. Pacjenci, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie lub którzy jako odpowiedź na leczenie produktem leczniczym Lunsumio osiągnęli stabilny stan choroby po podaniu 8 cykli powinni otrzymać dodatkowe 9 cykli leczenia (łącznie 17 cykli),+` o ile u pacjenta nie wystąpią objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby.

CHEMIOIMMUNOTERAPIA

W ramieniu chemioimmunoterapii uwzględniono terapie stosowane w analizowanym wskazaniu wskazane w *Badaniu ankietowym 2024*.

- ⊕ lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem;
- ⊕ obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną;
- ⊕ bendamustyna;
- ⊕ rytuksymab + bendamustyna;
- ⊕ chemioterapia ratunkowa R-ICE + autoSCT;
- ⊕ schemat R-CVP;
- ⊕ R-CHOP;
- ⊕ R-ICE;
- ⊕ BGD;
- ⊕ R-ESHAP;
- ⊕ R-Gemox.

Udziały tych terapii w ramieniu CIT uwzględniono zgodnie z *Badaniem ankietowym 2024* i zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Rozkład terapii w ramieniu CIT

--	--	--	--	--	--

W poniższej tabeli podsumowano dawkowanie wskazanych schematów uwzględnione w modelu ekonomicznym.

Tabela 13.
Schemat dawkowania chemioimmunoterapii

Schemat	Substancja	Dawka	Jednostka	Dawkowanie	Droga podania
OBI+BEN	Bendamustyna	90	mg/m ²	Dzień 1 i 2 przez 6 cykli (cykl 28-dniowy)	i.v.
	Obinutuzumab	1000	mg	Dni 1, 8, 15 cyklu 1 i dzień 1 kolejnych cykli przez 6 cykli (cykl 28-dniowy) oraz dzień 1 co dwa cykle do 2 lat	i.v.
RTX+BEN	Bendamustyna	90	mg/m ²	Dni 1 i 2 przez 6 cykli (cykl 28-dniowy)	i.v.
	Rytuksymab	375	mg/m ²	Dzień 1 przez 6 cykli (cykl 28-dniowy)	i.v.

Schemat	Substancja	Dawka	Jednostka	Dawkowanie	Droga podania
R-CVP	Cyklofosfamid	750	mg/m2	Dzień 1 przez 8 cykli (cykl 21-dniowy)	i.v.
	Winkrystyna	1,4	mg/m2	Dzień 1 przez 8 cykli (cykl 21-dniowy)	i.v.
	Prednisolon	40	mg/m2	Dni 1-5 przez 8 cykli (cykl 21-dniowy)	p.o.
	Rytuksymab	375	mg/m2	Dzień 1 przez 8 cykli (cykl 21-dniowy) i w dniu 1 co 3 miesiące przez maksymalnie 2 lata	i.v.
LEN+RTX	Lenalidomid	20	mg	Dni 1-21 przez 12 cykli (cykl 28-dniowy)	p.o.
	Rytuksymab	375	mg/m2	Cykl 1: dni 1, 8, 15 i 22 oraz dzień 1 dla cykli od 2 do 5 (cykl 28-dniowy)	i.v.
R-CHOP	Cyklofosfamid	750	mg/m2	Raz co 3 tygodnie przez 8 cykli (cykl 21-dniowy)	i.v.
	Doksorubicyna	50	mg/m2	Raz co 3 tygodnie przez 8 cykli (cykl 21-dniowy)	i.v.
	Winkrystyna	1,4	mg/m2	Raz co 3 tygodnie przez 8 cykli (cykl 21-dniowy)	i.v.
	Prednisolon	100	mg	Dzień 1 do 5 (cykl 21-dniowy)	p.o.
	Rytuksymab	375	mg/m2	Raz co 3 tygodnie przez 8 cykli (cykl 21-dniowy) i 1. dnia co 3 miesiące przez maksymalnie 2 lata	i.v.
BEN	Bendamustyna	120	mg/m2	Dzień 1, 2 co 21 dni, maks. 6 cykli	i.v.
R-ICE	Rytuksymab	375	mg/m2	Dzień 1 co 21 dni, maks. 6 cykli	i.v.
	Etopozyd	100	mg/m2	Dzień 1-3 co 21 dni, maks. 6 cykli	i.v.
	Karboplatyna	300	mg/m2	Dzień 2 co 21 dni, maks. 6 cykli	i.v.
	Ifosfamid	5000	mg/m2	Dzień 2 co 21 dni, maks. 6 cykli	i.v.
	Mesnum	4000	mg/m2	Dzień 2-3 co 21 dni, maks. 6 cykli	p.o.

Schemat	Substancja	Dawka	Jednostka	Dawkowanie	Droga podania
BGD	Bendamustyna	90	mg/m2	Dzień 1,2 powtarzać co 28 dni, maks. 7 cykli	i.v.
	Gemcytabina	800	mg/m2	Dzień 1 i 4 powtarzać co 28 dni, maks. 7 cykli	i.v.
	Deksametazon	40	mg	Dzień 1-4 powtarzać co 28 dni, maks. 7 cykli	p.o.
R-GEMOX	Rytuksymab	375	mg/m2	Dzień 1 powtarzaj co 14 dni, maks. 6 cykli	i.v.
	Gemcytabina	1000	mg/m2	Dzień 1 powtarzaj co 14 dni, maks. 6 cykli	i.v.
	Oksaliplatyna	100	mg/m2	Dzień 1 powtarzaj co 14 dni, maks. 6 cykli	i.v.
R-ESHAP	Rytuksymab	375	mg/m2	Dzień 1 powtarzaj co 21 dni, maks. 6 cykli	i.v.
	Etopozyd	40	mg/m2	Dzień 1-4 powtarzaj co 21 dni, maks. 6 cykli	i.v.
	Metylprednizolon	500	mg	Dzień 1-5 powtarzaj co 21 dni, maks. 6 cykli	p.o.
	Cisplatyna	25	mg/m2	Dzień 1-4 powtarzaj co 21 dni, maks. 6 cykli	i.v.
	Cytarabina	2000	mg/m2	Dzień 5 powtarzaj co 21 dni, maks. 6 cykli	i.v.

6.1.2. Ceny leków

EPKORYTAMAB

Obecnie lek Tepkinly® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mosunetuzumab jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* oraz *Danymi przetargowymi* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 15.). Odnalezione dane przetargowe były zgodne z cenami z Wykazu leków refundowanych.

Tabela 15.
Ceny MOS uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Zawartość fiołki (mg)	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Mosunetuzumab	1,00	905,47	977,91	1 036,58	1 036,58
Mosunetuzumab	30,00	27 163,96	29 337,08	31 097,30	31 097,30

CHEMIOIMMUNOTERAPIA

Koszty chemioimmunoterapii zostały zaczerpnięte z *danych NFZ – średni koszt wybranych substancji*, w przypadku leków dostępnych w ramach programu lekowego – danych ze *Sprawozdań NFZ*, a w przypadku leków dostępnych w aptece – *danych refundacyjnych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Ze względu na uwzględnienie w ramieniu CIT schematu autoSCT+R-ICE w niniejszym rozdziale przedstawiono również koszt autoSCT opracowanego na podstawie *Zarządzenia NFZ – leczenie szpitalne* oraz *Informatora o umowach NFZ za 2025 r.*

Tabela 16.
Koszt CIT uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna
Bendamustini hydrochloridum	1,15	1,15
Lenalidomide	0,65	0,65
Rituximabum	2,91	2,91
Gemcitabine	0,07	0,07
Carboplatinum	0,25	0,25
Cisplatinum	0,62	0,62
Cyclophosphamidum	0,04	0,04
Cytarabinum	0,09	0,09
Etoposidum	0,16	0,16
Doxorubicin	0,66	0,66
Mesnum	0,02	0,02
Oxaliplatinum	0,45	0,45
Vincristine	30,60	30,60
Chlorambucil	1,63	1,63
Ifosfamid	0,12	0,12
Dexamethasonum	0,75	0,86
Prednisolone	0,09	0,14
Methylprednisolone	0,06	0,09
Obinutuzumab	5,59	5,59

Substancja	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna
Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych - autoSCT	100 364,10	100 364,10

6.2. Koszty przepisania i podania leków

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*. Założono, że podanie leku stosowanego podskórnie będzie związane z naliczaniem kosztu świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Założono, że podanie leku stosowanego dożylnie w ramach programu lekowego wiąże się z koniecznością odbycia *hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu* w dniu podania leku, zaś leków z katalogu chemioterapii wyliczono jako średnią z trzech możliwych świadczeń, tj. *kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii, podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii, hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków*. Wszystkie wyceny punktowe z Zarządzeń NFZ zostały przemnożone przez, odpowiednią dla danego świadczenia, wartość jednego punktu zgodnego z *Informatorem o umowach NFZ*.

Tabela 17.
Koszty podania leków uwzględnione w analizie (PLN)

Kategoria	Wycena punktowa	Koszt p. NFZ	Źródło
Koszty podania			
Podanie w PL, i.v.	486,72	861,49	Zarządzenie programu lekowe, Informator o umowach
Podanie w PL, s.c.	108,16	191,44	
Podanie chemioterapii	294,67	521,56	Zarządzenie chemioterapia, Informator o umowach
Podanie doustne	0,00	0,00	Założenie

6.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 występujące u powyżej 2% chorych oszacowano biorąc pod uwagę wyceny punktowe różnych grup JGP na podstawie

Zarządzenia leczenie szpitalne oraz Informatora o umowach NFZ, na podstawie którego oszacowano średnią wycenę punktu uwzględnionego świadczenia. Dla działań niepożądanych występujących jedynie w ramieniu CIT przyjęto wycenę świadczenia: *leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia*, zgodnie z *Zarządzeniem chemioterapia*. W tabeli poniżej zestawiono przyjęte koszty dla poszczególnych działań niepożądanych.

Tabela 18.
Koszty zdarzeń niepożądanych (PLN)

Działanie/zdarzenie niepożądane	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt działania niepożądanego NFZ/wspólna	Źródło
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00	739,49	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator u umowach
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	5 306,87	9 410,92	
Limfopenia	S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00	739,49	
Neutropenia	S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00	739,49	
Zmniejszona liczba neutrofili	S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00	739,49	
Małopłytkowość	S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00	739,49	
Zmniejszona liczba limfocytów	S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00	739,49	
Hiperglikemia	K40 - Cukrzyca z powikłaniami i inne stany zaburzeń glikemii	3 467,00	6 148,19	
COVID-19	D18 - Zapalenie płuc nietypowe	4 252,00	7 540,27	
Dysfunkcja serca	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie	54,08	95,72	Zarządzenie chemioterapia,

Działanie/zdarzenie niepożądane	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt działania niepożądanego NFZ/wspólna	Źródło
	działań niepożądanych 4. stopnia			<i>Informator o umowach</i>
Leukocytopenia	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	95,72	
Infekcja	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	95,72	
Granulocytopenia	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	95,72	
Zmniejszona liczba płytek krwi	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	95,72	
Łysienie	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	95,72	
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00	739,49	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator u umowach</i>
CRS	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28	27 489,96	48 555,82	<i>AWA Kymriah</i>
Hipofosfatemia	S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00	739,49	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator u umowach</i>
Wysypka	J49 - Łagodne choroby dermatologiczne	1 594,00	2 826,72	
Zaostrzenie nowotworu	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	5 306,87	9 410,92	

Działanie/zdarzenie niepożądane	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt działania niepożądanego NFZ/wspólna	Źródło
Infekcja górnych dróg oddechowych	D37E - Inne choroby układu oddechowego > 65 r.ż.	2 697,00	4 782,72	
Hipokaliemia	S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00	739,49	

Odsetki występowania wymienionych działań niepożądanych opracowano na podstawie danych z badania *EPCORE-NHL-1* – dla EPKO; *NICE TA892* – dla MOS oraz *NICE TA243* - dla CIT.

Tabela 19.
Częstość zdarzeń niepożądanych

Działanie/zdarzenie niepożądane		CIT	MOS
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej		0,00%	4,44%
Anemia		8,97%	3,33%
Limfopenia		0,00%	3,33%
Neutropenia		0,00%	14,44%
Zmniejszona liczba neutrofilii		0,00%	7,78%
Małopłytkowość		0,00%	0,00%
Zmniejszona liczba limfocytów		0,00%	0,00%
Hiperglikemia		0,00%	0,00%
COVID-19		0,00%	0,00%
Dysfunkcja serca		3,14%	0,00%
Leukocytopenia		69,06%	0,00%
Infekcja		4,93%	0,00%
Granulocytopenia		62,78%	0,00%
Zmniejszona liczba płytek krwi		5,83%	0,00%
Łysienie		66,82%	0,00%
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej		0,00%	3,33%
CRS		0,00%	2,22%
Hipofosfatemia		0,00%	12,22%
Wysypka		0,00%	2,22%
Zaostrzenie nowotworu		0,00%	2,22%
Infekcja górnych dróg oddechowych		0,00%	2,22%
Hipokaliemia		0,00%	0,00%

6.4. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego

W przypadku leków, które są dostępne w ramach *Programu lekowego*, 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. 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 częściowo w ramieniu CIT (odpowiednio dla odsetka stosowania terapii BEN+OBI).

