



Tisagenlecleucel (Kymriah[®]) w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Poland. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa, Polska
<https://www.novartis.pl/>



Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel analizy.....	9
2 Metody	11
2.1 Strategia i technika analityczna.....	11
2.2 Perspektywa analizy	11
2.3 Horyzont czasowy	11
2.4 Populacja	12
2.5 Model.....	13
2.6 Komparator.....	13
2.7 Parametry kliniczne.....	14
2.7.1 Przeżycie całkowite (OS)	15
2.7.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	18
2.7.3 Skuteczność długoterminowa	20
2.7.4 Ryzyko zgonu	21
2.8 Koszty	21
2.8.1 Koszt leku Kymriah®	21
2.8.2 Koszty związane z lekiem Kymriah®.....	21
2.8.2.1 Leukafereza.....	22
2.8.2.2 Chemioterapia pomostowa	22
2.8.2.3 Chemioterapia limfodeplecyjna	24
2.8.2.4 Podanie leku Kymriah®	26
2.8.2.5 Obserwacja po leczeniu (pacjenci w stanie PFS).....	27
2.8.3 Koszt terapii standardowej	29
2.8.3.1 Koszt chemioterapii indukującej	29
2.8.3.2 Koszt chemioterapii podtrzymującej.....	33
2.8.3.3 Czas leczenia	35
2.8.3.4 Obserwacja po leczeniu (pacjenci w stanie PFS).....	35
2.8.4 Koszt kolejnej linii leczenia.....	36
2.8.5 Koszty leczenia działań niepożądanych.....	39
2.8.5.1 Koszt leczenia zespołu uwalniania cytokin	39
2.8.5.2 Koszt leczenia aplazji komórek B.....	40
2.8.5.3 Koszt pozostałych zdarzeń niepożądanych	41
2.8.6 Koszt w stanie progresji choroby i opieki terminalnej	42
2.9 Użyteczności stanu zdrowia	43
2.9.1 Stany zdrowia przed i po progresji	43

2.9.2	Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych oraz w wyniku leczenia	45
2.9.3	Zmniejszenie użyteczności z powodu kolejnego przeszczepu komórek macierzystych (SCT).....	47
2.10	Zestawienie parametrów modelu	47
2.11	Analiza progowa	49
2.12	Analiza wrażliwości	49
2.13	Analiza probabilistyczna	52
2.14	Dyskontowanie.....	52
2.15	Walidacja	52
2.15.1	Walidacja wewnętrzna.....	52
2.15.2	Walidacja konwergencji	52
2.15.3	Walidacja zewnętrzna.....	53
3	Wyniki	54
3.1	Scenariusz podstawowy	54
3.2	Analiza wrażliwości	57
3.2.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	57
3.2.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	57
4	Ograniczenia	63
5	Dyskusja.....	64
6	Wnioski	67
7	Aneks	68
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	68
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	73
7.3	Tablice trwania życia	76
7.4	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	78
Spis rycin		81
Spis tabel		82
Bibliografia		85

Wykaz skrótów i akronimów

3+L	Terapia po dwóch lub większej liczbie linii leczenia
Allo-SCT	Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic stem cell transplant</i>)
ALT	Badanie aktywności aminotransferazy alaninowej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aPTT	Badanie czasu kaolinowo-kefalinowego
ASCT	Autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
AST	Badanie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
■	■
BIA	Analiza wpływu na budżet
CAR-T	Terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T (ang. <i>chimeric antigen receptor T-cell therapy</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CRP	Badanie aktywności białka C-reaktywnego
CRS	Zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine-release syndrome</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DLBCL	Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ang. <i>Diffuse Large B-cell Lymphoma</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DR	Subpopulacja badania ELARA, w której byli pacjenci oporni na rytuksymab i środek alkilujący (podgrupa o podwójnej oporności, ang. <i>double refractory</i>)
EAS	Definicja subpopulacji w badaniu ELARA: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali tisagenlecleucel i zgodnie z oceną niezależnej komisji mieli mierzalną chorobę na początku badania (ang. <i>efficacy analysis set</i>)
ELARA	Akronim nierandomizowanego, niekontrolowanego badania drugiej fazy zawierającego wyniki leczenia terapią tisagenlecleucelem
FL	Chłoniak grudkowy (ang. <i>follicular lymphoma</i>)
GEE	Model uogólnionego równania estymującego (ang. <i>generalised estimating equation</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
INR	Badanie znormalizowanego czasu protrombinowego
IRC	Niezależna Komisja oceniająca wyniki badania (ang. <i>Independent Review Committee</i>)
ITT	Rodzaj populacji w badaniu klinicznym, w której pacjenci są wyjściowo przydzieleni do określonych grup (ang. <i>intention-to-treat</i>)
ITT DR	Subpopulacja w badaniu ELARA uwzględniająca pacjentów o podwójnej oporności (oporni na rytuksymab i środek alkilujący)
IV	Dożylnie (ang. <i>intravenously</i>)
IVIG	Immunoglobuliny dożylnie (ang. <i>intravenous immune globulin</i>)

JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
K-M	Krzywe Kaplana - Meiera
LDH	Badanie poziomu dehydrogenazy mleczanowej
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
LYs	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
m.c.	Masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMR	Badanie rezonansu magnetycznego (ang. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
OAiT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	Stan progresji choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PET-CT	Badanie hybrydowe pozytonowej tomografii emisyjnej i tomografii komputerowej (ang. <i>positron emission tomography and computed tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PICO	Schemat analizy PICO (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program lekowy
PSM	Technika modelowania: partycjonowany model przeżycia (ang. <i>partitioned survival model</i>)
PT	Badanie czasu protrombinowego
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
R/R	Nawracający/oporny na leczenie (ang. <i>relapsed/refractory</i>)
█	█
█	█
ReCORD-FL	<i>Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma</i>
█	█
SCT	Przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>stem cell transplant</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SoC	Terapia standardowa rozumiana jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii (ang. <i>standard of care, SoC</i>)
TK	Tomografia komputerowa
WBC	Białe krwinki (ang. <i>white blood cells</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji tisagenlecleucelu (Kymriah®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego (tj. terapia 3+L). Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego terapię tisagenlecleucelem porównano z terapią standardową rozumianą jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii.

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich, trójstanowy model Markova dostarczony przez Wnioskodawcę. Efektywność kosztową tisagenlecleucelu (Kymriah®) porównano z efektywnością kosztową zastosowania terapii standardowej (SoC).

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na brak różnicujących kosztów założono, że wyniki z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Parametry określające charakterystykę populacji (średni wiek, udział kobiet, średnia powierzchnia ciała) uzyskano z badania ELARA (subpopulacja o podwójnej oporności; dane zamieszczone w modelu ekonomicznym), tj. nierandomizowanego, niekontrolowanego badania II fazy oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwiema i więcej liniami leczenia. Badanie ELARA było również źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu tj. krzywych PFS i OS, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami w modelu (modelowanie techniką *partitioned survival model*, PSM). Porównanie skuteczności tisagenlecleucelu i terapii standardowej przeprowadzono zestawiając dane dotyczące pacjentów przyjmujących terapię tisagenlecleucelem w jednoramiennym badaniu ELARA z danymi dotyczącymi pacjentów leczonych SoC. Dane dotyczące leczenia z zastosowaniem SoC pochodziły z retrospektywnych badań ReCORD-FL oraz Flatiron. Ze względu na dożywotni horyzont analizy ekonomicznej krzywe OS i PFS musiały być ekstrapolowane ponad zakres czasu obserwacji w badaniu klinicznym. W tym celu przeprowadzono procedurę dopasowania modelowanych rozkładów do krzywych uzyskanych z danych klinicznych. Wyniki zależne od leczenia obejmowały okres pierwszych 60 miesięcy, następnie zaimplementowane zostały niezależne od leczenia wyniki długoterminowe. W obu ramionach leczenia po 60 miesiącach OS i PFS były oparte na tym samym źródle danych, które zastosowano w ramieniu chemioterapii, tj. podgrupie DR z badania ReCORD-FL, z uwagi na fakt, że badanie to ma długi okres obserwacji i było historycznym badaniem kontrolnym badania ELARA. Na podstawie wyników badania ELARA oszacowano również prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Populacyjne ryzyko zgonu oceniono w oparciu o dane GUS z tablic trwania życia (2019 r.).

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. Oprócz kosztów wnioskowanej technologii wycenienie podlegały również dodatkowe koszty związane z przyjęciem leku Kymriah®, w tym koszty zaproponowanego PL, koszty leukaferazy i mrożenia zebranych limfocytów, chemioterapii pomostowej, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz koszty obserwacji chorych po zastosowaniu leczenia. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W koszty SoC, oprócz samych leków, wliczono również koszty chemioterapii podtrzymującej oraz koszty obserwacji w trakcie i po leczeniu. W ramach kosztów związanych

z leczeniem uwzględniano również koszty kolejnej linii leczenia (chemioterapia), koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty w stanie progresji i opieki terminalnej. Niepewność związana z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby w PL oraz oceną kosztów SoC zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

Wykonano przegląd użyteczności. Ostatecznie do modelu zaimplementowano wartość użyteczności na podstawie wyników oceny jakości życia z badania ELARA (na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L). W ramach analizy wrażliwości przetestowano również dwa inne potencjalne zestawy użyteczności (na podstawie odnalezionych dwóch publikacji Haukaas 2018 i Deconinck 2010) oraz wariant, w którym zachowano wynik użyteczności stanu przed progresją z badania ELARA (jak w sc. podstawowym), natomiast dla stanu zdrowia po progresji zastosowanie dekrementu użyteczności względem stanu przed progresją. Dekrement ten obliczono na podstawie danych z badania GADOLIN. W modelu ekonomicznym zaimplementowano również dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, w tym CRS, z pobytem na OIOMie oraz z powodu kolejnego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT i Allo-SCT).

Koszt i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych oraz walidację zastosowanego modelu.

Wyniki

[Redacted content]

Wnioski

Zastosowanie tisagenlecleucelu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym wiąże się z uzyskaniem znaczącego, dodatkowego efektu zdrowotnego w porównaniu z terapią standardową. [Redacted]

[Redacted] Pozytywna decyzja refundacyjna zapewniłaby jednak chorym dostęp do innowacyjnej terapii o udowodnionej skuteczności, gdzie w obecnym w Polsce standardzie leczenia i przy obecnej sytuacji refundacyjnej ci pacjenci nie mają innej, skutecznej alternatywy leczenia.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji tisagenlecleucelu (Kymriah®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *relapsed/refractory follicular lymphoma*, R/R FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego (tj. terapia 3+L) w porównaniu do terapii standardowej rozumianej jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii. Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie terapii tisagenlecleucelem (Kymriah®) (terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T, ang. *chimeric antigen receptor T-cell therapy*, CAR-T) w dawkowaniu zgodnym z ChPL w leczeniu chłoniaka grudkowego (FL) po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia co najmniej dwiema liniami leczenia systemowego [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe informacje dotyczące tisagenlecleucelu (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2022).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest [REDACTED] od wskazania zawartego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kymriah® tj. leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym po dwóch lub większej liczbie linii leczenia (ChPL Kymriah). Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz wnioskowane warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2022).

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Ze względu na wnioskowane wskazanie refundacyjne (tj. po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia co najmniej dwiema liniami leczenia systemowego) oraz brak wiodących schematów terapii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, jako komparator przyjęto terapię standardową (ang. *standard of care*, SoC) rozumianą jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2022).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem standardowego dla onkologii, trójstanowego modelu przeżycia (stan przed progresją, po progresji, zgon), w którym uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty związane z zastosowaniem terapii, koszty monitorowania leczenia, działań niepożądanych) oraz zmniejszenie użyteczności wynikające ze zmian stanu zdrowia. Źródłem parametrów klinicznych w modelu było nierandomizowane badanie II fazy ELARA, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania tisagenlecleucelu w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwiema i więcej liniami leczenia. Źródłem parametrów klinicznych dla ramienia komparatora było badanie RECORD-FL, z którego wyodrębniono i dopasowano subpopulację spełniającą kryteria kwalifikacji do badania ELARA.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	Dorośli pacjenci z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. <i>relapsed/refractory follicular lymphoma</i> , R/R FL), którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego ([REDACTED])
Interwencja	Tisagenlecleucel (Kymriah®)
Komparator	Terapia standardowa rozumiana jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii (ang. <i>standard of care</i> , SoC)
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) • Koszt leczenia • Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICER)

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia dwiema i więcej liniami leczenia oceniono na podstawie wyników nierandomizowanego, niekontrolowanego badania drugiej fazy ELARA, którego wyniki przedstawiono w publikacji Fowler 2022, a zaktualizowane wyniki w raporcie EMA 2022.

W badaniu ELARA dla zaktualizowanej mediany czasu obserwacji wynoszącej 21 miesięcy całkowitą odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*, CR) w ocenie badaczy osiągnęło 72,3% pacjentów oraz 69,1% pacjentów w ocenie niezależnej komisji. Roczne przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) odnotowano u 67,1% pacjentów w populacji EAS (ang. *efficacy analysis set*: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali tisagenlecleucel i zgodnie z oceną niezależnej komisji (ang. *Independent Review Committee*, IRC) mieli mierzalną chorobę na początku badania, N=94) oraz 72% wszystkich chorych włączonych do badania. U 76% chorych w populacji EAS odnotowano 9-miesięczny czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), a 73% pacjentów osiągnęło 12-miesięczny DOR. Roczne przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) osiągnęło 95,4% pacjentów w populacji EAS, a 15-miesięczny OS 93,0% chorych.

Porównania skuteczności tisagenlecleucelu i terapii standardowej (SoC) przeprowadzono zestawiając dane dotyczące pacjentów przyjmujących terapię tisagenlecleucelem w jednoramiennym badaniu ELARA z danymi dotyczącymi pacjentów leczonych terapią standardową. Dane dotyczące leczenia z zastosowaniem SoC pochodziły z retrospektywnych badań RECORD-FL (*Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma*) oraz Flatiron (*US Flatiron Health Research Database*).

Biorąc pod uwagę powyższe wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministerstwa Zdrowia (MZ) dotyczącymi analiz dołączanych do wniosków o refundację przeprowadzono analizę ekonomiczną z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta (Rozporządzenie MZ). Nie zidentyfikowano jednak żadnych kosztów po stronie pacjenta. W takim przypadku wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wnioskami z perspektywy NFZ. W dalszym toku analizy opisywano zatem wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ.

2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego [REDACTED]

2.4 Populacja

W scenariuszu podstawowym przyjęto zatem charakterystykę populacji (ITT DR) na podstawie opisu w badaniu ELARA (N=67). Zestawienie parametrów umieszczono w Tab. 2. W ramach analizy wrażliwości przetestowano również wariant uwzględniający charakterystykę całej populacji ITT z badania ELARA (N=98).

Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie ELARA).

Parametr	Wartość w modelu	Referencja
Populacja ITT DR (N=67)		
Średni wiek (lata)	██████	Badanie ELARA: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Udział kobiet (%)	██████	Badanie ELARA: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Średnia powierzchnia ciała (m ²)*	██████	Badanie ELARA: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Populacja ITT (N=98)		
Średni wiek (lata)	██████	Badanie ELARA: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Udział kobiet (%)	██████	Badanie ELARA: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Średnia powierzchnia ciała (m ²)*	██████	Badanie ELARA: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym

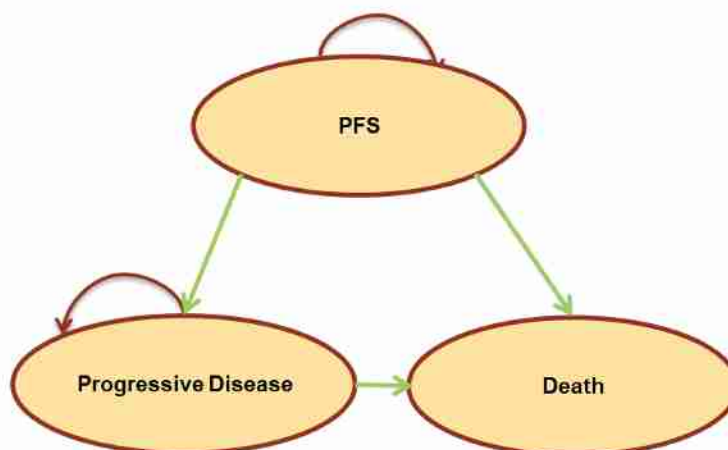
*Obliczone na podstawie danych o wzroście i masie ciała pacjentów.

2.5 Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę.

W programie Microsoft Excel® zaimplementowano standardowy dla onkologii, trójstanowy model przeżycia (przed progresją, po progresji, zgon), którego ogólną charakterystykę za prezentowano na Ryc. 1.

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.



W modelu przeżycia zakłada się, że każdy pacjent może znajdować się w następujących, wzajemnie wykluczających się stanach zdrowia przez całe życie. Są to: stan przed progresją (ang. *progression free survival*, PFS), po progresji oraz zgon. W analizie zastosowano modelowanie techniką *partitioned survival model* (PSM), która zakłada, że w każdym cyklu udział kohorty wejściowej w poszczególnych stanach zdrowia jest określony w oparciu o parametry skuteczności w postaci krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS). Partycjonowany model przeżycia jest typowym podejściem do modelowania terapii onkologicznych i był używany m.in. w raporcie *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) dot. chłoniaka grudkowego (NICE TA604, NICE TA627).