Tabela 20.

Koszt kwalifikacji do programu lekowego (PLN)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	5.08.07.0000023	338,00	598,26

6.5. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W analizie przyjęto, że terapie dostępne w ramach programu lekowego rozliczane będą zgodnie z ryczałtem za diagnostykę na podstawie Zarządzenia programy lekowe. Tak więc leczenie EPKO, MOS oraz OBI+BEN będzie monitorowane zgodnie z określonymi świadczeniami - Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, mosunetuzumab) – 1 rok terapii i Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, mosunetuzumab, tafasytamab, ibrutynib, epkorytamab, glofitamab) – 2 i kolejny rok terapii. 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 rozliczanie 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.

Koszty wymienionych świadczeń są pokazane w tabeli poniżej.

Tabela 21.

Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia (PLN)

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Diagnostyka oraz monitorowanie terapii - 1. rok (ryczałt/rok)	3 197,63	5 659,81
Diagnostyka oraz monitorowanie terapii - 2. rok i kolejne (ryczałt/rok)	1 112,64	1 969,37
Monitorowanie w chemioterapii (koszt raz na dwa miesiące)	270,40	478,61

Ze względu na brak dokładnych danych literaturowych związanych z polską praktyką kliniczną, w celu oszacowania kosztów monitorowania po progresji naliczono koszty zużycia zasobów określonych w modelu globalnym, które to uwzględniają dane z submisji NICE dla mosunetuzumabu – *NICE TA892*.

Tabela 22.
Koszt monitorowania po progresji choroby (PLN)

Procedura z NICE TA892	Nazwa świadczenia przyjętego do rozliczeń	Częstość na cykl modelu (7 dni)	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
Konsultacja lekarza prowadzącego - hematologa	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	0,23	44,00	79,28
Morfologia krwi	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	0,23	44,00	79,28
Wywiad z pacjentem/badanie fizykalne	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	0,23	44,00	79,28
Badania laboratoryjne (mocznik i elektrolity, próby wątrobowe, wapń)	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	0,23	75,00	135,14
IgG, IgA, IgM i elektroforeza	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	0,23	75,00	135,14

6.6. Koszt kolejnej linii leczenia

W modelu ekonomicznym uwzględniono, że chorzy po progresji choroby mogą otrzymać kolejną linię leczenia. Udziały terapii oszacowano biorąc pod uwagę wyniki *Badania ankietowego* dla populacji w 4. i kolejnej linii leczenia. Zbiorcze wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 23.
Udziały terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia

--

Średnie czasy trwania terapii opracowano na podstawie *NICE TA892*, *NICE TA894*. Koszty chemioterapii są zgodne z tymi uwzględnionymi w pierwszej linii leczenia, natomiast dla opieki

paliatywnej przypisano zerowy koszt ze względu na niezależne naliczanie kosztów takiej opieki w modelu. Dla badań klinicznych również przypisano zerowy koszt, ponieważ założono, że taki koszt ponosi sponsor badania.

6.7. Koszt leczenia paliatywnego

Koszt leczenia paliatywnego u chorych na w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym został oszacowany na podstawie NICE TA892, *Zarządzenia opieka paliatywna, Zarządzenie leczenie szpitalne* oraz wyceny punktowej zawartej w *Informatorze o umowach NFZ*.

W obliczeniach kosztu jednego dnia opieki terminalnej uwzględniono średnią wycenę świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz świadczenia w hospicjum domowym. Na podstawie *AE Gazyvaro 2017* przyjęto, że średni czas trwania opieki terminalnej wynosi 6,83 miesięcy.

Tabela 24.
Koszt opieki terminalnej (PLN)

Nazwa zakresu świadczeń	Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	waga punktowa produktu rozliczeniowego	Taryfa	Koszt NFZ (PLN)
świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	x	7,19	797,15
	Żywnienie dojelitowe w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000235	1,83	9,02	1000,04
	Kompletne żywienie pozajelitowe w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000236	3,65	10,84	1201,83
świadczenia w hospicjum domowym	osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	x	1,08	117,73

Tabela 25.
Koszt leczenia paliatywnego (PLN)

Procedura	Nazwa świadczenia przyjętego do rozliczeń	Odsetek chorych	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
Ocena radiologiczna	Średnia z: Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana	100%	3181,50	4924,55
Biopsja	Biopsja węzła chłonnego (węzłów chłonnych) - Z103	25%	173	311,71
Badanie krwi	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	100%	44,00	79,28
Opieka terminalna	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	Jednorazowo, u odsetka chorych przechodzących do stanu ZGON	n/d	116147,13

7. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 26.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0%	W wariancie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.	Wytyczne AOTMiT
		alter	5%	W wariancie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 5%.	Wytyczne AOTMiT
Próg opłacalności (PLN)	217 641,00	n/d		n/d	n/d
Długość jednego cyklu (liczba dni)	7,00	n/d		n/d	Założenie
Horyzont czasowy (w latach)	40,00	alter	20,00	W analizie podstawowej przyjęto dożywni horyzont czasowy (wynoszący 40 lat) Wartość alter: Krótszy horyzont czasowy, wynoszący 20 lat.	Założenie
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry kosztowe dla epkorytamabu					
Pozostałe ustawienia modelu					
Wybór krzywej parametrycznej PFS	Uogólniony gamma	alter	Wykładniczy	W analizie podstawowej wybrano rozkład uogólniony gamma zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w Rozdziale 5.2. Pozostałe warianty testowano w ramach analizy wrażliwości	Założenie
		alter	Weibulla		
		alter	Gompertza		
		alter	Gamma		
		alter	Log-logistyczny		
		alter	Log-normalny		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Wybór krzywej parametrycznej OS	Log-normalny	alter	Wykładniczy	W analizie podstawowej wybrano rozkład log-normalny zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w Rozdziale 5.2. Pozostałe warianty testowano w ramach analizy wrażliwości	Założenie
		alter	Weibulla		
		alter	Gompertza		
		alter	Gamma		
		alter	Log-logistyczny		
		alter	Uogólniony gamma		
Wybór krzywej parametrycznej TTD	Wykładniczy	alter	Weibulla	W analizie podstawowej wybrano rozkład wykładniczy zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w Rozdziale 5.2. Pozostałe warianty testowano w ramach analizy wrażliwości	Założenie
		alter	Gompertza		
		alter	Gamma		
		alter	Log-logistyczny		
		alter	Log-normalny		
		alter	Uogólniony gamma		

8. Wyniki analizy

8.1. Analiza kosztów-użyteczności

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach przedstawiono w tabeli poniżej. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariacie z RSS i bez RSS.

Tabela 27.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego

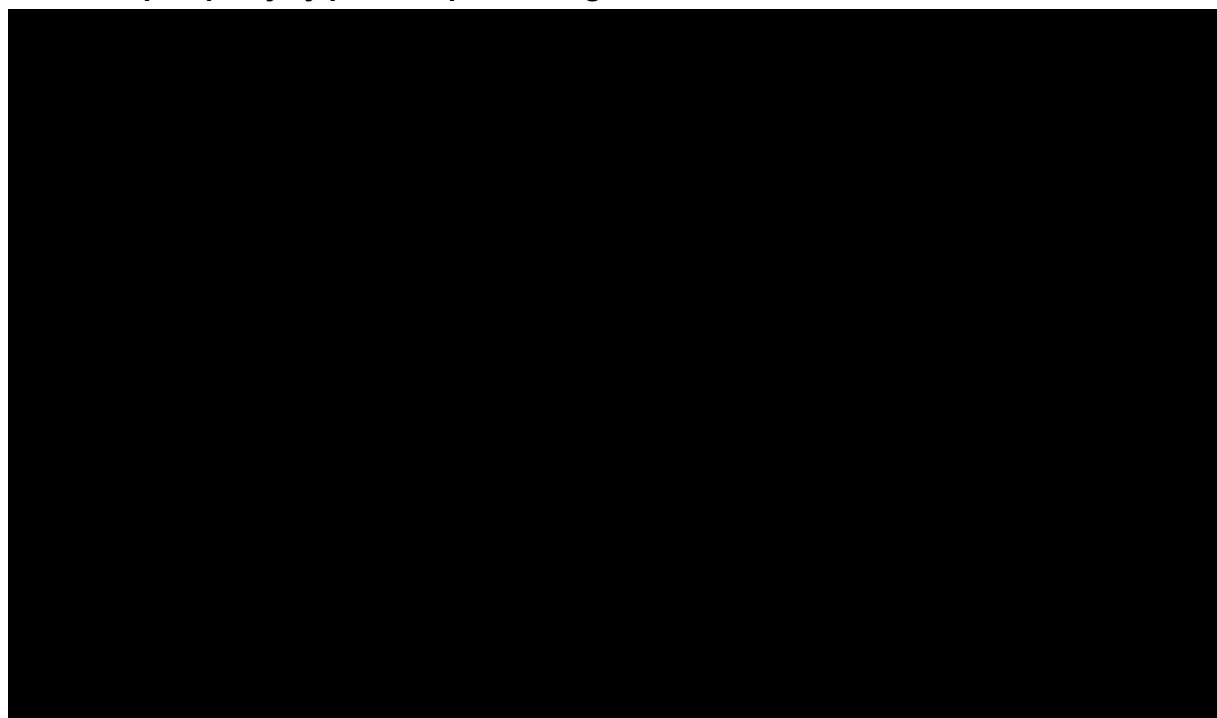
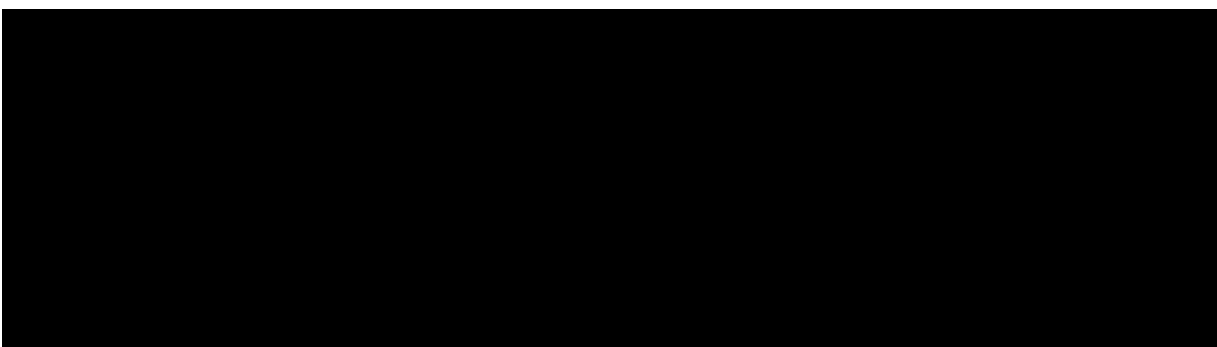
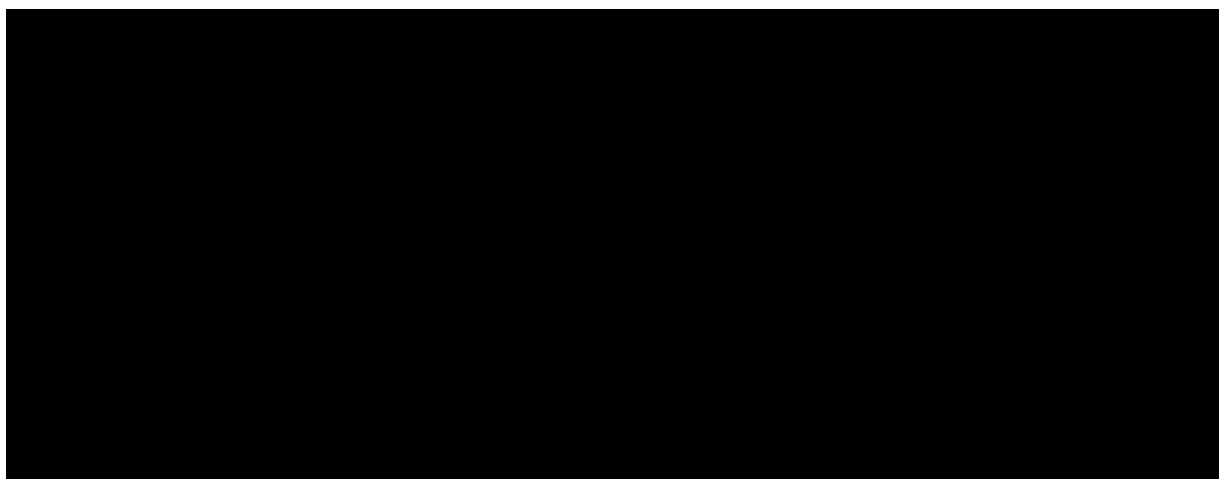


Tabela 28.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej





Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 29.

Wyniki analizy CUA– wariant z perspektywy płatnika publicznego

Tabela 30.

Wyniki analizy CUA – wariant z perspektywy wspólnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[illegible]

[illegible]

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 ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

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

W tabelach przedstawiono również podsumowanie analizy kosztów i konsekwencji (CCA) związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu. Zakres zmienności został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy⁸).

9.1. Analiza wartości skrajnych

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

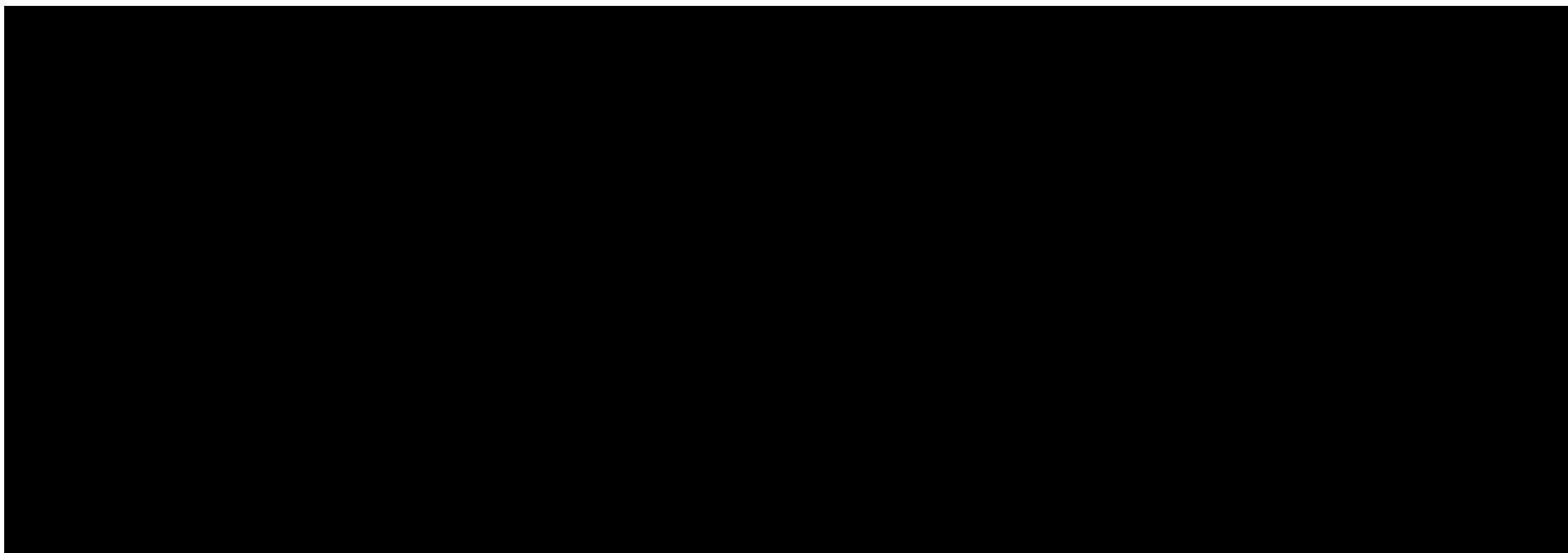
⁸ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie niepewności oszacowania wyników w praktyce

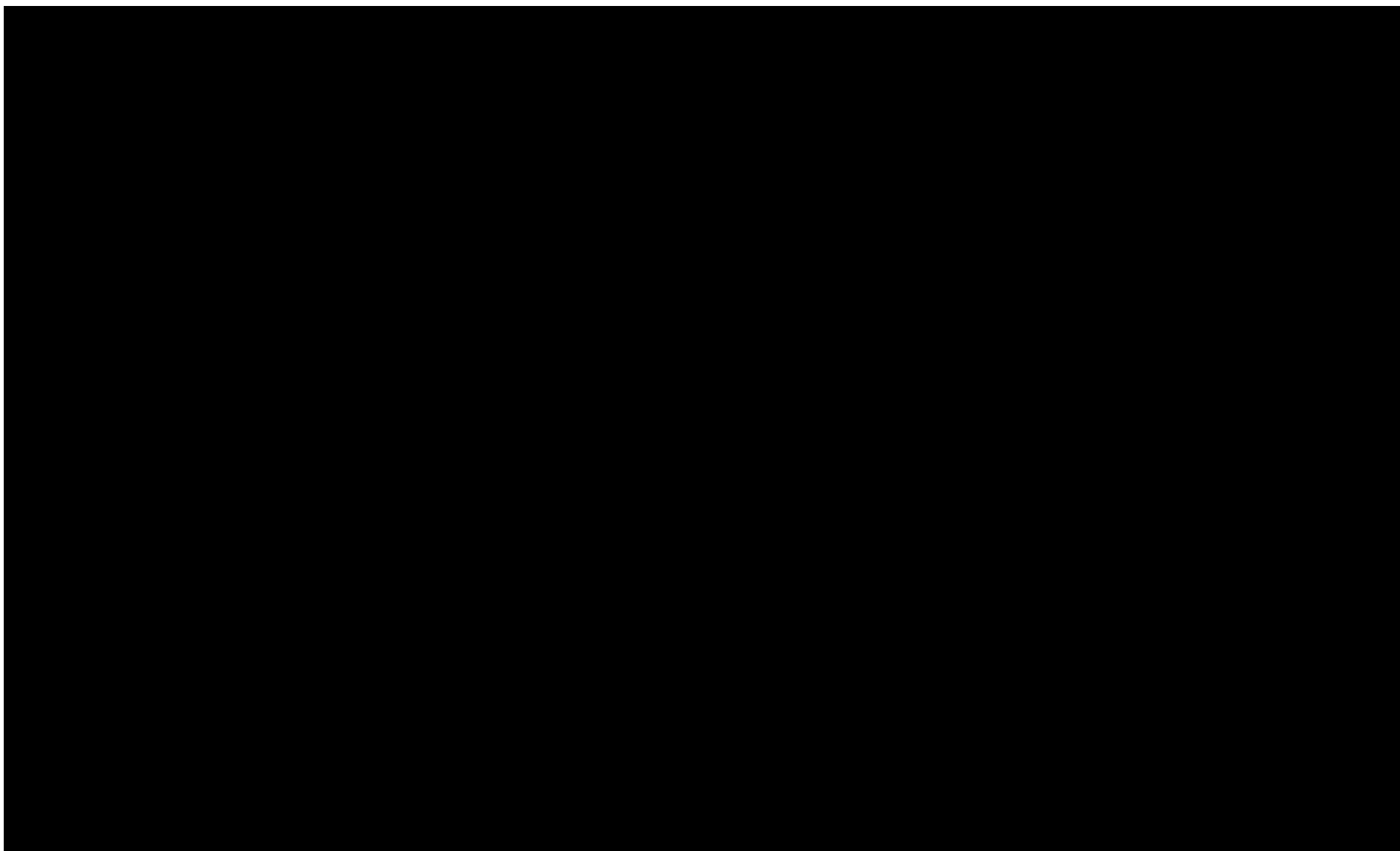
[REDACTED]

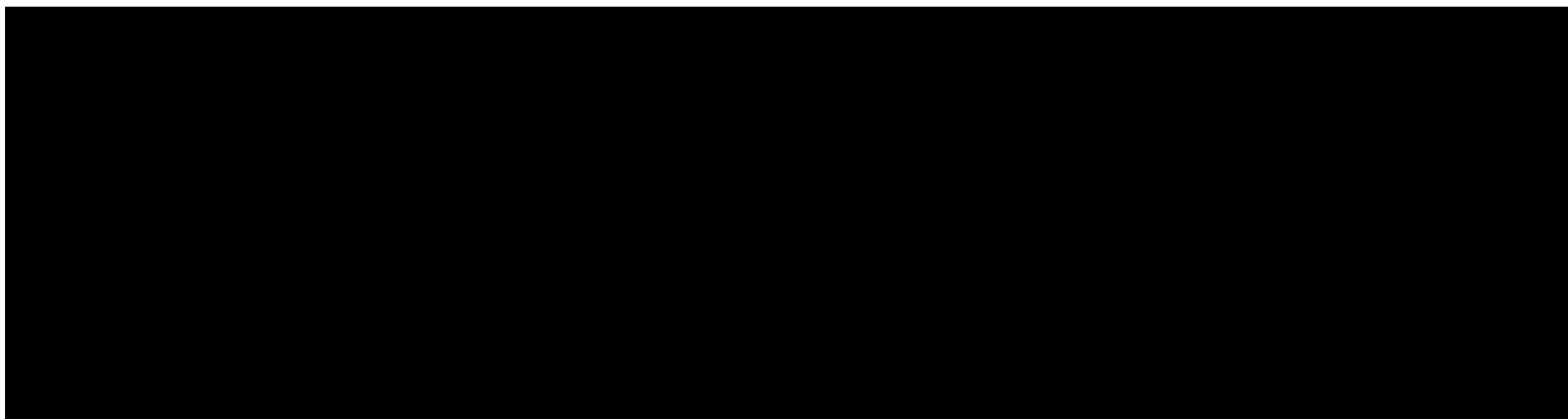
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