Stan PFS zdefiniowany jest jako czas od rozpoczęcia terapii do pierwszej odnotowanej progresji choroby lub zgonu. Wszyscy pacjenci wchodzi do modelu w stanie zdrowia PFS. Odsetek pacjentów w stanie PFS w każdym cyklu obliczany jest na podstawie krzywej PFS z badania ELARA. Stan progresji choroby (ang. *progressive disease*, PD) obejmuje żywych pacjentów, u których nastąpiła progresja lub nawrót choroby. Udział pacjentów w stanie PD określa się jako różnicę między odsetkiem pacjentów żyjących, który oparto na krzywej OS, a odsetkiem pacjentów z PFS. Podczas każdego cyklu pacjenci są rozdzielani między trzy stany zdrowia, przy czym zgon jest stanem pochłaniającym. Tygodniowy cykl modelu wykorzystano do oszacowania odsetka pacjentów w każdym stanie zdrowia w czasie.

2.6 Komparator

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest terapia standardowa rozumiana jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii (SoC).

Dla pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], wymienione kryteria spełnia terapia standardowa, która ma charakter paliatywny i nie stanowi opcji stwarzającej szansę na wyleczenie. Obecnie w Polsce terapia standardowa chłoniaka grudkowego obejmuje chemioterapię. Spośród schematów terapeutycznych wymienianych przez wytyczne kliniczne w leczeniu FL, obecnie dostępnych i finansowanych w Polsce jest 26 substancji czynnych (APD 2022).

Zarówno polskie jak i światowe wytyczne nie wskazują jednoznacznie na najczęściej zalecane schematy chemioterapii. Podkreślają natomiast, że opieka paliatywna, objawowa jest zwykle najlepszą opcją dla pacjentów, którzy byli oporni na dwa ostatnie schematy leczenia (APD 2022).

Efektywność zastosowania standardowej terapii (SoC) w III i kolejnych liniach leczenia nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego przedstawiono w analizie klinicznej w oparciu o wyniki pochodzące z dwóch badań - ReCORD-FL (Salles 2022) i Flatiron (Hao 2021). Dane dotyczące SoC uzyskano z badania ReCORD-FL - globalnego retrospektywnego badania kohortowego wyników klinicznych u chorych na r/r FL spełniających kryteria kwalifikacji do badania ELARA, którzy byli leczeni w ramach rutynowej praktyki w 10 ośrodkach akademickich w Ameryce Północnej i Europie. Do badania ReCORD-FL włączono łącznie 187 chorych leczonych wcześniej ≥ 2 liniami leczenia, z medianą obserwacji od trzeciej linii wynoszącą 57 miesięcy (Salles 2022). W badaniu Flatiron wykorzystano dane dotyczące SoC, pochodzące z amerykańskiej bazy *Flatiron Health Research Database* (Flatiron). Flatiron jest bazą danych pochodzącą z elektronicznej dokumentacji medycznej z ponad 280 klinik onkologicznych. Dane dotyczące poszczególnych pacjentów z Flatiron zostały wykorzystane do stworzenia zewnętrznego ramienia kontrolnego w celu przeprowadzenia pośredniego porównania z badaniem ELARA. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania ELARA zostały zastosowane do zewnętrznego ramienia kontrolnego (Hao 2021, AK 2022).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2022).

W modelu ekonomicznym parametry kliniczne dotyczące komparatora w postaci chemioterapii zaimplementowano na podstawie wyników badania ReCORD-FL.

2.7 Parametry kliniczne

Parametry kliniczne w modelu ekonomicznym obejmują dane dotyczące wyników przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS). Wyniki zależne od leczenia obejmowały okres pierwszych 60 miesięcy, następnie zaimplementowane zostały niezależne od leczenia wyniki długoterminowe.

Krzywe PFS i OS dla terapii lekiem Kymriah® pochodziły z badania ELARA (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym, data odcięcia: marzec 2022), natomiast dla chemioterapii zostały zaczerpnięte z badania ReCORD-FL (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).

W modelu została wybrana populacja z podwójną opornością (ITT DR), stąd też dane kliniczne również dotyczyły tak określonych subpopulacji z badania ENLARA oraz ReCORD-FL. Dla pierwszych 60 miesięcy zostały zaimplementowane modele zależne.

Charakterystykę badań (subpopulacji) wykorzystanych do implementacji parametrów klinicznych w modelu ekonomicznym przedstawiono w Tab. 3.

2.7.1 Przeżycie całkowite (OS)

Krzywą OS dla terapii lekiem Kymriah® oszacowano na podstawie danych pojedynczych pacjentów subpopulacji DR z badania ELARA (data odcięcia: marzec 2022). Do ekstrapolacji rozważano zarówno modele zależne, jak i niezależne. W scenariuszu podstawowym założono model zależny, a model niezależny został przetestowany w sc. analizy wrażliwości.

Do modelowania krzywej OS dla chemioterapii brano pod uwagę również modele zależne i niezależne. W scenariuszu podstawowym założono model zależny, a model niezależny został przetestowany w sc. analizy wrażliwości. Wyniki OS z podgrupy DR badania ReCORD-FL zostały zważone w taki sposób, aby odpowiadały wynikom podgrupy DR z badania ELARA. Nie ograniczono się wyłącznie do schematów chemioterapii ze względu na wielkość próby (60,2% pacjentów otrzymało chemioterapię). Wagi uzyskano z analizy wskaźnika skłonności (prawdopodobieństwo przynależności do grupy, *propensity score*) pomiędzy subpopulacją DR badania ELARA a subpopulacją DR badania ReCORD-FL.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano również scenariusz wykorzystujący metodę z zastosowaniem współczynnika HR. Współczynnik został uzyskany z analizy MAIC w subpopulacji DR względem krzywej tisagenlecleucelu (DR) z podejścia uwzględniającego niezależne modelowanie.

Na Ryc. 2 i Ryc. 3 zaprezentowano nałożenie modelowanych krzywych zależnych na krzywe Kaplana-Maiera (K-M) z badań klinicznych odpowiednio dla tisagenlecleucelu oraz chemioterapii.

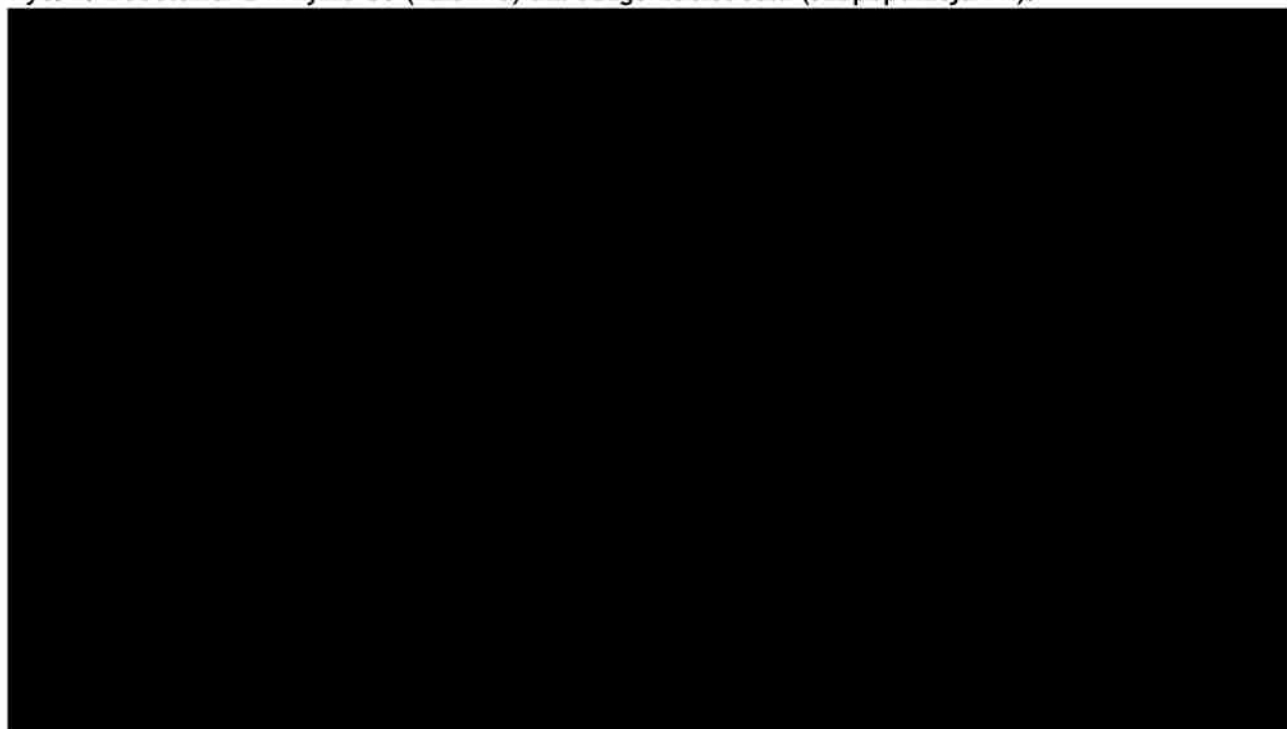
Najlepsze dopasowanie modelowanych krzywych określono na podstawie wyników współczynnika AIC oraz oceny wizualnej (Tab. 4). W scenariuszu podstawowym zostało użyte modelowanie zależne, aby zmniejszyć wpływ spadku na końcu ogona krzywej, który był widoczny przy modelowaniu niezależnym. Wybrano uogólniony model gamma dla obu ramion leczenia w oparciu o wyniki AIC i ocenę wizualną. Aby zmniejszyć niepewność związaną z długoterminową ekstrapolacją, uogólniony model gamma specyficzny dla leczenia był stosowany aż do 60. miesiąca w sc. podstawowym. Po 60 miesiącach model zakłada implementację tych samych danych o przeżyciu całkowitym, tj. danych z subpopulacji DR badania ReCORD-FL (por. Rozdz. 2.7.3).

Tab. 3. Charakterystyka danych wykorzystanych do implementacji parametrów klinicznych.

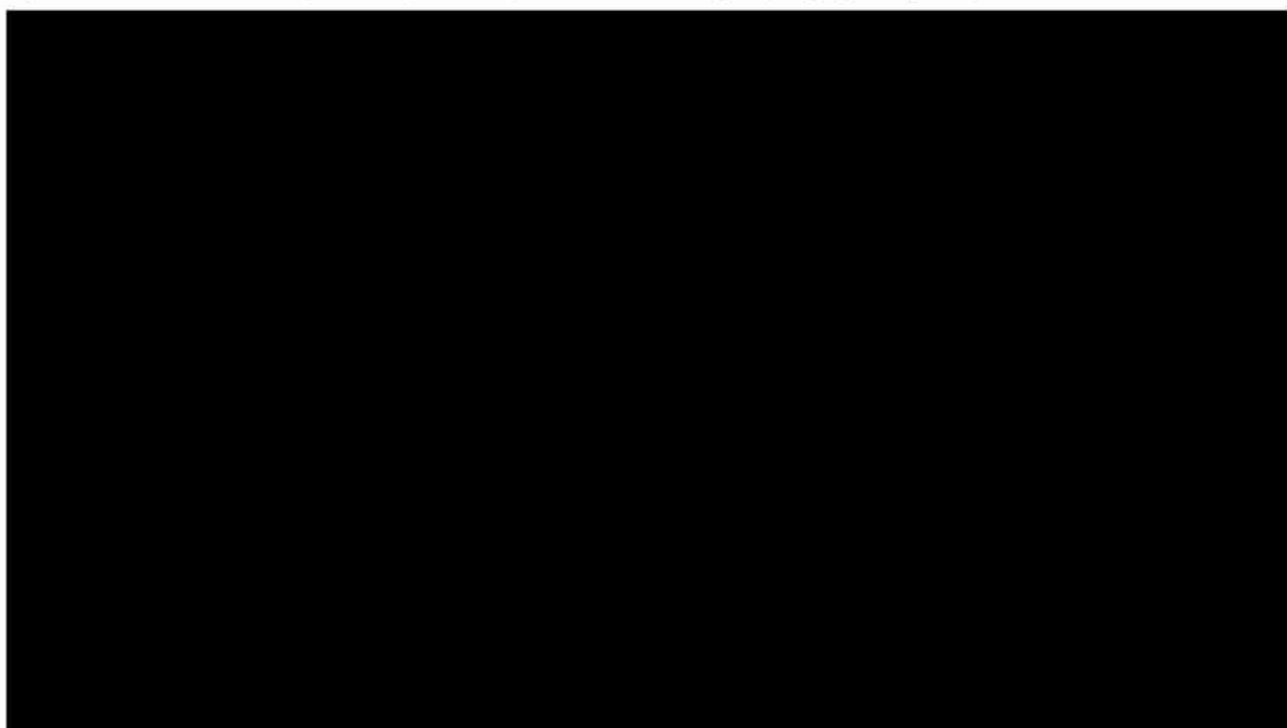
Ramię	Badanie kliniczne	Populacja	Charakterystyka populacji	Liczebność populacji (N)	Okres obserwacji
Tisagenlecleucel (subpopulacja DR)	ELARA (data odcięcia: marzec 2022)	Dorośli pacjenci z r/r FL z ≥ 2 liniami wcześniejszego leczenia systemowego i którzy byli DR. DR zdefiniowano jako subpopulację oporną na rytuksymab i środek alkilujący.	31,3% z wcześniejszym ASCT 88,1% opornych na wcześniejszą linię Mediana liczby wcześniejszych terapii: 4 (2-13)	N=67	Mediana: 26,1 miesiący (23,6-30,6)
Chemioterapia (subpopulacja DR)	ReCORD (data odcięcia: grudzień 2020)	Dorośli pacjenci z r/r FL z ≥ 2 liniami wcześniejszego leczenia systemowego, którzy otrzymali jakąkolwiek terapię w ustawieniu 3L+ i którzy byli DR; Chemioterapię otrzymało 60,2% pacjentów.	29,6% z wcześniejszym ASCT 88,8% opornych na wcześniejszą linię Mediana liczby wcześniejszych terapii: 3 (2-10)	N=98	Mediana: 24,8 miesiący (8,7-59,5)
Długoterminowe OS i PFS (subpopulacja DR)	ReCORD (data odcięcia: grudzień 2020)	Dorośli pacjenci z r/r FL z ≥ 2 liniami wcześniejszego leczenia systemowego, którzy otrzymali jakąkolwiek terapię w ustawieniu 3L+ i którzy byli DR.	29,6% z wcześniejszym ASCT 88,8% opornych na wcześniejszą linię Mediana liczby wcześniejszych terapii: 3 (2-10)	N=98	Mediana: 24,1 miesiący (8,1-58,8)

ASCT: autologiczny przeszczep komórek macierzystych; DR: subpopulacja podwójnie oporna; r/r FL: nawracający/oporny na leczenie chłoniak grudkowy

Ryc. 2. Modelowane krzywe OS (zależne) dla tisagenlecleucelu (subpopulacja DR).



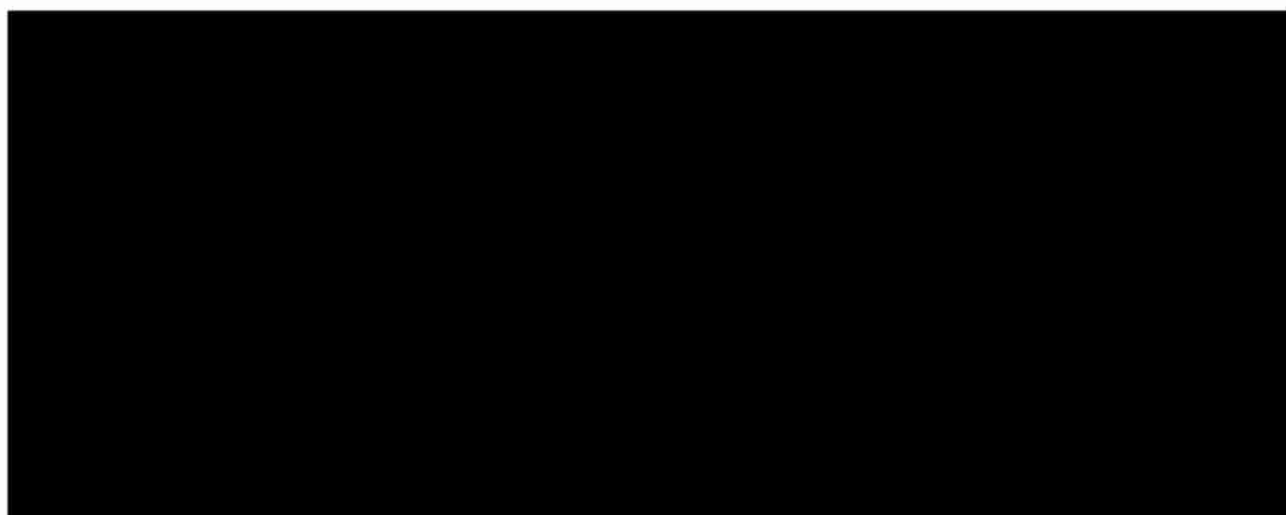
Ryc. 3. Modelowane krzywe OS (zależne) dla chemioterapii (subpopulacja DR).



Tab. 4. Ocena dopasowania rozkładów przeżycia całkowitego za pomocą kryteriów AIC i BIC.