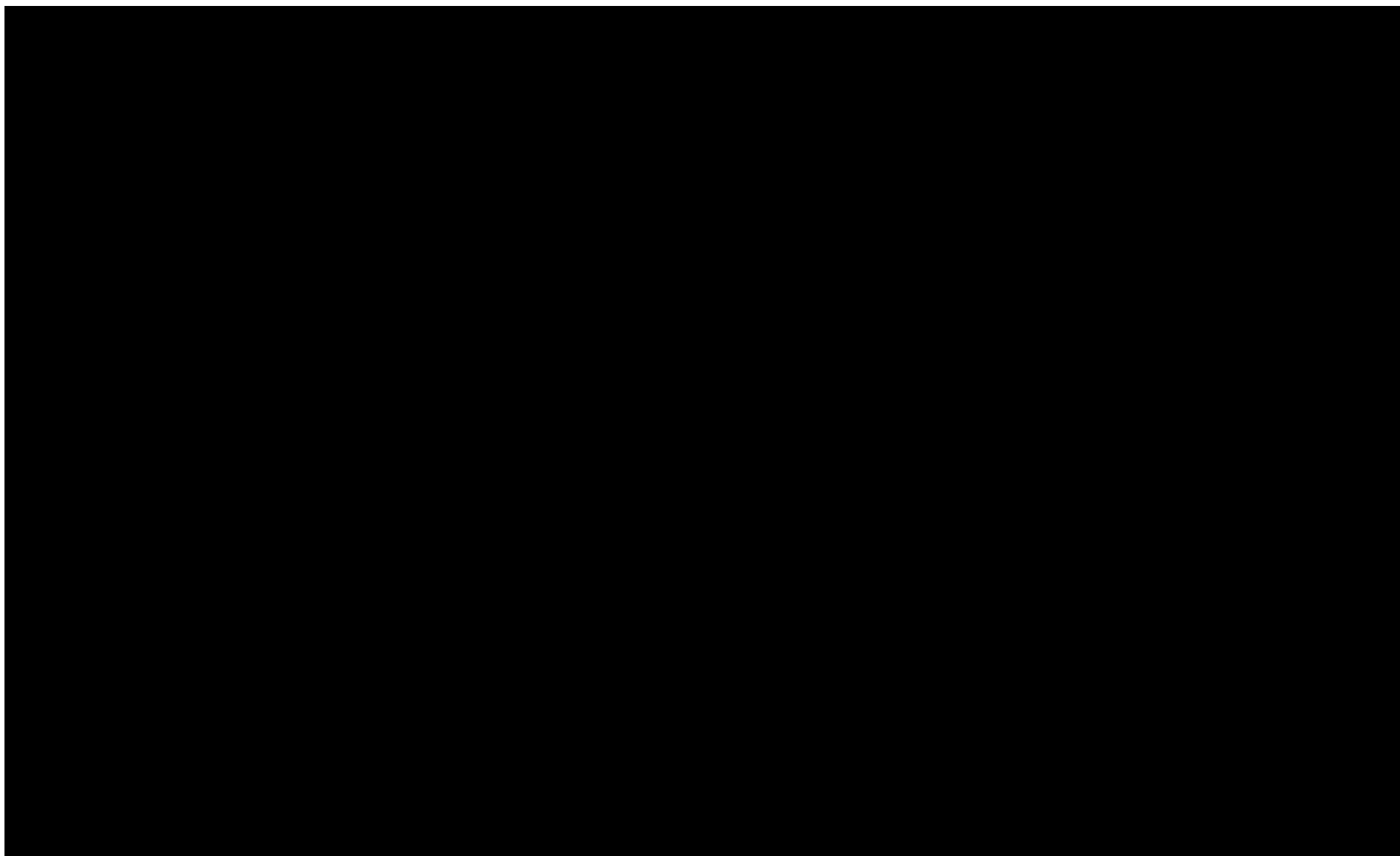


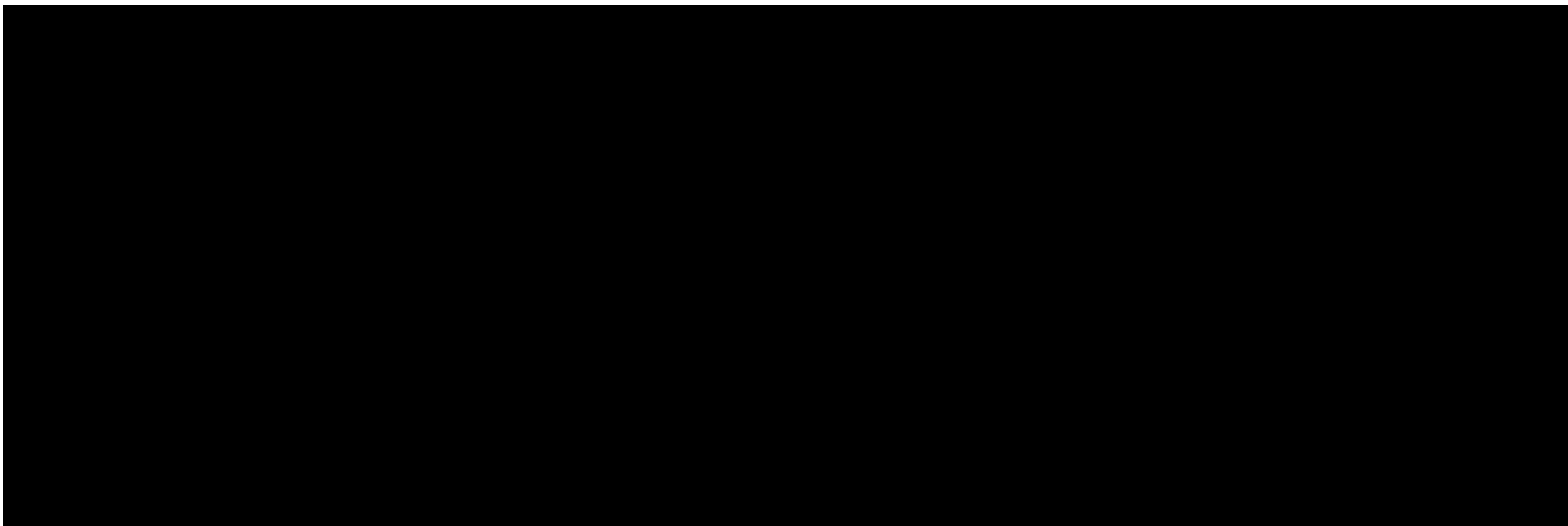
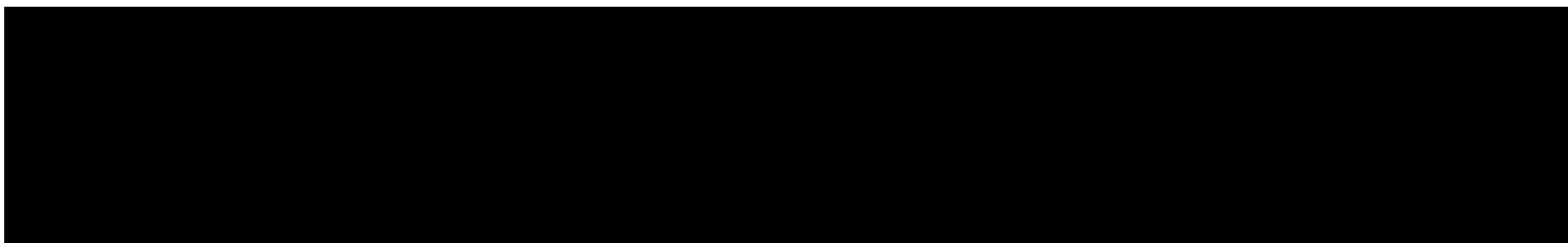


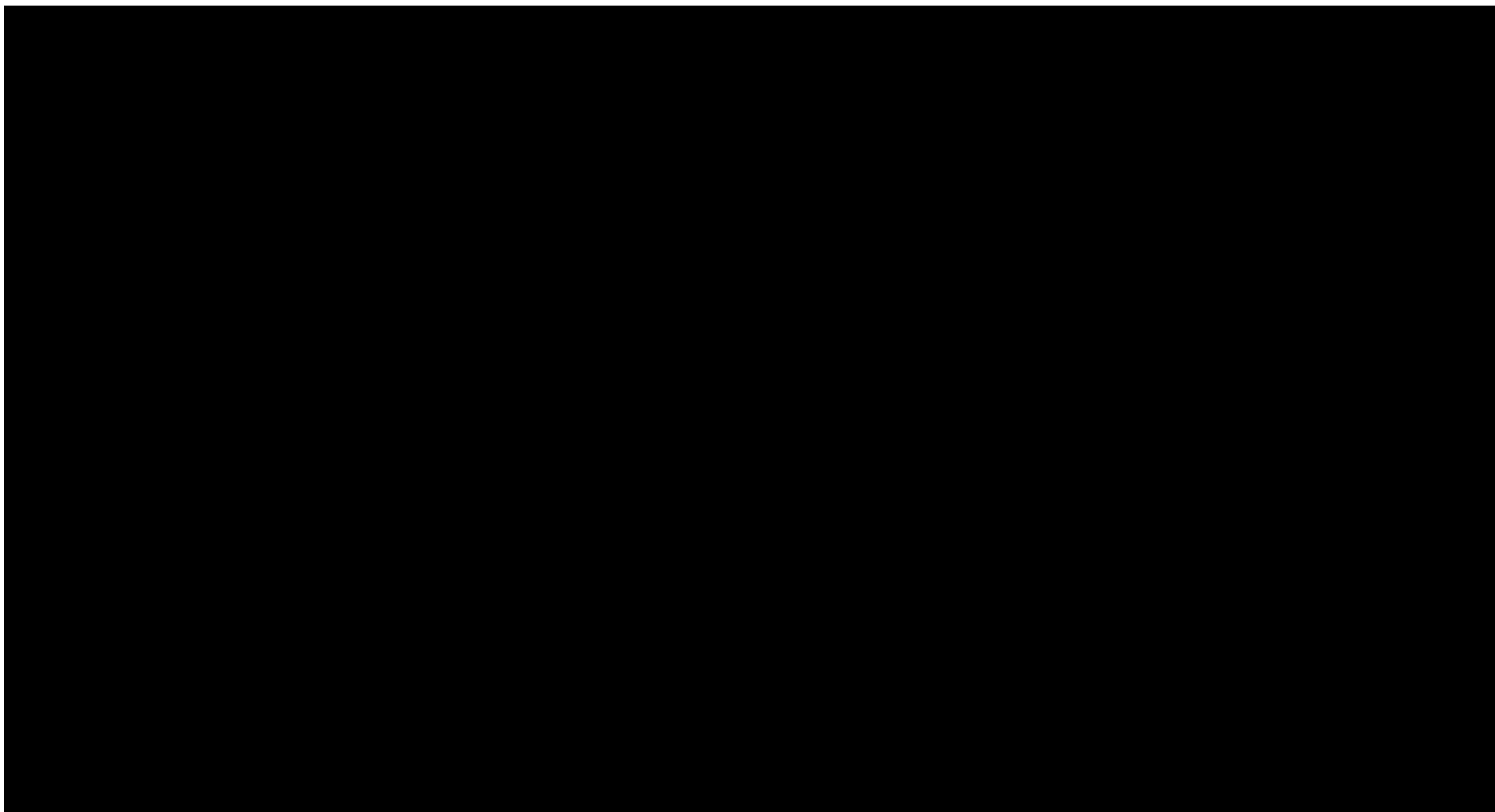
[Redacted]

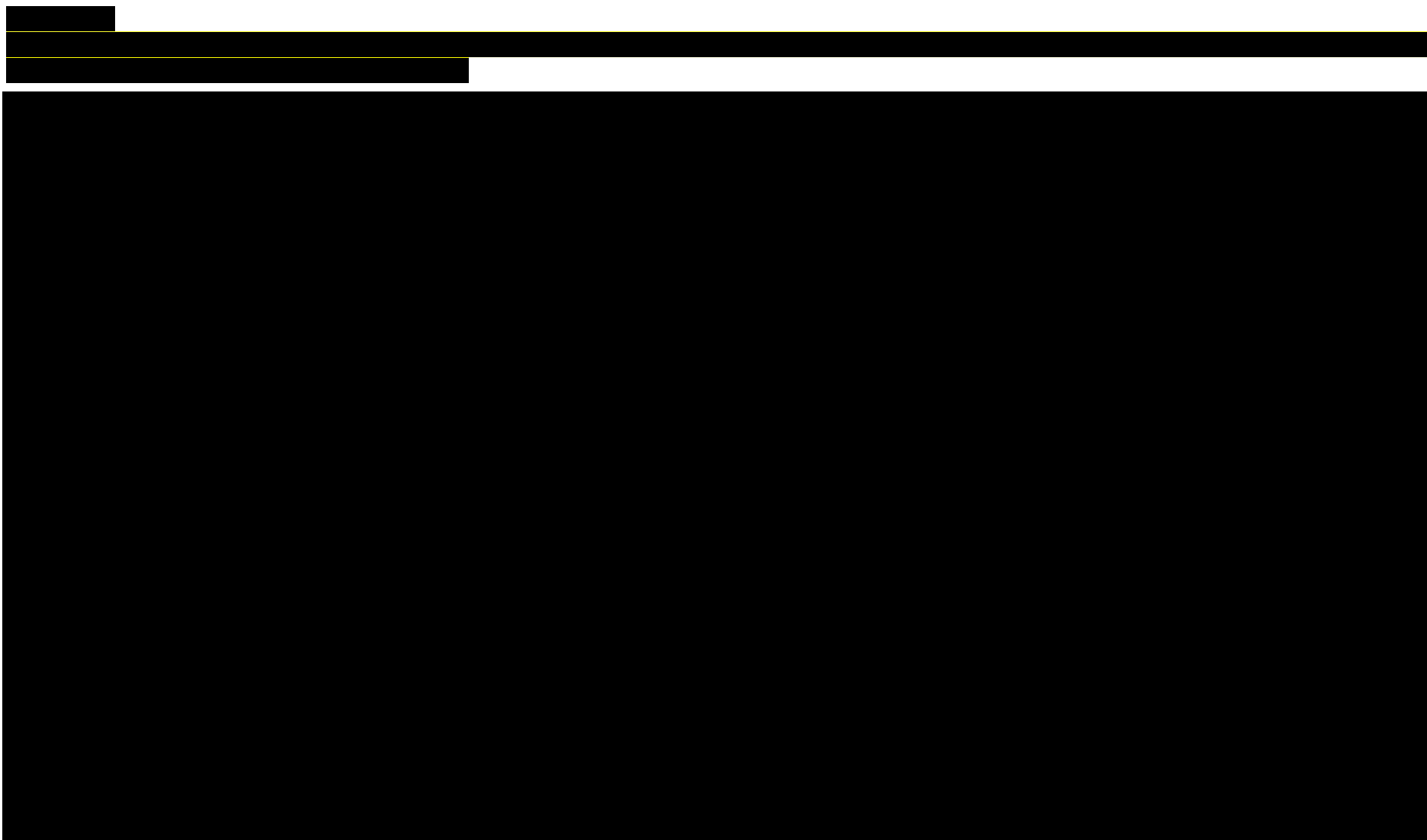
[Redacted]

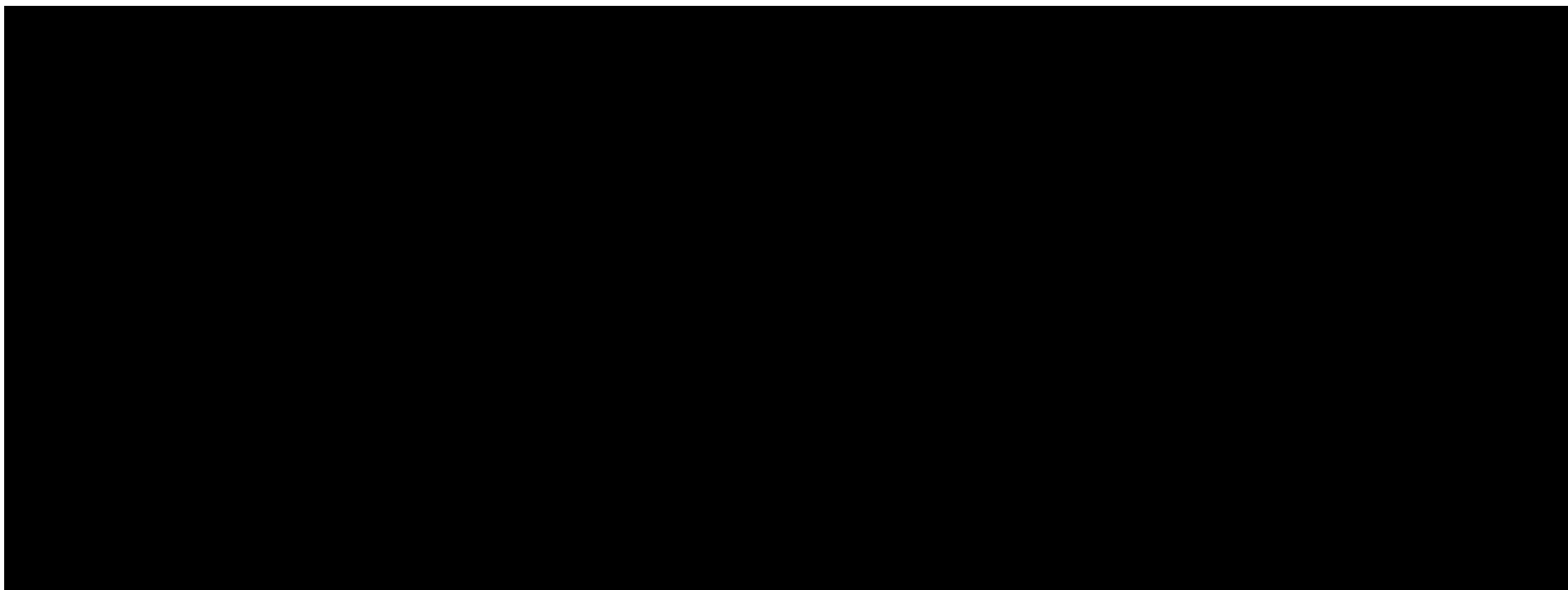
[Redacted]









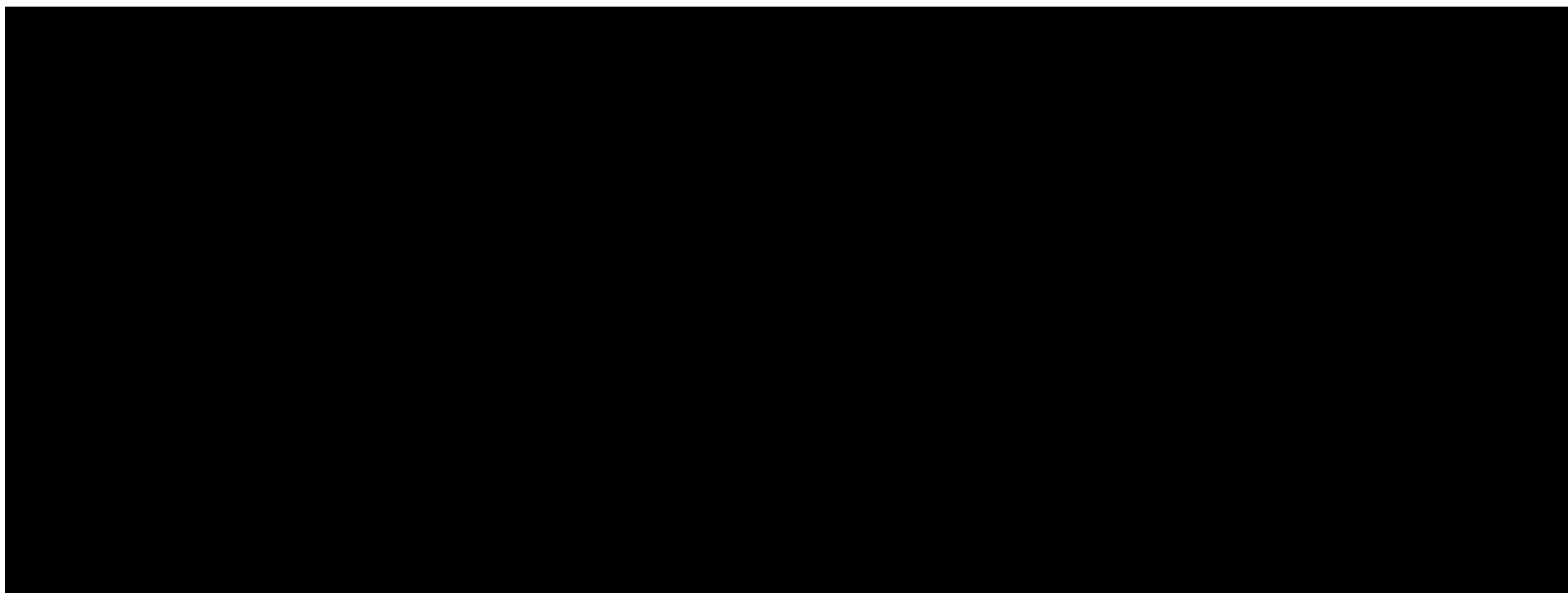


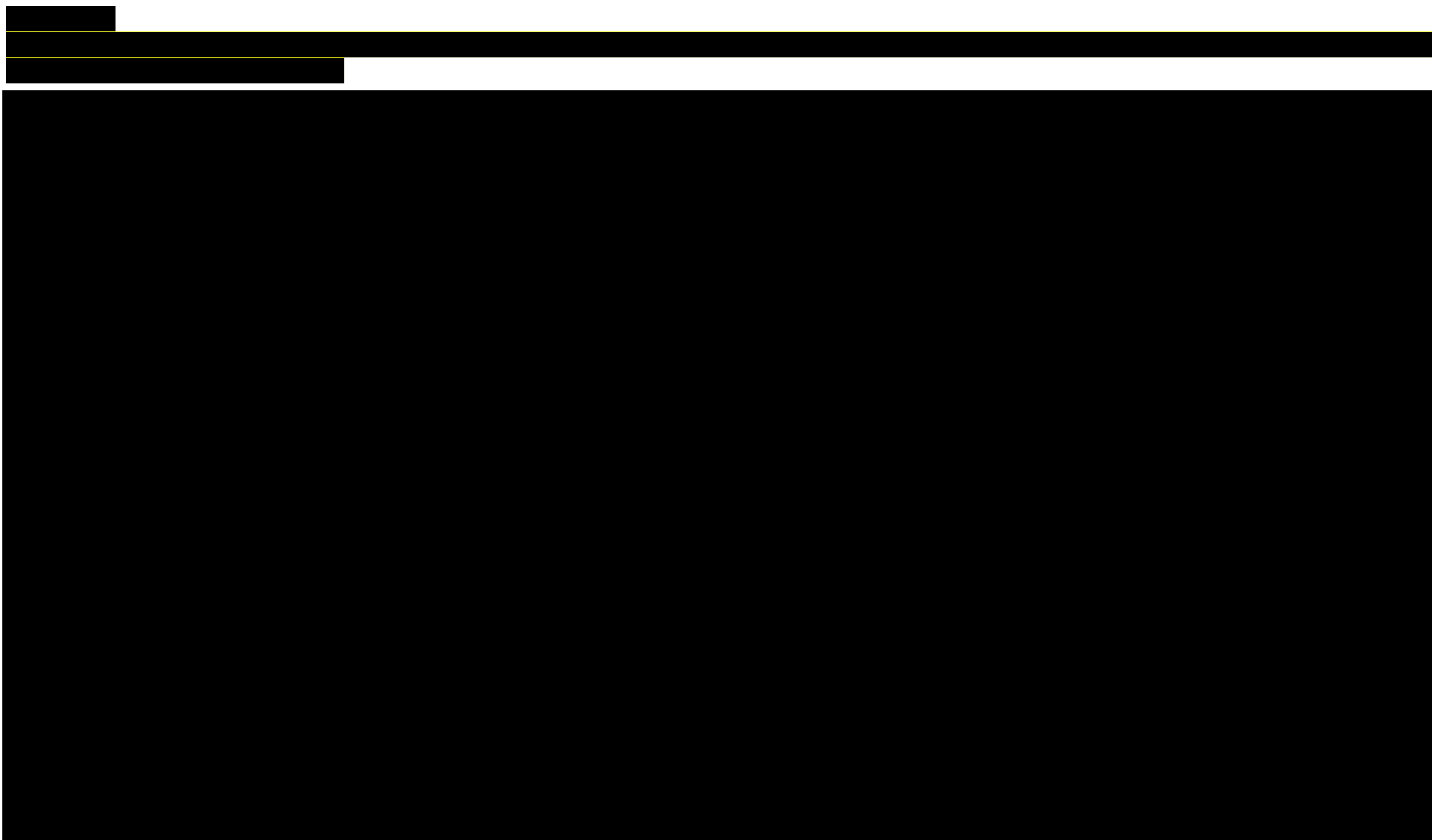
[REDACTED]

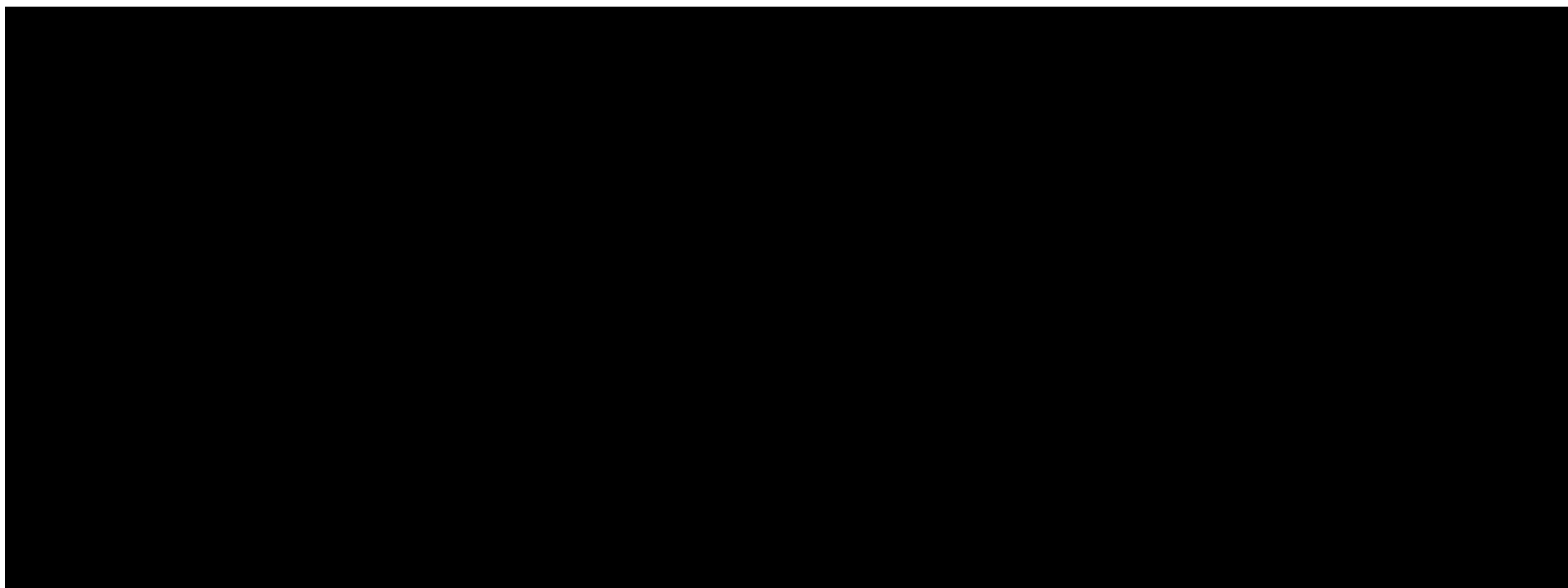
[REDACTED]

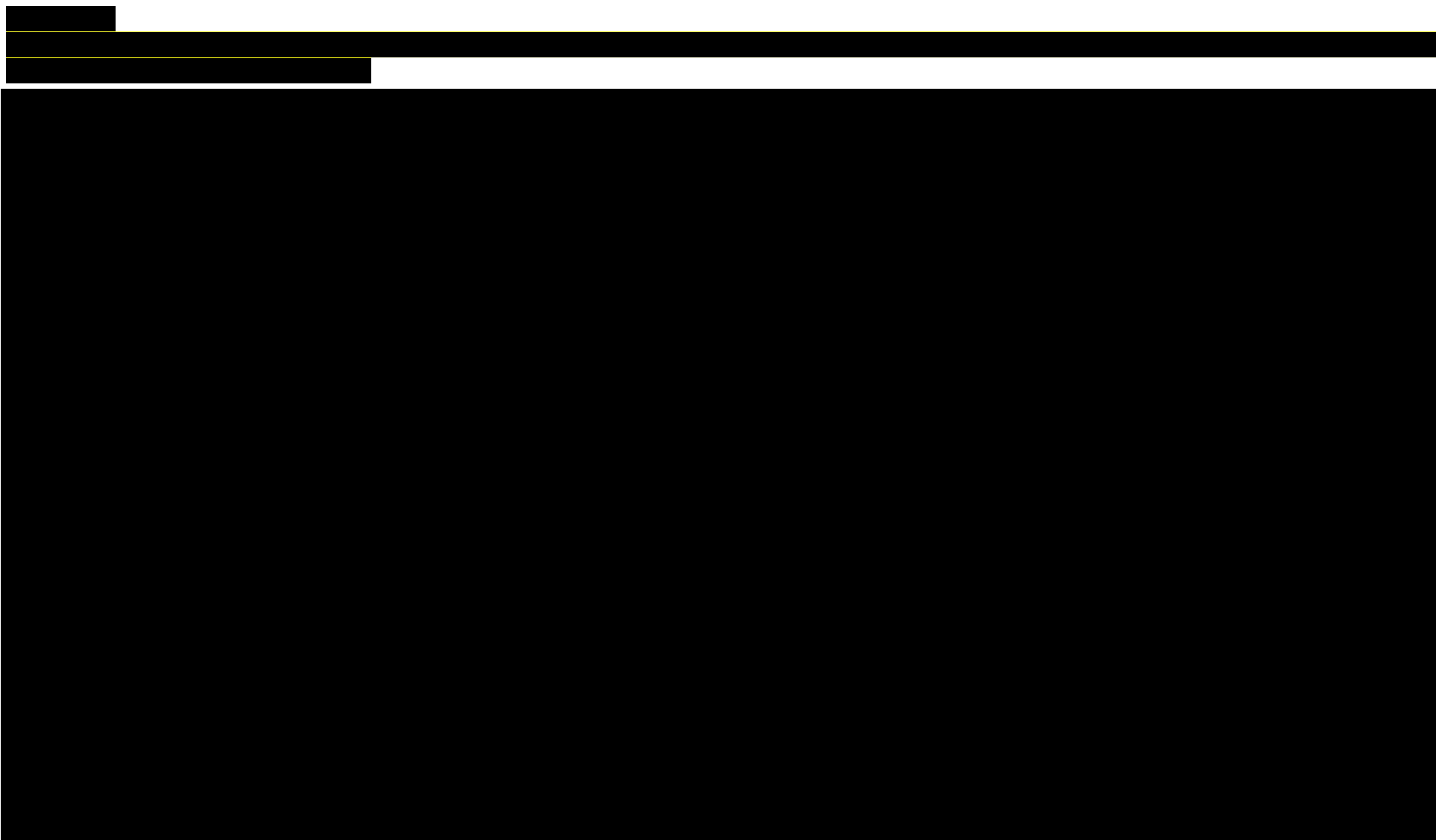
[REDACTED]