Model	Kymriah®		SoC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████
Gamma	████	████	████	████

Ryc. 4. Przewidywane krzywe OS dla tisagenlecleucelu i komparatorów dostępnych w modelu ekonomicznym (w tym chemioterapii).



2.7.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Krzywą PFS dla terapii lekiem Kymriah® oszacowano na podstawie danych pojedynczych pacjentów subpopulacji DR z badania ELARA (data odcięcia: marzec 2022). Do ekstrapolacji rozważano zarówno modele zależne, jak i niezależne. W scenariuszu podstawowym założono model zależny, a model niezależny został przetestowany w sc. analizy wrażliwości.

Do modelowania krzywej PFS dla chemioterapii brano pod uwagę również modele zależne i niezależne. W scenariuszu podstawowym założono model zależny, a model niezależny został przetestowany w sc. analizy wrażliwości. W przypadku chemioterapii PFS zaczynała się od rozpoczęcia leczenia i była szacowana w oparciu o ważne dane pojedynczych pacjentów z subpopulacji DR, którzy otrzymali jakiegokolwiek leczenie w badaniu ReCORD-FL. Nie ograniczono się wyłącznie do schematów chemioterapii ze względu na wielkość próby (60,2% pacjentów otrzymało chemioterapię). Wagi uzyskano z analizy wskaźnika skłonności (prawdopodobieństwo przynależności do grupy, *propensity score*) pomiędzy subpopulacją DR badania ELARA a subpopulacją DR badania ReCORD-FL. Do oszacowania krzywej PFS przyjęto podejście spójne z podejściem do oszacowania OS. Najlepsze dopasowanie modelowanych krzywych określono na podstawie wyników współczynnika AIC oraz oceny wizualnej (Tab. 5).

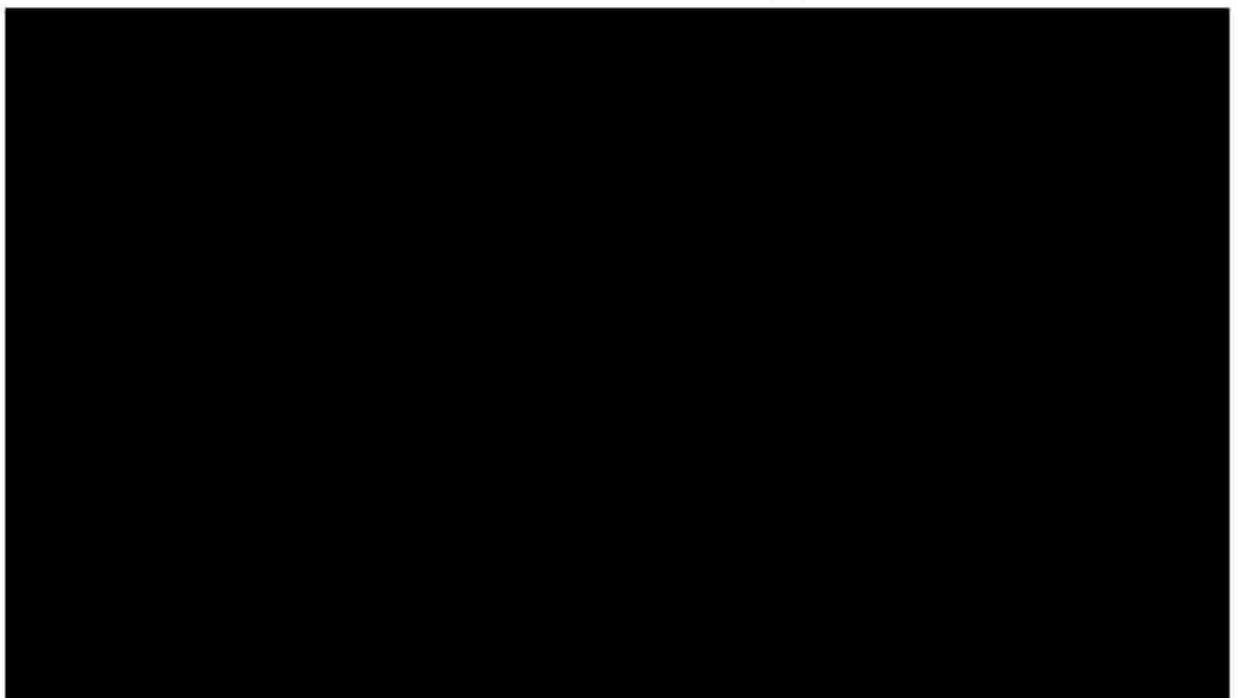
W przypadku PFS dla ramienia Kymriah® oraz chemioterapii wykorzystano model zależny Gomperta.

Na Ryc. 5 i Ryc. 6 zaprezentowano nałożenie modelowanych krzywych zależnych na krzywe Kaplana-Maiera (K-M) z badań klinicznych odpowiednio dla tisagenlecleucelu oraz chemioterapii.

Ryc. 5. Modelowane krzywe PFS (zależne) dla tisagenlecleucelu (subpopulacja DR).



Ryc. 6. Modelowane krzywe PFS (zależne) dla chemioterapii (subpopulacja DR).

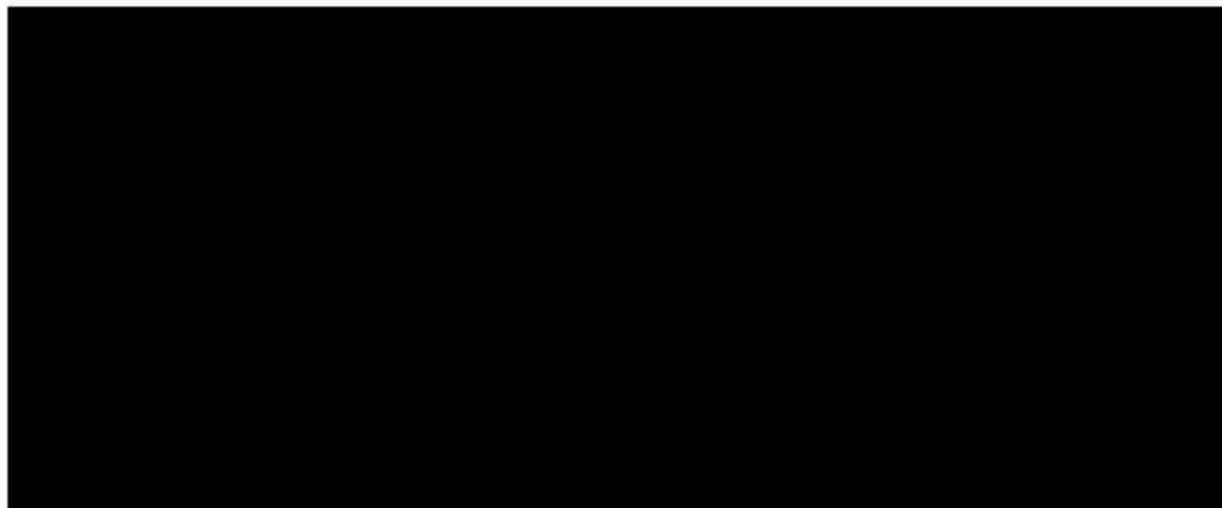


Tab. 5. Ocena dopasowania rozkładów przeżycia bez progresji za pomocą kryteriów AIC i BIC.

Model	Kymriah®		SoC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████
Gamma	████	████	████	████

Podobnie jak w podejściu do OS, dla pacjentów, którzy pozostali w stanie PFS po 60 miesiącach, zaimplementowano wskaźnik odpowiadający długoterminowemu PFS bazując na ważonych wynikach z badania ReCORD-FL w subpopulacji DR, która pozostała na leczeniu po 60 miesiącach obserwacji (model zależny Gompertza). Zarówno dla chemioterapii, jak i ramienia z terapią Kymriah® krzywe PFS były ograniczone przebiegiem krzywych OS. Na Ryc. 7 zaprezentowano spodziewane przebiegi krzywych PFS.

Ryc. 7. Przewidywane krzywe PFS dla tisagenlecleucelu i komparatorów dostępnych w modelu ekonomicznym (w tym chemioterapii).



2.7.3 Skuteczność długoterminowa

W obu ramionach leczenia po 60 miesiącach OS i PFS były oparte na tym samym źródle danych, które zastosowano w ramieniu chemioterapii, tj. podgrupie DR z badania ReCORD-FL, z uwagi na fakt, że badanie to ma długi okres obserwacji. Badanie ReCORD było historycznym badaniem kontrolnym badania ELARA, w którym krzywe dla pacjentów z FL spełniających kryteria włączenia do ELARA zostały wyodrębnione z wielu ośrodków w Europie i Ameryce Północnej. W modelu ekonomicznym dane z subpopulacji DR badania ReCORD (dorośli pacjenci z r/r FL z ≥ 2 liniami wcześniejszego leczenia systemowego, którzy otrzymali jakąkolwiek terapię w ustawieniu 3L+ i którzy byli oporni na rytuksymab i środek alkilujący) po ważeniu (w celu dopasowania do danych badania ELARA) były wykorzystane do ekstrapolowania skuteczności długoterminowej. Modele zależne przewidywały przebiegi krzywych OS

i PFS, natomiast po 60 miesiącach zaimplementowano skuteczność długoterminową taką samą niezależnie od ramienia leczenia. Dla przebiegu OS zastosowano model uogólniony gamma, natomiast dla PFS model Gompertza.

2.7.4 Ryzyko zgonu

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2019 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2019). Zdecydowano się zastosować dane z 2019 r. ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w 2020 r., spowodowane pandemią COVID-19. Tablice trwania życia zamieszczono w Aneksie 7.3.

2.8 Koszty

W analizie przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjentów równą [REDACTED] za wynikami badania ELARA (ELARA, dane nieopublikowane dostępne w modelu).

W analizie nie uwzględniono dzielenia leków (w modelu *Proportion of vial sharing 0%* na zakładce „Settings”).

2.8.1 Koszt leku Kymriah®

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie tisagenlecleucelu (Kymriah®) w trybie refundacji leku w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”. Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2023).

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje opakowanie preparatu Kymriah®:

- $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ komórek, dyspersja do infuzji.

Wnioskowana cena zbytu netto tisagenlecleucelu (Kymriah®) wynosi [REDACTED] (Tab. 6).

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

Tab. 6. Cena leku Kymriah® na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę.

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

2.8.2 Koszty związane z lekiem Kymriah®

Przed infuzją leku Kymriah® pacjenci poddawani są następującym etapom przygotowawczym: leukaferazy i mrożenia zebranych limfocytów, chemioterapii pomostowej,

chemioterapii limfodeplecyjnej. Kolejnym etapem jest podanie leku Kymriah® i obserwacja po leczeniu. Koszty każdego z etapów liczone są jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

2.8.2.1 Leukafereza

Leukafereza polega na zebraniu limfocytów T od pacjenta, które następnie podlegają mrożeniu. Pobranie limfocytów dawcy rozliczane jest wg faktury wystawionej przez ośrodek (Zarządzenie 10/2023/DSOZ). Ze względu na brak wyceny procedury pobrania limfocytów bezpośrednio od chorego, w analizie przyjęto średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego opublikowany przez AOTMiT w raporcie dotyczącym ustalenia taryfy świadczeń pobierania i przetoczenia limfocytów (AOTMiT 2017). Założono, że przyjęty średni koszt pobrania limfocytów obejmuje również koszt mrożenia pobranego materiału. Oszacowanie kosztu leukaferazy przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Oszacowanie kosztu leukaferazy.

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa*	Koszt [zł]	Źródło
5.53.01.0000004	Pobranie limfocytów dawcy (DLI)	1**	4 694,16†	Zarządzenie 10/2023/DSOZ, AOTMiT 2017
5.53.01.0000003	Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	1 437	1 437,00	Zarządzenie 10/2023/DSOZ
Koszt leukaferazy			6 131,16	-

* 1 pkt = 1 zł; ** rozliczenie na podstawie faktury; † średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego, wg danych pozyskanych od 6 ośrodków (AOTMiT 2017)

2.8.2.2 Chemioterapia pomostowa

Chemioterapia pomostowa (ang. *bridging chemotherapy*) ma na celu ustabilizowanie choroby podczas oczekiwania na wytworzenie i wlew leku Kymriah®. Według badania ELARA u 45,4% pacjentów, którzy otrzymali infuzję Kymriah®, konieczne było podanie chemioterapii pomostowej. Według danych w badaniu ELARA pacjenci najczęściej stosowali schemat R-GemOx (ELARA, dane nieopublikowane dostępne w modelu). Ponieważ całkowita długość podawania leków w schemacie wynosi 2 dni założono, że wszyscy pacjenci otrzymają leki podczas 2-dniowej hospitalizacji (Tab. 8). Oszacowanie kosztu hospitalizacji związanego z podaniem schematu R-GemOx przedstawiono w Tab. 11. Oszacowanie kosztu leków przedstawiono w Tab. 8 - Tab. 10.

Zgodnie z zarządzeniem 72/2022/DGL podczas leczenia pacjenta produktem Kymriah® w ramach programu lekowego B.93 „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe” (ang. *Diffuse Large B-cell Lymphoma*, DLBCL) nie stosuje się przepisu §14 ust. 2. Zarządzenia, a więc gdy u pacjenta stosowane są jednocześnie leki z katalogu leków stosowanych w chemioterapii lub substancje z katalogu substancji stosowanych w chemioterapii wówczas rozliczane są one oddzielnie, w ramach leczenia szpitalnego w zakresie chemioterapia (Zarządzenie 72/2022/DGL).

Jednocześnie w rozporządzeniu NFZ dotyczącym leczenia szpitalnego w zakresie chemioterapia u pacjentów z DLBCL leczonych Kymriah® w ramach programu lekowego B.93 dopuszczono możliwość rozliczenia (Zarządzenie 72/2022/DGL, §14 ust. 7.):

- jako świadczenia podstawowego produktu z katalogu świadczeń podstawowych o kodzie 5.08.05.0000170 - leczenie hematologiczne dorosłych;
- świadczenia 5.08.08.0000174 - diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B aksykabtagenem cytoleucelu albo tisagenlecleucelem - monitorowanie terapii.

Ze względu na analogiczny schemat leczenia produktem Kymriah® pacjentów z FL co pacjentów z DLBC można założyć, że tak samo rozliczane będą świadczenia z zakresu chemioterapii, które będą generowane w czasie leczenia lekiem Kymriah® w ramach proponowanego programu lekowego leczenia FL.

Tab. 8. Schemat stosowany podczas chemioterapii pomostowej przed podaniem leku Kymriah®.

Leki w schemacie (R)-Gem-Ox	Dawkowanie	Źródło
gemcytabina	1200 mg/m ² 1. dnia, IV	Corazzelli 2009
oksaliplatyna	120 mg/m ² 2. dnia, IV	
rytuksymab	375 mg/m ² 1. dnia, IV	

IV - dożylnie (ang. *intravenously*)

Tab. 9. Koszt 1 mg leków w schemacie (R)-Gem-Ox.

Lek	Koszt za 1 mg [zł]	Źródło
gemcytabina	0,05	DGL 2022a
oksaliplatyna	0,36	
rytuksymab	3,55	

Tab. 10. Zestawienie kosztów leczenia schematem (R)-Gem-Ox.

Lek	Liczba mg w jednym podaniu [mg]	Liczba podań w cyklu	Cena za fiolkę leku [zł]	Liczba fiolek na cykl leczenia	Całkowity koszt leków na pacjenta [zł]
gemcytabina	2 280	1	45,47 (1000 mg)	3	136,41
oksaliplatyna	228	1	35,78 (100 mg)	3	107,33
rytuksymab	713	1	354,71 (100 mg)	8	2 837,69
Suma					3 081,44

Tab. 11. Koszt podania schematu (R)-Gem-Ox.

Parametr	Wartość	Źródło
Wycena punktowa hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (dzień 1-3) (5.08.05.0000170)	686,00 pkt*	Zarządzenie 44/2022/DGL
Koszt NFZ za osobodzień [zł]	686,00	-
Liczba dni hospitalizacji na cykl leczenia [dni]	2	-
Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię pomostową [%]	■ ■	■ ■

Parametr	Wartość	Źródło
Całkowity koszt hospitalizacji [zł]	██████████	██████████

* 1 pkt = 1 zł

2.8.2.3 Chemioterapia limfodeplecyjna

Według ChPL Kymriah u pacjentów z FL konieczne jest kondycjonowanie przed leczeniem, tzw. chemioterapia limfodeplecyjna. Jeżeli u pacjenta występuje istotna cytopenia (np. liczba białych krwinek (ang. *white blood cells*, WBC) wynosi $\leq 1\ 000$ komórek/ μl w okresie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję) chemioterapia limfodeplecyjna może być pominięta (ChPL Kymriah).

Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej jest fludarabina i cyklofosfamid podawane przez 3 dni, a u pacjentów, u których podczas poprzedniego stosowania cyklofosfamidu wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza w 4. stopniu nasilenia lub pacjent wykazywał stan oporności na chemioterapię schematem zawierającym cyklofosfamid podawanym na krótko przed chemioterapią limfodeplecyjną, bendamustyna (ChPL Kymriah) (Tab. 12).

Według danych ██████████

Przyjęto założenie, że podanie chemioterapii będzie się wiązało z hospitalizacją zarówno dla schematu 1, jak i dla schematu 2, przy czym czas hospitalizacji będzie odpowiadał liczbie podań leków.

Tab. 12. Schemat stosowany w chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem leku Kymriah®.