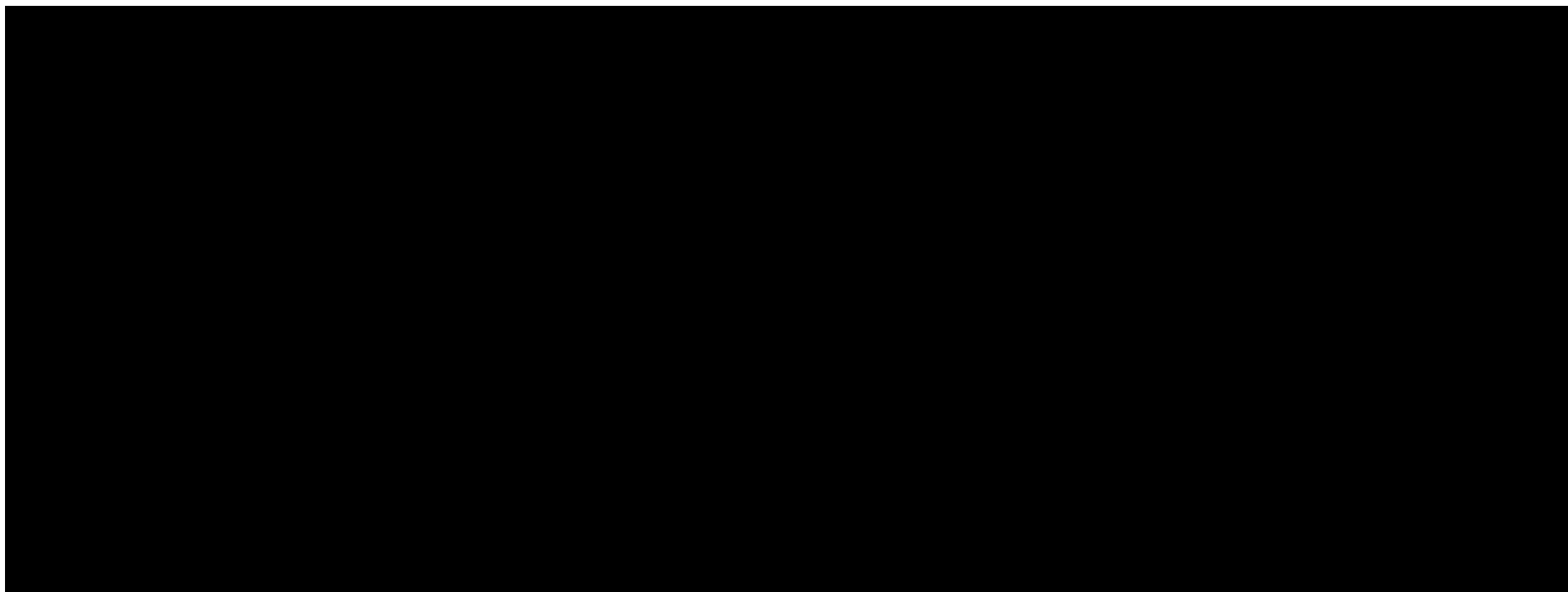
[REDACTED]











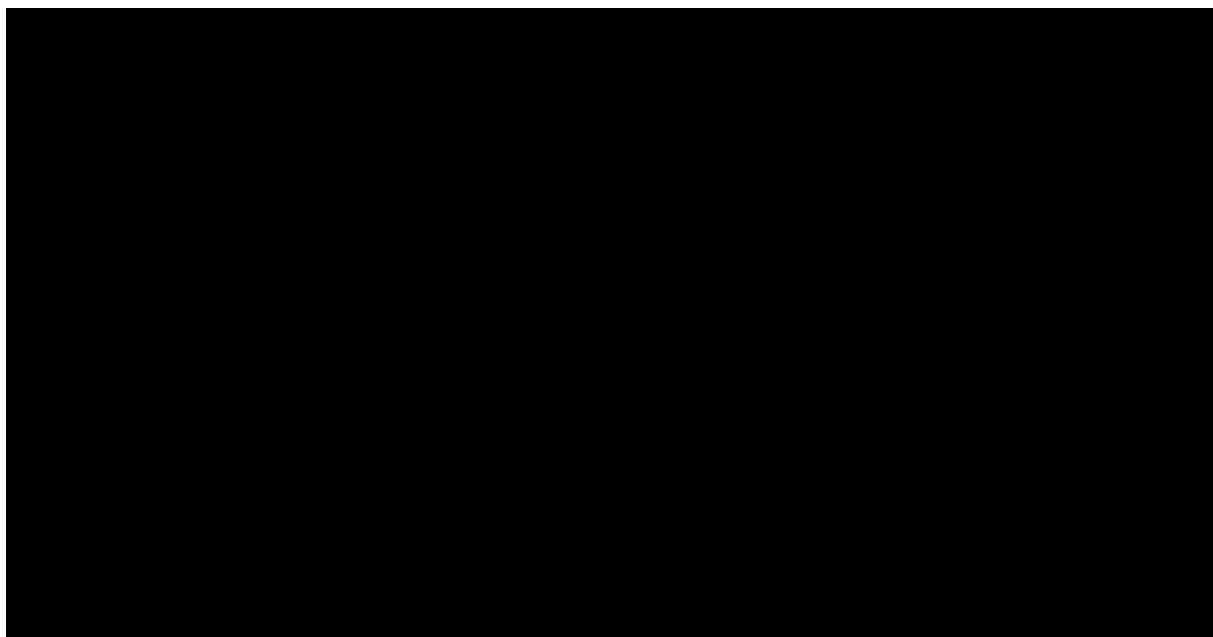
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, mające potencjalnie 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 44.

Wybór rozkładów dla parametrów testowanych w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości



Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1000 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 w perspektywie płatnika publicznego z RSS przedstawiono w poniższej tabeli.

Wyniki z pozostałych perspektyw i wariantów można wygenerować w ramach arkuszy kalkulacyjnych dołączonych do raportu.



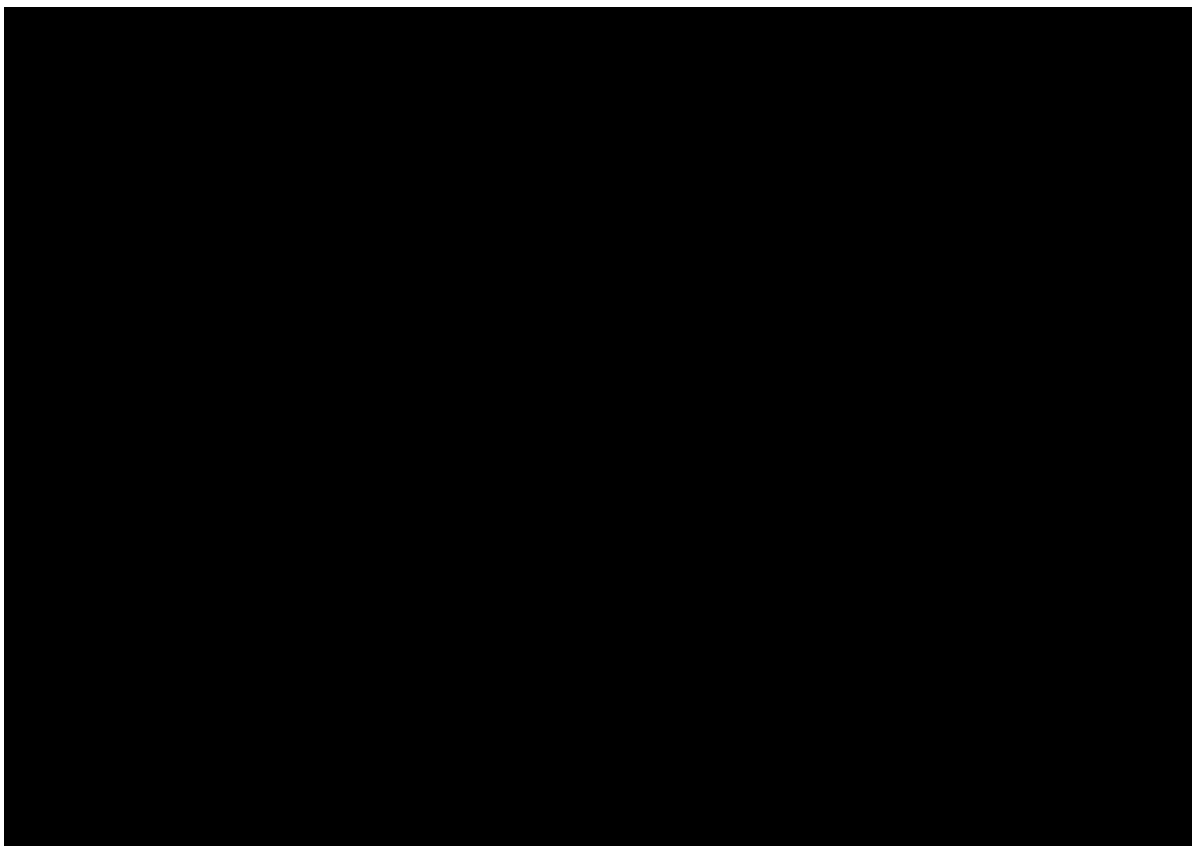
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

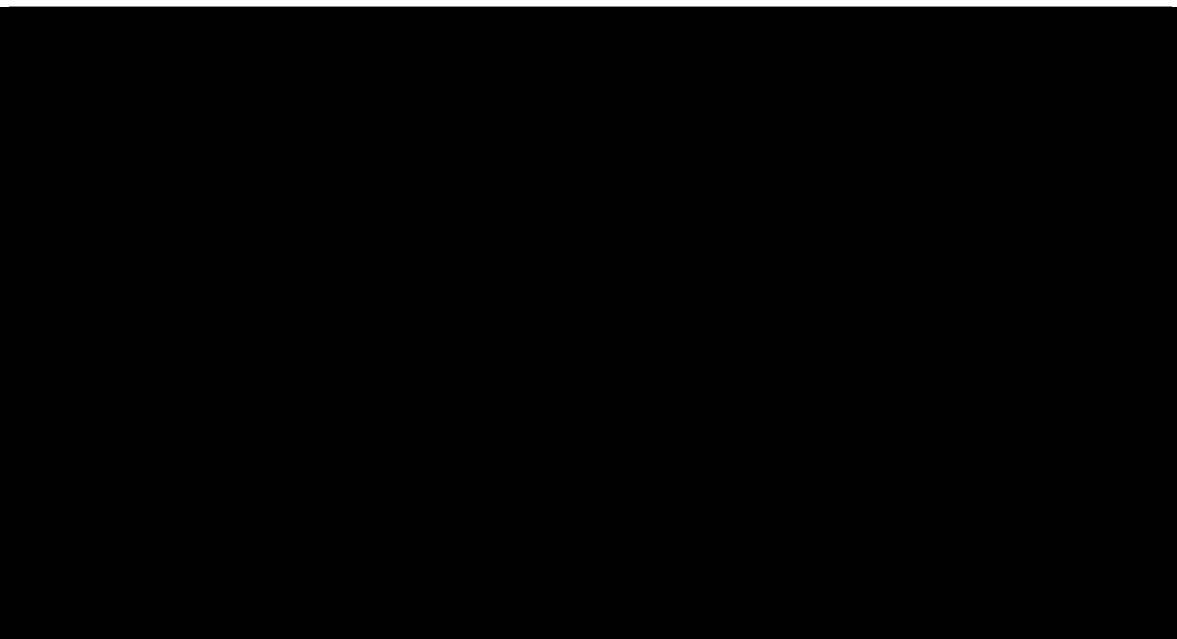
Rysunek 5.



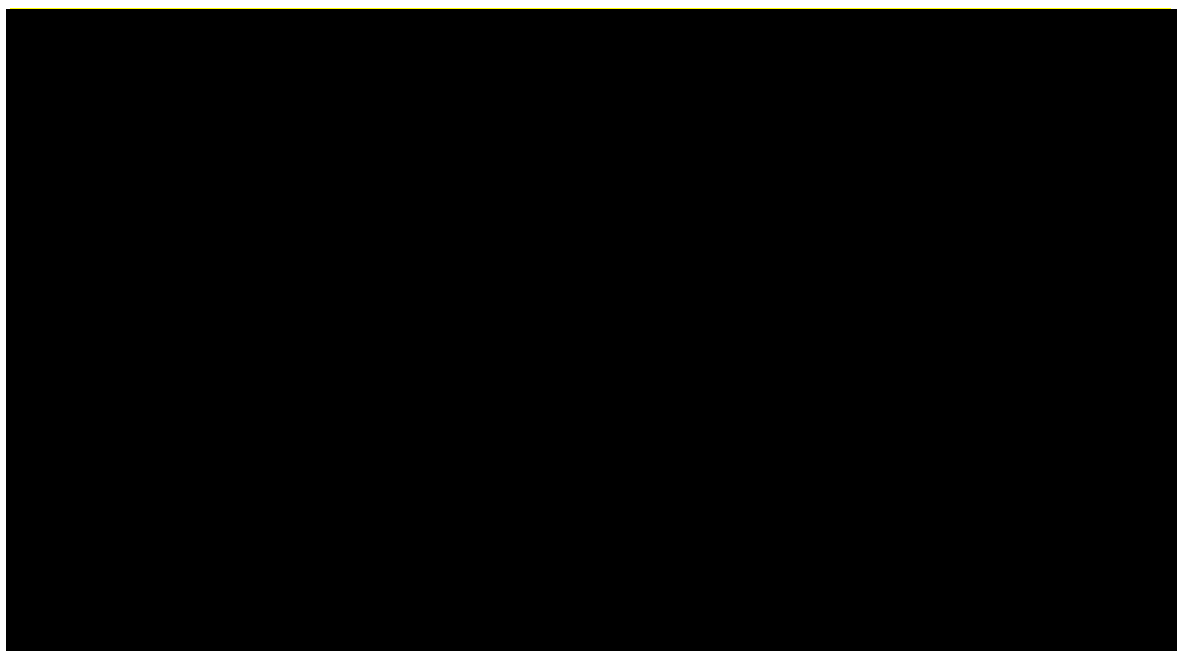
Rysunek 6.



Rysunek 7.



Rysunek 8.



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 9.

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. 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 wynikach całkowitych kosztów różniących / QALY). Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzeniem danych i strukturą modelu. Analizowane scenariusze obejmowały: zerowanie cen leków, zerowanie wartości użyteczności, zerowanie stóp dyskonta dla każdego z analizowanych ramion analizy.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także:

- ⊕ 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 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 walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.

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

11.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy nie jest wskazana, z uwagi na częstą zmianę linii leczenia przez chorych, co nie pozwala na porównanie krzywych PFS oraz OS z długoterminowymi wynikami innych badań.

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 i analizie scenariuszy.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie badania *EPCORE-NHL-1* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Przyjęto, że uwzględnione w modelu druga i trzecia linia leczenia nie będą miały wpływu na PFS i OS prezentowany w *Analizie klinicznej* (jedynie dane z badań klinicznych uwzględnionych w *Analizie klinicznej* posłużyły do modelowania wyników zdrowotnych w modelu). Dzięki temu, wyniki modelu są bardziej elastyczne (możliwa jest łatwa modyfikacja kolejnych linii leczenia) oraz nie podlegają dodatkowemu ograniczeniu, jakie wiąże się z syntezą wyników zdrowotnych dla poszczególnych linii leczenia.

Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach wnioskowanego programu lekowego nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach *Programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)* przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia będzie identyczny w przypadku leczenia wnioskowaną technologią.

Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorami na wynikach analizy MAIC. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowane technologie medyczne (*Analiza kliniczna*).

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

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

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

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania *Tepkinly*® względem komparatorów w leczeniu chorych na w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Wykorzystano technikę analityczną użyteczności kosztów (CUA), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka. Koszty pozostałych leków oszacowano na podstawie *Danych NFZ*, *Wykazu leków refundowanych* oraz *Danych przetargowych*.

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.



Finansowanie epkorytamabu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chłoniaka grudkowego. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych na w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku *Tepkinly*® będzie udostępnienie chorym nowej opcji terapeutycznej i zwiększenie ich szans na skuteczne leczenie w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze będą mogli również zastosować terapię z wykorzystaniem leku *Tepkinly*®.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatorów w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości wraz z analizą scenariuszy, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR).

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:** chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym;
- **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 pogładowe, 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 47.

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	lymphoma OR lymphom*	332 615
#2	"Non Hodgkin" OR "Non Hodgkin's" OR "Non Hodgkins" OR "Non-Hodgkin" OR Non-Hodgkin* OR Nonhodgkin OR Nonhodgkin* OR B-Cell OR "B Cell" OR "Marginal Zone" OR Follicular OR Nodular OR Lymphoplasmacytic	419 781
#3	(#1 AND #2)	147 789
#4	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	79 424
#5	#3 AND #4	351

Data ostatniego wyszukiwania: 26.03.2025

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

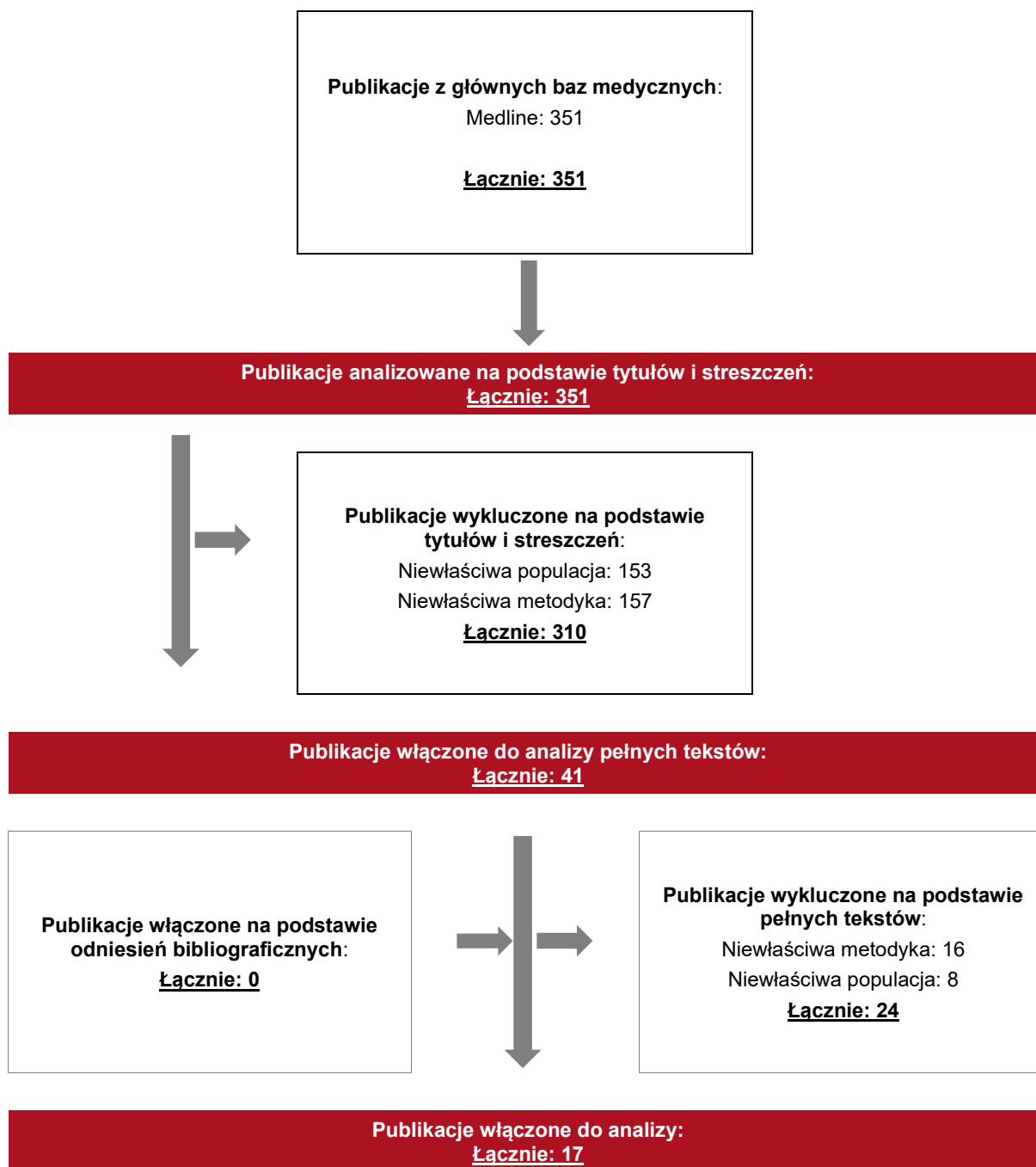
15.1.3. Selekcja badań

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 9.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 351 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 351 publikacji.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 41 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 17 publikacji do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 17 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Haukaas 2018, Oluwole 2024a, Soini 2012, Prica 2015, Potnis 2023, Thielen 2021, Kasteng 2008, Prettyjohns 2017, Soini 2010, Deconinck 2010, Matasar 2024, Witlox 2020, Guzauskas 2018, Blommestein 2014, Hornberger 2008, Oluwole 2024b, Papaioannou 2012.*

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

Tabela 48.

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 SE/SD
Haukaas 2018	EQ-5D	PFS – w trakcie leczenia	0,807	0,190
		PFS – po leczeniu	0,822	0,175
		PD	0,758	0,249
Oluwole 2024a	EQ-5D	PFS	0,81	0,64-0,97
		PD - w trakcie leczenia	0,62	0,50-0,74
		PD – po leczeniu	0,74	0,59-0,88
Soini 2012		PFS	0,78	0,03
		PD	0,62	0,06

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności SE/SD
Prica 2015	EQ-5D	PFS	0,805	0,75-0,90
		PD pierwsza linia	0,618	0,5-0,7
		PD druga, trzecia, czwarta linia	0,53	0,4-0,6
Potnis 2023	EQ-5D	PFS – trzecia linia	0,846	0,677-1
		PD – brak terapii	0,450	0,360-0,540
Thielen 2021	EQ-5D-3L	PFS	0,854	0,754-0,954
		PD	0,854	0,754-0,954
Kasteng 2008	EQ-5D	PFS	0,805	
		PD	0,618	
Prettyjohns 2017	EQ-5D	PFS	0,805	
		PD	0,736	
Soini 2010	EQ-5D	PFS	0,805	0,018
		PD	0,618	0,056
Deconinck 2010	EQ-5D	PFS	0,805	
		PD	0,618	
Matasar 2024	EQ-5D-5L	PFS	0,837	0,807-0,866
		PD	0,765	0,720-0,812
Witlox 2020	EQ-5D-3L	lenalidomid z rytuksymabem vs rytuksymab z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem/rytuksymab z cyklofosfamidem, winkrystyną i prednizolonem		
		PFS	0,867	-
		PD – po leczeniu	0,841	-
		PD – w trakcie leczenia	0,806	-
		lenalidomid z rytuksymabem vs monoterapia rytuksymabem		
		PFS	0,846	-
		PD – po leczeniu	0,820	-
		PD – w trakcie leczenia	0,785	-
		Wartości alternatywne wg. Wild 2006		
		PFS	0,805	-
		PD – po leczeniu	0,736 (Zakładając połączone stany aktywnej choroby – nowo zdiagnozowanej/nawrotowej)	-
		PD – w trakcie leczenia	0,620 (Zakładając pojedynczy stan zdrowia aktywnej choroby – nawrotowej)	-
Guzauskas 2018	EQ-5D	PFS	0,805	0,769-0,839
		PD	0,618	0,506-0,724
	EQ-5D	PFS	0,859	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności SE/SD
Blommestein 2014		PD	0,798	
Hornberger 2008	EQ-5D	PFS	0,805	0,70-0,90
		PD	0,618	0,52-0,72
Oluwole 2024b	EQ-5D	PFS	0,805	
		PD – w trakcie leczenia	0,620	
		PD – po leczeniu	0,736	
Papaioannou 2012	EQ-5D	Przed progresją	0,805	0,018
		PD	0,7363	
		PFS	0,7699	

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

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

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- populacja:** chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym;
- interwencja:** epkorytamab;
- metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, 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 49.