Lek	Dawkowanie	Źródło
Schemat 1		ChPL Kymriah
fludarabina	25 mg/m ² przez 3 dni, IV*	
cyklofosfamid	250 mg/m ² przez 3 dni, IV	
Schemat 2		
bendamustyna	90 mg/m ² przez 2 dni, IV	

IV - dożylnie (ang. *intravenously*); * ze względu na brak w chwili obecnej refundacji fludarabiny w formie koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji w analizie przyjęto, że pacjenci będą stosować fludarabinę doustnie, która jest refundowana (Obwieszczenie MZ).

Tab. 13. Koszt 1 mg leków w schematach chemioterapii limfodeplecyjnej.

Lek	Koszt za 1 mg	Źródło
Schemat 1		
fludarabina	8,16	Obwieszczenie MZ
cyklofosfamid	0,06	Dane przetargowe
Schemat 2		
bendamustyna	1,46	DGL 2022a

Tab. 14. Zestawienie kosztów schematów stosowanych w chemioterapii limfodeplecyjnej.

Lek	Liczba mg w jednym podaniu [mg]	Liczba podań	Cena za fiolkę leku [zł]	Liczba fiolek na jedno podanie	Całkowity koszt leków na pacjenta [zł]
Schemat 1					
fludarabina	47,50	3	1 631,83 (opak.)	0,24*	1 162,68
cyklofosfamid	475,00	3	11,54 (200 mg)	3	103,87
Suma					1 266,55 zł
Schemat 2					
bendamustyna	171,00	2	36,49 (25 mg)	7	510,87 zł
Suma					510,87 zł

* ponieważ fludarabina jest podawana doustnie podczas hospitalizacji, przyjęto dzielenie opakowań - pozostałe tabletki z opakowania mogą być wykorzystane przez kolejnego pacjenta

Tab. 15. Średni koszt chemioterapii limfodeplecyjnej przed infuzją leku Kymriah®.

Schemat	Udział pacjentów stosujących schemat (ELARA)	Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej [zł]	Źródło
Fludarabina + cyklofosfamid (schemat 1)	94,8%	1 266,55	Tab. 14
Bendamustyna (schemat 2)	5,2%	510,87	
Średnia		1 227,60	Oszacowanie

Tab. 16. Średni koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii limfodeplecyjnej.

Parametr	Fludarabina + cyklofosfamid (schemat 1)	Bendamustyna (schemat 2)	Źródło
Wycena punktowa hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (dzień 1-3) (5.08.05.0000170)	686,00 pkt*		Zarządzenie 44/2022/DGL
Koszt NFZ za osobodzień [zł]	686,00		-
Liczba dni hospitalizacji na cykl leczenia [dni]	3	2	-
Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię limfodeplecyjną [%]	■	■	■
Całkowity koszt hospitalizacji [zł]	2 058,00	1 372,00	Oszacowanie
Średni koszt hospitalizacji		■	■

* 1 pkt = 1 zł

2.8.2.4 Podanie leku Kymriah®

Lek Kymriah® podaje się w infuzji dożylniej (ChPL Kymriah®). Przyjęto założenie, że koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu leczenia FL będzie analogiczny jak w programie lekowym B.93 dla leku Kymriah® „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe”. Założono, że lek podawany będzie podczas hospitalizacji w trybie jednego dnia związanej z wykonaniem programu (Tab. 17).

Według danych z badania ELARA [REDACTED] pacjentów po infuzji leku Kymriah® wymagało hospitalizacji przez średnio [REDACTED], bez uwzględnienia hospitalizacji w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAIIT). Koszt hospitalizacji po infuzji leku Kymriah® przyjęto wg wyceny świadczenia hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego B.93 (Tab. 17). Oszacowanie kosztu hospitalizacji po podaniu leku Kymriah® przedstawiono w Tab. 19.

Według danych z badania ELARA pacjenci wymagali pobytu na oddziale intensywnej terapii, które nie jest związane z wystąpieniem zespołu uwalniania cytokin (CRS), przez [REDACTED] (ELARA, dane nieopublikowane dostępne w modelu). Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii jest określany na podstawie liczby punktów w skali TISS-28. W publikacji badania ELARA nie były dostępne dane dotyczące średniej liczby punktów TISS-28 u pacjentów, którzy otrzymali produkt Kymriah®. Wobec powyższego przyjęto średni koszt osobodnia terapii na oddziale OAIIT dla dorosłych wg Zarządzenia 1/2022/DSOZ, tj. jak dla pacjentów z liczbą punktów TISS-29 \geq 19 punktów. Oszacowanie kosztu pobytu pacjentów w OAIIT, które nie jest związane wystąpieniem CRS, przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 17. Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu B.93 (Zarządzenie 160/2022/DGL [Zał. 1]).

Kod produktu	Świadczenie	Koszt [zł]*
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72

* 1 pkt = 1 zł

Tab. 18. Średni koszt pobytu na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (Zarządzenie 1/2022/DSOZ).

Kody produktu	Świadczenie	Średni koszt [zł]*
Od 5.53.01.0005019 do 5.53.01.0005077	Leczenie w OAIIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 \geq 19 pkt	3 234,11

* 1 pkt = 1 zł

Tab. 19. Koszt hospitalizacji po podaniu leku Kymriah®.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji po infuzji leku Kymriah®	[REDACTED]	[REDACTED]
Długość hospitalizacji	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt hospitalizacji/osobodzień	486,72 zł	Zarządzenie 160/2022/DGL [Zał. 1]
Całkowity koszt hospitalizacji po infuzji leku Kymriah®	██████████	██████████

* bez uwzględnienia pobytu na oddziale OAiIT

Tab. 20. Koszt pobytu na OAiIT po podaniu leku Kymriah®, nie związany z wystąpieniem zespołu uwalniania cytokin.

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia liczba dni pobytu w OAiIT	██████████	██████████
Średni koszt pobytu w OAiIT	3 234,11 zł	Zarządzenie 1/2022/DOSZ
Całkowity koszt hospitalizacji po infuzji leku Kymriah®	██████████	██████████

2.8.2.5 Obserwacja po leczeniu (pacjenci w stanie PFS)

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego maksymalny czas opieki wynosi 12 miesięcy od dnia podania leku Kymriah®. W tym czasie wykonywane jest monitorowanie bezpieczeństwa po podaniu CAR-T oraz monitorowanie skuteczności. Monitorowanie bezpieczeństwa bezpośrednio po podaniu CAR-T obejmuje:

- codzienne monitorowanie pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS;
- w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS (w uzasadnionych przypadkach) wykonywanie badań: CRP, ferrytyna, fibrynogen, LDH, PT, aPTT, INR oraz D-dimer (przy zaistnieniu innych wskazań wykonywanie badań zgodnie z nimi);
- dalsze monitorowanie pacjenta pod kątem CRS po upływie pierwszych 10 dni od infuzji (decyduje lekarz);
- wykonanie morfologii krwi obwodowej i badań biochemicznych (AST, ALT, bilirubina, mocznik, kreatynina, elektrolity) - co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania tisagenlecleucelu, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej.

Badania w celu określenia skuteczności leczenia obejmują:

- co 3 mies. monitorowanie z zastosowaniem TK lub NMR lub PET-CT przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T.

W pierwszym roku od podania leku Kymriah® u pacjentów w stanie PFS przyjęto koszt monitorowania terapii za kosztem diagnostyki w programie leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe B.93 (Tab. 21). Dodatkowo w pierwszym roku uwzględniono również jednorazowy koszt kwalifikacji do leczenia (Tab. 22).

Zgodnie z wytycznymi PTOK u pacjentów z FL, którzy zakończyli leczenie przeprowadza się badania podmiotowe i przedmiotowe oraz badania laboratoryjne co 3-6 mies. przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy są wskazania kliniczne. Badanie tomografii komputerowej

(TK) należy wykonywać nie częściej niż co 6 mies. przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co roku lub kiedy są wskazania kliniczne (PTOK 2020, Tab. 23). Założono, że pacjent w latach 2-4 od zakończenia leczenia będzie miał średnio 4 wizyty specjalistyczne, które uwzględniają również badania biochemiczne i morfologię krwi (Tab. 24). Koszt tomografii oszacowano na podstawie Zarządzenia 171/2022/DSOZ jako średnią ze świadczeń dotyczących badania TK dwóch okolic anatomicznych (Tab. 25).

Tab. 21. Roczny koszt monitorowania leczenia po podaniu leku Kymriah®.

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [zł]	Źródło
5.08.08.0000174	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B aksykabtagenem cytoleucelu albo tisagenlecleucelem - monitorowanie terapii	4 780,00	Zarządzenie 160/2022/DGL [Zał. 2]

Tab. 22. Koszt kwalifikacji do PL (Zarządzenie 160/2022/DGL [Zał. 1]).

Kod	Nazwa	Wycena [zł] †
5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00

† 1 punkt = 1 zł

Tab. 23. Badania przeprowadzane podczas monitorowania leczenia ≥ 2 roku pacjentów w stanie PFS w ramieniu Kymriah®.

Parametr	Rok 2.	Rok 3.	Rok 4.	Rok 5.	≥ 5. roku	Źródło
Porada specjalistyczna	4	4	4	4	1	Na podstawie PTOK 2020
TK	2	1	1	1	1	

Tab. 24. Koszt porady specjalistycznej w ramach monitorowania choroby (Zarządzenie 171/2022/DSOZ [Zał. 2]).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł] †
5.30.00.0000012	W 12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00

† 1 punkt = 1 zł

Tab. 25. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 171/2022/DSOZ [Zał. 1]).

Kod	Nazwa	Wycena [zł] †
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	233,00
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436,00
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491,00

Kod	Nazwa	Wycena [zł] †
	Średni koszt [zł]	386,67

† 1 punkt = 1 zł

2.8.3 Koszt terapii standardowej

2.8.3.1 Koszt chemioterapii indukującej

Koszt chemioterapii został oszacowany jako średni koszt najczęściej stosowanych schematów w chemioterapii we wnioskowanej populacji. W opinii ekspertów u pacjentów w III linii leczenia r/r FL stosowane są następujące schematy chemioterapii: [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]. Udziały uwzględnione

w analizie i wyniki ankiety przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 26. [REDACTED]

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

* odsetki przeliczono proporcjonalnie, tak by sumowały się do 100%

W ramach scenariusza analizy wrażliwości przetestowano wariant udziału poszczególnych schematów leczenia w III linii uzyskany na podstawie wyników z publikacji Baltevi 2020. Baltevi i wsp. (2020) prześledzili efekty leczenia 1088 pacjentów z FL w okresie 1998-2009. Autorzy określili częstość stosowania poszczególnych schematów chemioterapii oraz innych interwencji od I do VI linii leczenia (Baltevi 2020). Częstość stosowania poszczególnych schematów uwzględniona w analizie wrażliwości została przedstawiona w [REDACTED].

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

Tab. 28. Koszty leków stosowanych w przyjętych schematach chemioterapii indukcyjnej.

Tab. 29. Koszt podania schematów chemioterapii indukcyjnej.

Parametr	Wartość			Źródło
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (5.08.05.0000175)	390,00*			Zarządzenie 44/2022/DGL
Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (dzień 1-3) (5.08.05.0000170)	686,00*			
Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (dzień 4+) (5.08.05.0000170)	612,73*			
Liczba dni hospitalizacji na cykl leczenia [dni]	1	1	4	Tab. 30
Całkowity koszt hospitalizacji/cykl [zł]	390,00	390,00	2 670,73	Oszacowanie

* 1 pkt = 1 zł

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

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

2.8.3.2 Koszt chemioterapii podtrzymującej

Chemioterapia podtrzymująca rytuksymabem stosowana jest u pacjentów otrzymujących chemioterapię indukującą [REDACTED]. Zalecany jest rytuksymab w dawce 375 mg/m² co 3 mies. przez 2 lata (PTOK 2020). Wobec powyższego odsetek pacjentów z ramienia komparatora, u których zastosowana zostanie terapia podtrzymująca rytuksymabem, [REDACTED]. Przyjęto, że podanie chemioterapii podtrzymującej rytuksymabem będzie rozliczane w ramach świadczenia: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (Tab. 31).

Tab. 31. Koszt podania chemioterapii podtrzymującej.

Parametr	Wartość	Źródło
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (5.08.05.0000175)	390,00*	Zarządzenie 44/2022/DGL
Liczba dni hospitalizacji na cykl leczenia [dni]	1	Tab. 32
Całkowity koszt hospitalizacji/cykl [zł]	390,00	Oszacowanie

* 1 pkt = 1 zł

Tab. 32. Zestawienie kosztów leków stosowanych w ramach w chemioterapii podtrzymującej

Lek	Dawkowanie	Źródło	Liczba mg w jednym podaniu [mg]	Cena za fiolkę/tabletkę leku [zł] (mg w fiołce)	Liczba fiolek/tabletek na podanie	Liczba podań w cyklu	Całkowity koszt leków jednego cyklu/na pacjenta [zł]
Terapia podtrzymująca rytuksymabem							
rytuksymab	375 mg/m ² 1. dnia, IV; co 3 mies. przez 2 lata	PTOK 2020	712,50	354,71 (100 mg)	3	1	1 064,14
				1 773,56 (500 mg)	1		1 773,56
SUMA							2 837,69

2.8.3.3 Czas leczenia

W przypadku chemioterapii przyjęto założenie, że czas trwania leczenia, w tym okres indukcji i leczenia podtrzymującego, jest taki sam jak PFS i jest ograniczony maksymalnym czasem trwania leczenia podanym w piśmiennictwie dla poszczególnych schematów. W przypadku chemioterapii maksymalny czas trwania leczenia obliczono na podstawie średniej ważonej, uwzględniającej udział poszczególnych schematów w leczeniu indukującym oraz maksymalną liczbę cykli oraz długość poszczególnych cykli. Maksymalny czas leczenia w ramieniu terapii standardowej wyniósł 127 tyg. (Tab. 33).

Tab. 33. Maksymalny czas leczenia w ramieniu terapii standardowej.

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

2.8.3.4 Obserwacja po leczeniu (pacjenci w stanie PFS)

Zgodnie z wytycznymi PTOK pacjenci z FL do 5 roku od zakończenia leczenia przechodzą badania przedmiotowe i podmiotowe oraz badania laboratoryjne co 3-6 mies. W analizie przyjęto, że pacjenci w ramieniu terapii standardowej w stanie PFS będą mieli 4 wizyty specjalistyczne w roku, które obejmują również badania laboratoryjne. Jednocześnie założono, że w ramach monitorowania leczenia lekami z katalogu chemioterapii pacjenci będą mieć okresową ocenę skuteczności chemioterapii. Według Zarządzenia 157/2022/DGL ocena skuteczności chemioterapii nie może odbywać się częściej niż raz na miesiąc oraz rzadziej niż raz na 3 miesiące. Przyjęto konserwatywne założenie, że ocena skuteczności chemioterapii będzie przeprowadzana co 3 mies., a koszt ten będzie naliczany pacjentom do momentu wystąpienia progresji. Ponadto pacjenci będą mieli przeprowadzone badanie TK z częstością zgodną z wytycznymi PTOK 2020. Podsumowanie harmonogramu badań przyjętych w analizie w ramieniu terapii standardowej zestawiono w Tab. 34.

Przyjęto założenie, że badanie przedmiotowe i podmiotowe oraz badania laboratoryjne będą rozliczone w ramach wizyty specjalistycznej W12 (Tab. 24, rozdział 2.8.2.5). Koszt tomografii oszacowano na podstawie Zarządzenia 171/2022/DSOZ jako średnią ze świadczeń dotyczących badania TK dwóch okolic anatomicznych (Tab. 25, rozdział 2.8.2.5). Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii przyjęto za Zarządzeniem 157/2022/DGL (Tab. 35).

Tab. 34. Harmonogram badań przeprowadzanych u pacjentów z FL po zakończonym leczeniu w ramieniu chemioterapii (na podstawie PTOK 2020).

Rok od zakończenia leczenia	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	> 5 roku	Źródło
Badania przedmiotowe i podmiotowe	4	4	4	4	4	1	PTOK 2020
Badania laboratoryjne	4	4	4	4	4	1	
TK	2	2	1	1	1	1	
Ocena skuteczności leczenia chemioterapią*	4	4	4	4	4	4	Zarządzenie 157/2022/DGL

Tab. 35. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 157/2022/DGL).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł] †
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40

† 1 pkt = 1 zł

2.8.4 Koszt kolejnej linii leczenia

W modelu uwzględniono koszt kolejnej linii leczenia, który jest liczony jednorazowo w każdym z ramion. Na koszt kolejnej linii leczenia składa się leczenie farmakologiczne oraz przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych.

Odsetek pacjentów, którzy otrzymali kolejną linię leczenia po leczeniu lekiem Kymriah® określono na podstawie badania ELARA. W ramieniu terapii standardowej odsetek ten oszacowano na podstawie badania ReCORD-FL (Tab. 36). Koszt kolejnej linii leczenia farmakologicznego będzie stanowił średni koszt schematów chemioterapii stosowanych w III linii leczenia, przy czym założono, że udział poszczególnych schematów chemioterapii będzie proporcjonalny. Podobną strategię przyjęto w analizie ekonomicznej dla idelalazybu w leczeniu chłoniaka grudkowego, którą złożono do NICE (NICE TA604). Agencja NICE nie miała uwag do zastosowanego uproszczenia. Jest to uzasadnione podejście biorąc pod uwagę, że leczenie pacjentów z FL w III i kolejnych liniach leczenia odbywa się metodą „prób i błędów”. Jedyne dostępne schematami i środkami są te stosowane w poprzednich liniach, dlatego też leczenie jest albo powtarzane, albo podawane w innej kombinacji, zgodnie z indywidualnym wyborem klinicysty (NICE TA604). Oszacowanie średniego kosztu kolejnej linii leczenia przedstawiono w Tab. 37.

Tab. 36. Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia farmakologicznego.

Ramię	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia	Źródło
Kymriah®	██████	██████████
Terapia standardowa	25,61%	ReCORD-FL

Tab. 37. Oszacowanie średniego kosztu kolejnej linii leczenia.

Zgodnie z wytycznymi PTOK 2020 pacjenci z FL opornym lub nawrotowym mogą otrzymać leczenie konsolidujące: przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT) lub przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Odsetek pacjentów w każdym z ramion, którzy przechodzą allo-HSCT bądź auto-HSCT zamieszczono w Tab. 38.

Koszt przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych oszacowano na podstawie statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP): auto-HSCT wg grupy S21, allo-HSCT wg grup S22 i S23 (Tab. 39). W przypadku przeszczepu allo-HSCT od dawcy alternatywnego (JGP S23) uwzględniono koszt doboru dawcy niespokrewnionego wg wyceny POLTRANSPLANT. Ponadto dla przeszczepów allogenicznych (grupa JGP S22 i S22) uwzględniono koszt monitorowania i leczenia w pierwszym roku po przeszczepie zgodnie z analizą ekonomiczną dla ponatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (AE do zlecenia 104/201). Oszacowanie kosztu auto-HSCT i allo-HSCT przedstawiono w Tab. 39.

Tab. 38. Odsetek pacjentów przechodzących przeszczep komórek krwiotwórczych macierzystych.

Ramię	Odsetek pacjentów z allo-HSCT w kolejnej linii leczenia	Odsetek pacjentów z auto-HSCT w kolejnej linii leczenia	Źródło
Kymriah®			
Terapia standardowa	5,69%	3,34%	Batlevi 2020

Tab. 39. Oszacowanie kosztu przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Rodzaj przeszczepu	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji (NFZ 2020)	Udział (NFZ 2020)	Średnia wartość grupy [zł] (NFZ 2020)	Koszt doboru dawcy niespokrewnionego [zł] (POLTRANSPLANT 2022)	Roczny koszt monitorowania i leczenia po allo-HSCT w 1. roku po przeszczepie [zł] (AE do zlecenia 104/201)	Całkowity koszt NFZ przeszczepu [zł] (oszacowanie)
auto-HSCT	S21 Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	1 041	nd	56 953,93	nd	nd	56 953,93
allo-HSCT	S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA*	154	29,5%	144 070,14	nd	41 111,00	296 215,25*
	S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*	368	70,5%	277 569,61	24 000,00		

* średnia ważona udziałem liczby hospitalizacji w grupie S22 i S23; auto-HSCT - przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT - przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

2.8.5 Koszty leczenia działań niepożądanych

2.8.5.1 Koszt leczenia zespołu uwalniania cytokin

W modelu uwzględniono koszty leczenia zespołu uwalniania cytokin (CRS) po podaniu leku Kymriah®. CRS nie występuje po podaniu chemioterapii wobec czego nie został uwzględniony w ramieniu terapii standardowej.

Zgodnie z ChPL Kymriah® ośrodek musi dysponować tocilizumabem do stosowania w przypadku wystąpienia CRS. Według ChPL Kymriah® leczenie tocilizumabem wdrażane jest u pacjentów z objawami wymagającymi umiarkowanej interwencji, po niepowodzeniu leczenia objawowego. W przypadku CRS tocilizumab podaje się w dawce 8 mg/kg m.c. (maks. 800 mg) u pacjentów z masą ciała ≥ 30 kg. Jeżeli nie nastąpi poprawa postępowanie powtarza się co 8 godzin, przy czym maksymalna liczba dawek tocilizumabu wynosi 4 (ChPL Kymriah). W Tab. 40 przedstawiono oszacowanie kosztu jednej dawki tocilizumabu. Koszt jednego zdarzenia CRS oszacowano jako sumę kosztów ponoszonych na tocilizumab i pobyt pacjentów w OAiIT z powodu CRS. Na podstawie danych z badania ELARA określono odsetek osób, u których konieczne jest podanie tocilizumabu oraz osoby, które wymagają pobytu w OAiIT z powodu CRS. Koszt leczenia jednego zdarzenia CRS przedstawiono w Tab. 41.

Tab. 40. Oszacowanie kosztu dawki tocilizumabu do stosowania w przypadku wystąpienia zespołu CRS.

Lek	Dawkowanie (ChPL Kymriah)	Koszt NFZ za mg [zł] (Dane przetargowe)	Zapotrzebowanie/dawkę [mg]	Koszt NFZ dawki [zł]
tocilizumab	8 mg/kg m.c.	3,24	620,00	2 008,75

Tab. 41. Oszacowanie kosztu leczenia jednego zdarzenia zespołu uwalniania cytokin (CRS) związanego z podaniem leku Kymriah®.

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt dawki tocilizumabu [zł]	2 008,75	Tab. 40
Odsetek pacjentów z CRS stosujących tocilizumab	■	■
Średnia liczba dawek tocilizumabu/pacjenta	■	■
Koszt leczenia tocilizumabem/zdarzenie CRS	■	■
Koszt osobodnia pobytu w OAiIT [zł]	3 234,11	Tab. 18
Odsetek pacjentów przyjętych do OAiIT z powodu CRS	■	■

Parametr	Wartość	Źródło
Średni czas pobytu w OAiIT z powodu CRS [dni]	■	
Koszt pobytu w OAiIT/zdarzenie CRS [zł]	■	■
Sumaryczny koszt leczenia CRS/zdarzenie [zł] (SUMA)	■	■

Tab. 42. Oszacowanie kosztu leczenia zespołu uwalniania cytokin (CRS) po podaniu leku Kymriah®.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów z CRS po podaniu Kymriah®	■	■
Sumaryczny koszt leczenia CRS/zdarzenie [zł]	■	■
Koszt leczenia CRS po podaniu Kymriah® [zł]	■	■

2.8.5.2 Koszt leczenia aplazji komórek B

Aplazja komórek B często występuje podczas leczenia pacjentów z wnioskowanej populacji. Leczenie przetoczeniami immunoglobulin stosuje się w celu zmniejszenia objawów. Na podstawie danych literaturowych przyjęto, że schemat dawkowania wynosi 400 mg/kg m.c. co 4 tyg. (Compagno 2014). ■

■ Przyjęto założenie, że w ramieniu terapii standardowej odsetek pacjentów wymagających podania immunoglobulin dożylnych oraz średnia liczba dawek będzie taka sama, jak u pacjentów w badaniu ELARA przed podaniem leku Kymriah®. Oszacowanie kosztu leczenia przetoczeniami immunoglobulin na cykl oraz całkowitego kosztu w każdym z ramion analizy przedstawiono odpowiednio w ■ i Tab. 45.

Tab. 43. Koszty jednostkowe leczenia przetoczeniami immunoglobulin.

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*	Źródło
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (za 1g)	340,2	340,2	Zarządzenie Nr 41/2022/DSOZ
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270,0	270,0	Zarządzenie Nr 41/2022/DSOZ

* 1 pkt= 1 zł

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

Tab. 45. Oszacowane całkowitego kosztu leczenia przetoczeniami immunoglobulin.

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

2.8.5.3 Koszt pozostałych zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszt leczenia innych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia lekiem Kymriah® i terapią standardową. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopnia nasilenia, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w poszczególnych ramionach (Kymriah® i terapia standardowa). Koszty leczenia działań niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2020), które przypisano do poszczególnych działań niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 46).

Tab. 46. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2020).

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Anemia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,74
Gorączka neutropeniczna	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,74
Leukopenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,74
Zmniejszona liczba limfocytów	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0
Limfopenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,74
Neutropenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,74
Zmniejszona liczba neutrofili	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Zmniejszona liczba płytek krwi	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0
Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonia</i>)		3 357,38
Trombocytopenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,74
Zmniejszona liczba białych krwinek	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0

2.8.6 Koszt w stanie progresji choroby i opieki terminalnej

W modelu uwzględniono tygodniowy koszt po progresji choroby aż do zgonu pacjenta. Koszt w stanie progresji oszacowano w oparciu o koszt opieki w ramach świadczenia w hospicjum domowym (5.15.00.0000149) (Zarządzenie 196/2021/DSOZ) oraz wyceny punktu taryfy dla tego świadczenia na podstawie Informatora o umowach NFZ (Informator NFZ) (Tab. 47). Tygodniowy koszt w stanie progresji choroby przyjęty w analizie przedstawiono w Tab. 48. Koszt w stanie progresji jest taki sam zarówno w ramieniu Kymriah®, jak i terapii standardowej.

Za koszt opieki w fazie terminalnej przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu przed zgonem pacjenta. Koszt opieki terminalnej oszacowano na podstawie wyceny osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz świadczenia w hospicjum domowym (Zarządzenie 196/2021/DSOZ) uzyskanej z informatora o umowach NFZ (Informator NFZ). Na podstawie średniej wyceny punktu taryfy w 2022 roku oszacowano koszt osobodnia dla obu świadczeń (Tab. 47). Wyznaczono średni ważony koszt opieki terminalnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2020 roku (Hospicjum 2020). Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną. Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego. Oszacowanie kosztu opieki terminalnej przedstawiono w Tab. 49. Koszt opieki terminalnej jest taki sam zarówno w ramieniu Kymriah®, jak i terapii standardowej.

Tab. 47. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ; Informator NFZ).

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Taryfa	Wycena punktu taryfy (2022)*	Koszt osobodnia [zł]
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,10	56,18	342,71

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Taryfa	Wycena punktu taryfy (2022)*	Koszt osobodnia [zł]
Świadczenia w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1,00	54,46	54,46

* średnia na podstawie kontraktów z 6 ośrodków

Tab. 48. Koszt leczenia w stanie progresji - dane przyjęte w analizie.

Świadczenie	Koszt osobodnia [zł]	Koszt w stanie progresji na pacjenta/cykl [zł]*
Domowa opieka hospicyjna (5.15.00.0000149)	54,46	381,19

* cykl = 7 dni

Tab. 49. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020).

Świadczenie	Liczba osobodni w 2019	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2019 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	59 567	818	73	89%	3 975,22
Opieka stacjonarna	7 455	257	29	11%	9 938,54
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)					4 631,18

* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszt osobodnia

2.9 Użyteczności stanu zdrowia

2.9.1 Stany zdrowia przed i po progresji

W scenariuszu podstawowym użyteczności stanów zdrowia przed i po progresji zostały oszacowane na podstawie wyników oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) poszczególnych pacjentów w badaniu ELARA (data odcięcia: marzec 2022). Oceny HRQoL przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L w następujących punktach czasowych: badanie przesiewowe, 3 miesiąc, 6 miesiąc, 9 miesiąc, 12 miesiąc, 18 miesiąc, 24 miesiąc, a następnie co rok do 60 miesiąca lub zakończenia udziału w badaniu. Wszystkie te dane wykorzystano do oszacowania użyteczności stanów zdrowia, klasyfikując je odpowiednio do kategorii „przed progresją” oraz „po progresji”. Wyniki z kwestionariusza EQ-5D-3L zostały następnie przekalkulowane do wyników użyteczności wykorzystując zestaw „value set” z Wielkiej Brytanii (Dolan 1997). W analizie nie przypisywano wartości dla brakujących ocen. Oceny użyteczności mierzono wielokrotnie w czasie, co skutkowało korelacją wyników w różnych punktach czasowych dla tego samego pacjenta. Aby uwzględnić ten powtarzalny i długoterminowy charakter danych opracowano

model uogólnionego równania estymującego (ang. *generalised estimating equation*, GEE), w celu oszacowania wartości użyteczności stanu zdrowia na poziomie populacji za pomocą solidnego estymatora wariancji w celu uwzględnienia korelacji w powtarzanych ocenach pacjentów. Zmienną zależną modelu był wynik użyteczności EQ-5D, a zmienną niezależną stan zdrowia zakodowany jako zmienna fikcyjna (0: PFS; 1: po PFS). Jeden pacjent może wpływać na wiele wartości użyteczności w modelu GEE. Założono, że stan śmierci ma użyteczność 0. W modelu nie uwzględniono innych współzmiennych, ponieważ celem analizy było wygenerowanie wartości użyteczności dla modelu ekonomicznego CUA, tj. wartości uśrednionych, które były odzwierciedleniem populacji badania ELARA. Szacunki użyteczności oparte na modelach według stanów zdrowia z badania ELARA w oparciu o taryfę brytyjską przedstawiono w [REDACTED].

[REDACTED]

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

[REDACTED]

W ramach scenariusza analizy wrażliwości przetestowano także inny wariant zestawu użyteczności oszacowany na podstawie wyników przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi AOTMiT przeglądu użyteczności stanów zdrowia dla nawrotowego/opornego chłoniaka grudkowego (AOTMiT 2016, por. Aneks 7.2).

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dwie publikacje (Haukaas 2018, Deconinck 2010), które mogłyby być źródłem dla użyteczności stanów przed i po progresji zaimplementowanych w modelu ekonomicznym.

Publikacja Haukaas 2018 to analiza efektywności kosztowej obinutuzumabu w połączeniu z bendamustyną stosowane w leczeniu opornych na rytuksymab chorych z chłoniakiem grudkowym. W analizie do oszacowania QALY wykorzystano parametry użyteczności dla stanu przed progresją (na leczeniu i bez leczenia) oraz dla stanu po progresji. Dane pochodziły z badania GADOLIN, w którym oceniano jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. Badanie GADOLIN to otwarte badanie III fazy, w którym porównywano skuteczność obinutuzumabu w porównaniu z bendamustyną (Sehn 2016). W ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości przetestowano użyteczności z publikacji Haukaas 2018, wykorzystując wyniki dla stanu po progresji oraz średni wynik (na leczeniu i bez leczenia) dla stanu przed progresją (Tab. 51).

W publikacji Deconinck 2010 oceniano efektywność kosztową terapii podtrzymującej rytuksymabem w leczeniu chłoniaka grudkowego. Do oszacowania QALY wykorzystano wyniki z brytyjskiego badania Wild 2006 (publikacja wyłącznie w formie abstraktu), które to badania zostało zamieszczone również przez autorów modelu jako wariant scenariusza analizy wrażliwości. W badaniu Wild 2006 oceniano jakość życia 215 pacjentów z chłoniakiem grudkowym (badanie obserwacyjne) za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Uzyskano w ten sposób wyniki użyteczności dla stanu przed progresją (0,805) oraz po progresji (0,618), które

przetestowano w niniejszym modelu ekonomicznym jako jeden z wariantów analizy wrażliwości (Tab. 51).

Tab. 51. Wyniki użyteczności stanów przed i po progresji z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

Referencja	Stan przed progresją	Stan po progresji
Haukaas 2018	0,815*	0,758
Deconinck 2010 (Wild 2006)	0,805	0,618

*Średnia z wyniku 0,807 (użyteczność przed progresją na leczeniu) i 0,822 (użyteczność przed progresją bez leczenia).

2.9.2 Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych oraz w wyniku leczenia

W modelu ekonomicznym, oprócz użyteczności stanów zdrowia, w obliczeniach QALY uwzględniono także zmniejszenie użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Zmniejszenie to oszacowano wykorzystując sumę wartości zmniejszenia użyteczności ważoną odsetkami częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla każdego ramienia w modelu. Dekrement zaimplementowano w pierwszym cyklu modelu. W obliczeniach uwzględniono zdarzenia niepożądane wyłącznie 3-4 stopnia o częstości dotyczącej co najmniej 5% pacjentów (Tab. 53, [REDACTED]). Wyjątek stanowił tzw. zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine-release syndrome*, CRS). Częstość zdarzeń niepożądanych pochodziła dla tisa-genlecleucelu z badania ELARA, natomiast dla chemioterapii z przeglądu literatury przeprowadzonego przez autorów modelu (Zinzani 2020, van Oers 2006, Sehn 2016).

W przypadku terapii lekiem Kymriah® uwzględniono dodatkowo zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania CRS (niezależnie od stopnia ciężkości) oraz związane z obecnością pacjenta na oddziale intensywnej terapii (OIOMie) ([REDACTED]). Częstość występowania CRS zaimplementowano na podstawie wyników badania ELARA. [REDACTED]

Tab. 53. Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Zmniejszenie użyteczności	Referencja
Anemia	-0,12	Założenia na podstawie analizy NICE TA604
Gorączka neutropeniczna	-0,15	
Leukopenia	-0,10	
Spadek liczby limfocytów	-0,10	
Limfopenia	-0,10	
Neutropenia	-0,09	
Spadek liczby neutrofilii	-0,09	
Spadek liczby płytek krwi	-0,11	
Zapalenie płuc	-0,20	
Reakcje skórne	-0,03	
Trombocytopenia	-0,11	
Spadek liczby białych krwinek	-0,10	

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

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

2.9.3 Zmniejszenie użyteczności z powodu kolejnego przeszczepu komórek macierzystych (SCT)

Model ekonomiczny zakłada, że pacjenci mogą przejść kolejny przeszczep komórek macierzystych (ang. *stem cell transplant*, SCT). Skuteczność kolejnego SCT została ujęta w oszacowaniach OS dla każdej terapii. Uwzględnienie kolejnego SCT wiąże się ze zmniejszeniem użyteczności, której wartość oszacowano na podstawie Guadagnolo 2006 (-0,30). Założono, że zmniejszenie użyteczności będzie uwzględniane przez jeden rok (Tab. 56). Odsetek pacjentów otrzymujących kolejny SCT (autologiczny ASCT lub allogeniczny Allo-SCT) zaczerpnięto z wyników badania ELARA dla terapii Kymriah oraz z publikacji Batlevi 2020 dla ramienia chemioterapii.

Tab. 56. Zmniejszenie użyteczności z powodu kolejnego SCT.

Rodzaj SCT	Zmniejszenie użyteczności	Czas trwania	Referencja
ASCT	-0,30	365 dni	Na podstawie założeń analizy Guadagnolo 2006.
Allo-SCT	-0,30	365 dni	

2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane parametry wejściowe do modelu ekonomicznego (Tab. 57).

Tab. 57. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr	Założenie/Wartość	
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa	NFZ	
Horyzont analizy	44,1 lat (dożywotni)	
Długość cyklu w modelu	7 dni (tydzień)	
Charakterystyka populacji		
Średni wiek	██████	
Proporcja kobiet	██████	
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	██████	
Parametry kliniczne		
Przeżycie całkowite (OS): Kymriah®	Model uogólniony gamma (ELARA)	
Przeżycie całkowite (OS): Chemioterapia	Model uogólniony gamma (ReCORD-FL)	
Przeżycie wolne od progresji (PFS): Kymriah®	Model Gompertza (ELARA)	
Przeżycie wolne od progresji (PFS): Chemioterapia	Model Gompertza (ReCORD-FL)	
Skuteczność długoterminowa OS: Kymriah® i chemioterapia	Model uogólniony gamma (ReCORD-FL)	

Parametr	Założenie/Wartość
Skuteczność długoterminowa PFS: Kymriah® i chemioterapia	Model Gompertza (ReCORD-FL)
Zdarzenia niepożądane (prawdopodobieństwo)	████████
Ryzyko zgonu	Tablice trwania życia, rok 2019 (Aneks 7.3)
Parametry kosztowe	
████████████████████	████████████████████ Tab. 6
████████████████████	████████████████████
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku Kymriah®	████████████████████ Tab. 19
Koszt pobytu na OAIIT nie związany z wystąpieniem CRS	████████████████████ Tab. 20
Koszt leukaferazy	6 131,16 zł (Tab. 7)
Koszt chemioterapii pomostowej	3 081,44 zł (Tab. 10)
Koszt podania chemioterapii pomostowej	████████████████████
Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej	1 227,60 zł (Tab. 15)
Koszt podania chemioterapii limfodeplecyjnej	████████████████████
Diagnostyka i monitorowanie w PL	4 780,00 zł (Tab. 21)
Kwalifikacja do PL	338,00 zł (Tab. 22)
Koszty monitorowania leczenia po wyjściu z PL	(Tab. 23, Tab. 24, Tab. 25)
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
Udziały schematów leczenia	Tab. 26
Koszt podania schematów chemioterapii indukującej	Tab. 29
Koszt terapii rytuksymabem (chemioterapia podtrzymująca)	2 837,69 zł (Tab. 32)
Koszt podania chemioterapii podtrzymującej	390,00 zł (Tab. 31)
Maksymalny czas leczenia w ramieniu terapii standardowej	████████████████████
Koszty monitorowania leczenia terapią standardową	Tab. 34, Tab. 35
Koszt kolejnej linii leczenia	████████████████████ Tab. 37
Koszty przeszczepu komórek macierzystych	Tab. 38, Tab. 39
Koszt leczenia CRS	████████████████████ Tab. 41 ████ Tab. 42
Koszt leczenia aplazji komórek B	Tab. 45
Koszt pozostałych zdarzeń niepożądanych	Tab. 46
Koszt progresji	381,19 zł (Tab. 48)
Koszt opieki terminalnej	4 631,18 zł (Tab. 49)
Użyteczności	
Stan przed progresją	████████████████████
Stan po progresji	████████████████████
Zmniejszenie użyteczności w wyniku zdarzeń niepożądanych	Tab. 53

Parametr	Założenie/Wartość
Zmniejszenie użyteczności z powodu CRS	■
Czas trwania pobytu na OIOMie związane z CRS	■
Zmniejszenie użyteczności z powodu pobytu na OIOMie (innego niż CRS)	■
Czas trwania pobytu na OIOMie niezwiązane z CRS	■
Zmniejszenie użyteczności z powodu kolejnego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT)	■
Zmniejszenie użyteczności z powodu kolejnego przeszczepu komórek macierzystych (Allo-SCT)	■
Czas trwania uwzględniania zmniejszenia użyteczności z powodu ASCT i Allo-SCT	■

2.11 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13, Rozporządzenie MZ). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie średni trzyletni PKB wynosi 58 642 zł (GUS 2022). Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 175 926 zł/QALY.

Cenę progową oszacowano w arkuszu „Wyniki eksport” zamieszczonym w modelu ekonomicznym.

2.12 Analiza wrażliwości

Wykonano scenariuszową analizę wrażliwości. Wykonane scenariusze dotyczyły parametrów o największej niepewności. Opis wykonanych scenariuszy wraz z uzasadnieniem zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 58. Scenariusze analizy wrażliwości.

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).
Horyzont analizy	[redacted]	20 lat	Sprawdzenie efektywności kosztowej w krótszym horyzoncie z uwagi na konieczność ekstrapolacji danych poza horyzont badania ELARA.
Charakterystyka populacji	[redacted]	[redacted]	Sprawdzenie efektywności kosztowej dla populacji ogólnej badania ELARA bez uwzględniania specyficznej subpopulacji (zgodnej z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym)
Inne modele do OS	Modele zależne, uogólnione gamma dopasowane do danych ELARA (Kymriah®) oraz do danych ReCORD-FL (chemioterapia)	Drugie w kolejności kryterium AIC najlepiej dopasowane modele zależne do danych ELARA (Kymriah®) oraz do danych ReCORD-FL (chemioterapia): modele log-normalne	Sprawdzenie innego modelu dopasowania do krzywych OS
Inne modele do PFS	Modele zależne, Gompertza, dopasowane do danych ELARA (Kymriah®) oraz do danych ReCORD-FL (chemioterapia)	Drugie w kolejności kryterium AIC najlepiej dopasowane modele zależne do danych ELARA (Kymriah®) oraz do danych ReCORD-FL (chemioterapia): modele uogólnione gamma	Sprawdzenie innego modelu dopasowania do krzywych PFS
Zestaw użyteczności dla stanu przed i po progresji (1)	Użyteczności na podstawie wyników badania ELARA	Użyteczności jak w publikacji Haukaas 2018	Przetestowanie innego wariantu użyteczności odnalezonego w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności
Zestaw użyteczności dla stanu przed i po progresji (2)	Użyteczności na podstawie wyników badania ELARA	Użyteczności jak w publikacji Deconinck 2010 (Wild 2006)	Przetestowanie innego wariantu użyteczności odnalezonego w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Zestaw użyteczności dla stanu przed i po progresji (3)	Użyteczności na podstawie wyników badania ELARA	Użyteczności na podstawie wyników badania ELARA oraz GADOLIN	Przetestowanie innego wariantu użyteczności na podstawie założeń zaproponowanych przez autorów modelu
Udział % schematów chemioterapii indukującej	████████████████████	Udział na podstawie publikacji Baltevi 2020 (████████)	Przetestowanie innego kosztu schematów chemioterapii
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL	4 780,00 zł	+/- 10%	Uwzględnienie niepewności oszacowania kosztu diagnostyki

2.13 Analiza probabilistyczna

Wykonano analizę probabilistyczną dla 1000 powtórzeń. Górne i dolne zakresy ograniczeń wartości parametrów zostały obliczone z wykorzystaniem danych o rodzaju przypisanego rozkładu (SE wybranego rozkładu uzyskano bezpośrednio z tego samego źródła danych) lub, jeśli nie oznaczono takowego, przedziały wartości parametru mieściły się w zakresie +/- 10% wartości średniej. Opis rozkładów przypisanych do parametrów zamieszczono w Tab. 59, a szczegółowe informacje zawarto w arkuszu „PSA” modelu ekonomicznego.

Tab. 59. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład
Parametry rozkładów (PFS, OS)	Rozkłady normalne wielowymiarowe (SE oszacowano na podstawie macierzy wariancji - kowariancji z tego samego źródła danych)
Maksymalny czas leczenia chemioterapii	Rozkład normalny (SE równe 10% mediany)
Parametry charakterystyki populacji (% kobiet, masa ciała, średnia powierzchnia ciała)	Rozkład normalny (wartość średnia i SE z badania ELARA)
Użyteczności stanów zdrowia	Beta (wartość średnia i SE z badania ELARA lub SE równe 10% wartości średniej)
Koszty (leczenia, przed leczeniem, monitorowania po/przed progresją, działania niepożądane, opieka terminalna)	Gamma (SE równe 10% wartości średniej)

2.14 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (2016) w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.15 Walidacja

2.15.1 Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

2.15.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych nie odnaleziono publikacji oceniające efektywność kosztową zastosowania tisagenlecleucelu w nawrotowym/opornym na leczenie chłoniaku grudkowego. W odnalezionym przeglądzie systematycznym dotyczącym oceny efektywności

kosztowej zastosowania terapii CAR-T również nie odnaleziono badań dotyczących leczenia tisagenlecleucelem w chłoniaku grudkowym (Gye 2022). Badanie Fowler 2023 dotyczyło z kolei oceny czasu i kosztu hospitalizacji pacjentów, którzy otrzymali tisagenlecleucel w chłoniaku grudkowym (Fowler 2023). Z uwagi na brak wyników efektywności kosztowej nie zakwalifikowano tych publikacji do oceny w przeglądzie analiz ekonomicznych.

2.15.3 Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna była przeprowadzana przez autorów modelu na etapie wyboru rozkładów dopasowanych do krzywych PFS i OS (por. rozdziały 2.7.1 i 2.7.2).

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie tisagenlecleucelu (Kymriah®) w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na brak różnicy w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tab [REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej (Tab. 63) są zbieżne z wynikami analizy podstawowej. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

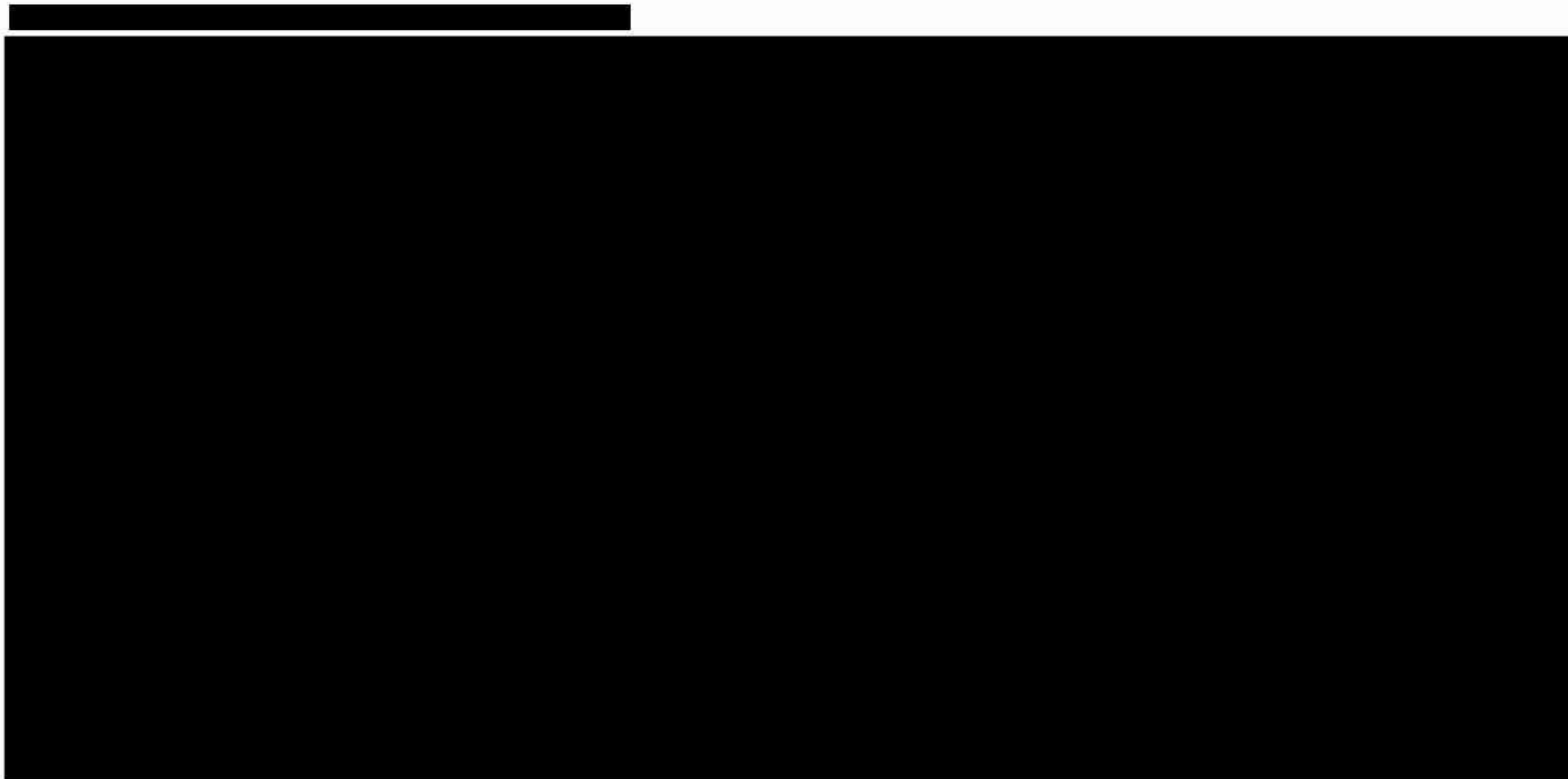
[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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



[Redacted text block]

[Large redacted content block]

4 Ograniczenia

Jednym z ograniczeń analizy jest konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (PFS, OS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym (badanie ELARA). Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania. Ekstrapolacji dokonano jednak z uwzględnieniem kryteriów dopasowania (AIC, BIC) oraz z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. Również w ramach scenariuszy analizy wrażliwości wzięto pod uwagę alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby uwzględnić w wynikach niepewność związaną z dopasowaniem.

Dodatkowym ograniczeniem analizy w obszarze parametrów klinicznych jest również fakt, że badanie ELARA jest badaniem jednoramiennym, a dane o skuteczności chemioterapii pochodzą z innego badania ReCORD-FL. Należy jednak zaznaczyć, że uwzględnione w modelu wyniki kliniczne dla chemioterapii zostały dopasowane względem populacji badania ELARA, a dane z ReCORD-FL stanowiły historyczną grupę kontrolną dla ramienia ELARA.

Kolejnym ograniczeniem analizy może być ocena kosztów związanych z leczeniem w ramach terapii standardowej (SoC). Zarówno polskie jak i światowe wytyczne nie wskazują jednoznacznie na najczęściej zalecane schematy chemioterapii. W związku z tym zdecydowano się [REDACTED]

[REDACTED]. Niepewność udziału poszczególnych schematów, a co za tym idzie kosztu leczenia w ramach SoC, przetestowano w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości.

Innym ograniczeniem analizy są założenia dotyczące diagnostyki i monitorowania choroby, w tym także wycena diagnostyki rocznej w programie lekowym. Obecnie nie jest znana wycena diagnostyki i monitorowania w zaproponowanym PL, dlatego koszt ten szacowano w oparciu o wycenę diagnostyki innego PL (dla DLBCL), w którym lek Kymriah® jest refundowany, a który zawiera zbliżoną charakterystykę monitorowania choroby. Niepewność oszacowania wyceny diagnostyki rocznej w PL również zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

5 Dyskusja

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich, trójstanowy model Markova dostarczony przez Wnioskodawcę. Efektywność kosztową tisagenlecleucelu (Kymriah®) porównano z efektywnością kosztową zastosowania terapii standardowej (SoC).

Analizę przeprowadzono [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na brak różnicujących kosztów założono, że wyniki z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli pacjenci z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia co najmniej dwiema liniami leczenia systemowego [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] (BIA 2023). Parametry odnoszące się do charakterystyki populacji zaczerpnięto z badania ELARA (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest terapia standardowa rozumiana jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii. Według polskich i światowych wytycznych nie ma wiodących schematów terapii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (APD 2023). Charakterystykę standardowej terapii opracowano zatem na podstawie [REDAKTOWANO]

Parametry kliniczne dotyczące przebiegu OS i PFS uwzględniono na podstawie wyników badania ELARA (dla ramienia terapii Kymriah®) oraz danych z ReCORD-FL. Badanie ELARA to nierandomizowane, niekontrolowane badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwiema i więcej liniami leczenia. Dane dotyczące leczenia z zastosowaniem SoC pochodziły z retrospektywnych badań ReCORD-FL oraz Flatiron. Ze względu [REDAKTOWANO] krzywe OS i PFS musiały być ekstrapolowane ponad zakres czasu obserwacji w badaniu klinicznym. W tym celu przeprowadzono procedurę dopasowania modelowanych rozkładów do krzywych uzyskanych z danych klinicznych. Wyniki zależne od leczenia obejmowały okres pierwszych 60 miesięcy, następnie zaimplementowane zostały niezależne od leczenia wyniki długoterminowe. W obu ramionach leczenia po 60 miesiącach OS i PFS były oparte na tym samym źródle danych, które zastosowano w ramieniu chemioterapii, tj. podgrupie DR z badania ReCORD-FL, z uwagi na fakt, że badanie to ma długi okres obserwacji i było historycznym badaniem kontrolnym badania ELARA. Na podstawie wyników badania ELARA oszacowano również prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Populacyjne ryzyko zgonu oceniono w oparciu o dane GUS z tablic trwania życia (2019 r.).

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. Oprócz kosztów wnioskowanej technologii wycenienie podlegały również dodatkowe koszty związane z przyjęciem leku Kymriah®, w tym koszty

zapropionowanego PL, koszty leukaferazy i mrożenia zebranych limfocytów, chemioterapii pomostowej, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz koszty obserwacji chorych po zastosowaniu leczenia. Oszacowanie kosztów SoC wykonano w oparciu o [REDACTED]. W koszty SoC, oprócz samych leków, wliczono również koszty chemioterapii podtrzymującej oraz koszty obserwacji w trakcie i po leczeniu. W ramach kosztów związanych z leczeniem uwzględniano również koszty kolejnej linii leczenia (chemioterapia), koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty w stanie progresji i opieki terminalnej. Niepewność związaną z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby w PL oraz oceną kosztów SoC zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

Wartości użyteczności stanów przed i po progresji zaimplementowano na podstawie wyników oceny jakości życia z badania ELARA (EQ-5D-3L). W ramach analizy wrażliwości przetestowano również dwa inne potencjalne zestawy użyteczności (na podstawie odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dwóch publikacji Haukaas 2018 i Decoinck 2010) oraz wariant, w którym zachowano wynik użyteczności stanu przed progresją z badania ELARA (jak w sc. podstawowym), natomiast dla stanu zdrowia po progresji zastosowanie dekrementu użyteczności względem stanu przed progresją. Dekrement ten obliczono na podstawie danych z badania GADOLIN.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania tisagenlecleucelu w populacji z chłoniakiem grudkowym. Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu. W odnalezionym przeglądzie systematycznym dotyczącym oceny efektywności kosztowej zastosowania terapii CAR-T nie odnaleziono badań dotyczących leczenia tisagenlecleucelem w chłoniaku grudkowym (Gye 2022). Badanie Fowler 2023 dotyczyło z kolei oceny czasu i kosztu hospitalizacji pacjentów, którzy otrzymali tisagenlecleucel w chłoniaku grudkowym (Fowler 2023). Z uwagi na brak wyników efektywności kosztowej nie zakwalifikowano tych publikacji do oceny w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie tisagenlecleucelu (Kymriah®) w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. [REDACTED]

Ze względu na brak różnicy w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ. [REDACTED]

[Redacted content]

6 Wnioski

Zastosowanie tisagenlecleucelu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym wiąże się z uzyskaniem znaczącego, dodatkowego efektu zdrowotnego w porównaniu z terapią standardową. [REDACTED]

[REDACTED] Pozytywna decyzja refundacyjna zapewniłaby jednak chorym dostęp do innowacyjnej terapii o udowodnionej skuteczności, gdzie w obecnym w Polsce standardzie leczenia i przy obecnej sytuacji refundacyjnej ci pacjenci nie mają innej, skutecznej alternatywy leczenia.

7 Aneks

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania tisagenlecleucelu w populacji docelowej:

- MEDLINE (PubMed): do 02.02.2023;
- EMBASE do 02.03.2023.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 67 i Tab. 68). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 10).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym
<i>Rodzaj interwencji:</i>	leczenie tisagenlecleucelem
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

W wyniku przeglądu nie odnaleziono badań zawierających analizy ekonomiczne tisagenlecleucelu w nawrotowym/opornym na leczenie chłoniaku grudkowym (Tab. 70). Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 71.

Tab. 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 02.02.2023.

1	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	3 093
2	„Quality of Life”[Mesh]	258 449
3	„Value of Life”[Mesh]	5 800
4	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	15 370
5	„Models, Economic”[Mesh]	16 173

6	„Markov Chains”[Mesh]	15 895
7	„Monte Carlo Method”[Mesh]	31 900
8	„Decision Trees”[Mesh]	12 125
9	economic* [tw]	779 657
10	cost* [tw]	863 426
11	costing* [tw]	6 364
12	costly [tw]	44 106
13	costed [tw]	478
14	price* [tw]	47 232
15	pricing* [tw]	7 065
16	pharmacoeconomic* [tw]	4 905
17	„quality of life” [tw]	417 504
18	qol* [tw]	50 630
19	hrqol* [tw]	22 878
20	“Quality adjusted life year” [tw]	23 170
21	qaly* [tw]	13 882
22	cba [tw]	27 829
23	cea [tw]	26 436
24	cua [tw]	1 663
25	utilit* [tw]	258 537
26	markov* [tw]	35 297
27	„monte carlo” [tw]	67 062
28	„decision tree” [tw]	11 656
29	„decision model” [tw]	2 205
30	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29)	2 130 240
31	tisagenlecleucel[Supplementary Concept]	207
32	tisagenlecleucel[Text Word]	464
33	tisagenlecleucel-t[Text Word]	2
34	Kymriah®[Text Word]	111
35	CART-19[Text Word]	21
36	CART 19[Text Word]	21
37	CART19[Text Word]	84
38	CTL-019[Text Word]	2
39	CTL 019[Text Word]	2
40	CTL019[Text Word]	74
41	CTL-019 CAR T cell[Text Word]	2
42	CTL019 CAR T cell[Text Word]	295

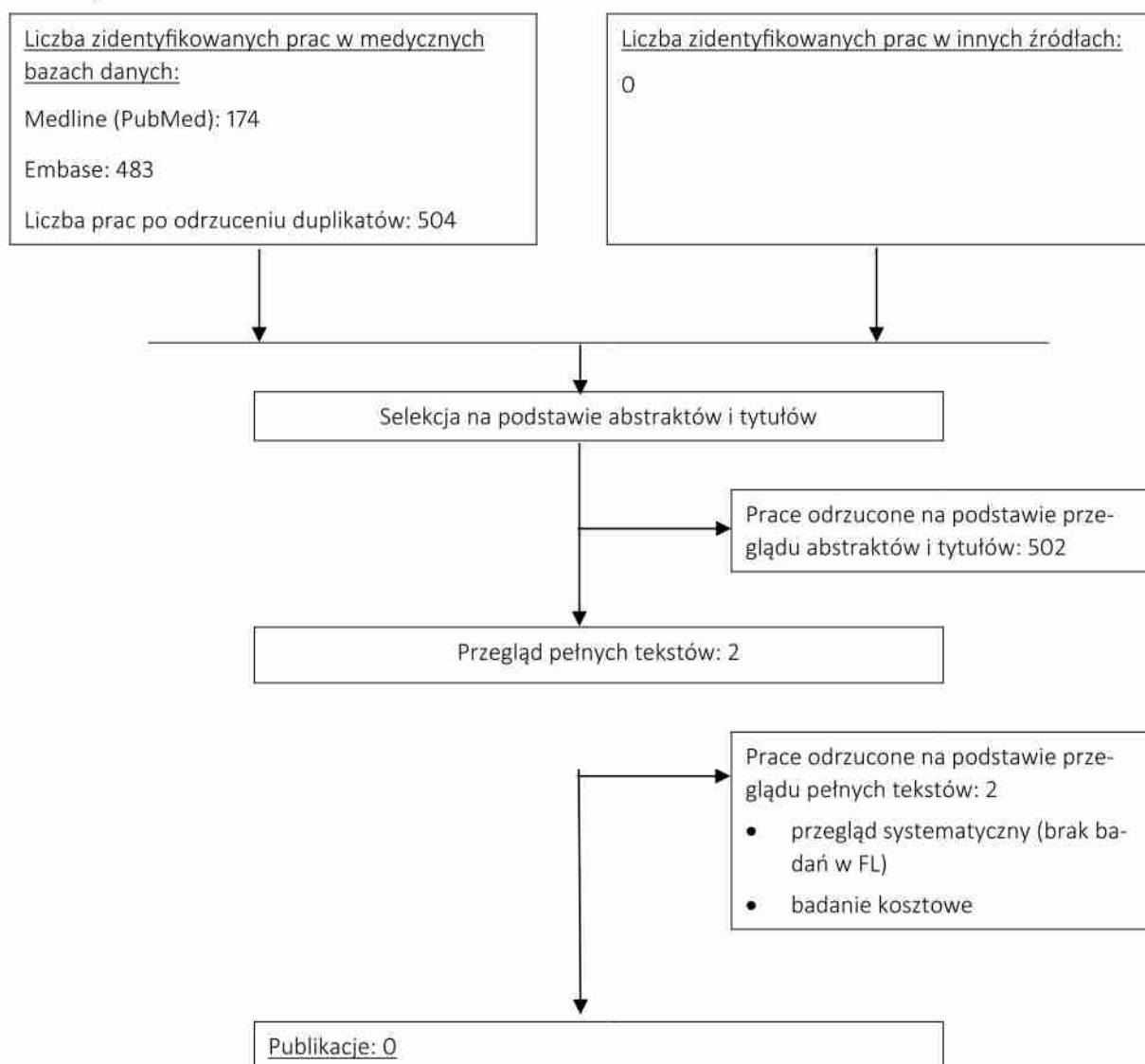
43	CD19-targeted chimeric antigen receptor[Text Word]	86
44	anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells[Text Word]	50
45	chimeric antigen receptor-modified T cells against CD19[Text Word]	29
46	anti-CD19-CAR transduced T cell[Text Word]	3
47	murine anti-cd19[Text Word]	282
48	adoptive immunotherapy agent CTL019[Text Word]	2
49	cytotoxic T cell CTL019[Text Word]	4
50	(#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49)	1 023
51	#30 AND #50	174

Tab. 68. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 02.02.2023.

1	'health economics'/exp OR 'health economics' AND [embase]/lim	776 315
2	'quality of life'/exp OR 'quality of life' AND [embase]/lim	653 200
3	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	290
4	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [embase]/lim	31 818
5	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	18 825
6	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	320 164
7	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	791 876
8	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	53 146
9	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	8 676
10	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	70 528
11	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	6 152
12	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	462 176
13	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	32 469
14	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	32 668
15	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	23 423
16	cba:ab,ti AND [embase]/lim	12 372
17	cea:ab,ti AND [embase]/lim	35 182
18	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 413
19	utility*:ab,ti AND [embase]/lim	294 054
20	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	28 134
21	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	40 085
22	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	184 397

23	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	2 511 476
24	tisagenlecleucel:ab,kw,ti	1 154
25	'tisagenlecleucel-t':ab,kw,ti	13
26	Kymriah®:ab,kw,ti	276
27	'cart-19':ab,kw,ti	79
28	'cart 19':ab,kw,ti	75
29	'cart19':ab,kw,ti	287
30	'ctl-019':ab,kw,ti	4
31	'ctl 019':ab,kw,ti	4
32	'ctl019':ab,kw,ti	213
33	'ctl-019 car t cell':ab,kw,ti	0
34	'ctl019 car t cell':ab,kw,ti	4
35	'ctl019 car t cell therapy agent':ab,kw,ti	0
36	'cd19-targeted chimeric antigen receptor':ab,kw,ti	219
37	'anti-cd19 chimeric antigen receptor t cells':ab,kw,ti	96
38	'chimeric antigen receptor-modified t cells against cd19':ab,kw,ti	6
39	'anti-cd19-car transduced t cell':ab,kw,ti	3
40	'murine anti-cd19':ab,kw,ti	12
41	'adoptive immunotherapy agent ctl019':ab,kw,ti	0
42	'cytotoxic t cell ctl019':ab,kw,ti	0
43	'cytotoxic t cell tisagenlecleucel-t':ab,kw,ti	0
44	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	1 886
45	#23 AND #44	483

Ryc. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 69. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Fowler NH, Dickinson M, Ghosh M, et al. Assessment of Healthcare Resource Utilization and Hospitalization Costs in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma Undergoing CAR-T Cell Therapy With Tisagenlecleucel: Results From the ELARA Study. <i>Transplant Cell Ther.</i> 2023 Jan;29(1):60.e1-60.e4.	Badanie kosztowe (ocena dotycząca kosztów hospitalizacji)
Gye A, Goodall S, De Abreu Lourenco R. A Systematic Review of Health Technology Assessments of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies in Young Compared With Older Patients. <i>Value Health.</i> 2022 Jan;25(1):47-58.	Przegląd systematyczny (brak odnalezionych badań w FL)

7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia z modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 13.12.2022;

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego badacza (■■■■). W procesie wyszukiwania badań użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjną strategię (Tab. 70). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 11). Do analizy włączono również przegląd systematyczny użyteczności w chorobach hematologicznych (Golicki 2020).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda pomiaru użyteczności</i>	EQ-5D
<i>Populacja</i>	dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym
<i>Definicja stanów zdrowia</i>	zgodna z występującą w modelu
<i>Typ publikacji</i>	przegląd systematyczny, badanie użyteczności
<i>Stan publikacji</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Wyniki z włączonych publikacji (Tab. 72) opisano w rozdziale 2.9. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 71.

Tab. 70. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 13.12.2022.

1	follicular lymphoma [MeSH Terms]	6 768
2	follicular lymphoma [Text Word]	7 278
3	Follicular [Text Word]	78 277
4	Nodular [Text Word]	41 686
5	#3 OR #4	117 953
6	lymphom* [Text Word]	243 928
7	#5 AND #6	16 868

8	#1 OR #2 OR #7	16 868
9	utilit* [Title/Abstract]	255 676
10	disutilit* [Title/Abstract]	603
11	EQ5D [Title/Abstract]	8 872
12	"EQ-5D" [Title/Abstract]	11 545
13	QALY [Title/Abstract]	11 337
14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	271 553
15	(#8 and #14)	314
16	(#6 and #12) Filters: Systematic Review	3

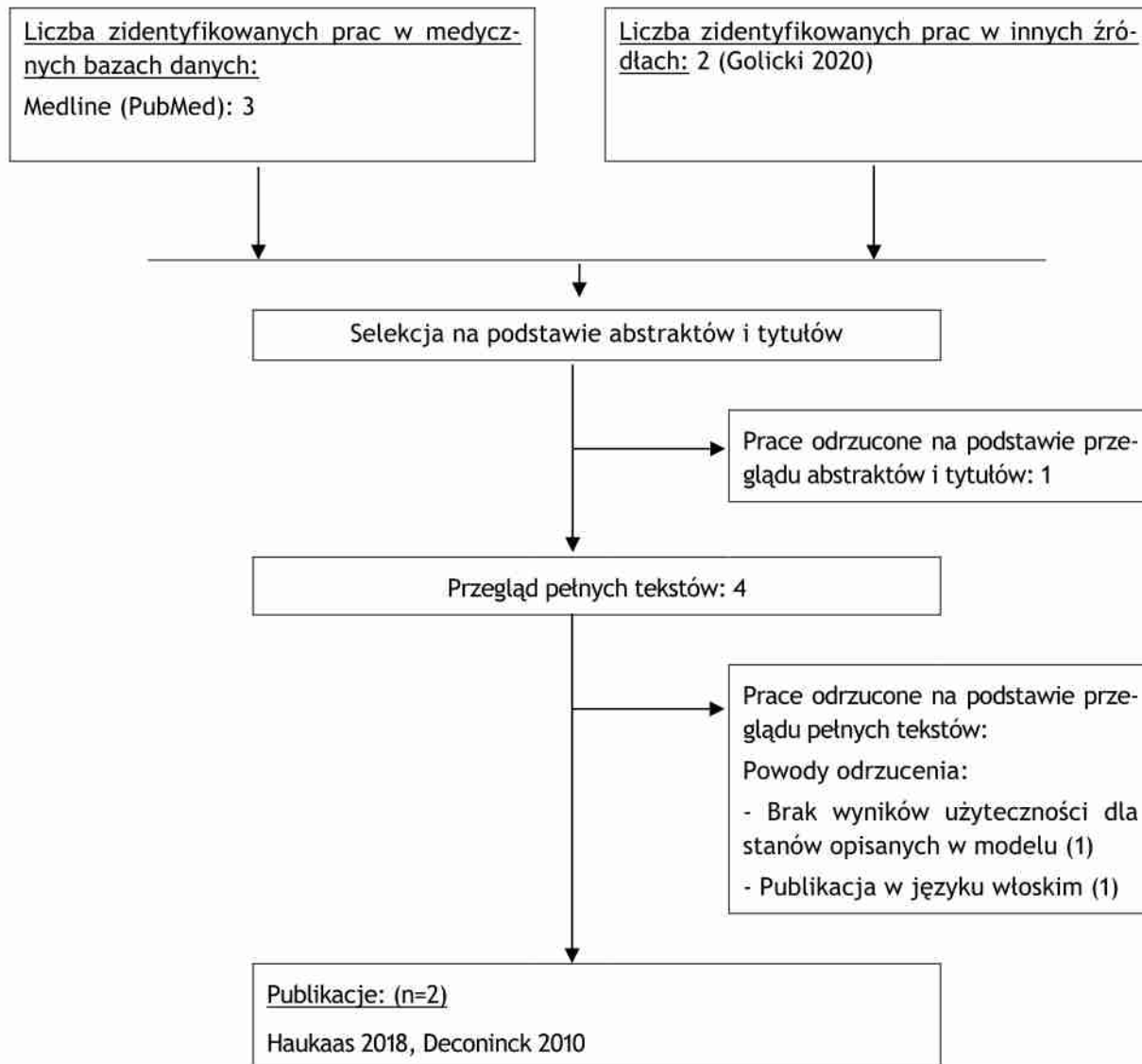
Tab. 71. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Berto P, Lopatriello S, Arcaini L, et al. Costo-efficacia di rituximab nella terapia di mantenimento in soggetti affetti da linfoma non-Hodgkin follicolare refrattario o recidivante. <i>Pharmacoeconomics-Ital-Res-Articles</i> . 2007;9:9-19.	Publikacja w języku włoskim.
Fargier E, Ranchon F, Huot L, et al. SMABcare study: subcutaneous monoclonal antibody in cancer care: cost-consequence analysis of subcutaneous rituximab in patients with follicular lymphoma. <i>Ann Hematol</i> . 2018 Jan;97(1):123-131.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.

Tab. 72. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie użyteczności.

Kod badania	Referencja
Haukaas 2018	Haukaas FS, Ohna A, Krivasi T. 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</i> . 2018 Aug;16(4):569-577.
Deconinck 2010	Deconinck E, Miadi-Fargier H, Pen CL, Brice P. Cost effectiveness of rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma: long-term economic evaluation. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2010;28(1):35-46.

Ryc. 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



7.3 Tablice trwania życia

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie tablic trwania życia w 2019 roku (Tab. 73). Ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w 2020 r., spowodowane pandemią COVID-19, zdecydowano się zastosować dane z 2019 r.

Tab. 73. Tablice trwania życia (GUS 2019).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00391	0,00366	51	0,00701	0,00264
1	0,00027	0,00021	52	0,00768	0,00288
2	0,00018	0,00014	53	0,00840	0,00317
3	0,00012	0,00010	54	0,00921	0,00350
4	0,00010	0,00008	55	0,01013	0,00389
5	0,00009	0,00008	56	0,01117	0,00434
6	0,00009	0,00008	57	0,01231	0,00485
7	0,00009	0,00009	58	0,01353	0,00543
8	0,00009	0,00009	59	0,01480	0,00606
9	0,00009	0,00009	60	0,01613	0,00672
10	0,00009	0,00009	61	0,01754	0,00739
11	0,00010	0,00009	62	0,01907	0,00808
12	0,00011	0,00009	63	0,02075	0,00880
13	0,00013	0,00011	64	0,02255	0,00958
14	0,00018	0,00013	65	0,02441	0,01044
15	0,00025	0,00015	66	0,02625	0,01137
16	0,00035	0,00018	67	0,02804	0,01239
17	0,00047	0,00021	68	0,02978	0,01349
18	0,00060	0,00023	69	0,03155	0,01469
19	0,00070	0,00024	70	0,03342	0,01603
20	0,00077	0,00023	71	0,03548	0,01752
21	0,00082	0,00023	72	0,03778	0,01921
22	0,00086	0,00023	73	0,04029	0,02105
23	0,00090	0,00023	74	0,04313	0,02312
24	0,00095	0,00024	75	0,04629	0,02537
25	0,00100	0,00025	76	0,04980	0,02776
26	0,00104	0,00025	77	0,05371	0,03037
27	0,00109	0,00026	78	0,05813	0,03338
28	0,00115	0,00028	79	0,06331	0,03710
29	0,00123	0,00030	80	0,06946	0,04186
30	0,00132	0,00032	81	0,07674	0,04794
31	0,00142	0,00035	82	0,08541	0,05564
32	0,00152	0,00038	83	0,09506	0,06463
33	0,00161	0,00041	84	0,10515	0,07441
34	0,00170	0,00045	85	0,11528	0,08453

35	0,00179	0,00050	86	0,12517	0,09471
36	0,00189	0,00055	87	0,13501	0,10497
37	0,00201	0,00060	88	0,14521	0,11563
38	0,00214	0,00066	89	0,15624	0,12711
39	0,00229	0,00073	90	0,16838	0,13962
40	0,00247	0,00080	91	0,18217	0,15386
41	0,00268	0,00089	92	0,19681	0,16907
42	0,00293	0,00100	93	0,21230	0,18528
43	0,00321	0,00113	94	0,22864	0,20247
44	0,00353	0,00127	95	0,24582	0,22065
45	0,00389	0,00144	96	0,26384	0,23979
46	0,00430	0,00161	97	0,28267	0,25988
47	0,00475	0,00180	98	0,30229	0,28088
48	0,00526	0,00200	99	0,32267	0,30276
49	0,00581	0,00220	100	0,34377	0,32546
50	0,00639	0,00241	-		

7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami



Tab. 74 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2022a, DGL 2022b), danych przetargowych (Dane przetargowe) oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2022 r. (Obwieszczenie MZ).
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.12 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 Metody
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> 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. 	Nie dotyczy
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.14
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do użyczenia oszacowań; 	Rozdział 2.12
<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Wpływ zmienność parametrów wejściowych testowano w ramach analizy wrażliwości.
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1 i 7.2.
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none">• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none">• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis rycin

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.....	13
Ryc. 2. Modelowane krzywe OS (zależne) dla tisagenlecleucelu (subpopulacja DR).....	17
Ryc. 3. Modelowane krzywe OS (zależne) dla chemioterapii (subpopulacja DR).	17
Ryc. 4. Przewidywane krzywe OS dla tisagenlecleucelu i komparatorów dostępnych w modelu ekonomicznym (w tym chemioterapii).	18
Ryc. 5. Modelowane krzywe PFS (zależne) dla tisagenlecleucelu (subpopulacja DR).	19
Ryc. 6. Modelowane krzywe PFS (zależne) dla chemioterapii (subpopulacja DR).....	19
Ryc. 7. Przewidywane krzywe PFS dla tisagenlecleucelu i komparatorów dostępnych w modelu ekonomicznym (w tym chemioterapii).	20
	61
	62
Ryc. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	72
Ryc. 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).....	75

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.	10
Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie ELARA).	12
Tab. 3. Charakterystyka danych wykorzystanych do implementacji parametrów klinicznych.	16
Tab. 4. Ocena dopasowania rozkładów przeżycia całkowitego za pomocą kryteriów AIC i BIC.	18
Tab. 5. Ocena dopasowania rozkładów przeżycia bez progresji za pomocą kryteriów AIC i BIC.	20
Tab. 6. Cena leku Kymriah® na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę.	21
Tab. 7. Oszacowanie kosztu leukaferazy.	22
Tab. 8. Schemat stosowany podczas chemioterapii pomostowej przed podaniem leku Kymriah®.	23
Tab. 9. Koszt 1 mg leków w schemacie (R)-Gem-Ox.	23
Tab. 10. Zestawienie kosztów leczenia schematem (R)-Gem-Ox.	23
Tab. 11. Koszt podania schematu (R)-Gem-Ox.	23
Tab. 12. Schemat stosowany w chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem leku Kymriah®.	24
Tab. 13. Koszt 1 mg leków w schematach chemioterapii limfodeplecyjnej.	24
Tab. 14. Zestawienie kosztów schematów stosowanych w chemioterapii limfodeplecyjnej.	25
Tab. 15. Średni koszt chemioterapii limfodeplecyjnej przed infuzją leku Kymriah®.	25
Tab. 16. Średni koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii limfodeplecyjnej.	25
Tab. 17. Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu B.93 (Zarządzenie 160/2022/DGL [Zał. 1]).	26
Tab. 18. Średni koszt pobytu na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (Zarządzenie 1/2022/DSOZ).	26
Tab. 19. Koszt hospitalizacji po podaniu leku Kymriah®.	26
Tab. 20. Koszt pobytu na OAiIT po podaniu leku Kymriah®, nie związany z wystąpieniem zespołu uwalniania cytokin.	27
Tab. 21. Roczny koszt monitorowania leczenia po podaniu leku Kymriah®.	28
Tab. 22. Koszt kwalifikacji do PL (Zarządzenie 160/2022/DGL [Zał. 1]).	28
Tab. 23. Badania przeprowadzane podczas monitorowania leczenia ≥ 2 roku pacjentów w stanie PFS w ramieniu Kymriah®.	28
Tab. 24. Koszt porady specjalistycznej w ramach monitorowania choroby (Zarządzenie 171/2022/DSOZ [Zał. 2]).	28
Tab. 25. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 171/2022/DSOZ [Zał. 1]).	28

Tab. 26. [REDACTED]	29
[REDACTED]	29
Tab. 28. Koszty leków stosowanych w przyjętych schematach chemioterapii indukcyjnej.	30
Tab. 29. Koszt podania schematów chemioterapii indukcyjnej.	30
[REDACTED]	31
Tab. 31. Koszt podania chemioterapii podtrzymującej.	33
Tab. 32. Zestawienie kosztów leków stosowanych w ramach w chemioterapii podtrzymującej	34
Tab. 33. Maksymalny czas leczenia w ramieniu terapii standardowej.	35
Tab. 34. Harmonogram badań przeprowadzanych u pacjentów z FL po zakończonym leczeniu w ramieniu chemioterapii (na podstawie PTOK 2020).	36
Tab. 35. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 157/2022/DGL).	36
Tab. 36. Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia farmakologicznego.	36
Tab. 37. Oszacowanie średniego kosztu kolejnej linii leczenia.	37
Tab. 38. Odsetek pacjentów przechodzących przeszczep komórek krwiotwórczych macierzystych.	37
Tab. 39. Oszacowanie kosztu przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.	38
Tab. 40. Oszacowanie kosztu dawki tocilizumabu do stosowania w przypadku wystąpienia zespołu CRS.	39
Tab. 41. Oszacowanie kosztu leczenia jednego zdarzenia zespołu uwalniania cytokin (CRS) związanego z podaniem leku Kymriah®	39
Tab. 42. Oszacowanie kosztu leczenia zespołu uwalniania cytokin (CRS) po podaniu leku Kymriah®.	40
Tab. 43. Koszty jednostkowe leczenia przetoczeniami immunoglobulin.	40
[REDACTED]	41
Tab. 45. Oszacowane całkowitego kosztu leczenia przetoczeniami immunoglobulin.	41
Tab. 46. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2020).	41
Tab. 47. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ; Informator NFZ).	42
Tab. 48. Koszt leczenia w stanie progresji - dane przyjęte w analizie.	43
Tab. 49. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020).	43
[REDACTED]	44
Tab. 51. Wyniki użyteczności stanów przed i po progresji z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.	45

.....	45
Tab. 53. Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.	46
.....	46
.....	46
Tab. 56. Zmniejszenie użyteczności z powodu kolejnego SCT.	47
Tab. 57. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.	47
Tab. 58. Scenariusze analizy wrażliwości.	50
Tab. 59. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.	52
.....	55
Tab.	56
.....	56
.....	57
.....	58
.....	59
.....	60
Tab. 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 02.02.2023.	68
Tab. 68. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 02.02.2023.	70
Tab. 69. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.	72
Tab. 70. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 13.12.2022.	73
Tab. 71. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	74
Tab. 72. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie użyteczności.	74
Tab. 73. Tablice trwania życia (GUS 2019).	76
Tab. 74 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).	78

- DGL 2022b** NFZ. Raport refundacyjny za okres styczeń–październik 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8319.html> [dostęp: 20.01.2023]
- Dolan 1997** Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997;35(11):1095-1108.
- EMA 2022** European Medicines Agency. Assessment report. Kymriah. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 05.01.2023].
- Fowler 2022** Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*. 2022;28(2):325-32.
- Fowler 2023** Fowler NH, Dickinson M, Ghosh M, et al. Assessment of Healthcare Resource Utilization and Hospitalization Costs in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma Undergoing CAR-T Cell Therapy With Tisagenlecleucel: Results From the ELARA Study. *Transplant Cell Ther*. 2023 Jan;29(1):60.e1-60.e4.
- Guadagnolo 2006** Guadagnolo BA, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK. Cost-effectiveness analysis of computerized tomography in the routine follow-up of patients after primary treatment for Hodgkin's disease. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(25):4116-4122.
- GUS 2019** Serwis internetowy Głównego Urzędu Statystycznego. Tablice trwania życia dla 2019 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku.2.14.html> [dostęp: 17.01.2023].
- GUS 2022** <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2018-2020-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,9.html> [dostęp: 24.01.2023].
- Gye 2022** Gye A, Goodall S, De Abreu Lourenco R. A Systematic Review of Health Technology Assessments of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies in Young Compared With Older Patients. *Value Health*. 2022 Jan;25(1):47-58.
- Hao 2021** Hao Y, Hsu WC, Parzynski CS, Bodoni CL, Degtyarev E, Hampson L, et al. Comparison of clinical outcomes among patients with relapsed/refractory follicular lymphoma treated with tisagenlecleucel in the Elara trial versus a real-world external control arm of patients treated with standard of care. *Blood*. 2021;138(SUPPL 1):2419.
- Haukaas 2018** Haukaas FS, Ohna A, Krivasi T. 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. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018 Aug;16(4):569-577.
- Hospicjum 2020** Stowarzyszenie Hospicjum im, św, Wawrzyńca, Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2020, <http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2022/05/Sprawozdanie-Merytoryczne-i-Finansowe-Hospicjum-2020.pdf> [dostęp: 02.02.2023].
- Informator NFZ** Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> [dostęp: 12.12.2022]
- Marcus 2005** Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1417-23.

NFZ 2020	NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2020 roku. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp:22.12.2022]
NICE 2016	National Guideline Alliance (UK). Non-Hodgkin's Lymphoma: Diagnosis and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 Jul. (NICE Guideline, No. 52.) Appendix A, A cost-utility analysis of autologous and allogeneic transplantation for people with follicular lymphoma. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385276/ [dostęp: 28.12.2022]
NICE TA604	National Institute for Health and Care Excellence. Idelalisib for treating refractory follicular lymphoma [TA604]. 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ta604/resources/idelalisib-for-treating-refractory-follicular-lymphoma-pdf-82608896324293 [dostęp: 10.01.2023].
NICE TA627	National Institute for Health and Care Excellence. Lenalidomide with rituximab for previously treated follicular lymphoma [TA627]. 2020.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r [dostęp: 18.01.2023].
POLTRANSPLANT 2022	POLTRANSPLANT. Zasady poszukiwania i doboru niespokrewnionych i/lub haploidentycznych dawców komórek krwiotwórczych w okresie od 1 stycznia 2022 roku. https://bip.poltransplant.org.pl/userfiles/file/Konkursy2021/Alogeniczny/05_Zalacznik_nr_1_do_umowy_Zasady_i_zalaczniki_ALOGENICZNY_do_bor_2022.pdf [dostęp: 22.12.2022]
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniak grudkowy. Aktualizacja w dniu 26.05.2020. http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200520.pdf [dostęp: 19.12.2022]
ReCORD-FL	Novartis Pharmaceuticals Ltd. A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes of Adult Patients with Relapsed or Refractory Low-Grade Follicular Lymphoma (ReCORD-FL). [Data on File].
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Salles 2022	Salles GA, Schuster SJ, Dreyling M et al. Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. <i>Blood Adv.</i> 2022 Aug 16;bloodadvances.2022008150.
Sehn 2016	Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016;17(8):1081-1093.
Swoboda 2021	Swoboda R, Giebel S, Knopińska-Postuszny W, et al. High efficacy of BGD (bendamustine, gemcitabine, and dexamethasone) in relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma. <i>Ann Hematol.</i> 2021 Jul;100(7):1755-1767.
Van Oers 2006	van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a

	prospective randomized phase 3 intergroup trial. <i>Blood</i> . 2006;108(10):3295-3301.
Wild 2006	Wild D, Walker M, Pettengell R, Lewis G. Utility elicitation in patients with follicular lymphoma. <i>Value in Health</i> . 2006;9(6).
Zarządzenie 1/2022/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-12022dsoz,7474.html [dostęp: 19.12.2022]
Zarządzenie 10/2023/DSOZ [Załącznik 3]	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 10/2023/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-102023dsoz,7614.html [dostęp: 18.01.2023]
Zarządzenie 157/2022/DGL ujedn. [Załącznik 1j]	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 157/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1541/ [dostęp: 20.01.2023]
Zarządzenie 160/2022/DGL [Załącznik 1], [Załącznik 2]	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 160/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1602022dgl,7594.html [dostęp: 19.01.2023]
Zarządzenie 171/2022/DSOZ [Załącznik 1 (1b)], [Załącznik 2(5a)]	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 171/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1596/ [dostęp: 20.01.2023]
Zarządzenie 196/2021/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 196/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1962021dsoz,7450.html [dostęp: 19.12.2022]
Zarządzenie 41/2022/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 41/2022/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-412022dsoz,7508.html [dostęp: 19.12.2022]
Zarządzenie 44/2022/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-442022dgl,7511.html [dostęp: 19.12.2022]
Zarządzenie 72/2022/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 72/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-722022dgl,7530.html [dostęp: 19.12.2022]
Zinzani 2020	Zinzani PL, Chen R, Armand P, et al. Pembrolizumab monotherapy in patients with primary refractory classical hodgkin lymphoma who relapsed after salvage autologous stem cell transplantation and/or brentuximab vedotin therapy: KEYNOTE-087 subgroup analysis. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2020;61(4):950-954.