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*	1 929 296	131 895
#2	Tepkinly OR epcoritamab OR Epkinly	81	36
#3	#1 AND #2	6	4

Data ostatniego wyszukiwania: 26.03.2025

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 50.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Tepkinly	1
2	epcoritamab	5
3	Epkinly	1

Data ostatniego wyszukiwania: 26.03.2025

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.

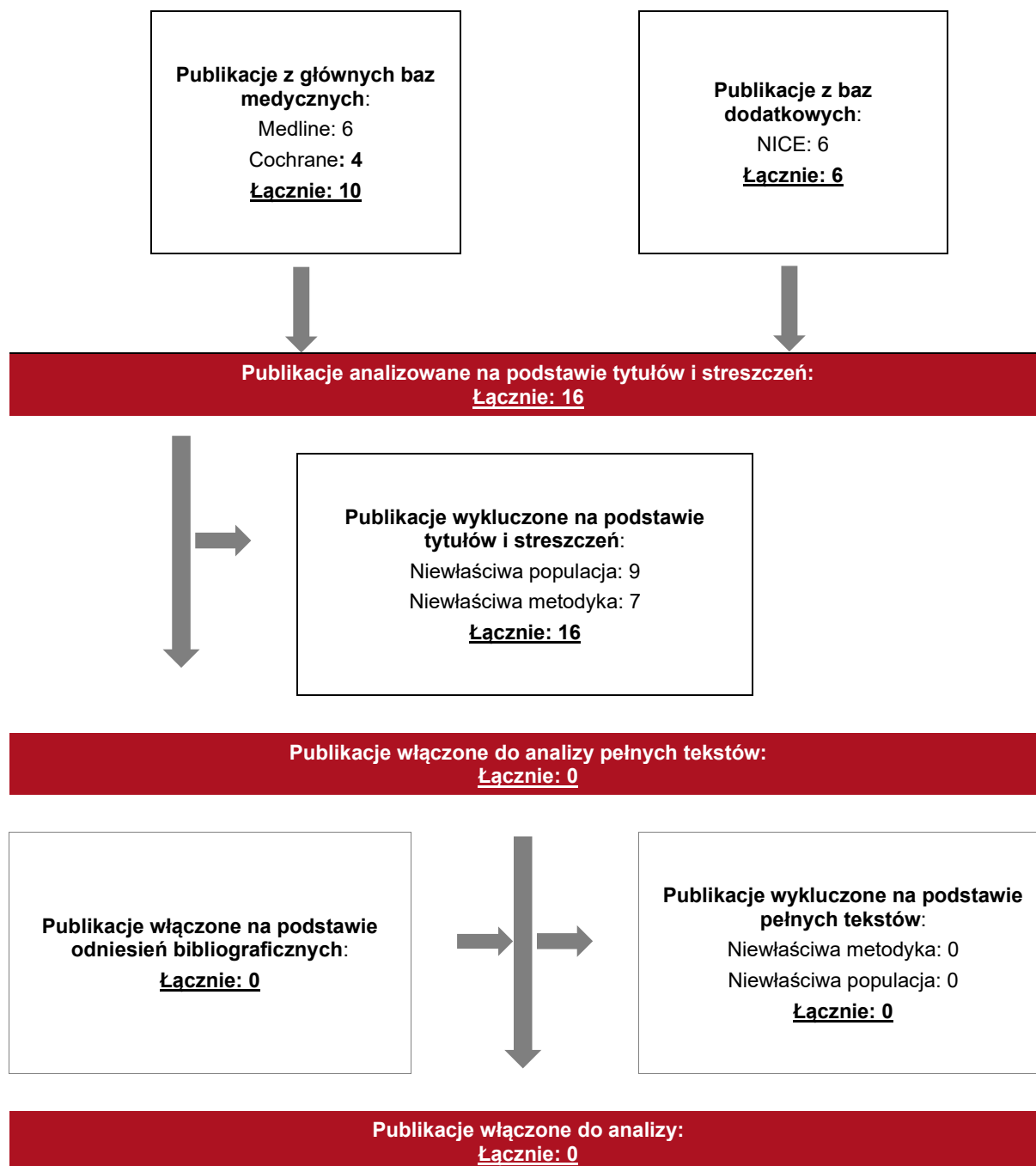
15.2.3. Selekcja badań

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 10.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 16 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 6 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 4 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 6 publikacji.

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

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

Tabela 51.

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.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: ⊕ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii ⊕ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 8.1
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 8.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	TAK, rozdział 8.1.1.
8.2.	oszacowanie współczynnika efektów 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, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 8.1.1.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 8.1.1.
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
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 9.	TAK, rozdział 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności o których mowa w pkt 13.1.	TAK, rozdział 7.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5., 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

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: ⊕ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), ⊕ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

16. Spis tabel

	24
	29
	29
	30
	32
	32
	33
	
	34
Tabela 9. Informator o umowach NFZ za 2025 rok (PLN).....	38
Tabela 10. Schemat dawkowania epkorytamabu.....	38
Tabela 11. Schemat dawkowania mosunetuzumabu	39
Tabela 12. Rozkład terapii w ramieniu CIT	40
Tabela 13. Schemat dawkowania chemioimmunoterapii	40
	43
Tabela 15. Ceny MOS uwzględnione w analizie (PLN).....	44
Tabela 16. Koszt CIT uwzględnione w analizie (PLN)	44
Tabela 17. Koszty podania leków uwzględnione w analizie (PLN).....	45
Tabela 18. Koszty zdarzeń niepożądanych (PLN)	46
Tabela 19. Częstość zdarzeń niepożądanych	48

Tabela 20. Koszt kwalifikacji do programu lekowego (PLN).....	49
Tabela 21. Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia (PLN)	49
Tabela 22. Koszt monitorowania po progresji choroby (PLN)	50
Tabela 23. Udziały terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia	50
Tabela 24. Koszt opieki terminalnej (PLN).....	51
Tabela 25. Koszt leczenia paliatywnego (PLN).....	52
Tabela 26. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	54
Tabela 27. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego	58
Tabela 28. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej.....	58
Tabela 29. Wyniki analizy CUA– wariant z perspektywy płatnika publicznego	59
Tabela 30. Wyniki analizy CUA – wariant z perspektywy wspólnej	59
[REDACTED]	60
Tabela 32. [REDACTED]	61
[REDACTED]	61
[REDACTED]	62
[REDACTED]	62
[REDACTED]	64

		65
		67
		69
		71
		73
		75
		77

Tabela 44. Wybór rozkładów dla parametrów testowanych w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości79

		80
		80

Tabela 47. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	91
Tabela 48. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	93
Tabela 49. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	96
Tabela 50. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	96
Tabela 51. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	100

17. Spis rysunków

		25
		27
		28
		31
Rysunek 5.		81
Rysunek 6.		82
Rysunek 7.		83
Rysunek 8.		83
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....		92
Rysunek 10. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....		98

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
AE Gazyvaro	Gazyvaro (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby; Analiza ekonomiczna, MAHTA 2017
Analiza kliniczna	Tepkinly® (epkorytamab) w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Analiza kliniczna, MAHTA 2025
Analiza problemu decyzyjnego	Tepkinly® (epkorytamab) w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2025
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	Tepkinly® (epkorytamab) w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2025
AWA Kymriah	Analiza weryfikacyjna AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Kymriah (tisagenlecleucelum) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelum chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85) Nr: OT.4331.38.2020
Badanie ankietowe 2024	MAHTA, Badanie ankietowe: dorośli z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej, Warszawa 2024
Blommestein 2014	Blommestein HM, Issa DE, Pompen M, i in. Cost-effectiveness of rituximab as maintenance treatment for relapsed follicular lymphoma: results of a population-based study. Eur J Haematol. 2014
ChPL Lunsumio®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lunsumio® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.01.2025 r.)
ChPL Tepkinly®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tepkinly®
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2023 r.
Dane NFZ	NFZ, Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za I.2022-III 2025 / Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2025 r.
Dane przetargowe	https://portal.smartpzp.pl/spsk1szczecin/public/postepowanie?postepowanie=75688450 https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,180801,5f2a796716bc231a25d8afc19f62db35.html https://zamowienia.szpitalrydygier.pl/dzp/dzpb.php?orderBy=&dir=&ac=szukaj&a=&iDRe=01&id_dzp=5252&datka=&szu=&typ=&zak=&skd=https://e-propublico.pl/Ogloszenia/DokumentyZamowienia?przetargId=3d88d2d0-0835-4ec3-a6b0-94fbcc70bc38
Deconinck 2010	Deconinck E, Miadi-Fargier H, Pen CL, i in. Cost effectiveness of rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma: long-term economic evaluation. Pharmacoeconomics. 2010

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Guzauskas 2018	Guzauskas GF, Masaquel A, Reyes C, i in.. Cost-effectiveness of obinutuzumab plus bendamustine followed by obinutuzumab monotherapy for the treatment of follicular lymphoma patients who relapse after or are refractory to a rituximab-containing regimen in the US. J Med Econ. 2018
Haukaas 2018	Haukaas FS, Ohna A, Krivasi T. <i>Cost-Effectiveness of Obinutuzumab in Combination with Bendamustine Followed by Obinutuzumab Maintenance versus Bendamustine Alone in Treatment of Patients with Rituximab-Refractory Follicular Lymphoma in Norway</i> . Appl Health Econ Health Policy. 2018
Hornberger 2008	Hornberger J, Reyes C, Lubeck D, i in.. Economic evaluation of rituximab plus cyclophosphamide, vincristine and prednisolone for advanced follicular lymphoma. Leuk Lymphoma. 2008
Informator o umowach NFZ	Informator o umowach NFZ 2025 r., strona internetowa: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search
Kasteng 2008	Kasteng F, Erlanson M, Hagberg H, i in.. Cost-effectiveness of maintenance rituximab treatment after second line therapy in patients with follicular lymphoma in Sweden. Acta Oncol. 2008;
Matasar 2024	Matasar M, Sanchez Alvarez J, Parisé H, i in.. Cost-effectiveness analysis of mosunetuzumab for treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma after two or more lines of systemic therapy in the United States. J Med Econ. 2024
NICE TA243	National Institute for Health and Clinical Excellence , Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma https://www.nice.org.uk/guidance/ta243/documents/follicular-lymphoma-rituximab-review-overview2
NICE TA892	National Institute for Health and Clinical Excellence, Mosunetuzumab for treating relapsed or refractory follicular lymphoma, 2023 https://www.nice.org.uk/guidance/TA892
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022
Oluwole 2024a	Oluwole OO, Ray MD, Rosettie KL, Ball G, Jacob J, Bilir SP, Patel AR, Jacobson CA. Cost-Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucl for Adult Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma in the United States. Value Health. 2024
Oluwole 2024b	Oluwole OO, Ray MD, Zur RM, i in.. Cost-effectiveness of treating relapsed or refractory 3L+ follicular lymphoma with axicabtagene ciloleucl vs mosunetuzumab in the United States. Front Immunol. 2024
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Papaioannou 2012	Papaioannou D, Rafia R, Rathbone J, i in. Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma (review of Technology Appraisal No. 110): a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2012
Potnis 2023	Potnis KC, Di M, Isufi I, Gowda L, i in. Cost-effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in adults with relapsed or refractory follicular lymphoma. Blood Adv. 2023
Prettyjohns 2017	Prettyjohns M, Hoskin P, McNamara C, i in.; NICE non-Hodgkin Lymphoma Clinical Guideline Committee. The cost-effectiveness of immediate treatment or watch and wait with deferred chemotherapy for advanced asymptomatic follicular lymphoma. Br J Haematol. 2018
Prca 2015	Prca A, Chan K, Cheung M. Frontline rituximab monotherapy induction versus a watch and wait approach for asymptomatic advanced-stage follicular lymphoma: A cost-effectiveness analysis. Cancer. 2015
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
Soini 2010	Soini EJO, Martikainen JA, Nousiainen T. Treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma with or without rituximab: cost-effectiveness and value of information based on a 5-year follow-up. Ann Oncol. 2011
Soini 2012	Soini EJ, Martikainen JA, Vihervaara V, i in.. Economic evaluation of sequential treatments for follicular non-hodgkin lymphoma. Clin Ther. 2012
Sprawozdania NFZ	Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. - II kwartał 2024 r.
Thielen 2021	Thielen FW, Kersten MJ, Kuizenga P, i in.. Cost-effectiveness of lenalidomide plus rituximab versus rituximab monotherapy in patients with previously treated follicular lymphoma: a societal view. Expert Rev Anticancer Ther. 2021
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.)
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
Wild 2006	Wild D, Walker M, Pettengell R, Lewis G. Pcn62 utility elicitation in patients with follicular lymphoma. Value Health. 2006;9(6):A294.
Witlox 2020	Witlox WJA, Grimm SE, Riemsma R, i in. Lenalidomide with Rituximab for Previously Treated Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics. 2021

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ oraz 120/2024/DSOZ Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna	Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie nr 9/2025/DGL Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe