

**Niwolumab (Opdivo®)
w leczeniu
chłoniaka Hodgkina**

Analiza ekonomiczna



Warszawa
luty 2017

Autorzy raportu:

- [REDACTED] HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] - HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDACTED] określenie składowych kosztów w warunkach polskich, opracowanie danych kosztowych, opracowanie raportu, przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] określenie składowych kosztów w warunkach polskich, opracowanie danych kosztowych, weryfikacja poprawności, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] : przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia;
- [REDACTED] weryfikacja założeń analitycznych.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
Tel.: +48 22 579 66 66

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Cytowanie:

[REDACTED] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Analiza ekonomiczna. Warszawa, luty 2017.

Spis treści

Skróty i akronimy	9
Streszczenie	11
Słowa kluczowe	14
1 Cel analizy	15
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	17
3 Perspektywa	20
4 Horyzont czasowy	21
5 Technika analityczna	23
6 Model	24
6.1 Strategia analityczna.....	24
6.2 Opis modelu.....	25
6.3 Struktura i parametry modelu.....	28
6.3.1 Przegląd badań klinicznych dotyczących stosowania niwolumabu u chorych z cHL.....	30
6.3.2 Przegląd danych klinicznych dotyczących skuteczności leczenia standardowego.....	32
6.3.3 Źródła danych dotyczących skuteczności leczenia standardowego.....	34
6.3.4 Dane dotyczące skuteczności niwolumabu.....	40
6.3.5 Populacja.....	46
6.3.6 Zdarzenia niepożądane.....	46
6.3.7 Czas trwania leczenia.....	48
6.3.8 Długość cyklu.....	50
6.3.9 Identyfikacja, pomiar i ocena wyników.....	50
6.3.10 Dawkowanie.....	55
6.3.11 Parametry kosztowe.....	55
6.3.12 Dyskontowanie.....	64
6.3.13 Podsumowanie założeń i parametrów modelu.....	64
6.4 Walidacja modelu.....	67
6.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	68
6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia..	68

6.5	Analiza wrażliwości	72
6.5.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	72
6.5.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	75
6.6	Analiza progowa.....	76
7	Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS.....	77
7.1	Perspektywa NFZ.....	77
7.1.1	Analiza podstawowa.....	77
7.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	78
7.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	79
7.1.4	Analiza progowa.....	81
7.2	Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	82
7.2.1	Analiza podstawowa.....	82
7.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	83
7.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	84
7.2.4	Analiza progowa.....	86
8	Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS.....	88
8.1	Perspektywa NFZ.....	88
8.1.1	Analiza podstawowa.....	88
8.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	89
8.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	90
8.1.4	Analiza progowa.....	92
8.2	Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	93
8.2.1	Analiza podstawowa.....	93
8.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	94
8.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	95
8.2.4	Analiza progowa.....	97
9	Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych	99
9.1	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię	99
9.2	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną	99

9.3 Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej.....	100
10 Ograniczenia i dyskusja.....	102
11 Wyniki końcowe.....	106
12 Podsumowanie i wnioski końcowe.....	108
13 Aneks.....	110
13.1 Treść ankiety – część dotycząca zużycia zasobów.....	110
13.1.1 Badanie zużycia zasobów	111
13.1.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej	126
13.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	129
13.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	132
13.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	137
Spis tabel.....	140
Spis rycin	143
Piśmiennictwo	144

Skróty i akronimy

AIC	kryterium informacyjne Akaika (ang. <i>Akaike's Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayes Information Criterion</i>)
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
cHL	klasyczna postać chłoniaka Hodgkina
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
HL	chłoniak Hodgkina
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IRRC	<i>independent radiology review committee</i>
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIVO	niwolumab
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PC	aktualnie stosowane schematy leczenia (ang. <i>physician's choice</i>)

PD	progresja choroby (ang. <i>progressed disease</i>)
PF	stan bez progresji choroby (ang. <i>progression-free</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PSM	<i>Population Stochastic Modelling</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SoC	aktualna praktyka kliniczna (ang. <i>standard of care</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin. Populacja wnioskowana jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę Bristol-Myers Squibb. Model jest skróconym kalkulem wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego Broadstreet Health Economics & Outcomes Research. Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów, koszty zakupu, podania i monitorowania leczenia niwolumabem i lekami stosowanymi w ramach aktualnej praktyki klinicznej, koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją i po progresji choroby, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia. Użyteczności stanów zdrowia przeliczono przy wykorzystaniu polskich zestawów użyteczności.

W modelu zaimplementowano parametry w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w populacji pacjentów z indywidualnych danych pacjentów (ang. *individual patient data*, IPD) z badań klinicznych CA209205 (Younes 2016) i CA209039 (Ansell 2015). Badanie CA209205 to jednoramienne badanie II fazy, w którym badano skuteczność niwolumabu w 5 różnych kohortach. IPD specyficzne dla danych z badania CA209205 były dostępne dla 180 osób z kohorty B (N=80) i C (██████). Dostępne były również dane od 15 pacjentów z badania CA209039, spełniających kryteria włączenia dla kohorty B z badania CA209205. W analizie uwzględniono dane dla pacjentów z kohorty B i pacjentów z kohorty C oraz pacjentów z badania CA209039, spełniających kryteria włączenia do kohorty B (tj. pacjenci, u których nie powiodło się leczenie ASCT, po którym stosowano brentuksymab vedotin).

Wykorzystane podejście było związane z dążeniem do uzyskania większego zbioru danych i minimalizacją niepewności oszacowań.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono wykorzystując model PSM. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta. Szacowano wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika usług zdrowotnych. Ponieważ nie wszystkie leki stosowane w leczeniu chorych z chłoniakiem Hodgkina są refundowane (chory ponosi część kosztów leczenia), w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego łącznie. Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta są zbliżone do wyników analizy podstawowej i nie wpływają na wnioski z analizy.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Wśród chorych włączonych do badania klinicznego CA209205 mediana wieku wyniosła 37 lat, niemniej w analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na analizowany stan kliniczny (kolejna linia leczenia zaawansowanej choroby nowotworem), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

W modelu przyjęto 40-letni horyzont czasowy, który ze względu na charakter schorzenia odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu. Długość cyklu wynosi 4 tygodnie.

Dane dotyczące zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych opracowano na podstawie opinii 3 ekspertów klinicznych, natomiast dane dotyczące struktury aktualnej praktyki klinicznej na podstawie wstępnej opinii 5 ekspertów klinicznych, a finalnie w ramach konsensu panelu 6 ekspertów, opierając się przy tym na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ oraz obwieszczeniu MZ (koszty procedur medycznych, koszty leków).

Analiza objęła cztery warianty, tj.: z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSS z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, bez uwzględnienia RSS (pełna cena niwolumabu) z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej.

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową.

Wyniki

Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS z perspektywy NFZ:

- W grupie niwolumabu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej, co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie niwolumabu.
- Stosowanie niwolumabu powodowało uzyskanie większej w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej liczby lat życia (4,46 vs 3,88) i lat życia skorygowanych o jakość (2,00 vs 1,34) oraz pozwoliło skuteczniej zapobiegać progresji choroby.
- Stosowanie niwolumabu powodowało wydłużenie życia w pełnym zdrowiu (0,66 QALY) w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej.
- Wyższe koszty stosowania niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną wynikały m.in. z wydłużenia czasu do progresji.
- **Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED] PLN/QALY.**

Wnioski

Wyniki analiz wykazały, że terapia niwolumabem w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem Hodgkina jest opcją kosztowo-efektywną przy wyższym niż 130 002 PLN/QALY progu opłacalności. Wartość współczynnika ICUR ([REDACTED] [REDACTED] w przypadku analizy z perspektywy NFZ z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez Wnioskodawcę), wynika m.in. z dłuższego czasu stosowania leku (wydłużenie przeżycia bez progresji choroby) oraz różnicy cenowej pomiędzy porównywanymi lekami, tj. innowacyjnym leczeniem niwolumabem a aktualną praktyką kliniczną, do której zalicza się leki starej generacji o wysokiej toksyczności.

Niwolumab jest nową, obiecującą, immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. rak płuca, czerniak, rak nerki). W przypadku leczenia NDRP niwolumab jest lekiem, który przynosi korzyści choremu m.in. w postaci wydłużenia życia o prawie rok oraz poprawy jakości życia. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest wyższy niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ujednolicony próg opłacalności dla leków w Polsce, co jest ogólną tendencją dla terapii stosowanych w leczeniu nowotworów.

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia w pełnym zdrowiu w docelowej populacji chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.¹ Biorąc pod uwagę fakt, że dla terapii stosowanych w nowotworach współczynniki kosztowej efektywności są przeważnie wysokie, terapia może być uznana za kosztowo-efektywną przy wyższej skłonności do zapłaty za oferowane korzyści kliniczne.

Słowa kluczowe

niwolumab, chłoniak Hodgkina, analiza kosztów-użyteczności, analiza kosztów-efektywności

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)² oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań.³ Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.²

Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.⁴

Komparatorem dla niwolumabu stosowanego u dorosłych chorych z chłoniakiem Hodgkina po nieskuteczności ASCT i brentuksymabu vedotin w Polsce jest aktualna praktyka kliniczna wstępnie określona na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych, a następnie dyskutowana i zaakceptowana w toku prac zespołu 6 ekspertów (styczeń 2017, Warszawa)

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin
interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®)
komparator (C)	aktualna praktyka kliniczna
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) • perspektywa wspólna NFZ i pacjenta
horyzont czasowy	40 lat (dożywotni)
parametry	skuteczność i zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> • na podstawie badań klinicznych (patrz Analiza kliniczna) użyteczność stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> • na podstawie badania klinicznego z wykorzystaniem polskich zestawów użyteczności koszty: <ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty medyczne ustalone w dedykowanym badaniu kosztowym
wyniki (O)	koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY) koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Od 1 lipca 2016 r. niwolumab (Opdivo®) refundowany jest w Polsce w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach programu lekowego B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43).⁵

Niwolumab (Opdivo®) aktualnie nie jest refundowany w leczeniu chłoniaka Hodgkina.⁶

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla dostępnej prezentacji leku: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml.⁷

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (poprzez utworzenie nowego programu lekowego) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.⁸

W związku z powyższym, niwolumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”⁸

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższość niwolumabu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (patrz. Analiza kliniczna⁹), tym samym zachodzą powyższe okoliczności.

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 40 mg i 100 mg leku przyjęto [REDACTED]

3 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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,³ analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 2.1) „analiza powinna uwzględniać głównie perspektywę płatnika za świadczenia zdrowotne (publiczny, pacjent, inni płatnicy).”²

W związku z powyższym, analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, tj. NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika - wszystkie koszty procedur medycznych oraz większość kosztów generowanych zużyciem substancji czynnych ponosi w Polsce NFZ.

Wśród chorych włączonych do badania klinicznego CA209205³⁴ mediana wieku wyniosła 37 lat, niemniej w analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na analizowany stan kliniczny (kolejna linia leczenia zaawansowanej choroby nowotworowej), a tym samym spodziewany niewielki inkrementalny wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Ponieważ nie wszystkie leki stosowane w leczeniu chłoniaka Hodgkina są refundowane (chory ponosi część kosztów monitorowania choroby, opieki końca życia i leczenia zdarzeń niepożądanych) w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego.

4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 2.1) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.²

W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania niwolumabu z aktualną praktyką kliniczną ustalono 40-letni horyzont czasowy tak, aby uwzględnić wszystkie koszty i efekty zdrowotne związane z leczeniem, co jest zgodne z założeniami większości opublikowanych analiz ekonomicznych w chorobach nowotworowych.

Zgodnie z danymi GUS na 2015 rok przeciętny czas trwania życia mężczyzn i kobiet w Polsce wynosi odpowiednio 74 lata i 82 lata.¹⁰ Biorąc pod uwagę fakt, że chorzy wchodzą do modelu w wieku 37 lat zgodnie z badaniem CA209205 (Younes 2016)³⁴, uznano 40-letni horyzont czasowy za wystarczający w celu uwzględnienia przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych (tj. odpowiadający horyzontowi dożywości). Założono, że jest to okres wystarczający do uchwycenia pozostałego czasu życia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina. Co więcej, dla rozkładu przyjętego w analizie podstawowej niemal wszyscy chorzy w ramieniu niwolumabu oraz wszyscy chorzy w ramieniu docetakselu umierają w ciągu 40 lat analizy.

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont badania klinicznego CA209205³⁴. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym (10 lat).

Pacjenci są włączani do modelu w momencie rozpoczęcia leczenia, a wyłączani w momencie zgonu lub po upływie 40 lat (w zależności od tego, co następuje wcześniej). Przy pomocy modelu można również przeprowadzić oszacowania w krótszym horyzoncie czasowym. W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości testowano 10-letni horyzont czasowy.

Wybrany horyzont czasowy (40 lat) jest okresem właściwym ze względu na specyfikę choroby. Chłoniak Hodgkina charakteryzuje się dwoma szczytami zachorowań, we wczesnym (15-40 lat, przede wszystkim w 3. dekadzie życia) i późnym (55+ lat) okresie dorosłości. Należy zaznaczyć, że analizowaną populację stanowią pacjenci w zaawansowanym stadium choroby (z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina, po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin). Zasadność przyjęcia powyższego horyzontu czasowego potwierdzają również wyniki dotyczące przeżycia z modelu – odsetek pacjentów, którzy przeżyją 40 lat w grupie niwolumabu wynosi jedynie 1,9% (13,7% po 10 latach, 5,5% po 20 latach i 3,0% po 30 latach). Oznacza to, że 40-letni horyzont jest

horyzontem pozwalającym uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami.

5 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów-efektywności.

6 Model

Założona charakterystyka kohorty obejmuje dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina, u których nie powiodło się leczenie ASCT i brentuksymabem vedotin, o średniej masie ciała [REDACTED] i powierzchni ciała [REDACTED]. Masę oraz powierzchnię ciała oszacowano na podstawie opinii 3 ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

W modelu zaimplementowano parametry w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w populacji pacjentów z indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych CA209205 (Younes 2016)³⁴ i CA209039 (Ansell 2015)¹¹. Badanie CA209205 to jednoramienne badanie II fazy, w którym badano skuteczność niwolumabu w 5 różnych kohortach. IPD specyficzne dla danych z badania CA209205 były dostępne dla [REDACTED] osób z kohort B (N=80) i C (N=[REDACTED]). W analizie uwzględniono dane dla pacjentów z kohorty B i pacjentów z kohorty C spełniających kryteria włączenia do kohorty B (pacjenci, u których nie powiodło się leczenie ASCT, po którym stosowano brentuksymab vedotin, N=57). Różnicę między kohortami stanowiła również przyczyna zaprzestania leczenia: w kohorcie B leczenie trwało do progresji, natomiast w kohorcie C leczenie trwało do progresji lub do roku po dokonaniu oceny odpowiedzi na leczenie, w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze.

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną, w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin.

6.1 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model udostępniony przez Wnioskodawcę – firmę Bristol-Myers Squibb.

Model pierwotnie został opracowany przez Broadstreet Health Economics & Outcomes Research w programie MS Excel.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów oraz oszacowania kosztów terapii z zastosowaniem niwolumabu i aktualnej praktyki

klinicznej, kolejnych etapów terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych, monitorowania choroby w stanie przed progresją i po progresji choroby (najlepsza terapia wspomagająca) oraz opieki końca życia. Dodatkowo, wartości użyteczności uzyskane w badaniu CA209205 przeliczono z wykorzystaniem polskich zestawów użyteczności.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących użyteczności, zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

6.2 Opis modelu

Pierwszorzędowe wyniki oceniane w tej analizie stanowiły:

- koszty bezpośrednie łącznie z kosztami opieki szpitalnej i ambulatoryjnej i kosztami leków,
- lata życia i lata życia skorygowane o jakość (QALY),
- inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, gdzie efektywność mierzono na podstawie zyskanych lat życia,
- inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności na podstawie inkrementalnych zyskanych QALY.

Dane dotyczące QALY dla niwolumabu i leczenia standardowego zaczerpnięto z danych dotyczących użyteczności zgromadzonych w 1 z 2 badań klinicznych dla niwolumabu (CA209205), a także z danych publikowanych w publikacjach recenzowanych przez niezależnych recenzentów (publikacja Swinburn 2015).²³

Biorąc pod uwagę charakter dowodów, źródła danych dotyczących skuteczności wykorzystane w modelu ekonomicznym są zróżnicowane w zależności od komparatora. W przypadku niwolumabu wykorzystano indywidualne dane pacjentów (ang. *individual patient data*, IPD) z 2 jednoramiennych badań klinicznych (CA209205 [N=80 osób z kohorty B, i N=57 osób z kohorty C, które spełniały kryteria włączenia do kohorty B] i CA209039¹¹ [n=15]) do opisu przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego. W przypadku leczenia standardowego źródło stanowiły badania zidentyfikowane w ramach *Analizy klinicznej*⁹, gdzie przedstawiono systematyczny przegląd opublikowanej literatury przeprowadzony w celu zidentyfikowania OS i PFS pacjentów, u których leczenie ASCT i brentuksymabem vedotin zakończyło się niepowodzeniem, łącznie z krzywymi PFS i OS Kaplana Meiera. Ponadto dla zbadania skuteczności leczenia standardowego dołączono analizę IPD danych obserwacyjnych z kohorty 67 osób z chłoniakiem Hodgkina opartej na populacji pacjentów, których dane znajdują się w bazie nowotworów układu limfatycznego British Columbia Cancer Agency (BCCA). Informacje o wszystkich źródłach danych opisano poniżej.

W obydwu badaniach dotyczących niwolumabu: CA209205 i CA209039¹¹ nie uwzględniono ramienia komparatora, a zidentyfikowane źródła danych stanowiły

badania jednoramienne lub obserwacyjne, co uniemożliwiło formalne porównanie ilościowe.

W zakresie krzywych PFS w modelu możliwy jest wybór danych ocenianych przez badacza i IRRC (ang. *independent radiology review committee*). W niniejszej analizie brano pod uwagę dane oceniane przez badacza, co stanowi założenie konserwatywne analizy. Wariant z uwzględnieniem IRCC, powinien być traktowany z ostrożnością ze względu na brak oczekiwanej spójności.

W analizie wykorzystano model PSM (model pola pod krzywą, ang. *partitioned survival model*). Przy tym podejściu skuteczność niwolumabu w porównaniu z komparatorami została określona na podstawie różnicy pól powierzchni pomiędzy krzywymi OS i PFS. Z tego powodu oszacowanie przebiegu krzywych OS i PFS było niezbędne w oszacowaniu względnej skuteczności do modelu.

Korzystając z danych dotyczących leczenia standardowego i brentuksymabu vedotin zidentyfikowanych w przeglądzie (badania Cheah 2016²⁵ i Barlett 2014²⁶;) określono dane dotyczące skuteczności dla ramienia komparatora. Krzywe KM na podstawie analizy BCCA IPD oraz krzywe przygotowane w postaci cyfrowej na podstawie opublikowanych artykułów zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie literatury porównano graficznie, a wyniki z obydwu źródeł wykorzystano do oszacowania przeżycia w ramach leczenia standardowego. Celem uzyskania symulowanego łącznego zestawu danych dla ramienia komparatora, krzywe zostały połączone ilościowo poprzez wygenerowanie danych pseudo-IPD na podstawie krzywych KM w postaci cyfrowej.

Naturalnym ograniczeniem takiego podejścia są obserwowane różnice w strukturze stosowanych schematów leczenia w zidentyfikowanych badaniach i strukturze schematów opowiadającej praktyce klinicznej w Polsce. Nie mniej prezentowana próba przybliżenia przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby jest aktualnie jedyną możliwą do przeprowadzenia.

Biorąc pod uwagę ograniczony czas obserwacji badań dla niwolumabu - CA209205 i CA209039¹¹, przeprowadzono ekstrapolację parametryczną, aby opisać przeżycie długoterminowe po okresie, dla którego dostępne były obserwowane dane. Pod koniec okresu obserwacji, którego mediana wynosiła: 15,7 mies. i 8,9 mies. odpowiednio dla pacjentów z kohorty B i C z badania CA209205 i 23,3 mies. dla badania CA209039¹¹ 91% pacjentów żyło, a u 71% nie odnotowano progresji (wg badacza). Ze względu na fakt, że oceniane wyniki dotyczące niwolumabu nie są ostateczne, długoterminowe ekstrapolacje parametryczne w oparciu o dostępne dane obarczone są znaczną niepewnością.

W analizie podstawowej (ang. *best case*, BC) zastosowano następujące podejście dla ekstrapolacji wyników długoterminowych:

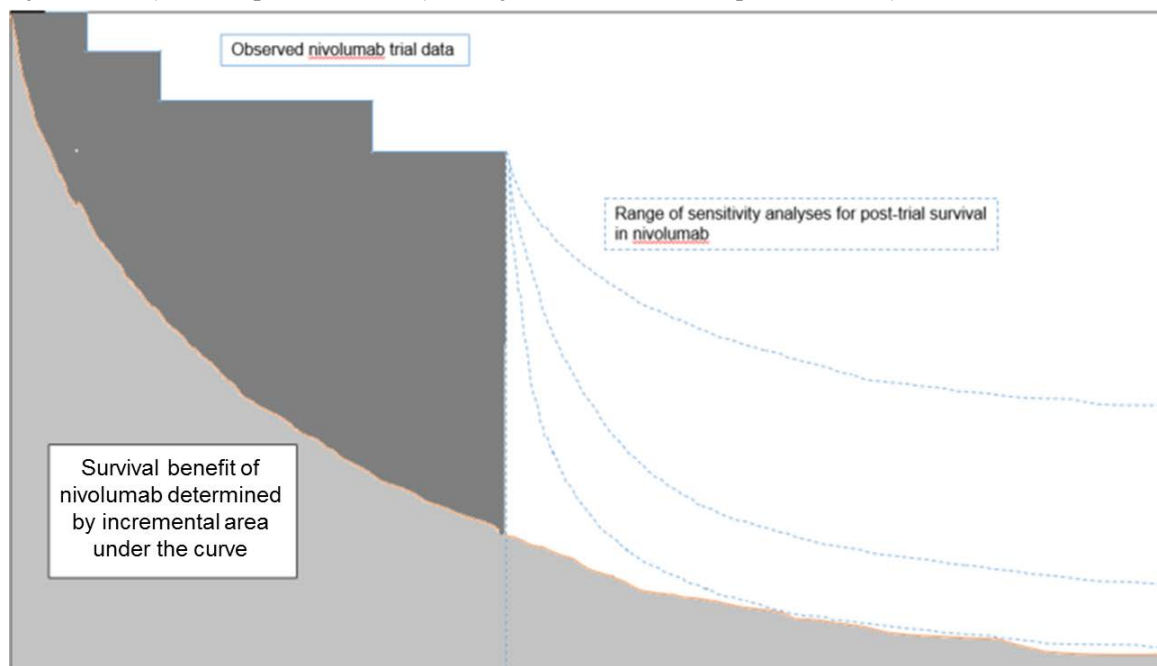
1. Podczas okresu obserwacji do opisu PFS i OS użyto bezpośrednio krzywych KM. W BC wykorzystano tylko pierwsze 12 mies. krzywych KM, jako okres z dużą ilością dostępnych danych.

2. Po tym okresie PFS i OS dla niwolumabu przyjęto na podstawie danych SoC, dla którego dostępne były dane dla dłuższego okresu obserwacji.

Podejście to zaprezentowano graficznie na wykresie poniżej. Przedstawione podejście może być **uważane za konserwatywne**, ponieważ wszystkie dane dostępne dla cHL (a także dane długoterminowe dla innych wskazań) sugerują, że wyniki OS i PFS są lepsze dla niwolumabu w porównaniu z SoC. Z tego powodu, poprzez założenie, że długoterminowe wyniki są takie same, uzyskane wyniki powinny być interpretowane jako dolna granica dla oczekiwanego długoterminowego przeżycia chorych stosujących niwolumab.

W podejściu alternatywnym (analiza wrażliwości) przeprowadzono parametryczną ekstrapolację celem oszacowania długoterminowych wyników dotyczących przeżycia. Biorąc pod uwagę względną niedojrzałość danych dla niwolumabu, długoterminowa ekstrapolacja parametryczna na podstawie dostępnych danych była związana ze znaczną niepewnością i testowano ją w ramach analizy wrażliwości. Ocenę statystyczną dopasowania do zaobserwowanych danych dla niwolumabu przeprowadzono dla testowanych rozkładów parametrycznych, z uwzględnieniem rozkładu Weibulla, rozkładu gamma, log-normalnego, log-logistycznego i eksponentialnego. Jeśli stwierdzono, że kilka rozkładów odznacza się odpowiednim dopasowaniem do obserwowanych danych, były one włączane do modelu jako alternatywne opcje do oszacowania długoterminowego przeżycia. Opisywane analizy wrażliwości poddano walidacji przez ekspertów klinicznych.

Ryc. 1. Podejście do porównawczej efektywności w analizie podstawowej.



Observed nivolumab trial data – obserwowane dane dot. niwolumabu, *Range of sensitivity analyses for post-trial survival in nivolumab* – zakres analiz wrażliwości dla przeżycia po zakończeniu badania dla

niwolumabu, *Survival benefit of nivolumab determined by incremental area under the curve* – Korzyści w zakresie przeżycia dla niwolumabu określone inkrementalnym obszarem pod krzywą.

W przypadku leczenia standardowego korzystano z parametrycznych krzywych przeżycia na podstawie dostępnych danych: badań włączonych do *Analizy klinicznej*⁹ i bazy nowotworów układu limfatycznego BCCA (analiza podstawowa, patrz rozdz. 6.3.3.1) lub tylko z rejestru BCCA (analiza wrażliwości, patrz rozdz. 6.3.3.2). Podejście graficzne zaprezentowano na Ryc. 2 w rozdz. 6.3.

Korzystając z metody PSM, skuteczność niwolumabu w porównaniu z komparatorami określono jako różnicę powierzchni pod krzywymi przeżycia, odpowiednio PFS i OS. Każda krzywa przeżycia miała przedziały ufności, które przedstawiały niepewność korzyści związanych z przeżyciem.

6.3 Struktura i parametry modelu

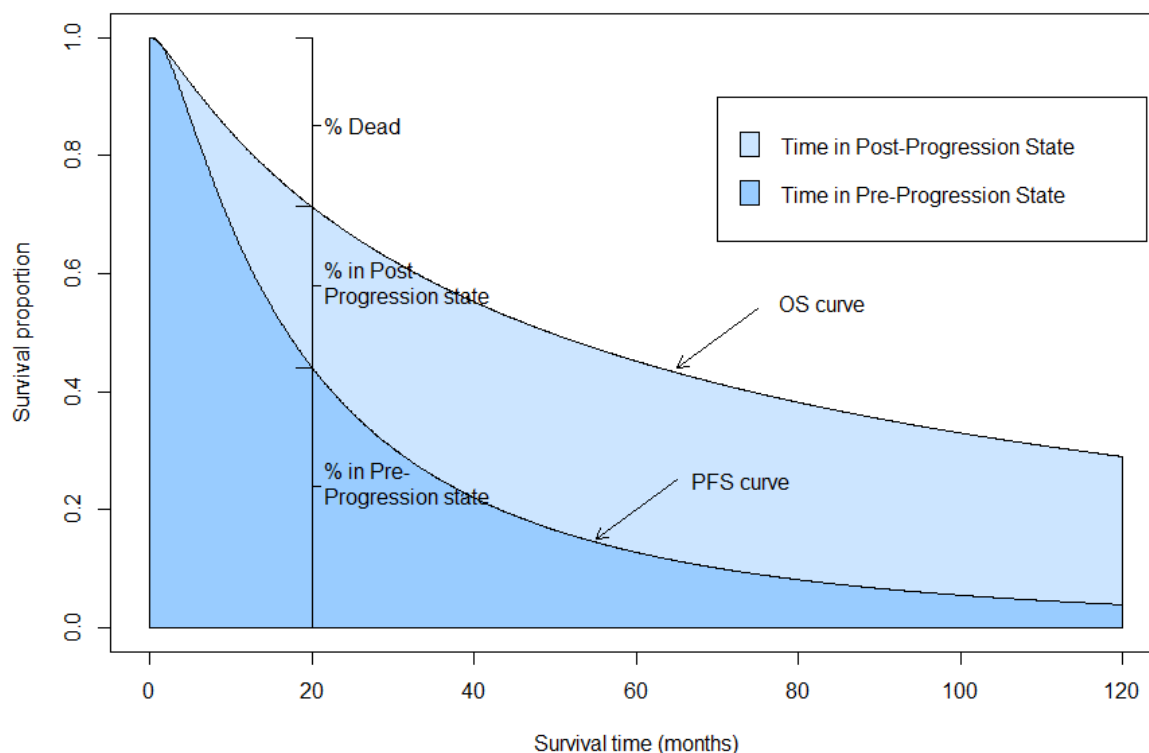
W modelu wyróżniono 3 możliwe stany, w których mogą znaleźć się chorzy: stan bez progresji (ang. *progression-free*, PF), stan progresji choroby (ang. *progressed disease*, PD) i zgon.

Model przygotowano w programie Microsoft Excel, korzystając ze strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*), z zastosowaniem 3 stanów, w ramach której obszar pod krzywymi przeżycia wykorzystywany jest do obliczenia skumulowanych lat życia i QALY.

Różnica pomiędzy polami pod krzywą OS i PFS jest równoważna z czasem spędzonym w stanie progresji choroby. W ramach tego podejścia (patrz Ryc. 2) nie są wymagane prawdopodobieństwa przejścia, a zastosowanie cykli modelu jest stosowane jedynie w przypadku uwzględnienia dyskontowania. Czas zdarzeń klinicznych nie jest ograniczony określoną wcześniej długością cyklu.

Metoda PSM jest odpowiednia w sytuacji, gdy dane dla jednego lub więcej komparatorów modelu zawierają krzywe KM dla PFS i OS, ale nie są dostępne indywidualne dane pacjentów (ang. *individual patient data*, IPD). W tych warunkach nie jest możliwe wykonanie analizy czasu do progresji choroby post-hoc, jednak analiza typu PSM umożliwia ekstrapolację czasu spędzonego w stanie progresji choroby. Podejście to jest szeroko stosowane w onkologii, a modele w tej formie są oceniane przez różne agencje oceny technologii medycznej.^{12,13,14,15,16,17,18} Ponadto wykazano, że wyniki uzyskiwane tą metodą są porównywalne do wyników otrzymywanych za pomocą modelu Markova, a także były wcześniej wykorzystywane do modelowania wyników związanych z leczeniem niwolumabem w innych wskazaniach.¹⁹

Ryc. 2. Prezentacja modelu PSM.



Dead – zgon, *% in Post Progression State* - % w stanie po progresji, *Survival proportion* – odsetek przeżycia, *% in Pre-Progression state* - % w stanie przed progresją, *OS curve* – krzywa OS, *PFS curve* – krzywa PFS, *Time in Post-Progression State* – czas w stanie po progresji, *Time in Pre-Progression State* – czas w stanie przed progresją, *Survival time (months)* – czas przeżycia (miesiące).

Dla niwolumabu we wskazaniu chłoniak Hodgkina PSM stanowił odpowiednią technikę, biorąc pod uwagę dostępne dane oraz przebieg kliniczny choroby wśród modelowanej populacji, na podstawie następujących kryteriów:

- prostota i przejrzystość podejścia w stosunku do podejść alternatywnych, takich jak model Markova;
- dostępność danych tj. dane z IPD były dostępne dla niwolumabu, natomiast większość dostępnych danych dla SoC pochodzi z publikowanej literatury, a ponadto zawierała krzywe KM w formie cyfrowej dla PFS i OS, które można bezpośrednio przełożyć na oszacowania PSM;
- model obejmujący 3 stany zdrowia musi stanowić odpowiednie narzędzie do opisanego nawrotowego/lekoopornego chłoniaka Hodgkina we wnioskowanej populacji pacjentów, bez konieczności stosowania kilku linii leczenia.

6.3.1 Przegląd badań klinicznych dotyczących stosowania niwolumabu u chorych z cHL

W ramach *Analizy klinicznej*⁹ niwolumabu zidentyfikowano dwa badania kliniczne – CA209205³⁴ i CA209039¹¹ – w ramach których dostępne były indywidualne dane pacjentów.

Badanie CA209205³⁴ to jednoramienne badanie II fazy, w którym badano skuteczność niwolumabu w 5 różnych kohortach. IPD specyficzne dla danych z badania CA209205 były dostępne dla 180 osób z kohort B (N=80) i C (N=█). Charakterystyki pacjentów w każdej kohorcie przedstawiono poniżej:

Kohorta B

- U pacjentów z kohorty B nie powiodło się leczenie ASCT, po którym stosowano brentuksymab vedotin;
- Minimalny okres obserwacji wynosił 12 miesięcy;

Kohorta C

- Pacjenci z kohorty C, których leczenie przy pomocy ASCT i brentuksymabem vedotin zakończyło się niepowodzeniem (brak wymagań dotyczących kolejności schematów);

- Ponad połowa pacjentów (57%) zakończyła leczenie brentuksymabem vedotin niepowodzeniem po wcześniejszym niepowodzeniu ASCT.

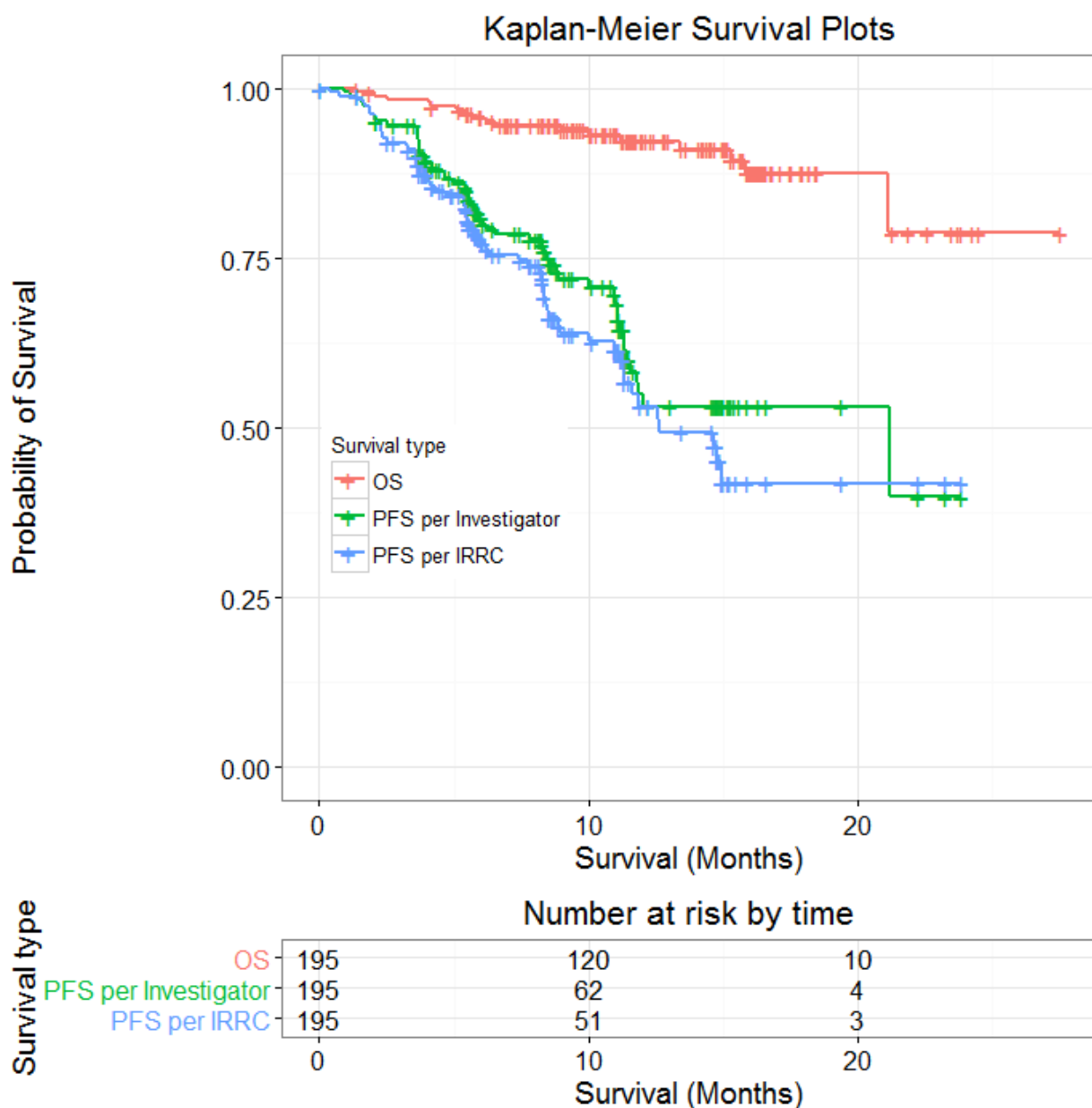
Główną różnicę między kohortami stanowiła przyczyna zaprzestania leczenia: w kohorcie B leczenie trwało do progresji, natomiast w kohorcie C leczenie trwało do progresji lub do roku po dokonaniu oceny odpowiedzi na leczenie, w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze. Dostępne były również dane od 15 pacjentów z badania CA209039¹¹, spełniających kryteria włączenia dla kohorty B z badania CA209205³⁴.

Spośród pacjentów z kohorty C z badania CA209205³⁴, jedynie pacjenci spełniający kryteria włączenia do kohorty B byli włączani do analizy podstawowej (N=57) (tzn. pacjenci, którzy otrzymali leczenie ASCT przed brentuksymabem vedotin). **Do analizy podstawowej włączono zatem 80 i 57 pacjentów odpowiednio z kohorty B i C z badania CA209205³⁴ i 15 pacjentów z badania CA209039¹¹ (łącznie 152 chorych).**

Mediana zastosowanych uprzednio schematów systemowych wynosiła 4 dla badania CA209205 i 5 dla badania CA209039¹¹. Mediana długości okresu obserwacji wyniosła █, 8,8, i 21,9 miesiąca odpowiednio w badaniach CA209205 kohorta B i kohorta C, i CA209039¹¹. Krzywe Kaplana Meiera dla OS i PFS (zarówno według badacza, jak i niezależnej agencji regulacyjnej, IRRC) przedstawiono na wykresie poniżej. W żadnym z badań nie osiągnięto mediany OS. Zgodnie z wynikami modelowania po 22 mies. nadal żyło 72% chorych. W badaniu CA209205 IRRC raportowało medianę w 14,8 mies. Według badacza dla kohorty B nie osiągnięto mediany PFS. Medianę PFS w kohorcie C raportowano w 11,2 i 11,4 mies. wg oceny odpowiednio IRRC i badaczy. W badaniu

CA209039¹¹, medianę PFS raportowano w 12,7 mies. zgodnie z oceną IRRC, natomiast według badaczy nie została ona jeszcze osiągnięta.

Ryc. 3. Przeżycie całkowite i wolne od progresji choroby z badań klinicznych dla niwolumabu (dane połączone z badania CA209205 i CA209039).



Probability of Survival - prawdopodobieństwo przeżycia, *Survival type* – rodzaj przeżycia, *PFS per investigator* – PFS wg badacza, *PFS per IRRC* – PFS wg IRRC, *Survival (months)* – przeżycie (miesiące), *Number at risk by time* – liczba zagrożonych pacjentów wg czasu.

6.3.2 Przegląd danych klinicznych dotyczących skuteczności leczenia standardowego

Informacje dotyczące dowodów świadczących o skuteczności leczenia standardowego zaczerpnięto ze stosownych badań zidentyfikowanych w *Analizie kliniczne j*²⁰

- Cheah 2016²⁵;
- Barlett 2014²⁶;

oraz rejestru chłoniaków BCCA.

Baza nowotworów układu limfatycznego BCCA stanowi rejestr populacyjny nowotworów układu limfatycznego zdiagnozowanych wśród mieszkańców Kolumbii Brytyjskiej, w ramach którego gromadzono dane przez ponad 40 lat. 76 pacjentów z tej kohorty spełniło następujące kryteria włączenia do badania:

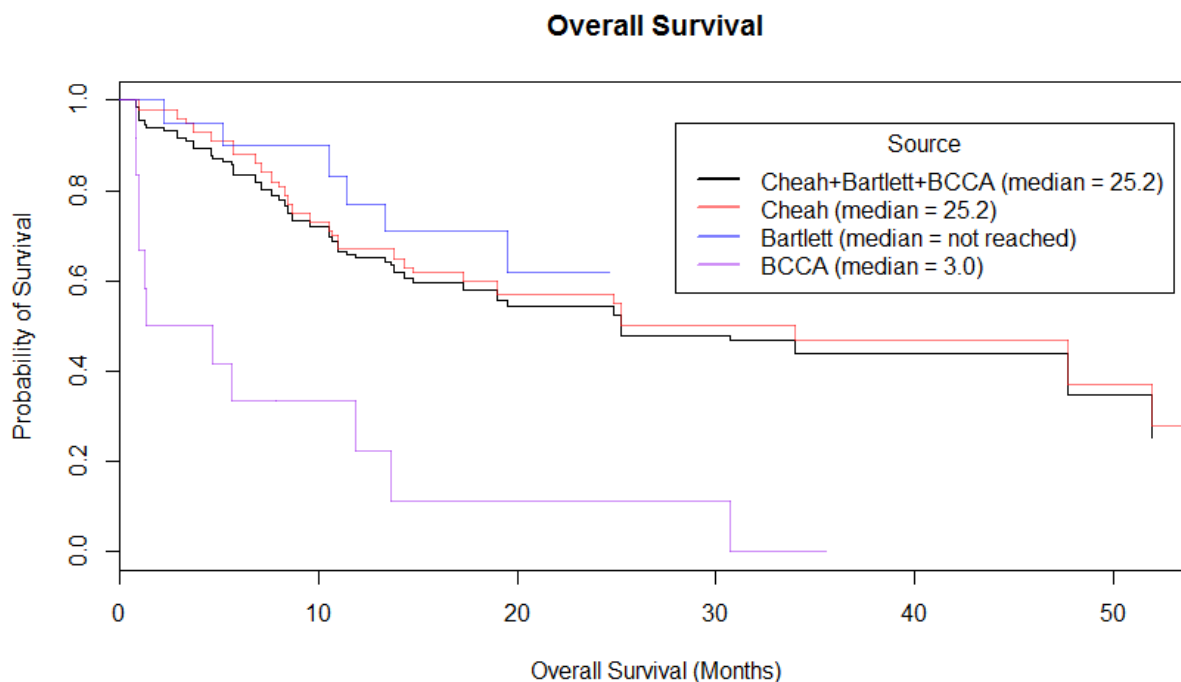
- cHL (wykluczono chłoniaki z przewagą limfocytów),
- wiek >15 lat w momencie zdiagnozowania cHL,
- miejsce zdiagnozowania i leczenia – Kolumbia Brytyjska,
- brak innych poważnych schorzeń, takich jak HIV, oraz brak ciąży,
- wcześniejsze leczenie z użyciem doksorubicyny, bleomycyny, winblastyny i dakarbazyny (ABVD) lub ich odpowiedników,
- przynajmniej 18-mies. okres obserwacji od ukończenia pierwszego leczenia,
- niepowodzenie terapii ASCT,
- brak leczenia (obecnie i w przeszłości) inhibitorami PD-L1.

W tej grupie zidentyfikowano 12 pacjentów, którzy otrzymali leczenie brentuksymabem vedotin, które zakończyło się niepowodzeniem po niepowodzeniu ASCT.

Opisane powyżej krzywe KM, dotyczące przeżycia w związku ze stosowaniem leczenia standardowego przedstawiono dla OS i dla PFS na wykresach poniżej. Na rycinie przedstawiono również krzywe KM zaczerpnięte ze wszystkich 3 źródeł danych (Cheah 2016²⁵, Barlett 2014²⁶ i rejestru chłoniaków BCCA), ważone względem wielkości prób. W obu przypadkach krzywe ważone są najbardziej zbliżone do krzywych z publikacji Cheah 2016²⁵, co wynika z większej liczebności próby i dłuższego okresu obserwacji w tym badaniu.

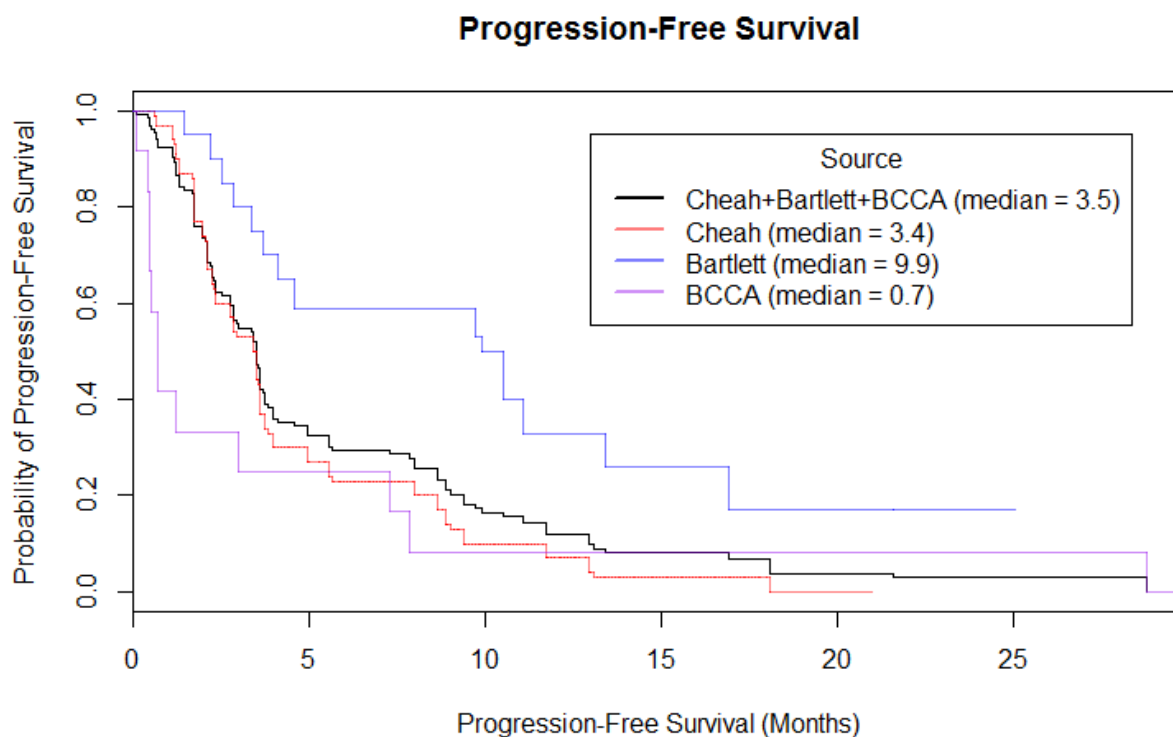
Niemniej, odnotowano wyraźne różnice w zakresie oszacowań przeżycia i przeżycia bez progresji między omawianymi 3 badaniami, przy czym oszacowania z bazy BCCA były najbardziej konserwatywne. Dane dotyczące OS z publikacji Bartlett 2014²⁶ były zasadniczo spójne z danymi z publikacji Cheah 2016²⁵ z zastrzeżeniem, że dostępny był krótszy czas obserwacji oraz nie przedstawiono oszacowań mediany OS.

Ryc. 4. Przeżycie całkowite dla leczenia standardowego – zestawienie danych.



Probability of survival – prawdopodobieństwo przeżycia, *Overall Survival (Month)* – przeżycie całkowite (miesiące), *not reached* – nie osiągnięto.

Ryc. 5. Przeżycie bez progresji choroby dla leczenia standardowego – zestawienie danych.



Probability of progression-free survival – prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji, *Progression-Free Survival (Month)* – przeżycie bez progresji (miesiące).

6.3.3 Źródła danych dotyczących skuteczności leczenia standardowego

6.3.3.1 Krzywe parametryczne na podstawie dowodów z publikacji Cheah 2016 i Bartlett 2014 oraz bazy nowotworów układu limfatycznego BCCA

Statystyki stopnia dopasowania rozkładu parametrycznego do modelowania OS i PFS dla standardowego leczenia w oparciu o zbiorcze dane z badań zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie literatury (Cheah 2016²⁵ i Bartlett2014²⁶.) i w bazie nowotworów układu limfatycznego BCCA przedstawiono w tabeli poniżej. Analiza OS wykazała, że najlepsze dopasowanie parametryczne, na podstawie statystyki dopasowania AIC i log-prawdopodobieństwa oferuje odpowiednio rozkład wykładniczy i Weibulla. Równie dobre dopasowanie oferowała między innymi krzywa log-normalna, w związku z czym wybrano ją dla zachowania spójności z formami parametrycznymi wybranymi do innych porównań. Surowa mediana OS wyniosła 25,2 miesiąca. W oparciu o krzywe parametryczne mediana OS wyniosła odpowiednio 26,1, 23,4 i 26,3 dla krzywej Weibulla, log-lormalnej i gamma. Wspomniane krzywe przedstawiono na Ryc. 6. Zgodnie z nimi wszystkie 3 krzywe są dopasowane do obserwowanych danych w podobnie dobrym stopniu, jednak krzywa log-normalna jest nieco bardziej optymistyczna w odniesieniu do korzyści przeżycia długoterminowego, niż krzywe Weibulla i gamma. Krzywa eksponentyjna, która przewiduje mniejsze długoterminowe odsetki przeżycia również została uwzględniona jako jedna z opcji w modelu (uznaną za bardziej konserwatywną).

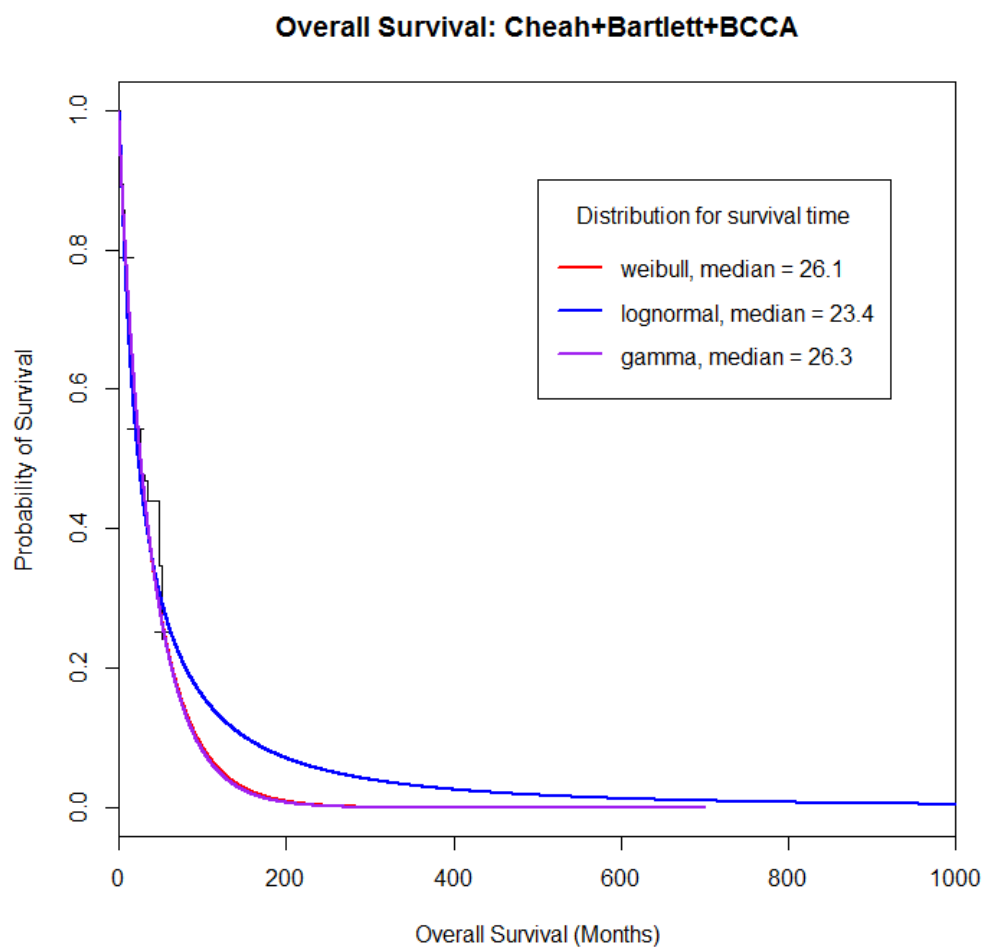
W zakresie PFS ocenianych przez badacza najlepsze dopasowanie parametryczne zgodnie z AIC i statystyki dopasowania log-prawdopodobieństwa oferowały rozkłady log-normalny, log-logistyczny i gamma. Rozkład log-normalny charakteryzował się najniższą wartością AIC i największym log-prawdopodobieństwem. Surowa mediana PFS wyniosła 3,5 miesiąca. Mediana PFS ze średnich parametrycznych wyniosła 3,6, 3,5, i 4,2 miesiąca odpowiednio dla krzywej log-normalnej, log-logistycznej i gamma (Ryc. 7).

Tab. 5. Statystyki dopasowania dla modeli parametrycznych dla OS i PFS w standardowym leczeniu (na podstawie dowodów z Cheah 2016²⁵, Bartlett 2014²⁶ i danych z rejestru BCCA).

Rozkład	Przeżycie wolne od progresji		OS	
	AIC	Log-prawdopodobieństwo	AIC	Log-prawdopodobieństwo
Weibulla	849,03	-422,51	716,26	-356,13
Wykładniczy	847,53	-422,77	714,93	-356,46
Normalny	916,95	-456,48	834,65	-415,32
Logistyczny	925,83	-460,92	814,60	-405,30
Lognormalny	850,35	-423,18	703,20	-349,60
Loglogistyczny	851,45	-423,72	703,53	-349,76
Gamma	849,14	-422,57	714,45	-355,23
Gompertza	849,45	-422,73	716,32	-356,16

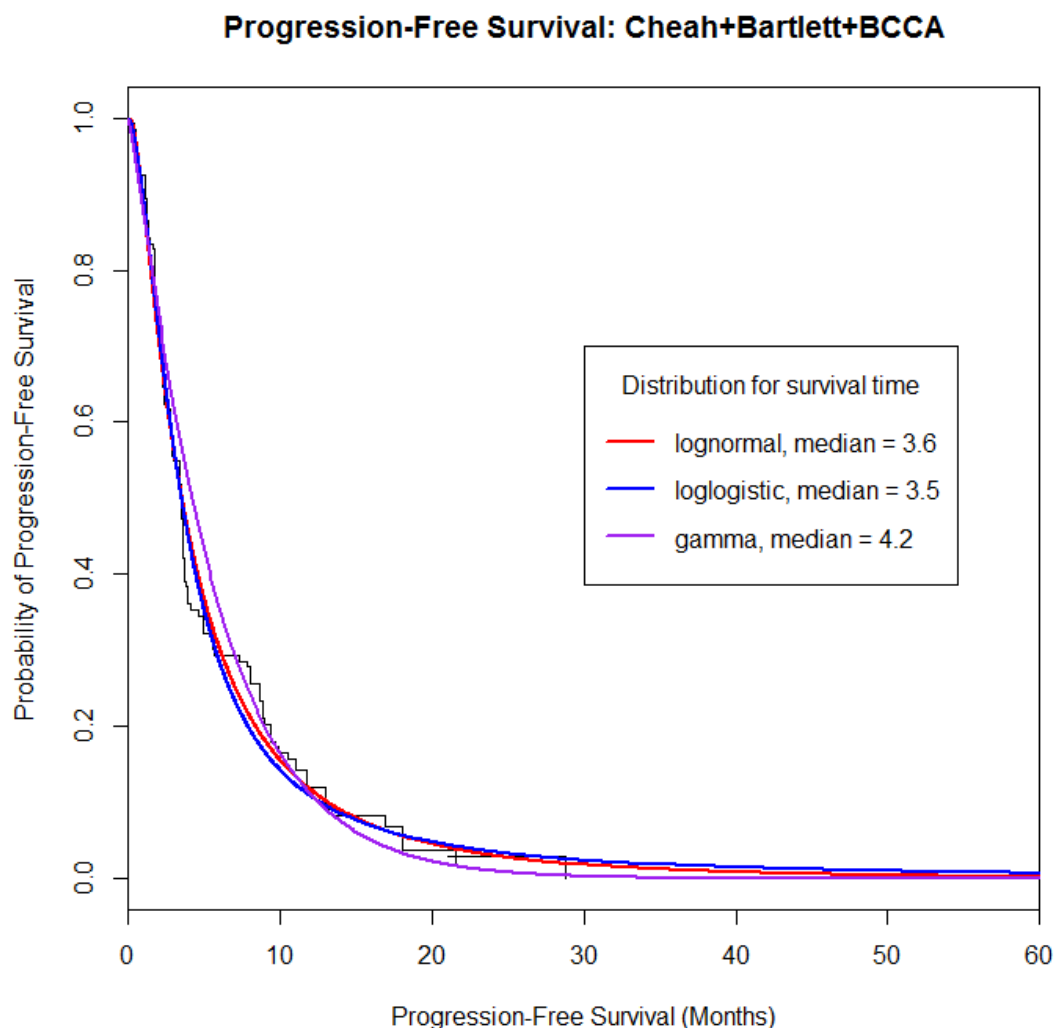
AIC: kryterium informacyjne Akaike; BCCA: *British Columbia Cancer Agency*

Ryc. 6. Krzywa OS dla standardowego leczenia - najlepsze dopasowanie.



Overall Survival (Months) – przeżycie całkowite (miesiące), *Probability of survival* – prawdopodobieństwo przeżycia, *Distribution of survival time* – rozkład czasu przeżycia.

Ryc. 7. Krzywa PFS dla standardowego leczenia – najlepsze dopasowanie.



Progression-free survival – przeżycie wolne od progresji, *Probability of Progression-Free Survival (months)* – prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji (miesiące), *Distribution of survival time* – rozkład czasu przeżycia).

6.3.3.2 Krzywe parametryczne jedynie na podstawie bazy nowotworów układu limfatycznego BCCA

W tabeli poniżej przedstawiono stopień dopasowania dla wszystkich form parametrycznych rozważanych pod kątem modelowania OS i PFS dla leczenia standardowego z bazy BCCA. Na cel analizy OS najlepsze dopasowanie parametryczne na podstawie statystyki dopasowania AIC i log-prawdopodobieństwa oferowały rozkłady log-normalny, log-logistyczny, wykładniczy i gamma. Rozkład log-normalny charakteryzował się najniższym AIC i najwyższym log-prawdopodobieństwem. Mediana OS wyniosła 3 miesiące. Mediany OS krzywych parametrycznych wyniosły odpowiednio 5,1, 3,4, i 3,1 miesiące dla krzywej wykładniczej, log-normalnej, log-logistycznej. Wymienione krzywe przedstawiono na Ryc. 8.

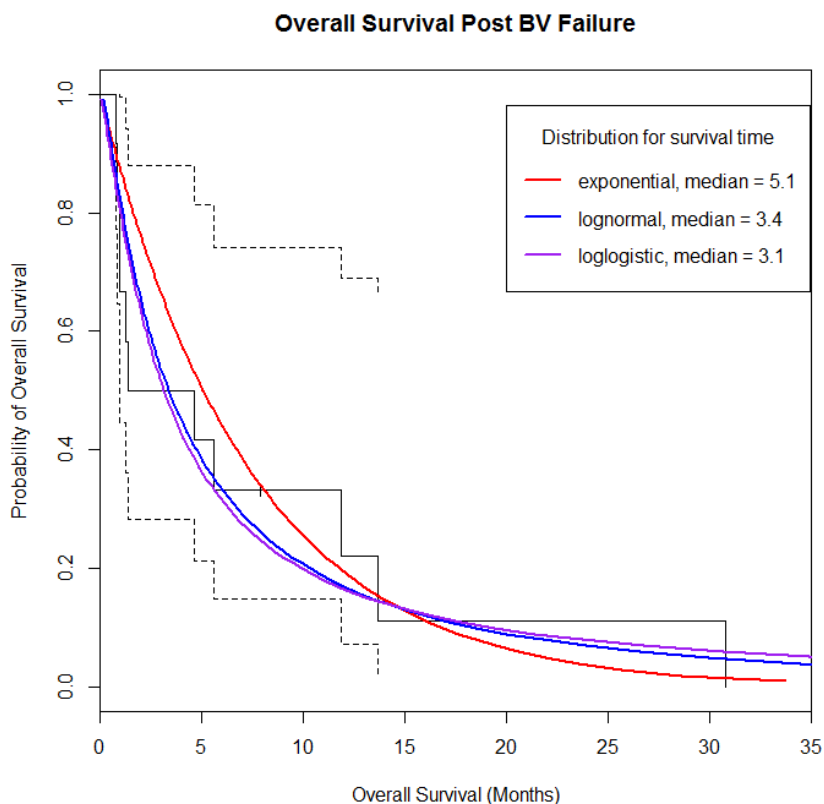
Do analizy PFS, na podstawie statystyk AIC i log-prawdopodobieństwa, najstosowniejsze dopasowanie oferowały formy log-normalne, log-logistyczne i wykładnicze. Rozkład log-normalny charakteryzował się najniższą wartością AIC i najwyższym log-prawdopodobieństwem. Surowa mediana dla PFS wyniosła 0,7 mies. Mediany PFS dla krzywych parametrycznych wyniosły odpowiednio 3,0, 1,2, i 1,1 mies. Dla krzywej wykładniczej, log-normalnej i log-logistycznej.

Tab. 6. Statystyki dopasowania dla modeli parametrycznych OS i PFS dla standardowego leczenia w oparciu o bazę nowotworów układu limfatycznego.

Rozkład	OS		Przeżycie wolne od progresji	
	AIC	Log-Likelihood	AIC	Log-Likelihood
Weibulla	68,70	-32,35	56,36	-26,18
Wykładniczy	67,79	-32,89	60,89	-29,45
Normalny	84,63	-40,32	87,40	-41,70
Logistyczny	83,30	-39,65	82,58	-39,29
Log-normalny	66,82	-31,41	53,31	-24,66
Log-logistyczny	68,02	-32,01	53,74	-24,87

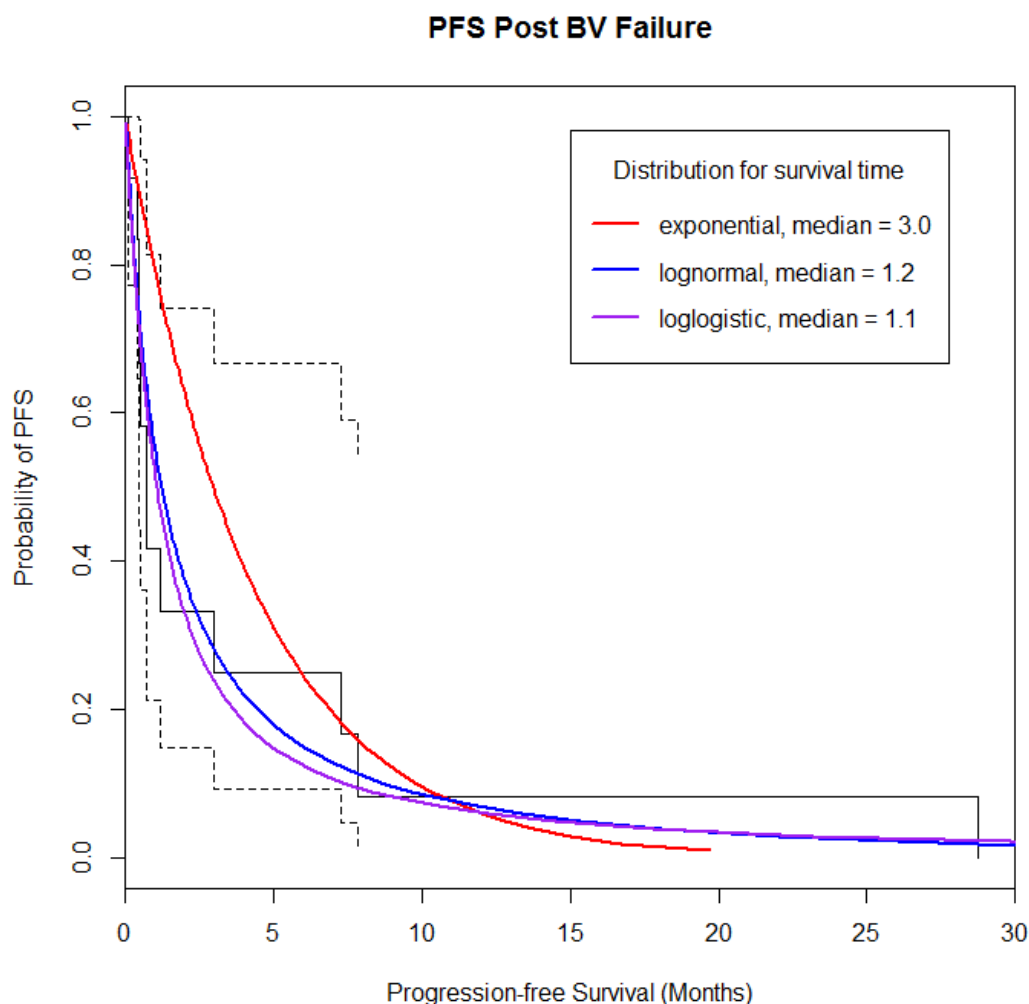
AIC: kryterium informacyjne Akaike; BCCA: British Columbia Cancer Agency

Ryc. 8. Dopasowanie krzywych parametrycznych dla OS dla leczenia standardowego na podstawie danych BCCA.



Overall Survival Post BV Failure – Przeżycie całkowite po niepowodzeniu leczenia BV, *Probability of Overall Survival* – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, *Overall survival (months)* – przeżycie całkowite (miesiące), *Distribution of survival time* – rozkład czasu przeżycia.

Ryc. 9. Dopasowanie krzywych parametrycznych dla PFS, dla leczenia standardowego na podstawie danych BCCA.



PFS Post BV Failure – PFS po niepowodzeniu BV, Probability of PFS – prawdopodobieństwo PFS Distribution of survival time – rozkład czasu przeżycia, Progression-Free Survival (Months) – przeżycie bez progresji (miesiące).

6.3.3.3 Skuteczność leczenia standardowego

Rozważano trzy różne scenariusze dla leczenia standardowego. W analizie podstawowej OS i PFS składały się z danych łącznych z przeglądu systematycznego (pseudo-IPD z badań Cheah 2016²⁵ i Bartlett 2014²⁶), oraz IPD z bazy BCCA. Zastosowano log-normalną ekstrapolację parametryczną ze względu na najlepsze dopasowania i największą wiarygodność kliniczną.

Dodatkowe analizy wrażliwości wybrano na podstawie:

- parametrycznym dopasowaniu krzywych do danych pseudo-IPD z badań Cheah 2016²⁵ i Bartlett 2014²⁶ oraz danych BCCA:
 - log-normalnym (BC);
 - eksponentialnym;
- parametrycznym dopasowaniu krzywych do danych IPD z bazy danych BCCA:
 - log-normalnym.

6.3.4 Dane dotyczące skuteczności niwolumabu

6.3.4.1 Niwolumab: parametryczne modele przeżycia

Stopnie dopasowania dla wszystkich form parametrycznych rozważanych dla OS i PFS (według badacza) dla niwolumabu przedstawiono w

Tab. 7. Zgodnie z kryterium informacyjnym Akaike oraz statystyki dopasowania log-prawdopodobieństwa dla OS wybrano następujące parametryczne dopasowanie rozkładów: wykładniczego, log-normalnego i gamma. Rozkład log-normalny wykazywał najwyższe log-prawdopodobieństwo, natomiast w rozkładzie wykładniczym obserwowano najniższy AIC. Mediana OS na podstawie krzywych parametrycznych wynosiła 90,3, 117,1 i 65,4 miesiąca odpowiednio dla krzywej wykładniczej, log-normalnej i gamma. Na Ryc. 10 przedstawiono omawiane krzywe parametryczne. Zgodnie z wykresem rozkład gamma daje mniej korzystne prognozy w zakresie długoterminowego przeżycia (co charakteryzuje ścięty ogon), natomiast rozkłady log-normalny i wykładniczy niosą założenie o długoterminowym przeżyciu dla niewielkiej liczby pacjentów. Obszar pod krzywą log-normalną w 10 roku wyniósł 82,3 mies.

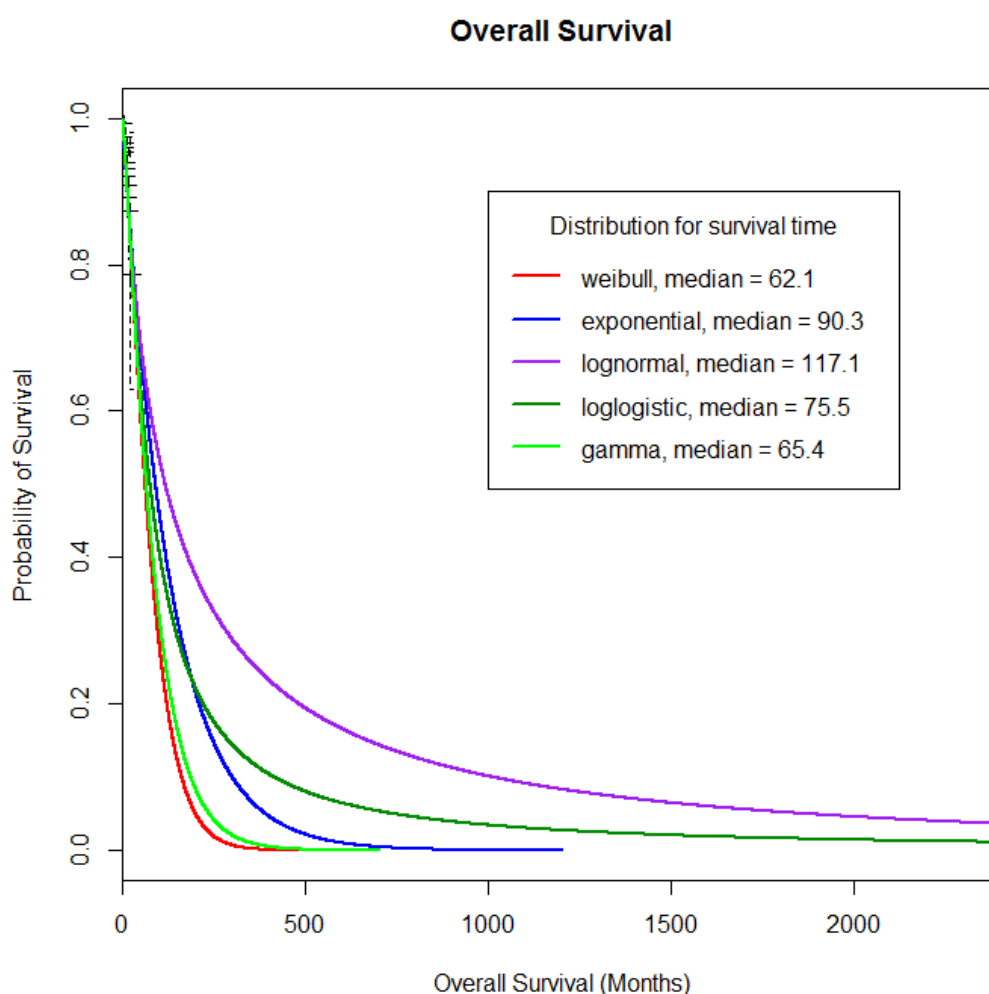
Dla PFS najlepiej dopasowane formy parametryczne według AIC i statystyki dopasowania log-prawdopodobieństwa stanowiły rozkłady log-normalny, log-logistyczny i gamma. Na Ryc. 11 przedstawiono omawiane krzywe. Rozkład log-normalny charakteryzował się najniższym AIC i najwyższym log-prawdopodobieństwem.

Tab. 7. Statystyki dopasowania dla modeli parametrycznych OS i PFS dla niwolumabu.

Rozkład	Przeżycie wolne od progresji według badacza		OS	
	AIC	Log-prawdopodobieństwo	AIC	Log-prawdopodobieństwo
Weibulla	424,43	-210,22	179,28	-87,64
Wykładniczy	428,56	-213,28	178,11	-88,05
Normalny	448,79	-222,39	186,28	-91,14
Logistyczny	455,17	-225,59	188,09	-92,05
Log-normalny	421,4	-208,7	178,94	-87,47
Log-logistyczny	422,69	-209,34	179,29	-87,64
Gamma	423,51	-209,75	179,26	-87,63
Gompertza	428,4	-212,2	179,54	-87,77

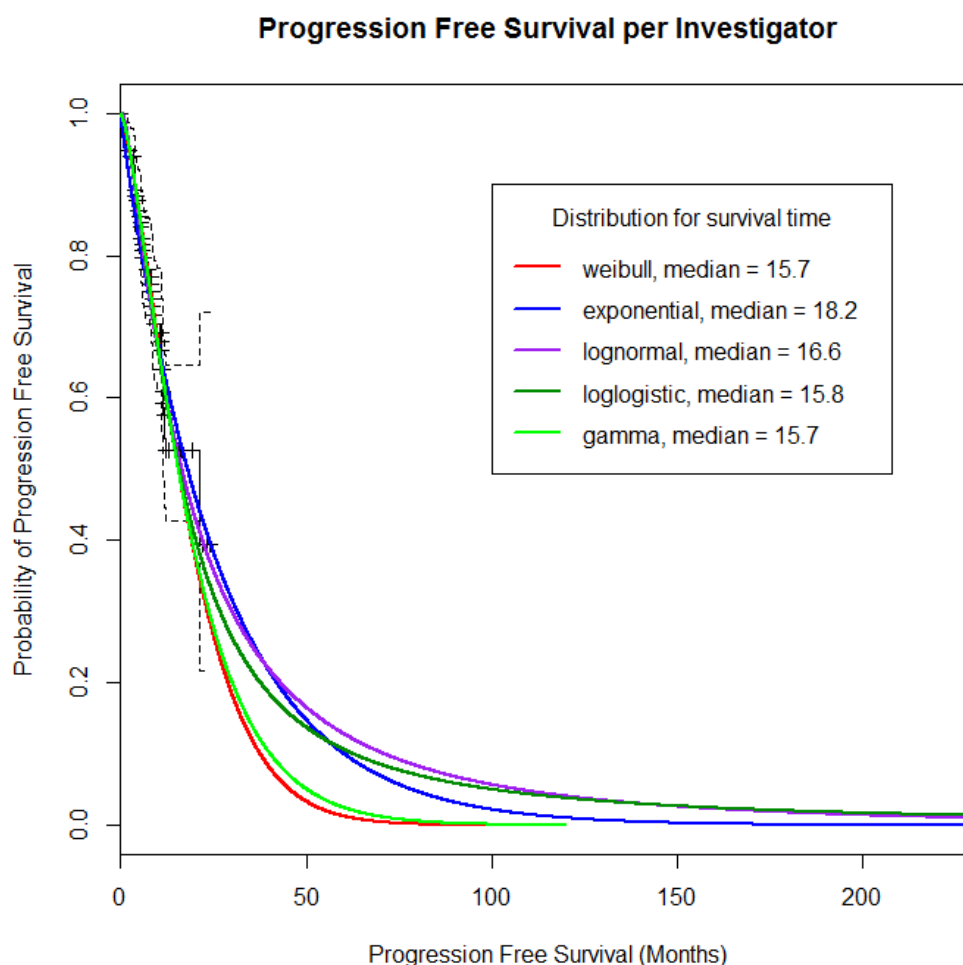
AIC: kryterium informacyjne Akaike.

Ryc. 10. Krzywe OS dla niwolumabu – zestawienie rozkładów parametrycznych.



Probability of survival – prawdopodobieństwo przeżycia, *Overall Survival (Months)* – przeżycie całkowite (miesiące), *Distribution of survival time* – rozkład czasu przeżycia).

Ryc. 11. Krzywe PFS dla niwolumabu - zestawienie rozkładów parametrycznych.



Probability of progression free survival – prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji, *Progression free survival years (Month)* – przeżycie całkowite (miesiące).

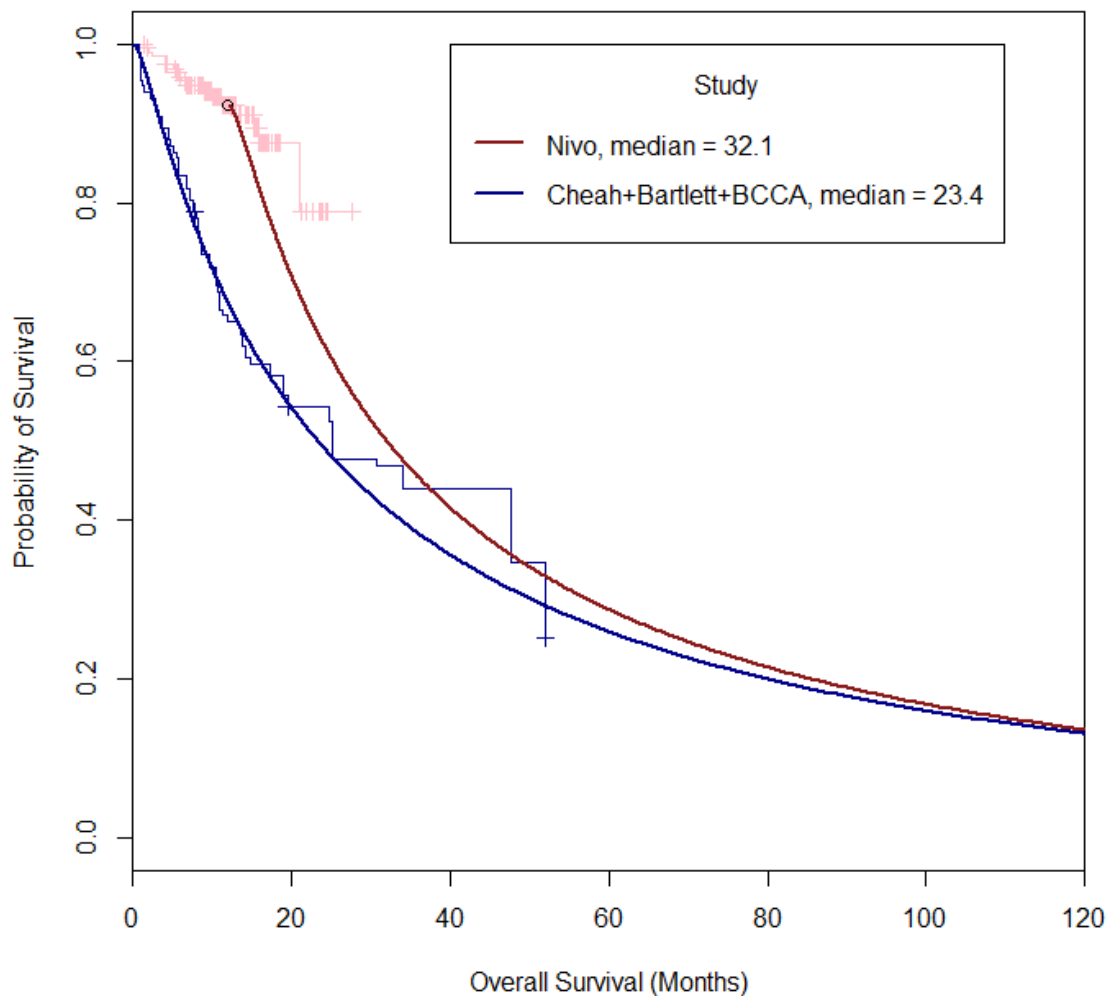
6.3.4.2 Scenariusze rozważane jako potencjalne źródła danych dotyczących skuteczności dla niwolumabu

Ponieważ dane z badań klinicznych dla niwolumabu nie są ostateczne (tj, w momencie zamknięcia bazy danych nie osiągnięto średniej OS) rozważano serie scenariuszy, w celu uzyskania jakościowej oceny niepewności w oszacowaniach przeżycia dla niwolumabu.

W analizie podstawowej przeżycie dla niwolumabu określono w oparciu o krzywą KM dla niwolumabu dla pacjentów z kohorty B i pacjentów z kohorty C spełniających kryteria włączenia do kohorty B z badania CA209205³⁴ oraz pacjentów z badania CA209039¹¹. Po 12 miesiącu oszacowania oparto na ekstrapolacji na podstawie krzywej parametrycznej reprezentującej OS dla SoC, a nie na obserwowanych danych KM. Podejście to uznano za konserwatywne dla niwolumabu, ponieważ daje pewność, że wnioskowanie w zakresie przeżycia dla niwolumabu przeprowadzono jedynie w oparciu o najbardziej wiarygodne obszary krzywej KM (z uwzględnieniem liczby zagrożonych pacjentów w określonym

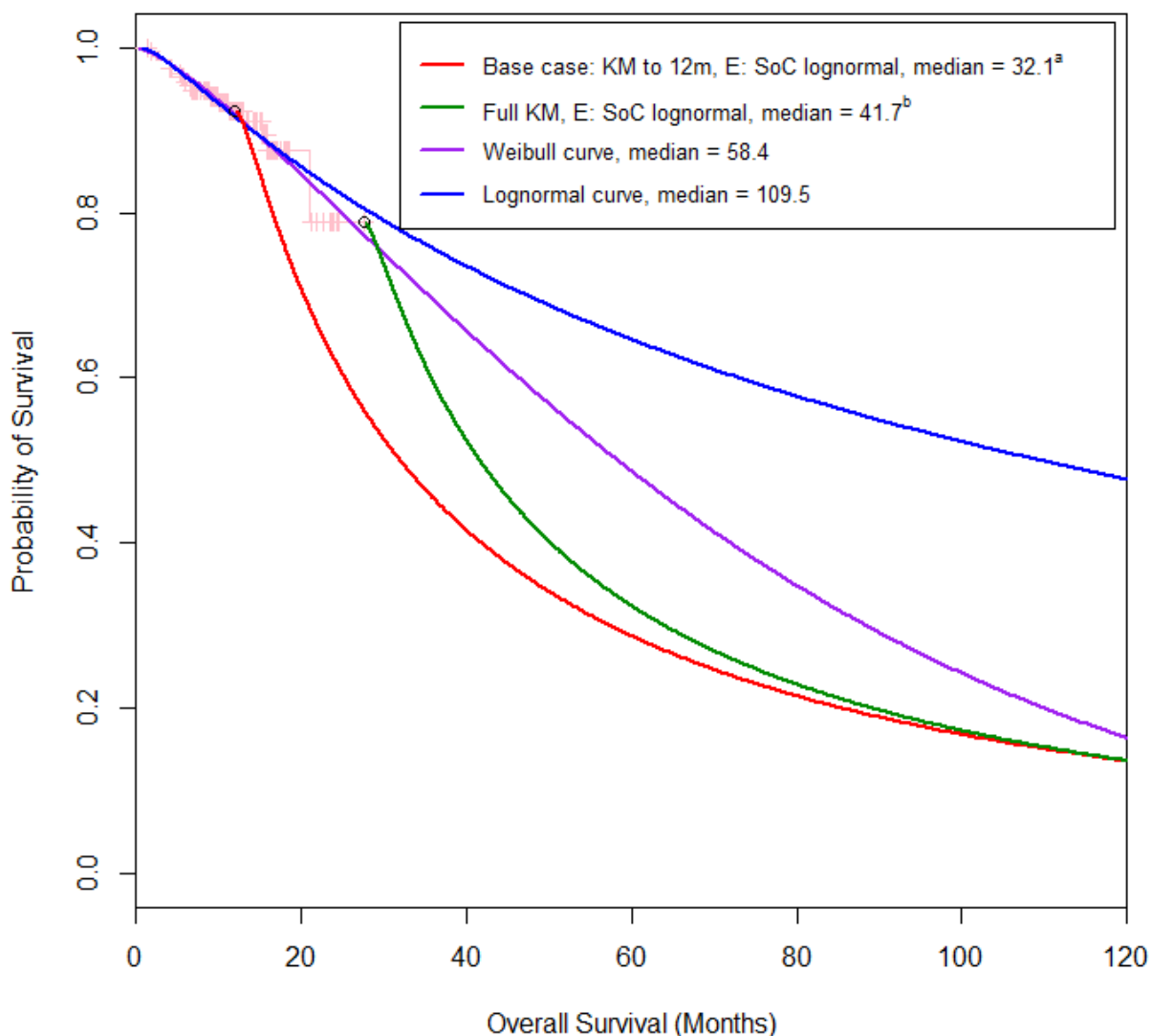
momencie). W ten sposób ograniczono szacowane korzyści związane z niwolumabem w stosunku do leczenia standardowego. Otrzymałą krzywą dla niwolumabu w porównaniu z krzywą dla SoC i dopasowane krzywe przeżycia, które przedstawiają wiarygodny zakres długotrwałego przeżycia dla niwolumabu przedstawiono na wykresach poniżej. Wykresy te zestawione są z krzywą dla niwolumabu w analizie podstawowej, aby podkreślić konserwatywne podejście do przeżycia dla niwolumabu w analizie BC. Inne postacie parametryczne testowano w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Ryc. 12. Ekstrapolacja OS dla niwolumabu – analiza podstawowa.



Probability of survival – prawdopodobieństwo przeżycia, Overall Survival (Months) – przeżycie całkowite (miesiące).

Ryc. 13. Analiza podstawowa (BC) i analiza wrażliwości dla oszacowania OS dla niwolumabu.



Probability of survival – prawdopodobieństwo przeżycia, Overall Survival (Months) – przeżycie całkowite (miesiące).

Poza rozważaniem różnych podejść do modelowania skuteczności niwolumabu, rozważano również wybór odpowiedniego źródła danych dla niwolumabu. W analizie podstawowej spośród pacjentów z kohorty C, jedynie pacjenci spełniający kryteria włączenia do kohorty B byli włączani do analizy (N=57) (tzn. pacjenci, którzy otrzymali leczenie ASCT przed brentuksymabem vedotin).

Wybrane scenariusze z analiz wrażliwości dotyczące źródeł danych dla OS i PFS opisano w tabeli poniżej. W modelu istnieje możliwość testowania większej liczby scenariuszy.

Tab. 8. Analiza podstawowa i scenariusze rozważane pod kątem oceny przeżycia dla niwolumabu.

	Czas, w jakim stosowano krzywą KM dla niwolumabu	Metoda ekstrapolacji danych dla niwolumabu po krzywej KM	Włączono dane z kohorty B z badania CA209205?	Włączono dane z kohorty C z badania CA209205?	Włączono dane z badania CA209039?
Analiza podstawowa	12 miesięcy	Krzywa SoC	Tak	Tak, podgrupa ^a	Tak
Analiza wrażliwości #1	NA	Krzywa Weibulla ^c	Tak	Tak, podgrupa ^a	Tak
Analiza wrażliwości #2	Pełna krzywa (21 miesięcy)	Krzywa SoC	Tak	Tak, podgrupa ^a	Tak

^a Jedynie populacja z kohorty C, spełniająca kryteria dla kohorty B włączonej w scenariuszach; ^b Cała kohorta C włączona w scenariuszach; ^c Krzywą wybrano, aby przedstawić konserwatywne oszacowanie przeżycia, ponieważ jej ogon wskazuje na mniejszą korzyść w zakresie czasu dla niwolumabu w porównaniu z innymi dostosowywanymi krzywymi.

6.3.5 Populacja

Populacja docelowa modelu obejmuje pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina, u których nie powiodło się leczenie ASCT i brentuksymabem vedotin. Odpowiada ona populacji w kohorcie B badania klinicznego CA209205³⁴ (80 pacjentów) i pacjentom z kohorty C (57 pacjentów) odpowiadającym populacji z kohorty B oraz podgrupie pacjentów z badania CA209039¹¹ (15 pacjentów), których dane wykorzystano pod kątem skuteczności punktów końcowych dla niwolumabu i jest spójna z wnioskowanym wskazaniem w Polsce (w tym proponowanymi zapisami programu lekowego).

W przypadku leczenia standardowego, celem systematycznego przeglądu literatury było zidentyfikowanie badań dla tej populacji. Dane obserwacyjne dotyczące wyników dotyczących skuteczności aktualnej praktyki klinicznej były również specyficzne dla populacji pacjentów po terapii brentuksymabem vedotin i po ASCT.

Pacjenci wchodzi do modelu po niepowodzeniu ASCT i terapii brentuksymabem vedotin i pozostają w nim do zgonu lub końca horyzontu czasowego modelu.

Powierzchnia masy ciała przeciętnego pacjenta, jaką przyjęto w analizie wyniosła [REDACTED] natomiast masa ciała – [REDACTED] (dane potwierdzone przez 3 ekspertów, aneks 13.1). Dane te posłużyły do obliczania dawek (i kosztów) leków.

W analizie wrażliwości testowano arbitralnie inne wartości masy ciała pacjentów, tj. [REDACTED] kg i [REDACTED].

6.3.6 Zdarzenia niepożądane

W modelu ekonomicznym rozważano wpływ zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia na koszty i jakość życia związane z leczeniem. Selekcji specyficznych zdarzeń niepożądanych

włączonych do modelu dokonano na podstawie opinii ekspertów klinicznych na temat częstych zdarzeń niepożądanych obserwowanych wśród pacjentów otrzymujących leczenie w ramach terapii standardowej oraz z profilu bezpieczeństwa niwolumabu.

Podczas ekstrakcji odsetków zdarzeń niepożądanych z różnych źródeł danych w przypadku łącznego ich raportowania zakładano, że 10% zdarzeń niepożądanych było 3 lub 4 stopnia. Ponadto w 20% przypadków raportowanych przypadków neutropenii zakładano, że była to gorączka neutropeniczna. Założenia te bazowały na opinii ekspertów klinicznych.

Koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi wprowadzono podczas pierwszego cyklu modelu, zakładając że wszystkie zdarzenia niepożądane wystąpiły na początku horyzontu czasowego. Założenie to mogłoby mieć jedynie potencjalny wpływ na dyskontowanie dla zdarzeń, które odbywa się po pierwszym roku. Upraszczające założenie zgodnie z którym zdarzenia niepożądane występują w pierwszym cyklu i w związku z tym nie podlegają dyskontowaniu jest spójne z obserwacjami z badań CA209205³⁴ i CA209039¹¹, w których mediana wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego wyniosła 0,2 mies. dla zdarzeń 1-2 stopnia i 2,4 mies. dla zdarzeń 3-4 stopnia.

6.3.6.1 Zdarzenia niepożądane podczas stosowania niwolumabu

Dane na temat występowania zdarzeń niepożądanych podczas stosowania niwolumabu zaczerpnięto z kohorty B z badania CA209205 na podstawie 8,9 mies. obserwacji. Zaczerpnięto je z raportu z badania CA209205 i publikacji Younes 2016.³⁴ Dane te przedstawiono w Tab. 9. Wyniki przedstawione w publikacji Younes 2016 zaczerpnięto z priorytetem dla kohorty B z badania CA209205 i w razie potrzeby wzbogacone o dane wewnętrzne.

W badaniu raportowano odsetki występowania zmęczenia, biegunki i zakażeń ogółem, zatem założono, że 10% z nich było 3 lub 4 stopnia. Raportowano również występowanie neutropenii, zatem założono, że 20% przypadków dotyczy gorączki neutropenicznej.

Odsetki dla zdarzeń niepożądanych zastosowano w pierwszym cyklu. Ponadto ze względu na przejście pacjentów na leczenie standardowe po progresji, w momencie zgonu zastosowano te same odsetki zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem standardowym.

6.3.6.2 Zdarzenia niepożądane podczas leczenia standardowego

Występowanie zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia uwzględniono w modelu ekonomicznym, a dane na ich temat pochodzą z literatury. W analizie podstawowej założono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu SoC jest taka sama jak w ramieniu niwolumabu. Mając na uwadze znacznie lepszy profil bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu ze standardowymi chemioterapeutykami wykazany w badaniach porównawczych dla innych wskazań (m.in. w raku płuca²¹)

przyjęte założenie jest założeniem bardzo konserwatywnym, w analizie wrażliwości testowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu SoC (przyjęto częstość dwukrotnie wyższą niż w ramieniu niwolumabu lub równą 2%, jeśli częstość występowania zdarzenia niepożądanego w ramieniu niwolumabu wynosiła 0%). Odsetek zdarzeń ogółem oszacowano dla każdego zdarzenia, ważąc wartości z literatury zgodnie z rozkładem SoC przedstawionym w rozdz. 6.3.11.1. Otrzymane odsetki zdarzeń niepożądanych zastosowane do otrzymujących SoC przedstawiono w Tab. 9.

W ramieniu SoC konsekwencje występowania zdarzeń niepożądanych związanych z SoC umiejscowiono w pierwszym cyklu. Jako że założono, że pacjenci pozostaną leczeni SoC po progresji choroby, założono również, że zamiana poszczególnych elementów terapii SoC nastąpi podczas progresji i zamiana ta będzie związana z ponownym wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, zgodnie z założonym rozkładem SoC (patrz rozdz. 6.3.11.1). Podsumowując, pacjentom w ramieniu SoC przypisano konsekwencje wystąpienia zdarzeń niepożądanych drugi raz przy progresji występującej podczas terapii stosowanej po brentuksymabie vedotin.

Tab. 9. Występowanie zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia podczas stosowania niwolumabu i leczenia standardowego.

Zdarzenie niepożądane	Częstości zastosowane w modelu ekonomicznym		
	Podczas leczenia niwolumabem ^a	Podczas standardowego leczenia (BC)	Podczas standardowego leczenia (SA 8)
Niedokrwistość	0,00	0,00	2,00
Zmęczenie	2,58	2,58	5,16
Biegunka	2,08	2,08	4,16
Swędzenie / wysypka	0,00	0,00	2,00
Infekcja	1,21	1,21	2,42
Zapalenie płuc	0,00	0,00	2,00
Gorączka neutropeniczna	0,42	0,42	0,84
Toksyczność płucna	0,00	0,00	2,00
Neuropatia	0,00	0,00	2,00

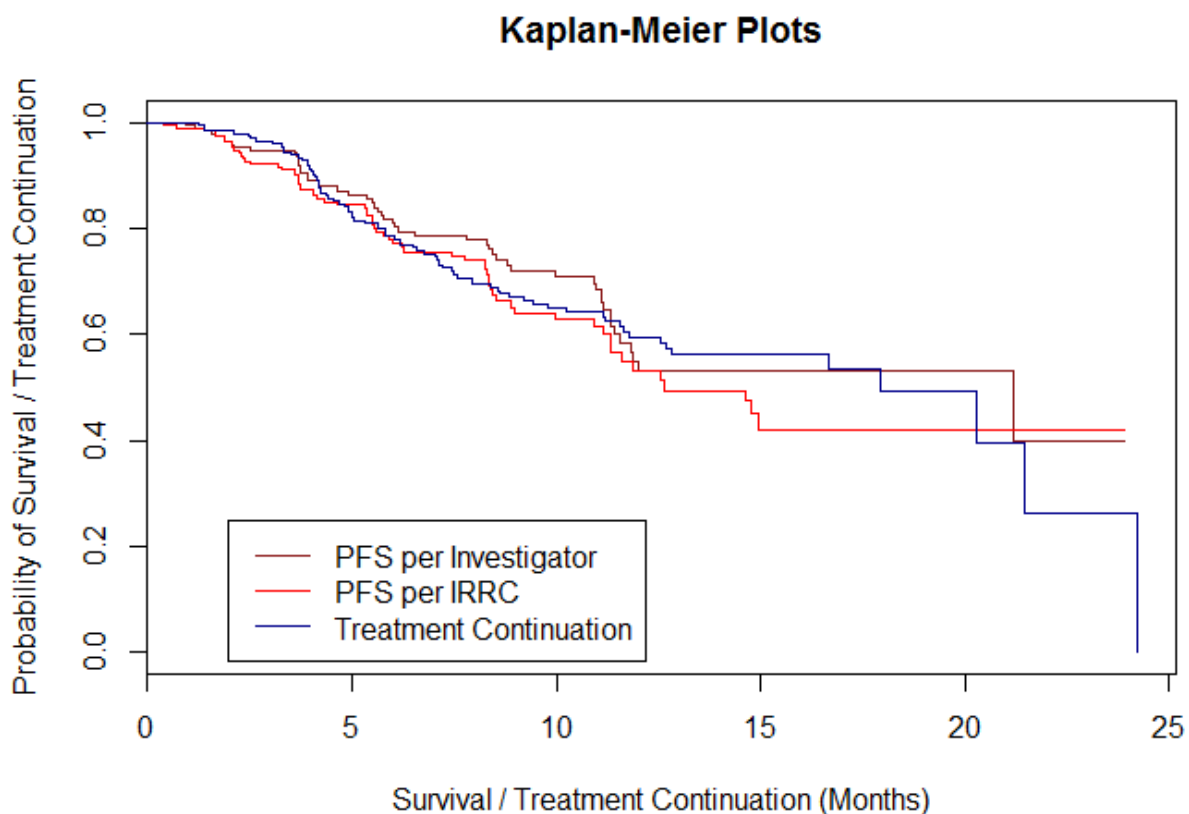
ZN: zdarzenie niepożądane;

a. dane z badania CA209205; b. łącznie: założono, że 10% zdarzeń było stopnia 3 lub 4; c. neutropenia: założono, że 20% przypadków neutropenii stsonowała gorączka neutropeniczna.

6.3.7 Czas trwania leczenia

W analizie podstawowej założono, że pacjenci przerwą leczenie niwolumabem w momencie progresji. Założenie to jest zgodne z protokołem badania CA209205 kohorty B oraz z zapisami programu lekowego. Jak pokazano na wykresie poniżej, w połączonej populacji pacjentów z badania CA209205 oraz kohorty B i kohorty C z badania CA209039, krzywa przerwania leczenia znajdowała się bardzo blisko krzywych PFS.

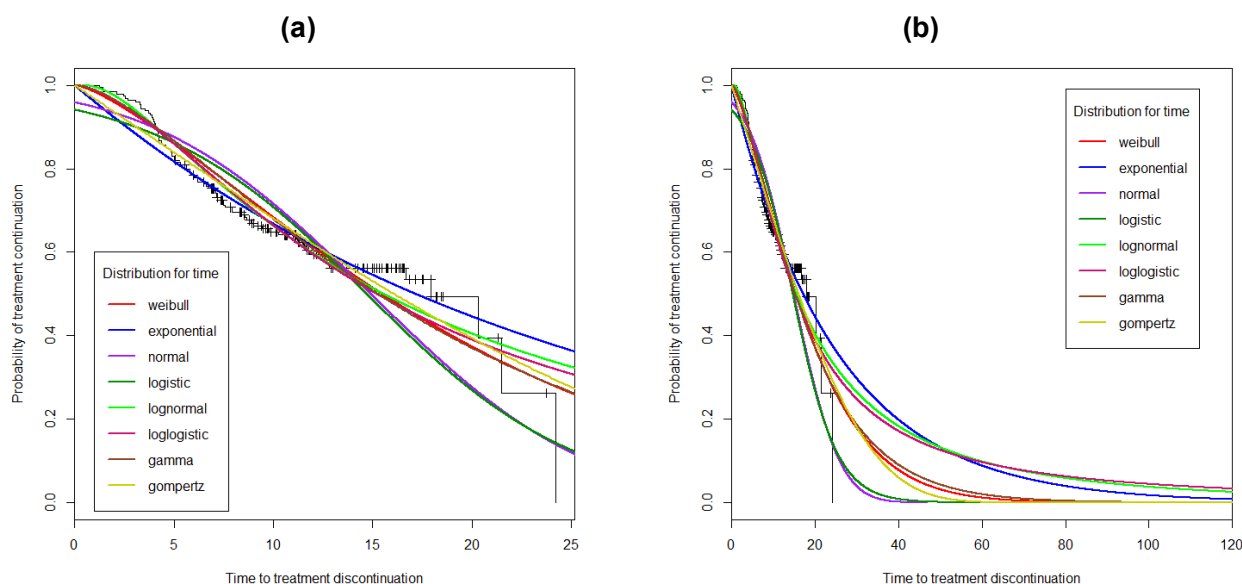
Ryc. 14. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i czasudo przerwania leczenia dla badania CA209205 oraz kohorty B i C z badania CA 209039 (N=195).



Probability of Survival-prawdopodobieństwo przeżycia, *Treatment continuation* – kontynuacja leczenia), *PFS per investigator* – PFS wg badacza, *PFS per IRRC* – PFS wg IRRC, *Survival / Treatment continuation (months)* – przeżycie / kontynuacja leczenia (miesiące).

Ponadto rozważano 2 inne opcje odnośnie długości leczenia niwolumabem. Jedna z nich opierała się na czasie do przerwania leczenia w badaniu CA209205 kohorty B i C (który był zbliżony do przerywania leczenia po progresji na podstawie protokołu badania CA209205). W przypadku tej opcji, do modelu wprowadzono specyficzne założenie odnośnie przerwania leczenia celem zachowania zgodności z ustawieniami dotyczącymi skuteczności leczenia z uwzględnieniem zastosowania krzywych KM vs specyficznych parametrycznych krzywych przeżycia. Obserwowane dane dotyczące przerwania leczenia i ekstrapolacji parametrycznej zestawiono na wykresach poniżej.

Ryc. 15. Krzywe Kaplana-Meiera i krzywe parametryczne dla czasu do przerwania leczenia niwolumabem przez okres (a) 25 mies., (b) ekstrapolowane do 120 mies.



Probability of Treatment continuation -prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia, Time to treatment discontinuation – czas do przerwania leczenia.

Druga alternatywa dostępna w modelu dotyczyła przerwania leczenia po pierwszym roku od uzyskania odpowiedzi na leczenie lub w momencie wystąpienia progresji, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło pierwsze. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie opierała się na dowodach z badania CA209205 kohort B i C i oszacowana została na 2,2 mies., zatem założono, że przerwanie leczenia nastąpiło w momencie wystąpienia pierwszej progresji lub w 14,2 mies. Dodatkowo model zezwala na arbitralne wprowadzenie dowolnego czasu trwania leczenia.

6.3.8 Długość cyklu

Biorąc pod uwagę wybraną strukturę modelu, nie były wymagane prawdopodobieństwa przejścia, a użycie cykli modelu miało zastosowanie jedynie w przypadku dyskontowania. Czas zdarzeń klinicznych nie był zdeterminowany określoną wcześniej długością cyklu. Dla uzyskania maksymalnego dopasowania do cykli leczenia wybrano 4-tygodniowy czas trwania cyklu.

6.3.9 Identyfikacja, pomiar i ocena wyników

6.3.9.1 Jakość życia

Wyniki dotyczące skuteczności miały formę zyskanych lat życia i QALY. Lata życia oszacowano, obliczając obszar pod krzywą przeżycia dla niwolumabu i leczenia

standardowego; natomiast QALY oszacowano poprzez zastosowanie użyteczności specyficznych dla stanów zdrowia w każdym cyklu modelu.

Dostępne były 2 źródła dotyczące jakości życia w modelu ekonomicznym:

- kwestionariusz EQ-5D użyteczności realizowany w 2-miesięcznych odstępach w badaniu niwolumabu CA209205.
- opublikowane oszacowania użyteczności dla nawrotowego i opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina u pacjentów z badania Swinburn 2015.²³ (patrz rozdz. 6.4.2).

W badaniu CA209205 stosowano zarówno EQ-5D-3L, jak i QLQ-C30. W modelu wykorzystano dedykowaną analizę danych EQ-5D-3L, aby wygenerować długotrwały przebieg według stanów zdrowia dla pacjentów przyjmujących niwolumab. Wartości użyteczności oszacowano w oparciu o stany zdrowia EQ-5D-3L. Wartości użyteczności oszacowano na podstawie stanów zdrowia z EQ-5D-3L przy wykorzystaniu polskich norm użyteczności - Golicki 2010.²²

Po oszacowaniu polskich wartości użyteczności, modelowano je za pomocą regresji liniowej efektów mieszanych. Wykorzystano podejście efektów losowych dopasowujące losowe dane do każdego pacjenta. Aby uwzględnić korelację pomiędzy wizytami tego samego pacjenta, zastosowano strukturę autoregresywnej korelacji pierwszego rzędu, która pozwalała na dopasowanie numeru wizyty z ID pacjenta.

Model dostosowywano do współzmiennych, włączając zmienną sztuczną dla wizyt po progresji choroby oraz zmienną kategoriową dla odpowiedzi na leczenie (całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby). Stworzono dwa oddzielne modele mieszane dla danych ocenianych przez badacza i IRRC. Dodatkowo przeprowadzono analizy dla specyficznych subpopulacji z badania CA209205. W modelu oszacowania użyteczności z badań zebrano tak, aby były spójne z populacjami wybranymi do oszacowania skuteczności. Oszacowania użyteczności dla wszystkich rozważanych subpopulacji zestawiono w Tab. 11. Model skonstruowano tak, aby zapewnić, że źródła danych, na podstawie których otrzymano użyteczności są dopasowane do źródeł danych dotyczących przeżycia dla niwolumabu.

Wartości użyteczności przyjęte w modelu dla niwolumabu zestawiono w Tab. 10. W przypadku analizy podstawowej, dane QoL dla niwolumabu opierały się na użytecznościach z danych EQ-5D-3L zgromadzonych podczas badania CA209205 (kohorty B i subpopulacji kohorty C), na podstawie opinii badacza na odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową i chorobę stabilną. U pacjentów z progresją choroby zastosowano oszacowanie na podstawie danych literaturowych – publikacja Swinburn 2015 (wartości użyteczności dla odpowiedzi na leczenie i stabilizacji choroby) oraz na oszacowaniach pochodzących z literatury (wartość użyteczności progresji choroby). Podejście to wynika z braku długoterminowych danych dotyczących wartości użyteczności w ramieniu niwolumabu po progresji choroby. Oszacowania QoL dla SoC opierały się na podstawie oszacowań użyteczności z opublikowanej literatury.²³ Otrzymany zestaw oszacowań zastosowany w analizie podstawowej sugeruje istnienie

korzyści w zakresie QoL dla niwolumabu. Założenie to poparte jest przez korzystny profil bezpieczeństwa niwolumabu obserwowany w przypadku innych wskazań i wiąże się z korzyścią w QoL i opiniami ekspertów klinicznych. Przeprowadzono dwie analizy wrażliwości, aby przetestować założenia scenariusza podstawowego (patrz rozdz. 6.5). W pierwszej analizie wrażliwości wszystkie oszacowania użyteczności dla niwolumabu oparto o dane literaturowe, a w drugiej analizie wrażliwości na podstawie wartości zaczerpniętych z danych EQ-5D z badania CA209205³⁴. Chociaż dodano również wartości użyteczności na podstawie odpowiedzi IRCC, powinny być one traktowane z ostrożnością ze względu na brak oczekiwanej spójności. Wynika to z określenia progresji na podstawie wyników obrazowania, a nie występowania objawów. Założenia różniły się w analizach scenariuszy. W scenariuszu podstawowym wszystkie oszacowania użyteczności dla niwolumabu zaczerpnięto z badania CA209205, a po progresji były zaczerpnięte z literatury lub wszystkie zaczerpnięto z literatury (patrz Tab. 10), natomiast w drugiej analizie scenariusza wszystkie oszacowania użyteczności dla niwolumabu opierały się na wartościach użyteczności z danych EQ-5D z badania CA209205³⁴ Tab. 11. Pogrubiono scenariusze testowane w ramach niniejszej analizy.

Tab. 10. Wartości użyteczności zastosowane w modelu ekonomicznym w analizie podstawowej – dane literaturowe (CA209205³⁴ i Swinburn 2015²³).

	BC ^a		Scenariusz 5A	
	Niwolumab ^a	SoC ^b	Niwolumab	SoC
całkowita odpowiedź	0,92	0,78	0,91	0,91
częściowa odpowiedź	0,88	0,68	0,79	0,79
choroba stabilna	0,88	0,59	0,71	0,71
progresja choroby	0,30	0,30	0,38	0,38

a CA209205 i Swinburn 2015 (dane globalne); b Swinburn 2015 (dane globalne); c Swinburn 2015 (dane dla Wielkiej Brytanii) – zgodnie z AWA dla brentuksymabu vedotin²⁴.

Tab. 11. Oszacowania użyteczności na podstawie danych dla niwolumabu, na podstawie polskich danych na podstawie danych z badania CA209205³⁴.

	B + subpop C (n=137)		B + C (n=180)		B (n=80)	
	Średnia	SE	Średnia	SE	Średnia	SE
Na podstawie oceny badacza						
całkowita odpowiedź	0,92	0,0048	0,92	0,0048	0,93	0,0050
częściowa odpowiedź	0,88	0,0046	0,89	0,0046	0,88	0,0040
choroba stabilna	0,88	0,0096	0,87	0,0096	0,91	0,0059
progresja choroby	0,69	0,0209	0,70	0,0209	0,70	0,0280
Na podstawie odpowiedzi IRCC						
całkowita odpowiedź	0,92	0,0083	0,91	0,0083	0,95	0,0080

	B + subpop C (n=137)		B + C (n=180)		B (n=80)	
	Średnia	SE	Średnia	SE	Średnia	SE
częściowa odpowiedź	0,88	0,0041	0,89	0,0041	0,90	0,0033
choroba stabilna	0,93	0,0087	0,90	0,0087	0,93	0,0043
progresja choroby	0,77	0,0158	0,79	0,0158	0,77	0,0174

6.3.9.2 Odpowiedź na leczenie

Rozkład odpowiedzi na leczenie zastosowano do obliczeń dotyczących użyteczności w stanach przed i po progresji choroby. Stan przed progresją składał się z pacjentów z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie, a także z chorobą stabilną, a stan po progresji z pacjentów po progresji choroby.

Dla pacjentów w grupie niwolumabu proporcje pacjentów z całkowitą (ang. *complete response*, CR) i częściową odpowiedzią na leczenie (ang. *partial response*, PR) oraz z chorobą stabilną (ang. *stable disease*, SD), a także pacjentów po progresji w modelu oszacowano na podstawie wyników badań CA209205³⁴ i CA209039. Są one zaprezentowane w Tab. 12. W stanie zdrowia wolnym od progresji wszyscy pacjenci byli w stanie całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi lub choroby stabilnej. Na tej podstawie w modelu PFS zastosowano rozkład pacjentów w trzech stanach CR, PR i SD (przeliczone tak, aby sumowały się do 100%), jako że stan progresji choroby (ang. *progressive disease*, PD) dotyczy tylko pacjentów w stanie po progresji.

Model skonstruowano tak, aby zapewnić, że źródła danych, na podstawie których otrzymano odpowiedzi na leczenie są dopasowane do źródeł danych dotyczących przeżycia dla niwolumabu.

Tab. 12. Odpowiedzi na leczenie dla niwolumabu według danych klinicznych.

	CA209205 B + subpopulacja C (n=137) ³⁴		CA209205 B + C (n=180) ³⁴		CA209205 kohorta B (n=80) ³⁴	
	badacz	IRRC	badacz	IRRC	badacz	IRRC
Oryginalne wartości						
całkowita odpowiedź	24%	9%	28%	12%	29%	13%
częściowa odpowiedź	47%	60%	44%	58%	41%	58%
choroba stabilna	20%	20%	21%	20%	21%	19%
Oszacowania zastosowane w modelu (przeliczone tak, aby sumowały się do 100%)						
całkowita odpowiedź	26%	10%	30%	13%	32%	14%
częściowa odpowiedź	51%	67%	47%	65%	45%	65%
choroba stabilna	22%	23%	22%	22%	23%	21%

IRRC: independent radiology review committee

Odsetki CR i PR dla SoC zaczerpnięto dla danych literaturowych – Cheah 2016 i Barlett 2014.^{25,26} Dane raportowane w tych badaniach, oraz otrzymane oszacowania rozkładu pacjentów w stanach CR i PR dla SoC zestawiono w Tab. 13. Na podstawie powyższych danych oszacowano, że 19% i 26% pacjentów otrzymujących SoC uzyska odpowiednio odpowiedź CR i PR. Ponieważ nie odnaleziono danych dotyczących odsetka pacjentów w stanie SD, założono konserwatywnie, że pozostali pacjenci znajdują się w stanie SD (tj. założono, że w ramieniu SoC nie ma pacjentów bez odpowiedzi na leczenie).

Tab. 13. Odpowiedzi na leczenie według Cheah 2016²⁵ i Barlett 2014²⁶.

Leczenie	N	CR		PR	
		N	%	n	%
Cheah 2016					
gemcytabina	15	4	27%	4	27%
bendamustyna	12	2	17%	4	33%
inne alkilatory	6	1	17%	1	17%
ponowne leczenie BV	6	0	0%	2	33%
schematy oparte na platynie	4	0	0%	1	25%
ASCT	3	1	33%	0	0%
inne	5	0	0%	0	0%
Bartlett 2014					
ponowne leczenie BV	20	6	30%	6	30%
dane połączone					
gemcytabina	15	4	27%	4	27%
bendamustyna	12	2	17%	4	33%
inne alkilatory	6	1	17%	1	17%
ponowne leczenie BV	26	6	23%	8	31%
schematy oparte na platynie	4	0	0%	1	25%
inne	5	0	0%	0	0%
łącznie (średnia ważona)			19%	26%	

BV: Brentuksymab vedotin; CR: odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR: częściowa odpowiedź (ang. *partial response*).

6.3.9.3 Utrata użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi

Utrata użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi reprezentuje redukcję HRQoL w przypadku występowania zdarzeń niepożądanych. W analizie podstawowej zastosowano użyteczności specyficzne dla poszczególnych stanów zdrowia, w związku z czym nie zastosowano spadków użyteczności. Wynika to z faktu, że niższa użyteczność SoC w stanie przed progresją w porównaniu z niwolumabem zawiera w sobie wyższą

toksyczność SoC i dodatkowe zastosowanie redukcji użyteczności skutkowałoby błędem podwójnej kalkulacji.

6.3.10 Dawkowanie

W poniższej tabeli przedstawiono schematy dawkowania leków przyjęte w modelu.

Tab. 14. Schematy dawkowania leków przyjęte w modelu.

	Dawka	Liczba podań w cyklu	Długość cyklu (dni)	źródło
niwolumab	3 mg/kg	1	14	ChPL ⁷
bendamustyna	120 mg	2	28	Heider 2001 ²⁷ , Knauf 2009 ²⁸ , Moskowitz 2013 ²⁹
BGD				PLRG 2014. ³⁰
bendamustyna	90 mg/m ²	2	28	
gemcytabina	800 mg/m ²	2	28	
deksametazon	40 mg	4	28	
IGEV				Santoro 2007 ³¹
ifosfamid	2000 mg/m ²	4	21	
mesna	2600 mg/m ²	4	21	
winorelbina	25 mg/m ²	1	21	
prednizolon	100 mg	4	21	
gemcytabina	800 mg/m ²	4	21	
DHAP				Cancer Care Ontario 2016 ³²
deksametazon	40 mg	4	25	
cisplatyna	100 mg/m ²	1	25	
arabinozyd cytozyny	2000 mg/m ²	2	25	
ICE				Hertzberg 2003 ³³
ifosfamid	1667 mg/m ²	3	21	
karboplatyna	800 mg	1	21	
etopozyd	100 mg/m ²	3	21	

6.3.11 Parametry kosztowe

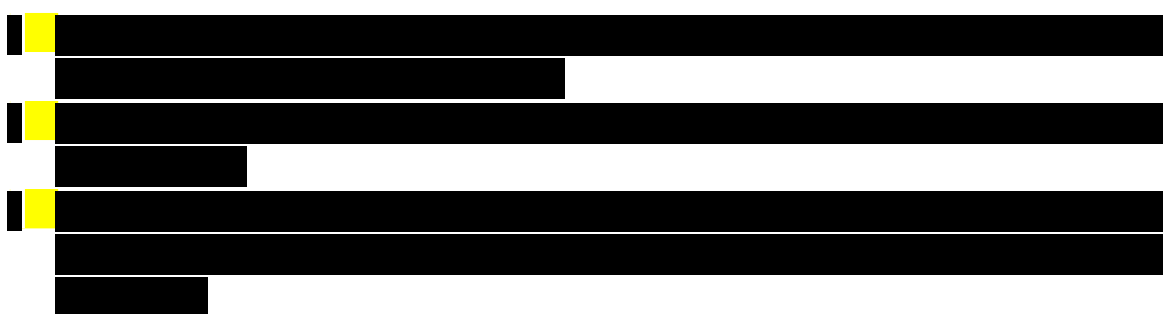
Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe. Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono poniżej.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

Wśród chorych włączonych do badania klinicznego CA209205³⁴ mediana wieku wyniosła 37 lata, niemniej w analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na analizowany stan kliniczny (kolejna linia leczenia zaawansowanej choroby nowotworem), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania leków stosowanych w II linii (niwolumab, SoC/BSC), monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, jak również koszty monitorowania choroby w stanie bez progresji choroby, po progresji choroby i opieki terminalnej.

Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z chłoniakiem Hodgkina:



Wstępne dane dotyczące leczenia stosowanego w ramach aktualnej praktyki klinicznej pochodzą z opinii 5 ekspertów:



Ostateczne schematy leczenia ustalono w toku dyskusji panelu ekspertów w składzie (styczeń 2017, Warszawa):



Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel, który dołączono do raportu. Istotne z punktu widzenia analizy informacje zebrano przy pomocy wcześniej przygotowanej ankiety, która została podzielona na części zgodnie ze stanami wyróżnionymi w modelu ekonomicznym – patrz rozdz. 13.1.

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - niwolumabu – [redacted]
 - leków refundowanych – koszty poszczególnych leków na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatniego miesiąca, tj. października 2016 r.³⁵ (w przypadku niższych kosztów wynikających z Obwieszczenia MZ³⁶ brano pod uwagę cenę z Obwieszczenia) oraz Obwieszczenia MZ (dopłata pacjenta)³⁶;
 - leków nierefundowanych – indeks leków Medycyny Praktycznej³⁷ i strona internetowa bartoszmowi.pl³⁸; ze względu na brak danych sprzedażowych dla leków nierefundowanych przyjęto średnią arytmetyczną dostępnych opakowań poszczególnych leków;
- koszty procedur medycznych:
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna – Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia³⁹;
 - chemioterapia – Zarządzenie Nr 111/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia⁴⁰ i Zarządzenie Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia⁴¹;
 - hospitalizacja – Zarządzenie Nr 1/2017/DSOZ⁴² i 129/2016/DSOZ⁴³ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - programy lekowe - Zarządzenie nr 119/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia⁴⁴;
 - świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie – Zarządzenie Nr 73/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia⁴⁵;
 - opieka paliatywna i hospicyjna – Zarządzenie Nr 116/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.⁴⁶

Wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ za 2016 rok – przyjęto średnią z 5 województw z ośrodków o najwyższej wartości kontraktów.⁴⁷

Tab. 16. Schematy leczenia/leki/zabiegi w ramach aktualnej praktyki klinicznej zaakceptowane przyjęte w modelu (struktura uproszczona).

Leki	Odsetek pacjentów
█	█
█	█
██████████	█
█	█
█	█
█	█
ŁĄCZNIE	100%
Stosowanie allo-SCT w ramieniu SoC	█

Stosowanie allo-SCT w ramieniu SoC przyjęto na podstawie opinii ekspertów na poziomie █. W scenariuszu podstawowym założono brak możliwości stosowania allo-SCT w ramieniu niwolumabu, ponieważ zgodnie z ChPL stosowanie allo-SCT po niwolumabie może wiązać się z podwyższonym ryzykiem zgonu. Wstępne wyniki obserwacji pacjentów poddawanych alloSCT po wcześniejszej ekspozycji na niwolumab wykazały większą niż oczekiwana liczbę przypadków ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *acute graft-versus-host-disease*, GVHD) i zgonów związanych z przeszczepieniem (ang. *transplant related mortality*, TRM). Na 40 ocenianych pacjentów z dwóch badań dotyczących chłoniaka Hodgkina, których poddano alloSCT po przerwaniu monoterapii ni-wolumabem, u 7/40 pacjentów (17,5%) odnotowano ostrą GVHD stopnia 3. lub 4. Hiperostrą GVHD, określoną jako ostra GVHD występująca w ciągu 14 dni od infuzji komórek macierzystych, odnotowano u dwóch pacjentów (5%). Zespół gorączkowy wymagający zastosowania steroidów, bez zidentyfikowanej przyczyny zakaźnej, odnotowano u sześciu pacjentów (15%) w ciągu pierwszych 6 tygodni po przeszczepieniu, przy czym pięciu pacjentów odpowiedziało na podanie steroidów. Choroba wenookluzyjna wątroby wystąpiła u jednego pacjenta, który zmarł z powodu GVHD i niewydolności wielonarządowej. Sześciu z 40 pacjentów (15%) zmarło z powodu powikłań alloSCT wykonanego po leczeniu niwolumabem. Do czasu uzyskania dalszych danych należy starannie rozważyć potencjalne korzyści z HSCT oraz możliwe zwiększenie ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem, indywidualnie w każdym przypadku.⁷

W ramach analizy wrażliwości testowano możliwość stosowania allo-SCT u 9% pacjentów stosujących niwolumab zgodnie z danymi z badań CA209205³⁴ i CA209039¹¹, w których łącznie allo-SCT wykonano u 17 z 195 obserwowanych chorych.

Mając na uwadze cały proces leczenia (dożywotni horyzont czasowy) i możliwość wykonania przeszczepu w dowolnym momencie tego procesu, w modelu założono, że koszt allo-SCT jest dodawany do kosztów NIV lub SoC.

6.3.11.2 Monitorowanie choroby w stanie przed progresją

Zgodnie z opinią ekspertów w skład monitorowania choroby w stanie przed progresją w populacji docelowej wchodzi

[REDACTED]

Koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 17. Koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją (PLN/4 tyg.).

NFZ	NFZ+pacjent
[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.11.3 Monitorowanie choroby w stanie po progresji

Zgodnie z opinią ekspertów w skład monitorowania choroby w stanie po progresji w populacji docelowej wchodzi

[REDACTED]

Koszty monitorowania choroby w stanie po progresji oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 18. Koszty monitorowania choroby w stanie po progresji (PLN/4 tyg.).

NFZ	NFZ+pacjent
[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.11.4 Opieka końca życia

Zgodnie z opinią ekspertów w skład opieki końca życia w przypadku chorych z chłoniakiem Hodgkina wchodzi badania

[REDACTED]

Na podstawie opinii ekspertów koszty opieki końca życia oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 19. Koszty opieki końca życia (PLN).

NFZ	NFZ+pacjent
[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.11.5 Koszty zakupu leków

Koszty zakupu leków stosowanych w ramach aktualnej praktyki klinicznej oraz niwolumabu zestawiono w tabeli poniżej.

Koszt zakupu niwolumabu oszacowano na [redacted] i [redacted] z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Koszty niwolumabu i leków należących do SoC zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 20. Koszty zakupu leków (PLN/mg).

Lek	NFZ	NFZ+pacjent
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	1,90	1,90
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	1,90	1,90
[redacted]	0,05	0,05
[redacted]	0,10	0,61
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	0,11	0,11
[redacted]	0,03	0,03
[redacted]	6,22	6,22
[redacted]	0,01	0,04
[redacted]	0,05	0,05
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	0,10	0,61
[redacted]	0,45	0,45
[redacted]	0,34	0,34
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	0,11	0,11
[redacted]	0,22	0,22
[redacted]	0,02	0,02
[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3.11.7 Koszty podania leków

Zgodnie z opinią ekspertów niwolumab będzie podawany w [REDACTED], natomiast aktualna praktyka kliniczna w ramach [REDACTED]

Koszty podania leków są takie same z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Koszt podania niwolumabu oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ. Koszty podania leczenia standardowego oszacowano w oparciu o dane z AWA dla brentuksymabu vedotin.²⁴ – patrz tabele poniżej.

Tab. 21. Podstawy rozliczenia terapii dla niwolumabu i SoC.

	Podstawa rozliczenia terapii
niwolumab bez RSS	na podst. opinii ekspertów
[REDACTED]	wizyty ambulatoryjne
[REDACTED]	wizyty ambulatoryjne
[REDACTED]	hospitalizacja 4-dniowa
[REDACTED]	hospitalizacja 3-dniowa
[REDACTED]	hospitalizacja 3-dniowa

Tab. 22. Koszty podania leków (PLN/podanie).

Podstawa rozliczenia terapii	PLN/podanie
niwolumab bez RSS*	[REDACTED]
wizyty ambulatoryjne	130,00
hospitalizacja 4-dniowa	2 028,00
hospitalizacja 3-dniowa	1 560,00

[REDACTED], zgodnie z opinią ekspertów.

6.3.11.8 Koszty monitorowania leczenia

Ze względu na zbliżone zestawy badań w obowiązującym i wnioskowanym programie lekowym, dla niwolumabu przyjęto średnią z obowiązujących ryczałtów w programie leczenia opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (ICD-10 C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T), zgodnie z Zarządzeniem nr 119/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Zgodnie z opinią ekspertów leczenie lekami z katalogu C monitorowane jest w ramach [REDACTED]

Koszty monitorowania leczenia są takie same z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Koszt monitorowania leczenia niwolumabem oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, natomiast aktualnej praktyki klinicznej – [REDACTED]

Tab. 23. Koszty monitorowania leczenia II i III linii (PLN/4 tyg.).

Leczenie	NFZ	NFZ+pacjent
niwolumab	[REDACTED]	[REDACTED]
aktualna praktyka kliniczna	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.11.9 allo-SCT

Koszt allo-SCT oszacowano z wykorzystaniem analizy weryfikacyjnej dla brentuksymabu vedotin, zgodnie z którą do kosztów allo-SCT zalicza się koszty diagnostyki, leków, zabiegu, leków immunosupresyjnych oraz leczenia po przeszczepieniu allogenicznym.²⁴

Odsetek pacjentów stosujących allo-SCT w ramieniu SoC oszacowano na [REDACTED], a w przypadku niwolumabu na [REDACTED] w analizie podstawowej i [REDACTED] w analizie wrażliwości (patrz rozdz. 6.3.11.1).

Mając na uwadze cały proces leczenia (dożywotni horyzont czasowy) i możliwość wykonania przeszczepu w dowolnym momencie tego procesu, w modelu założono, że koszt allo-SCT jest dodawany do kosztów NIV lub SoC.

Koszty allo-SCT oszacowano na 262 865,42 PLN z perspektywy NFZ i 263 177,00 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 24. Koszty allo-SCT (PLN).

NFZ	NFZ+pacjent
262 865,42	263 177,00

6.3.11.10 Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia

Poniżej przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, które w modelu naliczane są w pierwszym tygodniu leczenia.

Tab. 25. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3-4 stopnia (PLN/zdarzenie).

Zdarzenie niepożądane	NFZ	NFZ+pacjent
zmęczenie	8,75	8,75
infekcje	113,17	910,81
nudności	186,81	202,18
biegunka	559,69	570,31
wysypka	8,38	87,36
neuropatia obwodowa	8,45	9,63
niedokrwistość	5 411,94	5 411,94
gorączka neutropeniczna	1 772,19	3 602,19
zapalenie płuc	347,23	467,93
powikłania płucne	357,53	476,27

6.3.12 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych”.³

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji,² dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

6.3.13 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych.

Tab. 26. Podsumowanie parametrów klinicznych.

Ustawienia wybrane w modelu podstawowym	
Horyzont czasowy	40 lat
stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty
Średnia masa ciała	████
Średnia powierzchnia ciała	████
Przeżycie dla aktualnej praktyki klinicznej na podstawie:	krzywej parametrycznej lognormalnej na podstawie połączonych danych z badań Cheah 2016 ²⁵ , Barlett 2014 ²⁶ i z bazy danych BCCA
Przeżycie dla Niwolumabu na podstawie:	krzywej KM na podstawie danych z CA209205 ³⁴ (z kohorty B + z kohorty C, o ile spełnione były kryteria dla kohorty B) + CA209039; ekstrapolację rozpoczęto od 12 miesięcy
Dopuszczalność stosowania allo-SCT podczas terapii niwolumabem	nie
Uwzględnienie elementów związanych z kosztami	
Koszty pośrednie	nie
Koszty podania	tak
Koszty monitorowania	tak
Koszty zdarzeń niepożądanych	tak
Źródła danych użyteczności w ramieniu niwolumabu	przed progresją: dane EQ-5D z CA209205 ³⁴ ; po progresji choroby: literatura (Swinburn 2015) ¹²
Źródło danych użyteczności w ramieniu SoC	literatura (Swinburn 2015) ¹²
Długość terapii niwolumabem	leczenie do progresji, na podstawie krzywej PFS
Odsetki pacjentów stosujące poszczególne schematy leczenia wspomagającego	rozdz. 6.3.11.1, Tab. 16 na podstawie opinii ekspertów

Tab. 27. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
Koszt monitorowania choroby przed progresją		
PLN/4 tyg.	████	████
Koszt monitorowania choroby po progresji		
PLN/4 tyg.	████	████
Koszt opieki końca życia		
PLN	████	████
Koszt zakupu leków, PLN/mg		
████████████████	████	████
████████████████	████	████
████████████████	1,90	1,90
████		
████████████████	1,90	1,90
████████████████	0,05	0,05
████████████████	0,10	0,61
████		
████████████████	0,11	0,11
████	0,03	0,03
████████████████	6,22	6,22
████████████████	0,01	0,04
████████████████	0,05	0,05
████		
████████████████	0,10	0,61
████████████████	0,45	0,45
████████████████	0,34	0,34
████		
████████████████	0,11	0,11
████████████████	0,22	0,22
████████████████	0,02	0,02
BSC - brak aktywnego leczenia		
Koszt podania leków, PLN/podanie		
████████████████	████	████
wizyty ambulatoryjne	130,00	130,00

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
hospitalizacja 4-dniowa	2 028,00	2 028,00
hospitalizacja 3-dniowa	1 560,00	1 560,00
Koszt monitorowania leczenia, PLN/4 tyg.		
niwolumab (program lekowy)	■	■
aktualna praktyka kliniczna	■	■
Koszt allo-SCT		
PLN	262 865,42	263 177,00
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie		
zmęczenie	8,75	8,75
infekcje	113,17	910,81
nudności	186,81	202,18
biegunka	559,69	570,31
wysypka	8,38	87,36
neuropatia obwodowa	8,45	9,63
niedokrwistość	5 411,94	5 411,94
gorączka neutropeniczna	1 772,19	3 602,19
zapalenie płuc	347,23	467,93
powikłania płucne	357,53	476,27

6.4 Walidacja modelu

Walidacja modelu obejmowała następujące aktywności:

- weryfikację techniczną, podczas której starszy programista, niezaangażowany w inny sposób w tworzenie modelu, sprawdzał wszystkie arkusze modelu, wprowadzone formuły oraz analizy statystyczne pod kątem technicznej spójności. Proces został udokumentowany z uwzględnieniem wszelkich problemów, które wystąpiły w trakcie prac oraz metod ich rozwiązania. W zakresie skuteczności proces ten przeprowadzono pod koniec tworzenia modelu, przez co uzyskano weryfikację niemal końcowej wersji modelu; ponadto zweryfikowano i stosownie udokumentowano wszelkie późniejsze aktualizacje modelu;
- weryfikację fasadową, podczas której zespół Broadstreet i BMS przy wsparciu ekspertów klinicznych, dokonał przeglądu wszystkich danych wejściowych i wyjściowych modelu (analiza podstawowa i kliniczna) oraz ich oceny poprzez porównanie ze stosowną literaturą naukową oraz oczekiwanymi wynikami. W przypadku nieoczekiwanych wyników, poszukiwano i badano przyczyny ich wystąpienia, aż do pełnego ich zrozumienia;
- zewnętrzną walidację techniczną wykonaną przez niezależną grupę nie zaangażowaną w planowanie i przygotowanie modelu ekonomicznego.

6.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM⁴⁸/PRISMA⁴⁹, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 13.2.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w populacji dorosłych chorych z chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w populacji dorosłych chorych z chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 6 lutego 2017 r. nie zidentyfikowano badań, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM⁴⁸/PRISMA⁴⁹, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 13.3.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z chłoniakiem Hodgkina
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. stanu bez progresji choroby (całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, choroba stabilna) oraz stanu progresji choroby;
- badania, w których przedstawiono wartości utraty użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu,

- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, np. EQ-5D;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- pacjenci we wczesnych stadiach chłoniaka Hodgkina;
- specyficzne subpopulacje chorych;
- brak wartości użyteczności i/lub redukcji użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 6 lutego 2016 r. zidentyfikowano 11 badań, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji dorosłych chorych z chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin.

6.4.2.1 Użyteczności stanów zdrowia

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia w chłoniaku Hodgkina pochodzące z odnalezionego badania – Swinburn 2015²³. W analizie podstawowej wykorzystano wartości dla populacji globalnej (średnia dla wszystkich krajów) w przypadku SoC i dla progresji w ramieniu niwolumabu. Wartości dla populacji z Wielkiej Brytanii, tak jak przyjęto w analizie weryfikacyjnej dla brentuksymabu vedotin²⁴ testowano w ramach analizy wrażliwości, zarówno dla ramienia SoC, jak i niwolumabu (patrz rozdz. 6.5.1).

Celem publikacji Swinburn 2015 było uzyskanie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia odpowiadających określonym rezultatom leczenia chorych na chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z komórek dużych z uwzględnieniem typu odpowiedzi na leczenie oraz z uwzględnieniem obniżek jakości życia spowodowanych wystąpieniem działań niepożądanych. Odpowiednie badania równoległe przeprowadzone zostały w Wielkiej Brytanii, Australii, Tajlandii, Korei Południowej, Brazylii i Meksyku. Autorzy opracowali poszczególne kategorie stanów zdrowia i typów odpowiedzi na zastosowane leczenie na podstawie informacji zgromadzonych z różnych źródeł, w tym na podstawie wyników przeglądów systematycznych literatury opisującej wskazane problemy zdrowotne, konsultacji z

ekspertami klinicznymi oraz na podstawie pogłębionych jakościowych wywiadów przeprowadzonych z chorymi. Opisy poszczególnych stanów zdrowia opracowane zostały tak, aby były jak najbardziej zgodne z formatem standardowego formularza używanego do określenia jakości życia osób chorych, czyli formularza EQ-5D.^{23,24}

Tab. 28. Jakość życia raportowana w badaniu Swinburn 2015. 23-24

	UK	Australia	Tajlandia	Tajwan	Korea Południowa	Brazylia	Meksyk	Globalnie (średnia)
CR	0,91	0,89	0,73	0,60	0,83	0,76	0,73	0,78
PR	0,79	0,77	0,51	0,57	0,73	0,72	0,63	0,68
SD	0,71	0,67	0,30	0,49	0,64	0,64	0,59	0,59
SD+B	0,59	0,56	0,19	0,36	0,60	0,59	0,59	0,51
PD	0,38	0,32	0,07	0,23	0,32	0,34	0,35	0,30

6.5 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.^{2,3}

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 6.5.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 6.5.2).

6.5.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: horyzont czasowy analizy, rozkłady przyjęte dla OS i PFS, masę ciała pacjentów (bezpośredni wpływ na koszty leczenia), użyteczności stanów zdrowia, częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie SoC, możliwość stosowania allo-SCT w ramieniu niwolumabu oraz parametry kosztowe.

Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla wyników zdrowotnych i dla kosztów).

Koszty oszacowano w ramach badania ankietowego (patrz rozdz. 6.3.11). Dlatego też określenie kompleksowej zmienności parametrów kosztowych jest możliwe jedynie w ramach arbitralnych założeń. Koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów odchyłono o $\pm 20\%$ w celu pokrycia zakresu możliwych wartości.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 29. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1	horyzont czasowy	40 lat	dożywotni	10 lat	założenie	4
2A	rozkład OS i PFS dla SoC	Cheah 2016 ²⁵ i Bartlett 2014 ²⁶ i BCCA – log-normalny	najlepsze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	Cheah 2016 ²⁵ i Bartlett 2014 ²⁶ i BCCA – eksponentialny	dobre dopasowanie	6.3.3.3
2B				BCCA – log-normalny	dobre dopasowanie	6.3.3.3
3A	rozkład OS i PFS dla niwolumabu	krzywa KM do 12 mies. (badanie CA209205 ³⁴ koh. B + subpop. C i badanie CA209039), następnie ekstrapolacja SoC	dobre dopasowanie, kliniczna wiarygodność	krzywa Weibulla	najlepsze dopasowanie	6.3.4.2
3B				krzywa KM do 21 mies. (badanie CA209205 ³⁴ koh. B + subpop. C i badanie CA209039), następnie ekstrapolacja SoC	dane KM dla niwolumabu – 21 mies.	6.3.4.2
4A	masa ciała pacjentów	■	wartość potwierdzona przez ekspertów	■	arbitralnie	6.3.5
4B				■	arbitralnie	6.3.5
5A	użyteczności w stanie PF i PD	NIVO: CA209205 ³⁴ przed progresją i Swinburn 2015 (dane globalne) po progresji; SoC: Swinburn 2015 (dane globalne)	badanie CA209205 ³⁴ i Swinburn 2015 ²³	takie same w grupie NIVO i SoC: Swinburn 2015 (dane z Wielkiej Brytanii)	Swinburn 2015 ²³ , AWA dla brentuksymabu vedotin ²⁴	6.3.9.1
5B	użyteczności w stanie PF i PD			takie same w grupie NIVO i SoC: CA209205 ³⁴	badanie CA209205 ³⁴ i Golicki 2010 ²²	6.3.9.1

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
6	częstość występowania ZN w grupie SoC	równa częstości występowania ZN w grupie NIVO	założenie konserwatywne	dwa razy wyższa niż w ramieniu NIVO lub równa 2%, gdy w ramieniu NIVO wynosi 0%	założenie arbitralne	6.3.6
7	możliwość stosowania allo-SCT w ramieniu NIVO	nie	ChPL NIVO	tak, 9% pacjentów	Wartość z badań CA209205 ³⁴ i CA209039 ¹¹	6.3.6
8A 8B	koszty na podstawie opinii ekspertów	w zależności od kategorii	opinia ekspertów	-20% +20%	założenie	6.3.10
9	stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	wytyczne AOTMiT ²	0% koszty i efekty	wytyczne AOTMiT ²	6.3.12

6.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej we wszystkich głównych 4 wariantach analizy przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) – na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim niwolumab jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.

Kluczowe parametry uwzględnione w PSA obejmują dane kliniczne, koszty i użyteczności. Podsumowanie rozkładów zastosowanych w PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 30. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.

Kategoria parametru	Parametry	Rozkład
dane kliniczne	masa i powierzchnia ciała	rozkład normalny odwrócony
	struktura aktualnej praktyki klinicznej	rozkład wielomianowy
	odsetki odpowiedzi	rozkład odwrócony beta
dane kliniczne	rozkłady OS i PFS	wielowymiarowy rozkład normalny z korelacją między parametrem kształtu a parametrem skali
koszty	monitorowania choroby allo-SCT	rozkład gamma odwrócony
	podania leków	
	monitorowania leczenia	
	leczenia ZN	
użyteczność	użyteczność w stanie PF i PD	rozkład odwrócony beta

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PD – progresja choroby (ang. *progressed disease*); PF – stan bez progresji choroby (ang. *progression-free*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); ZN – zdarzenie niepożądane.

6.6 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wnioski końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań³, w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną niwolumabu oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **130 002 PLN/QALY**⁵⁰. Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

7 Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS

Poniżej zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka – szczegółowy opis RSS znajduje się w rozdziale 2.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.5) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.6).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu niwolumabu w porównaniu do stosowania aktualnej praktyki klinicznej.

7.1 Perspektywa NFZ

7.1.1 Analiza podstawowa

W populacji chorych z chłoniakiem Hodgkina po nieskuteczności ASCT i brentuksymabu vedotin zastosowanie niwolumabu pozwala na wydłużenie życia o 0,28 lat (wartość zdyskontowana) oraz 0,66 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej. Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 40 lat większe wydatki w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej (wyższe o ██████████ co wiąże się m.in. z dłuższym czasem stosowania leku z powodu wydłużenia przeżycia bez progresji choroby. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu aktualnej praktyki klinicznej przez niwolumab wynosi ██████████ Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu SoC przez niwolumab wynosi ██████████ Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia oraz roku życia skorygowanego o jakość przekraczają próg opłacalności. Jednak należy mieć na uwadze, że w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną stosowanie niwolumabu wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o prawie rok, co jest znaczącą poprawą, zważywszy na zaawansowanie choroby.

Tab. 31. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.

Parametr	NIVO	SoC	NIVO vs SoC
QALY	2,00	1,34	0,66
LYG	4,46	3,88	0,58

Tab. 32. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ z RSS.

Parametr	NIVO	SoC	NIVO vs SoC
koszty, PLN			

Tab. 33. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ z RSS.

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
NIVO vs SoC		

7.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.5.1.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od [redacted] (wariant 2B) do [redacted] (wariant 5A) oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od [redacted] (wariant 3A) do [redacted] (wariant 4B).

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma zastosowanie alternatywnych wartości użyteczności (z dedykowanego badania dla niwolumabu i literaturowych).

Testowana zmiana kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów nie miała istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER (wariant 8A i 8B).

Należy zauważyć, że przyjęcie innych wariantów oszacowań krzywych przeżycia (warianty 2A-3B) skutkowało wzrostem wartości Δ QALY i redukcją wartości ICUR w zakresie 3-13%. Przy założeniu, że krzywe przeżycia dla niwolumabu oparto tylko na danych z badań dla analizowanego leku (wariant 3A, krzywe parametryczne) redukcja wartości ICUR wyniosła 10%. Wariant podstawowy zakładający, że po 12 miesiącu oszacowania przeżycia dla niwolumabu oparto na ekstrapolacji krzywej parametrycznej dla SoC, stanowi więc wariant konserwatywny analizy.

Tab. 34. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z RSS.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
BC		0,66					
1		0,66					
2A		0,70					
2B		0,78					
3A		1,23					

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
3B	██████	0,99	██████	██	██	██████	██
4A	██████	0,66	██████	██	██	██████	██
4B	██████	0,66	██████	██	██	██████	██
5A	██████	0,50	██████	██	██	██████	██
5B	██████	0,53	██████	██	██	██████	██
6	██████	0,66	██████	██	██	██████	██
7	██████	0,66	██████	██	██	██████	██
8A	██████	0,66	██████	██	██	██████	██
8B	██████	0,66	██████	██	██	██████	██
9	██████	0,68	██████	██	██	██████	██

7.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

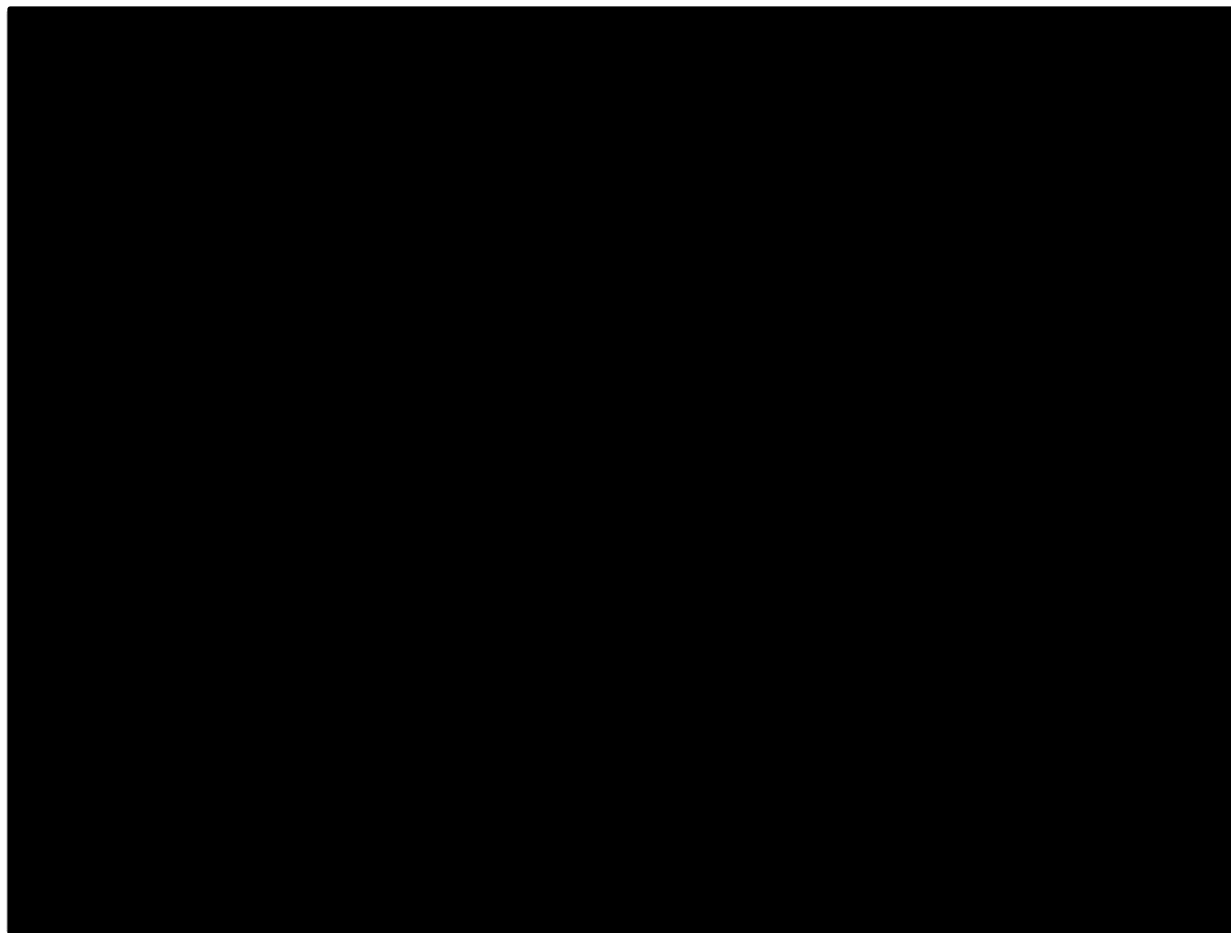
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że w 40-letnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów stosowania niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną wyniosła ██████ natomiast średnia różnica QALY – 0,66. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł ██████

Tab. 35. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ z RSS.

	Niwolumab średnia	SoC średnia	Różnica
Koszty, PLN	██████	██████	██████
QALY	2,00	1,33	0,66
ICUR, PLN/QALY			██████

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną.

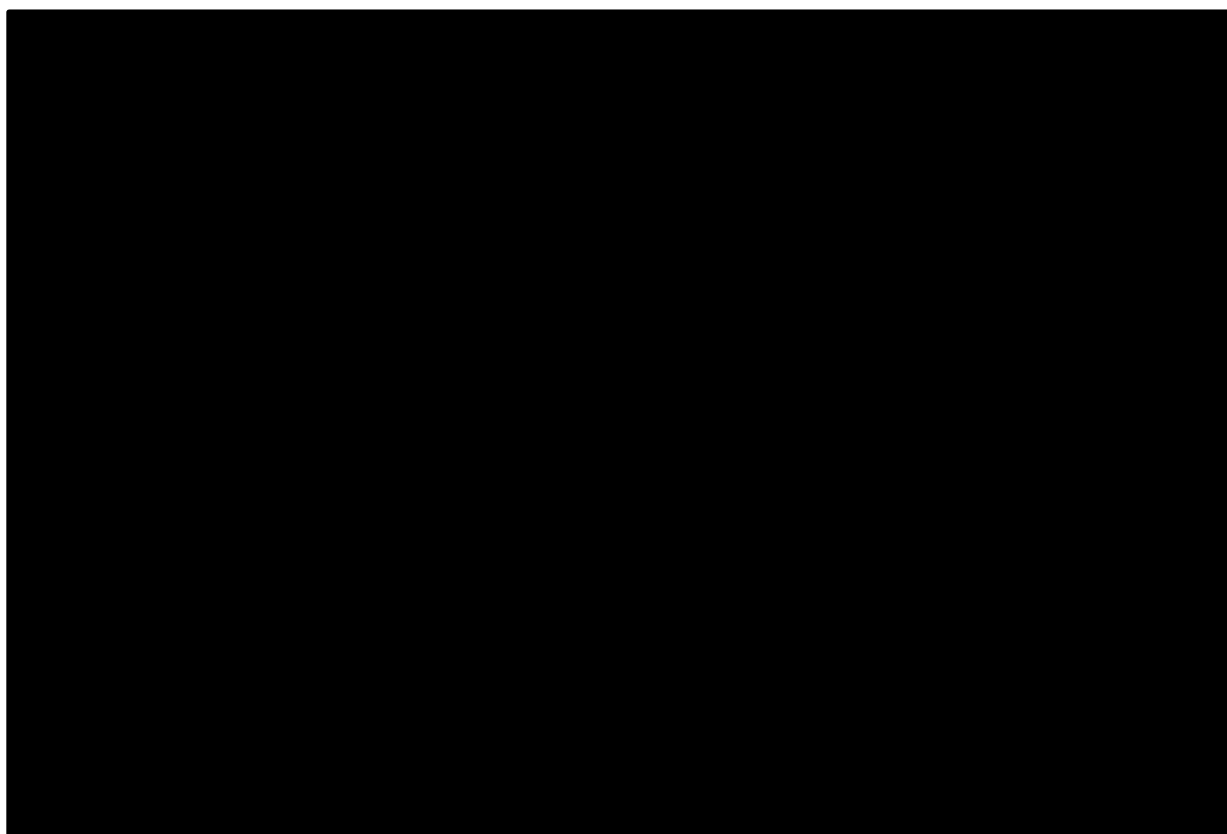
Ryc. 16. Wykres *scatter plot*: niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna. Analiza z perspektywy NFZ z RSS.



*Celem lepszej prezentacji graficznej, powyżej przedstawiono wycinek wykresu (koszty inkrementalne w zakresie [redacted] PLN i inkrementalne QALY w zakresie od 0,55 do 0,75).

Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest [redacted]

Ryc. 17. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna. Analiza z perspektywy NFZ z RSS.



7.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 130 002 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Dla niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną, wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB.

W wariantcie podstawowym analizy z perspektywy NFZ z RSS, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto niwolumabu obniżyć do [REDACTED] za opakowanie 40 mg oraz [REDACTED] za opakowanie 100 mg (redukcja o [REDACTED] względem ceny wyjściowej).

Tab. 37. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.

Parametr	NIVO	SoC	NIVO vs SoC
QALY	2,00	1,34	0,66
LYG	4,46	3,88	0,58

Tab. 38. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta z RSS.

Parametr	NIVO	SoC	NIVO vs SoC
koszty, PLN	■	■	■

Tab. 39. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta z RSS.

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
NIVO vs SoC	■	■

7.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.5.1.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od ■ (wariant 2B) do ■ (wariant 5A) oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od ■ (wariant 3A) do ■ (wariant 4B).

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma zastosowanie alternatywnych wartości użyteczności (z dedykowanego badania dla niwolumabu i literaturowych).

Testowana zmiana kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów nie miała istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER (wariant 8A i 8B).

Należy zauważyć, że przyjęcie innych wariantów oszacowań krzywych przeżycia (warianty 2A-3B) skutkowało redukcją wartości ICUR w zakresie ■. Przy założeniu, że krzywe przeżycia oparto tylko na danych dla niwolumabu (wariant 3A, krzywe parametryczne) redukcja wartości ICUR wyniosła ■. Wariant podstawowy zakładający, że po 12 miesiącu oszacowania przeżycia dla niwolumabu oparto na ekstrapolacji krzywej parametrycznej dla SoC, jest więc wariantem konserwatywnym analizy.

Tab. 40. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i pacjenta z RSS.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
BC	██████	0,66	██████	██	0,58	██████	██
1	██████	0,66	██████	██	0,58	██████	██
2A	██████	0,70	██████	██	0,70	██████	██████
2B	██████	0,78	██████	██████	0,95	██████	██████
3A	██████	1,23	██████	██████	1,67	██████	██████
3B	██████	0,99	██████	██	0,95	██████	██████
4A	██████	0,66	██████	██	0,58	██████	██
4B	██████	0,67	██████	██	0,61	██████	██
5A	██████	0,50	██████	██████	0,58	██████	██
5B	██████	0,53	██████	██████	0,58	██████	██
6	██████	0,66	██████	██	0,58	██████	██
7	██████	0,66	██████	██	0,58	██████	██
8A	██████	0,66	██████	██	0,58	██████	██
8B	██████	0,66	██████	██	0,58	██████	██████
9	██████	0,68	██████	██	0,62	██████	██████

7.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

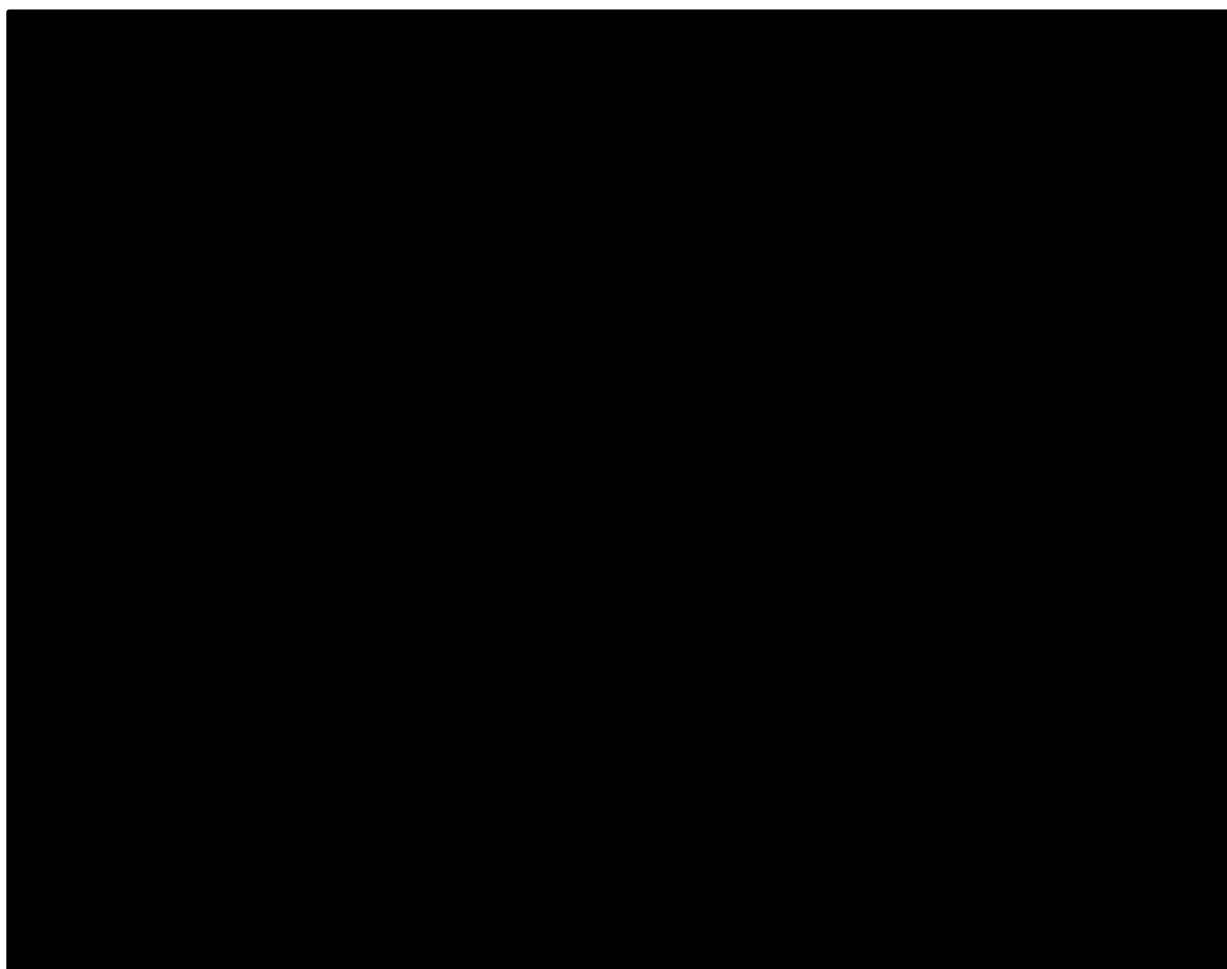
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że w 40-letnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów stosowania niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną wyniosła ████████, natomiast średnia różnica QALY – 0,67. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł ████████

Tab. 41. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ i pacjenta z RSS.

	Niwolumab średnia	SoC średnia	Różnica
Koszty, PLN	██████	██████	██████
QALY	2,00	1,33	0,67
ICUR, PLN/QALY			██████

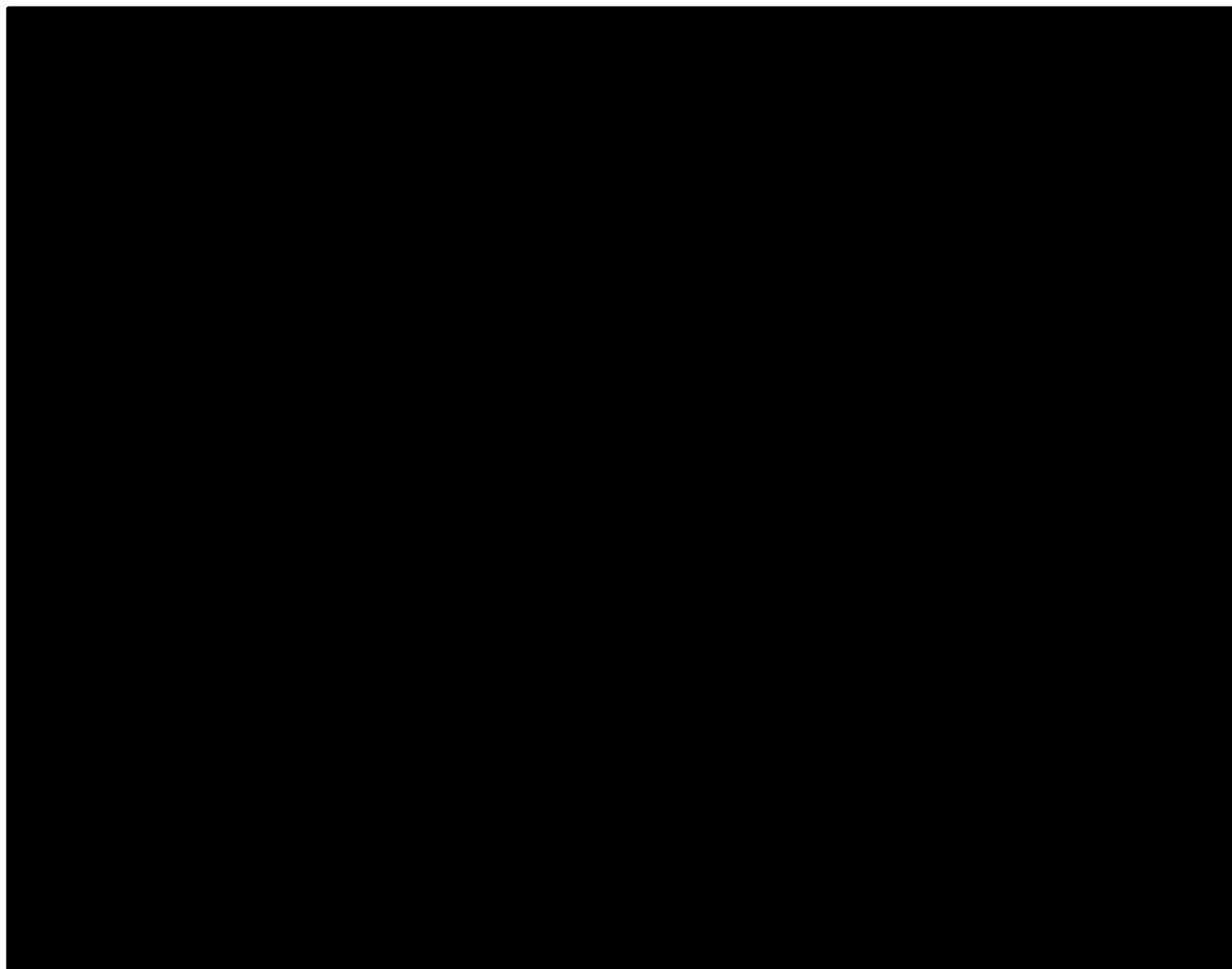
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną.

Ryc. 18. Wykres *scatter plot*: niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna. Analiza z perspektywy NFZ i pacjenta z RSS.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.

Ryc. 19. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna. Analiza z perspektywy NFZ i pacjenta z RSS.



7.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 130 002 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Dla niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną, wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB.

W wariantcie podstawowym analizy z perspektywy NFZ i pacjenta z RSS, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto niwolumabu obniżyć do [REDACTED] za opakowanie 40 mg oraz [REDACTED] za opakowanie 100 mg (redukcja o [REDACTED] względem ceny wyjściowej).

8 Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS

Poniżej zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych bez uwzględnienia proponowanego przez wnioskodawcę RSS.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.5) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.6).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu niwolumabu w porównaniu do stosowania aktualnej praktyki klinicznej.

8.1 Perspektywa NFZ

8.1.1 Analiza podstawowa

W populacji chorych z chłoniakiem Hodgkina po nieskuteczności ASCT i brentuksymabu vedotin zastosowanie niwolumabu pozwala na wydłużenie życia o 0,28 lat (wartość zdyskontowana) oraz 0,66 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej. Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 40 lat większe wydatki w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej (wyższe o ██████████), co wiąże się m.in. z dłuższym czasem stosowania leku z powodu wydłużenia przeżycia bez progresji choroby. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu aktualnej praktyki klinicznej przez niwolumab wynosi ██████████. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu SoC przez niwolumab wynosi ██████████. Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia oraz roku życia skorygowanego o jakość przekraczają próg opłacalności. Jednak należy mieć na uwadze, że w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną stosowanie niwolumabu wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o prawie rok, co jest znaczącą poprawą, zważywszy na zawansowanie choroby.

Tab. 43. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.

Parametr	NIVO	SoC	NIVO vs SoC
QALY	2,00	1,34	0,66
LYG	4,46	3,88	0,58

Tab. 44. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ bez RSS.

Parametr	NIVO	SoC	NIVO vs SoC
koszty, PLN	████████	████████	████████

Tab. 45. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ bez RSS.

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
NIVO vs SoC	████████	████████

8.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.5.1.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od ██████████ (wariant 2B) do ██████████ (wariant 5A) oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od ██████████ (wariant 3A) do ██████████ (wariant 4B).

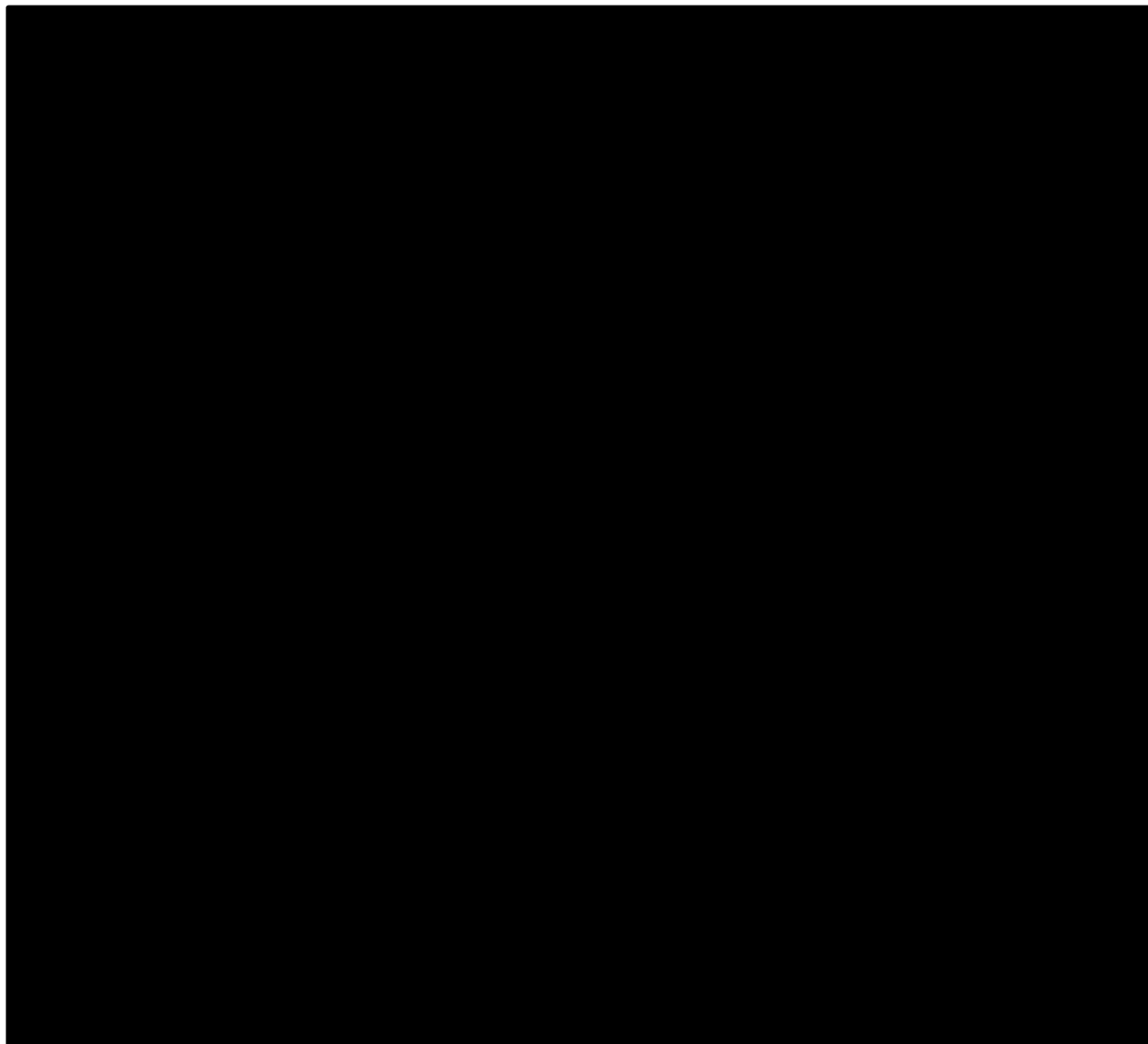
Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma zastosowanie alternatywnych wartości użyteczności (z dedykowanego badania dla niwolumabu i literaturowych).

Testowana zmiana kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów nie miała istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER (wariant 8A i 8B).

Należy zauważyć, że przyjęcie innych wariantów oszacowań krzywych przeżycia (warianty 2A-3B) skutkowało redukcją wartości ICUR w zakresie ██████████. Przy założeniu, że krzywe przeżycia oparto tylko na danych dla niwolumabu (wariant 3A, krzywe parametryczne) redukcja wartości ICUR wyniosła aż ██████████. Wariant podstawowy zakładający, że po 12 miesiącu oszacowania przeżycia dla niwolumabu oparto na ekstrapolacji krzywej parametrycznej dla SoC, jest więc wariantem konserwatywnym analizy.

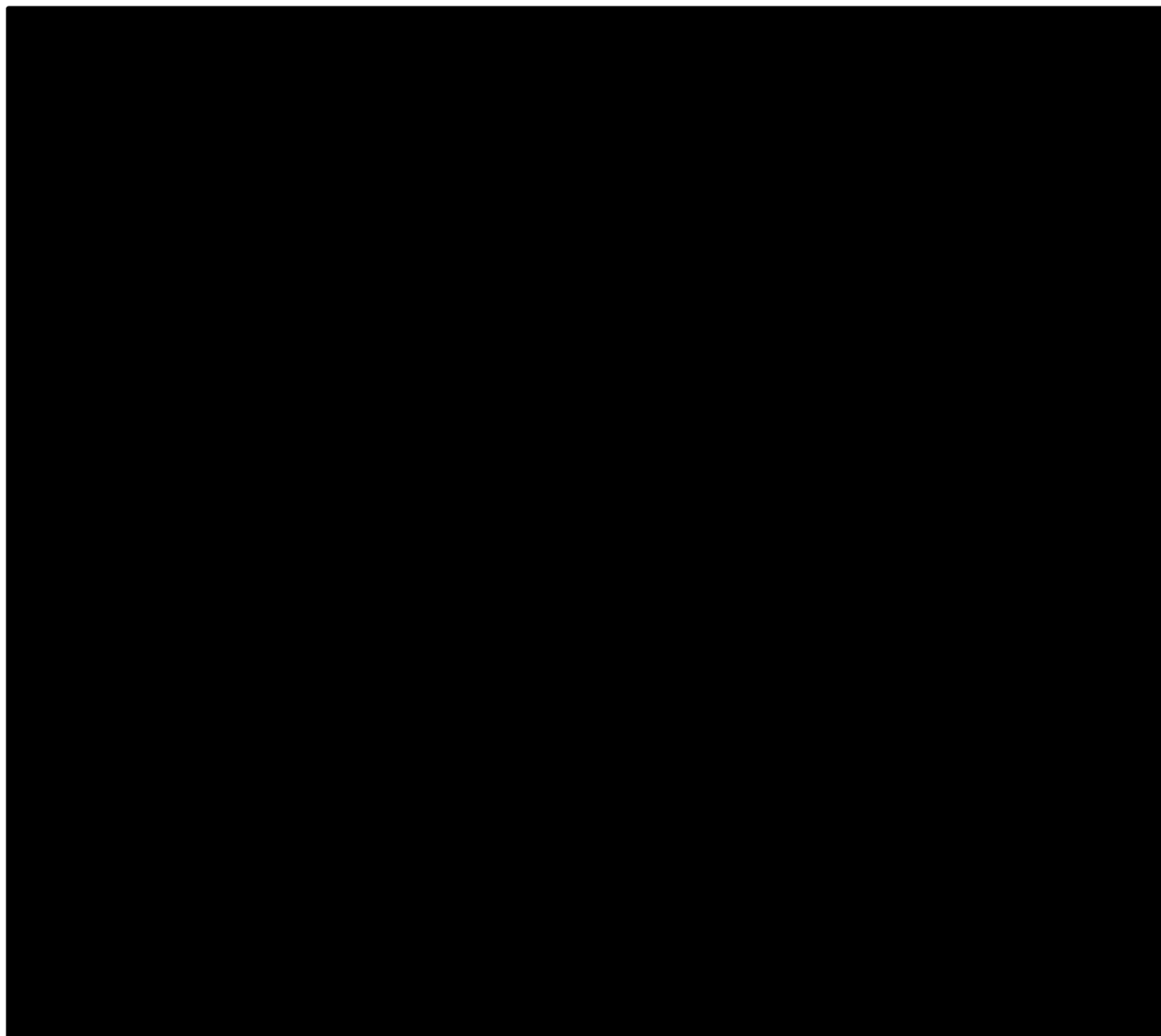
w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną.

Ryc. 20. Wykres *scatter plot*: niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna. Analiza z perspektywy NFZ bez RSS.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.

Ryc. 21. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna. Analiza z perspektywy NFZ bez RSS.



8.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 130 002 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Dla niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną, wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB.

W wariantcie podstawowym analizy z perspektywy NFZ z RSS, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto niwolumabu obniżyć do

kliniczną stosowanie niwolumabu wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o prawie rok, co jest znaczącą poprawą, zważywszy na zaawansowanie choroby.

Tab. 49. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.

Parametr	NIVO	SoC	NIVO vs SoC
QALY	2,00	1,34	0,66
LYG	4,46	3,88	0,58

Tab. 50. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta bez RSS.

Parametr	NIVO	SoC	NIVO vs SoC
koszty, PLN	██████████	██████████	██████████

Tab. 51. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta bez RSS.

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
NIVO vs SoC	██████████	██████████

8.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.5.1.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od ██████████ (wariant 2B) do ██████████ (wariant 5A) oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od ██████████ (wariant 3A) do ██████████ (wariant 4B).

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma zastosowanie alternatywnych wartości użyteczności (z dedykowanego badania dla niwolumabu i literaturowych).

Testowana zmiana kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów nie miała istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER (wariant 8A i 8B).

Należy zauważyć, że przyjęcie alternatywnych wariantów oszacowań krzywych przeżycia (warianty 2A-3B) skutkowało redukcją wartości ICUR w zakresie ██████████. Przy założeniu, że krzywe przeżycia oparto tylko na danych dla niwolumabu (wariant 3A, krzywe parametryczne) redukcja wartości ICUR wyniosła ██████████. Wariant podstawowy zakładający, że po 12 miesiącu oszacowania przeżycia dla niwolumabu oparto na ekstrapolacji krzywej parametrycznej dla SoC, jest więc wariantem konserwatywnym analizy.

Tab. 52. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i pacjenta bez RSS.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
BC	██████	0,66	██████	██	0,58	██████	██
1	██████	0,66	██████	██	0,58	██████	██
2A	██████	0,70	██████	██	0,70	██████	██████
2B	██████	0,78	██████	██████	0,95	██████	██████
3A	██████	1,23	██████	██████	1,67	██████	██████
3B	██████	0,99	██████	██	0,95	██████	██████
4A	██████	0,66	██████	██	0,58	██████	██
4B	██████	0,66	██████	██	0,58	██████	██
5A	██████	0,50	██████	██	0,58	██████	██
5B	██████	0,53	██████	██	0,58	██████	██
6	██████	0,66	██████	██	0,58	██████	██
7	██████	0,66	██████	██	0,58	██████	██
8A	██████	0,66	██████	██	0,58	██████	██
8B	██████	0,66	██████	██	0,58	██████	██
9	██████	0,68	██████	██	0,62	██████	██

8.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że w 40-letnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów stosowania niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną wyniosła ████████, natomiast średnia różnica QALY – 0,66. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł ████████

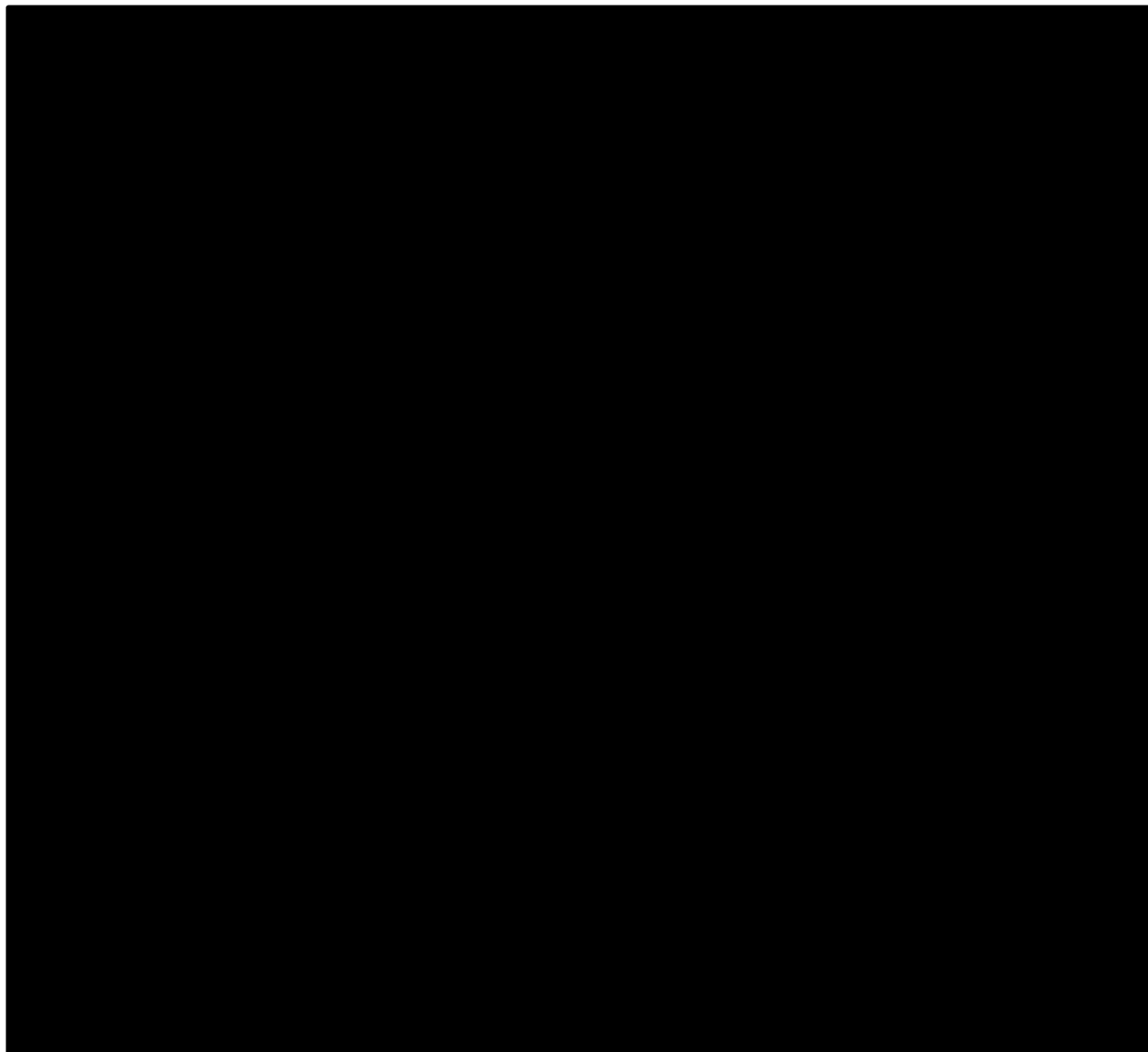
Tab. 53. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ i pacjenta bez RSS.

	Niwolumab średnia	SoC średnia	Różnica
Koszty, PLN	██████	██████	██████
QALY	2,00	1,33	0,66
ICUR, PLN/QALY			██████

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wszystkie wyniki mieszczą się

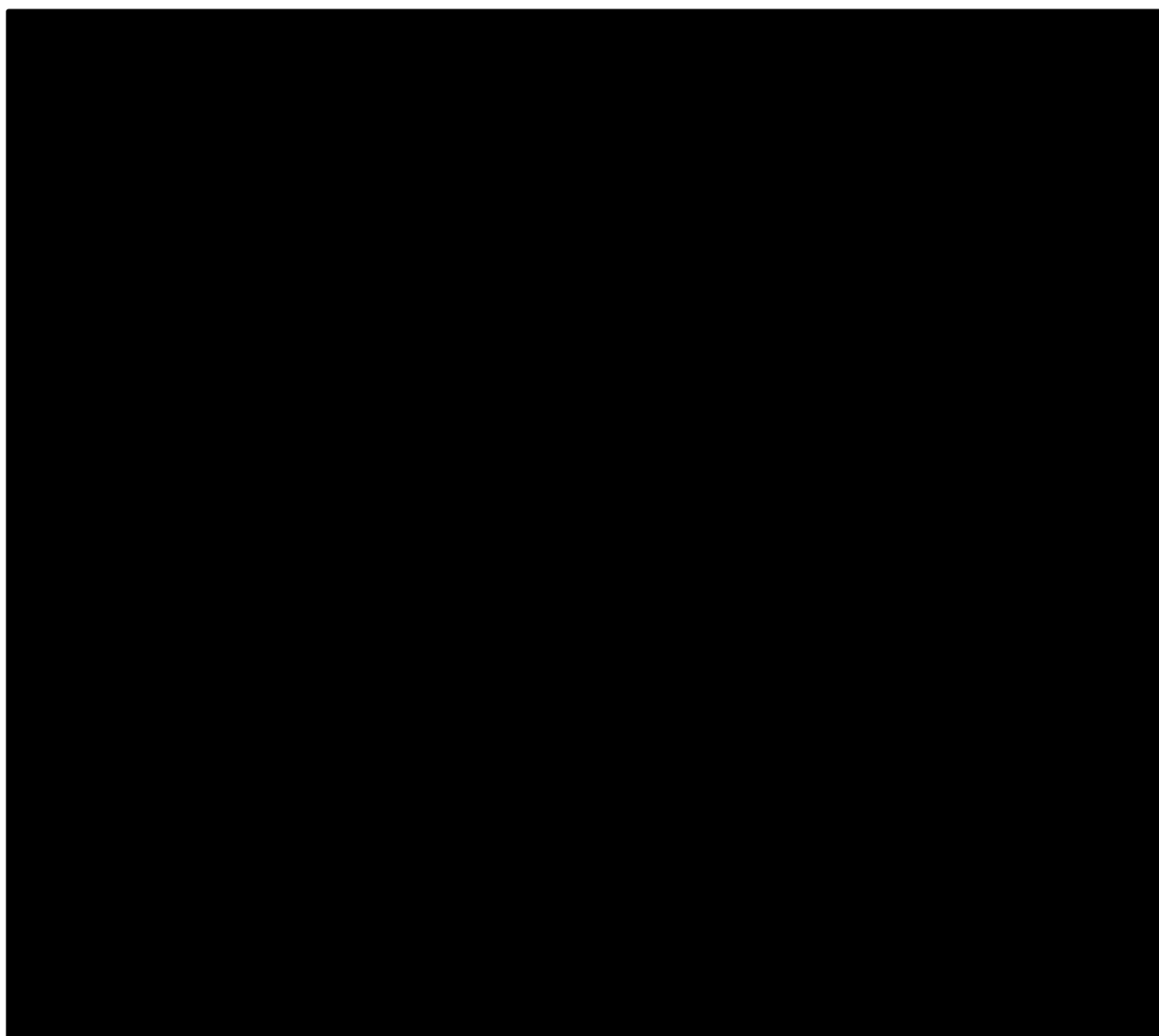
w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną.

Ryc. 22. Wykres *scatter plot*: niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna. Analiza z perspektywy NFZ i pacjenta bez RSS.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.

Ryc. 23. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna. Analiza z perspektywy NFZ i pacjenta bez RSS.



8.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 130 002 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Dla niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną, wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB.

W wariantcie podstawowym analizy z perspektywy NFZ i pacjenta z RSS, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto niwolumabu obniżyć do [REDACTED] za opakowanie 40 mg oraz [REDACTED] za opakowanie 100 mg (redukcja o [REDACTED] względem ceny wyjściowej).

9 Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

9.1 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię

Iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia) w przypadku analizy podstawowej (zysk QALY) z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej. W przypadku analizy bez uwzględniania RSS iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej.

Tab. 55. Iloraz kosztu stosowania niwolumabu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących niwolumab – perspektywa NFZ.

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
NFZ, z RSS	2,00	[REDACTED]	[REDACTED]
NFZ + pacjent, z RSS	2,00	[REDACTED]	[REDACTED]
NFZ, bez RSS	2,00	[REDACTED]	[REDACTED]
NFZ + pacjent, bez RSS	2,00	[REDACTED]	[REDACTED]

9.2 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną

Iloraz kosztu stosowania aktualnej praktyki klinicznej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących tę technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia) w przypadku analizy podstawowej (zysk QALY) z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej. W przypadku analizy bez uwzględniania RSS iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej.

Tab. 56. Iloraz kosztu stosowania niwolumabu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących aktualną praktykę kliniczną.

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
NFZ, z RSS	1,34	■	■
NFZ + pacjent, z RSS	1,34	■	■
NFZ, bez RSS	1,34	■	■
NFZ + pacjent, bez RSS	1,34	■	■

9.3 Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej

Kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik kosztów-żyteczności dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika kosztów-żyteczności dla technologii opcjonalnej przedstawiono poniżej. Przedstawione ceny progowe stanowią oczekiwane ceny zbytu netto dla niwolumabu.

Analiza z RSS

- **Perspektywa NFZ:**

W przypadku analizy z perspektywy NFZ z RSS, aby współczynnik kosztów-żyteczności niwolumabu nie był wyższy od współczynnika kosztów-żyteczności aktualnej praktyki klinicznej, konieczne byłoby zmniejszenie ceny zbytu netto niwolumabu o ■, tj. do ■ za opakowanie 40 mg i ■ za opakowanie 100 mg;

- **Perspektywa NFZ i pacjenta:**

W przypadku analizy z perspektywy NFZ z RSS, aby współczynnik kosztów-żyteczności niwolumabu nie był wyższy od współczynnika kosztów-żyteczności aktualnej praktyki klinicznej, konieczne byłoby zmniejszenie ceny zbytu netto niwolumabu o ■, tj. do ■ za opakowanie 40 mg i ■ za opakowanie 100 mg.

Analiza bez RSS

- **Perspektywa NFZ:**

W przypadku analizy z perspektywy NFZ z RSS, aby współczynnik kosztów-żyteczności niwolumabu nie był wyższy od współczynnika kosztów-żyteczności aktualnej praktyki klinicznej, konieczne byłoby zmniejszenie ceny zbytu netto niwolumabu o ■, tj. do ■ za opakowanie 40 mg i ■ za opakowanie 100 mg;

- **Perspektywa NFZ i pacjenta:**

W przypadku analizy z perspektywy NFZ z RSS, aby współczynnik kosztów-żyteczności niwolumabu nie był wyższy od współczynnika kosztów-żyteczności

aktualnej praktyki klinicznej, konieczne byłoby zmniejszenie ceny zbytu netto niwolumabu o [REDACTED], tj. do [REDACTED] za opakowanie 40 mg i [REDACTED] za opakowanie 100 mg.

Tab. 57. Kalkulacja ceny zbytu netto niwolumabu, przy której współczynnik koszt/efekt dla niwolumabu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla aktualnej praktyki klinicznej.

Wariant	Cena progowa, PLN/opak.	Zmiana, %
NFZ, z RSS		
NIVO 40 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
NIVO 100 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
NFZ + pacjent, z RSS		
NIVO 40 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
NIVO 100 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
NFZ, bez RSS		
NIVO 40 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
NIVO 100 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
NFZ + pacjent, bez RSS		
NIVO 40 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
NIVO 100 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

10 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego, w której bezpośrednim komparatorem dla niwolumabu była istniejąca praktyka kliniczna. Istniejącą praktykę kliniczną w warunkach polskich zdefiniowano na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych (patrz rozdz. 6.3.11 i 6.3.11.1). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego.⁴

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolny od progresji) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia) oraz użyteczności (użyteczność chorych w stanie bez progresji i w stanie progresji choroby) pochodzące z oceny populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym II fazy CA209205³⁴ (kohorta B i pacjenci z kohorty C spełniający kryteria włączenia do kohorty B) oraz badania CA209039. Tym samym wyniki kliniczne mają w dużej mierze zachowany losowy rozkład czynników zakłócających i dają możliwość jednoznacznego wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia niwolumabem.

Różnicę między kohortami stanowiła przyczyna zaprzestania leczenia: w kohorcie B leczenie trwało do progresji, natomiast w kohorcie C leczenie trwało do progresji lub do roku po dokonaniu oceny odpowiedzi na leczenie, w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze. Niemniej, mając na uwadze inne wspólne cechy obu populacji oraz wzrost liczebności próby i spodziewany precyzji oszacowania, różnica w przerwaniu leczenia została uznana za akceptowalną i połączono obie subpopulacje.

Głównym ograniczeniem porównania skuteczności niwolumabu i leczenia standardowego w analizowanej populacji jest brak badań z grupami kontrolnymi umożliwiającymi ilościowe porównanie bezpośrednie lub pośrednie niwolumabu z wybranymi komparatorami (patrz *Analiza kliniczna*⁹). Z tego względu, konieczne było przeprowadzenie jakościowej analizy pośredniej i określenie względnej skuteczności interwencji i komparatora.

Badania kliniczne prowadzone w populacji chorych z chłoniakiem Hodgkina rzadko prowadzone są z grupą kontrolną.^{25,26,51,52,53} Dodatkowo mając na uwadze ściśle zdefiniowaną, wąską populację chorych (chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin) i jej małą liczebność (48 chorych w Polsce) brak badań z grupami kontrolnymi w analizowanym wskazaniu jest

uzasadniony. Ponadto, zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku chorób rzadkich uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne.

Ograniczenie dla analizy stanowią także różnice pomiędzy strukturami leczenia standardowego w Polsce (brak uzgodnionego, jednolitego standardu leczenia – na podstawie opinii ekspertów), jak i w badaniach włączonych do analizy, w których stosowano następujące interwencje:

- badanie Bartlett 2014: ponowne leczenie brentuksymabem vedotin;
- badanie Cheah 2016:
 - leki stosowane w ramach badań klinicznych (35%);
 - gemcytabina (19%);
 - bendamustyna (15%);
 - inny lek alkilujący (8%);
 - ponowne leczenie brentuksymabem vedotin (8%);
 - schematy oparte na pochodnych platyny (5%);
 - ASCT (4%);
 - inne (6%).

Należy podkreślić, że siła dowodów płynących z badań włączonych do analizy jest umiarkowanie wysoka – wszystkie otrzymały po 6-7 punktów w skali NICE.. Brak rekomendowanych schematów terapeutycznych może sugerować brak istotnego wpływu dotychczas stosowanych leków na przebieg choroby, a więc efekt zbliżony do stosowania BSC.

Uwzględnione koszty związane z leczeniem chorych z chłoniakiem Hodgkina w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia oparto na danych dotyczących zużycia zasobów, opracowanych przez 3 ekspertów klinicznych oraz na obowiązujących wycenach procedur medycznych – Zarządzenia NFZ³⁹⁻⁴⁶ i cenach leków wraz z poziomem finansowania – dane sprzedażowe NFZ za ostatni miesiąc (październik 2016 r.)³⁵ oraz Obwieszczenie MZ⁶, indeks leków Medycyny Praktycznej³⁷, wyszukiwarka leków bartoszmowi.pl.³⁸ Przypisanie kosztów tą metodą daje obraz rzeczywistego zużycia zasobów medycznych i uwiarygodnia przyjęte wartości.

Należy zauważyć, że zmiana udziałów poszczególnych preparatów leków uwzględnionych w modelu będzie miała pomijalnie mały wpływ na wyniki analizy. Ze względu na to, iż w wyniku możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz publikacji przez MZ obowiązującego wykazu leków refundowanych co 2 miesiące, koszty i wyceny technologii oraz procedur mogą ulegać niewielkim zmianom.

Analizę przeprowadzono w 4 wariantach, w których oprócz perspektywy (NFZ albo wspólnej) uwzględniono proponowany przez Wnioskodawcę RSS.

Proponowany instrument dzielenia ryzyka [REDACTED]
Zaproponowany w raporcie HTA mechanizm RSS, który wpływa na obniżenie kosztów

terapii jest propozycją wskazującą na gotowość Wnioskodawcy do dalszych rozmów z Ministerstwem Zdrowia i może być pogłębiony w ramach negocjacji cenowych.

Występowanie zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia uwzględniono w modelu ekonomicznym. W analizie podstawowej założono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu SoC jest taka sama jak w ramieniu niwolumabu. Mając na uwadze znacznie lepszy profil bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu ze standardowymi chemioterapeutykami wykazany w bezpośrednich badaniach porównawczych dla innych wskazań (m.in. w raku płuca⁵⁴; występowanie zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia 10% w grupie NIV vs 54% docetakselu) **przyjęte założenie jest założeniem bardzo konserwatywnym**. W analizie wrażliwości testowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu SoC.

Stosowanie niwolumabu powodowało uzyskanie większej w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej liczby lat życia (4,46 vs 3,88) i lat życia skorygowanych o jakość (2,00 vs 1,34) oraz pozwoliło skuteczniej zapobiegać progresji choroby. Korzystniejsze wyniki dla niwolumabu wynikały z wykazanej w analizie klinicznej przewagi jaką niesie za sobą stosowanie niwolumabu. Koszty niwolumabu generowane w horyzoncie 40 lat były wyższe od kosztów aktualnej praktyki klinicznej, co powoduje, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności niwolumabu jest osiągane powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT (por. tabela poniżej). Należy zauważyć, że wyższe koszty stosowania niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną wynikały m.in. z dłuższego stosowania niwolumabu, co wynika z wydłużenia czasu do progresji (13 mies. vs 3 mies.).

Tab. 58. Wyniki analizy: niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna.

Analiza, perspektywa	Różnica kosztów, PLN	Różnica QALY, lata	ICUR, PLN/QALY
z RSS, NFZ	██████	0,66	██████
z RSS, wspólna	██████	0,66	██████
bez RSS, NFZ	██████	0,66	██████
bez RSS, wspólna	██████	0,66	██████

W celu oszacowania niepewności parametrów użytych w modelu przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do kluczowych czynników, wykazała względną stabilność oszacowań wariantów analizy. Największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-żyteczności miało zastosowanie rozkładu Weibulla dla OS i PFS w ramieniu niwolumabu oraz alternatywnych wartości użyteczności (z dedykowanego badania dla niwolumabu i literaturowych).

Testowana zmiana kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów nie miała istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER. Alternatywne

podejścia do oceny parametrów związanych z użytecznościami, powodowały zmiany uzyskanych dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu (niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna) w zakresie od 0,50 QALY do 1,23 QALY (0,66 QALY w analizie podstawowej), przy czym większość wyników, poza jednym wariantem analizy, mieściła się w przedziale od 0,50 do 0,99 QALY.

Należy zauważyć, że przyjęcie innych wariantów oszacowań krzywych przeżycia skutkowało znacznym wzrostem wartości QALY i redukcją wartości ICUR. Wariant podstawowy zakładający, że po 12 miesiącu oszacowania przeżycia dla niwolumabu oparto na ekstrapolacji krzywej parametrycznej dla SoC, jest więc **wariantem konserwatywnym analizy** i prowadzi do uzyskania wyników przeżycia dla niwolumabu w dolnych granicach oszacowań. W wariacie analizy, w którym założono, że krzywe przeżycia dla niwolumabu oparto jedynie na danych z badań dla analizowanego leku (krzywe parametryczne) redukcja wartości ICUR wyniosła 10%.

Przeprowadzona analiza wskazuje, iż niwolumab pozwala wydłużyć życie jak i wydłużyć życie w pełnym zdrowiu, co uwzględniając zaawansowany stan choroby, należy uznać za znaczący wkład w poprawę skuteczności leczenia.

Pomimo dość szerokiej gamy opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu chłoniaka Hodgkina, ograniczenia refundacyjne znacznie utrudniają dostęp polskich chorych do leczenia. W związku z powyższym, leczenie opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina stanowi obszar niezaspokojonych potrzeb medycznych z powodu niewielkiego postępu, jaki dokonał się w tej dziedzinie w ostatnich latach w Polsce. Tym samym leczenie niwolumabem w tej grupie chorych będzie stanowiło istotną wartość dodaną do aktualnie bardzo ograniczonego schematu terapeutycznego. Niwolumab w leczeniu chłoniaka Hodgkina będzie tym samym stanowić element wyrównujący szanse na dostęp do innowacyjnej terapii wydłużającej życie chorym na chłoniaka Hodgkina.

11 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki otrzymane w analizowanych wariantach analizy.

Analiza z uwzględnieniem RSS, perspektywa NFZ

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] wynikające ze stosowania niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,66 QALY; koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED]
- Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości leczenie niwolumabem związane jest z większymi kosztami i wynikami zdrowotnymi w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną, a prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.
- Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDACTED]

Analiza z uwzględnieniem RSS, perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] wynikające ze stosowania niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,66 QALY; koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED]
- Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości leczenie niwolumabem związane jest z większymi kosztami i wynikami zdrowotnymi w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną, a prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.
- Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDACTED]

Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS, perspektywa NFZ

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] wynikające ze stosowania niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,66 QALY; koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED]
- Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości leczenie niwolumabem związane jest z większymi kosztami i wynikami zdrowotnymi w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną, a prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.
- Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDACTED]

Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS, perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] wynikające ze stosowania niwolumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,66 QALY; koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED]
- Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości leczenie niwolumabem związane jest z większymi kosztami i wynikami zdrowotnymi w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną, a prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu jest osiągane powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.
- Współczynniki kosztów-żyteczności przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDACTED].

12 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem Hodgkina po nieskuteczności leczenia ASCT i brentuksymabem vedotin. Populacja jest spójna z wnioskowaną i opisaną kryteriami włączenia do programu lekowego.

Zgodnie z problemem decyzyjnym, w obliczeniach wykorzystano model PSM opracowany przez dostawcę globalnego i dostarczony przez Wnioskodawcę. Zaletą niniejszej analizy ekonomicznej jest przyjęcie parametrów modelu w oparciu o dane kliniczne z badań CA209205³⁴ i CA209039 dla docelowej populacji chorych, uwzględnienie użyteczności stanów zdrowia z wykorzystaniem opracowanych norm dla Polski oraz oszacowanie kosztów w warunkach polskich z uwzględnieniem opinii 3 ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii (dane dotyczące struktury leczenia w aktualnej praktyce klinicznej opracowano na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych). Koszty oszacowano w oparciu o ceny leków i procedur medycznych obowiązujące na luty 2017. Przyjęto 40-letni horyzont czasowy, co ze względu na zaawansowany stan kliniczny oraz specyfikę modelu (ekstrapolacja wyników w zakresie przeżycia poza horyzont czasowy badań klinicznych: badania CA209205³⁴ (z kohorty B + z kohorty C, o ile spełnione były kryteria dla kohorty B) i badania CA209039, wydaje się być odpowiednim podejściem.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika usług zdrowotnych. Ponieważ nie wszystkie leki stosowane w leczeniu chorych z chłoniakiem Hodgkina są refundowane (chory ponosi część kosztów leczenia), w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego łącznie. Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta są zbliżone do wyników analizy podstawowej i nie wpływają na wnioski z analizy.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Wśród chorych włączonych do badania klinicznego CA209205³⁴ mediana wieku wyniosła 37 lata, niemniej w analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na analizowany stan kliniczny (kolejna linia leczenia zaawansowanej choroby nowotworem), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Wyniki analiz wykazały, że terapia niwolumabem w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem Hodgkina jest opcją kosztowo-efektywną przy wyższym niż 130 002 PLN/QALY progu opłacalności. Wartość współczynnika ICUR (██████████) w przypadku analizy z perspektywy NFZ z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez Wnioskodawcę), wynika m.in. z dłuższego czasu stosowania leku (wydłużenie przeżycia bez progresji choroby o 10 mies.) oraz różnicy cenowej pomiędzy porównywanymi lekami, tj.

innowacyjnym leczeniem niwolumabem a aktualną praktyką kliniczną, do której zalicza się leki starej generacji o wysokiej toksyczności.

Niwolumab jest nową, obiecującą, immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym. W przypadku leczenia chłoniaka Hodgkina niwolumab jest lekiem, który przynosi korzyści choremu m.in. w postaci wydłużenia życia o prawie rok oraz poprawy jakości życia. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest wyższy niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ujednolicony próg opłacalności dla leków w Polsce, co jest ogólną tendencją dla terapii stosowanych w leczeniu nowotworów.

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia w pełnym zdrowiu w docelowej populacji chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.⁵⁵ Biorąc pod uwagę fakt, że dla terapii stosowanych w nowotworach współczynniki kosztowej efektywności są przeważnie wysokie, terapia może być uznana za kosztowo-efektywną przy wyższej skłonności do zapłaty za oferowane korzyści kliniczne.

13 Aneks

13.1 Treść ankiety - część dotycząca zużycia zasobów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

|

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[Redacted]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted Header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia nivolumabem w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.⁵⁶ Bazę danych CRD przeszukano używając następujących słów kluczowych: „nivolumab”, „opdivo”.

Wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej jednostki chorobowej ani komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 06.02.2017 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]

Tab. 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 06.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	202400
#2	Cost allocation [mh]	1 972
#3	Cost-benefit analysis [mh]	67690
#4	Cost control [mh]	30 791
#5	Cost savings [mh]	10 030
#6	Cost of illness [mh]	21 284
#7	Cost sharing [mh]	3 969
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	202 400
#9	nivolumab[nm]	263
#10	nivolumab[tw]	941
#11	opdivo[tw]	29
#12	MDX-1106[tw] OR MDX 1106[tw]	5
#13	ONO-4538[tw] OR ONO 4538[tw]	10
#14	BMS-936558[tw] OR BMS 936558[tw]	26
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	951
#16	#8 AND #15	2

Tab. 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 06.02.2017 r.

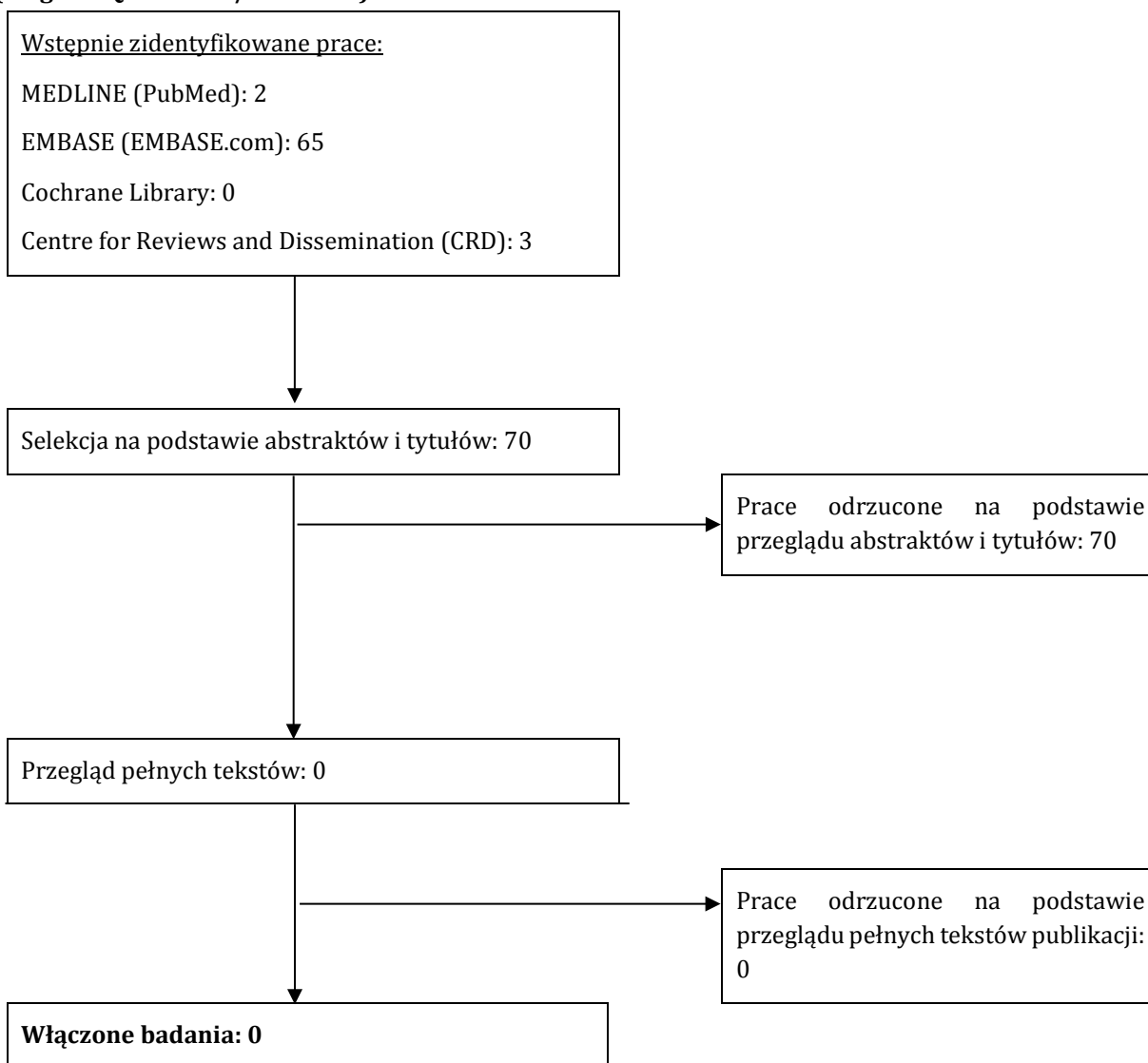
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	72 312
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	120 716
#3	'Cost of illness'/exp	16 176
#4	'Cost control'/exp	57 637
#5	'Cost minimization analysis'/exp	2 919
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	243 900
#7	nivolumab/exp	3 185
#8	nivolumab	3 305
#9	opdivo	203
#10	'mdx 1106'	273
#11	'ono 4538'	163
#12	'bms 936558'	398
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	3 328
#14	#6 AND #13	65

Tab. 78. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 06.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	25164
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	16
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	18185
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	1 284
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	1 009
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 304
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	42
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	25 164
#9	nivolumab	148
#10	opdivo	15
#11	MDX-1106 OR 'MDX 1106'	4
#12	ONO-4538 OR 'ONO 4538'	4
#13	BMS-936558 OR 'BMS 936558'	7
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	151
#15	#8 AND #14	0

Tab. 79. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 06.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	nivolumab or opdivo	35
#2	cost*	24 261
#3	#1 AND #2	3

Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla niwolumabu (diagram QUOROM⁴⁸/PRISMA⁴⁹).

13.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u dorosłych chorych z chłoniakiem Hodgkina.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 06.02.2017 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([REDACTED] [REDACTED])

Tab. 80. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 06.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	399 202
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	20 416
#3	Hodgkin Disease [mh]	69 546
#4	Hodgkin [tw] OR Hodgkin's [tw] OR Hodgkins [tw]	84 838
#5	Granulom*[tw] OR cancer*[tw] OR lymphogranulom*[tw] OR lymphom*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR Malignan*[tw]	306 328
#6	#4 AND #5	69 937
#7	#3 OR #6	82 291
#8	#1 AND #2 AND #7	11

Tab. 81. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com) do dnia 06.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life'/exp OR qol OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly'/exp OR 'health related quality of life'/exp OR hrqol OR 'health gain'	566 459
#2	euroqol OR 'eq 5d' OR 'short form 36'/exp OR 'sf 36'/exp OR 'short form 6d' OR 'sf 6d' OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'rating scale' OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qwb	414 129
#3	'hodgkin disease'/exp	52 505
#4	'Hodgkin' OR 'Hodgkins'	102 027
#5	Granulom* OR cancer* OR lymphogranulom* OR lymphom* OR tumour* OR tumor* OR Malignan*	4 715 262
#6	#4 AND #5	88 647
#7	#3 OR #6	96 740
#8	#1 AND #2 AND #7	139

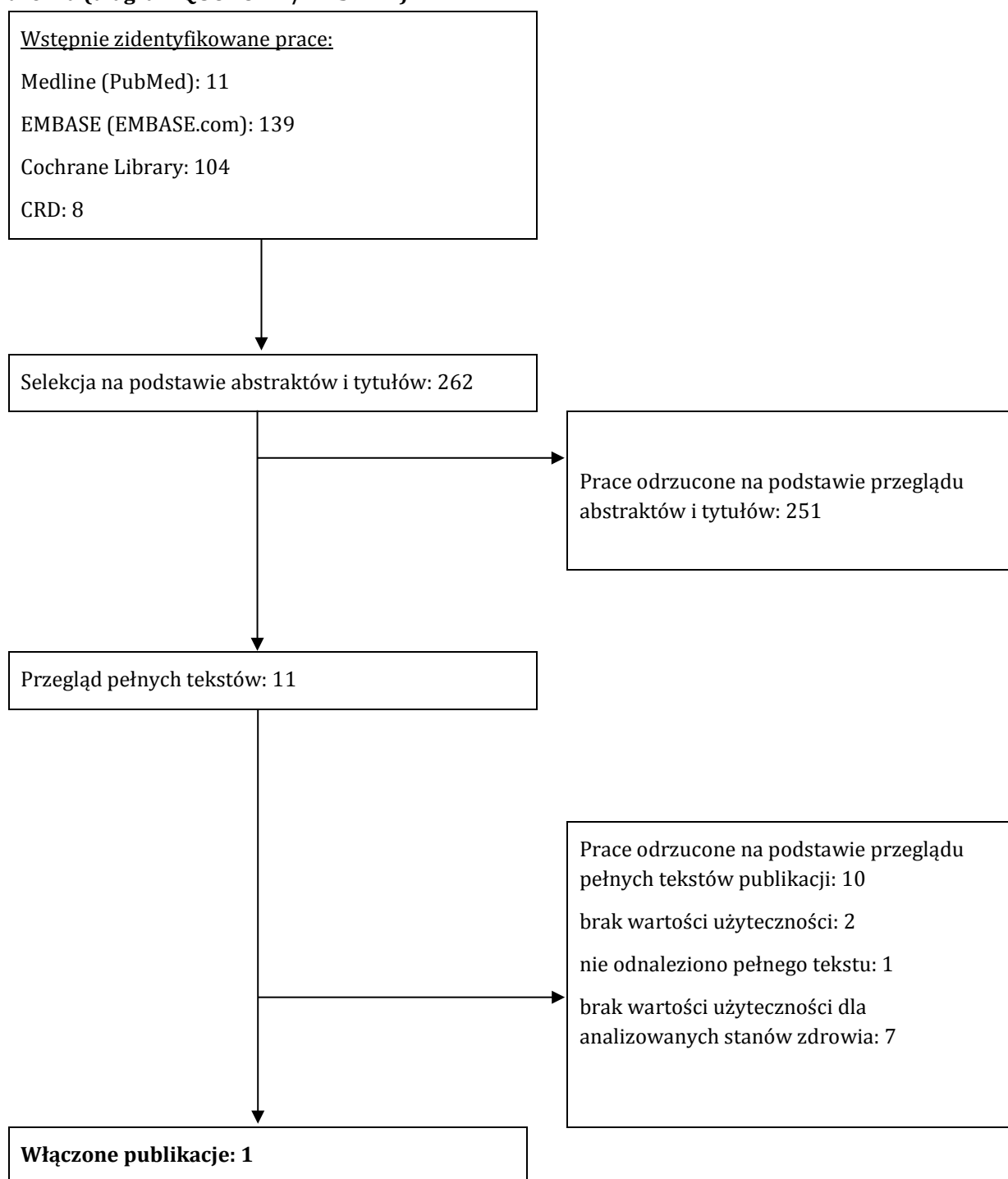
Tab. 82. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy The Cochrane Library do dnia 06.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutility* OR 'quality of life' OR QoL OR 'quality adjusted life year' OR QALY OR 'health related quality of life' OR HRQoL OR 'health gain'	59 960
#2	Euroqol OR EQ-5D OR 'short form 36' OR SF-36 OR 'short form 6D' OR SF-6D OR 'time trade off' OR TTO OR 'standard gamble' OR SG OR 'rating scale' OR 'Health Utilit* Index' OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR 'quality of well being' OR QWB	35 264
#3	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2 767
#4	'Hodgkin' OR 'Hodgkins'	5 674
#5	Granulom* OR cancer* OR lymphogranulom* OR lymphom* OR tumour* OR tumor* OR Malignan*	124 697
#6	#4 AND #5	5 673
#7	#3 OR #6	5 673
#8	#1 AND #2 AND #7	104
	Cochrane Reviews	29
	Other Reviews	2
	Trials	63
	Methods Studies	1
	Economic Evaluations	9

Tab. 83. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy *The Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 06.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR "quality of life"	11 594
#2	"Hodgkin disease" OR "Hodgkin's disease" OR "Hodgkins disease"	53
#3	#1 AND #2	8

Ryc. 25. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM⁴⁸/PRISMA⁴⁹).



Tab. 84. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania odnalezione w wyniku przeglądu		
1	Swinburn 2015	Swinburn P, Shingler S, Acaster S, Lloyd A, Bonthapally V. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2015 Jun;56(6):1839-45.

Tab. 85. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Ramsey SD, Nademanee A, Masszi T, Holowiecki J, Abidi M, Chen A, Stiff P, Viviani S, Sweetenham JW, Radford J, Zhu Y, Bonthapally V, Thomas E, Richhariya A, Hunder NN, Walewski J, Moskowitz CH. Quality of life results from a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation following autologous haematopoietic stem cell transplant for persons with Hodgkin lymphoma. <i>Br J Haematol</i> . 2016 Dec;175(5):860-867.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
2	Linendoll N, Saunders T, Burns R, Nyce JD, Wendell KB, Evens AM, Parsons SK. Health-related quality of life in Hodgkin lymphoma: a systematic review. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2016 Jul 29;14(1):114.	brak wartości użyteczności
3	Khimani N, Chen YH, Mauch PM, Recklitis C, Diller L, Silver B, Ng AK. Influence of new late effects on quality of life over time in Hodgkin lymphoma Survivors: a longitudinal survey study. <i>Ann Oncol</i> . 2013 Jan;24(1):226-30.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
4	Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2007;25(5):365-84.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
5	van Agthoven M, Vellenga E, Fibbe WE, Kingma T, Uyl-de Groot CA. Cost analysis and quality of life assessment comparing patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease. a prospective randomised trial. <i>Eur J Cancer</i> . 2001 Sep;37(14):1781-9.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
6	Norum J, Angelsen V, Wist E, Olsen JA. Treatment costs in Hodgkin's disease: a cost-utility analysis. <i>Eur J Cancer</i> . 1996 Aug;32A(9):1510-7.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
7	Norum J. Quality of life (QoL) measurement in economical analysis in cancer: A comparison of the EuroQol questionnaire, a simple QoL-scale and the global QoL measure of the EORTC QLQ-C30	nie odnaleziono pełnego tekstu
8	Ganz PA, Moinpour CM, Pauler DK, Kornblith AB, Gaynor ER, Balcerzak SP, Gatti GS, Erba HP, McCoy S, Press OW, Fisher RI. Health status and quality of life in patients with early-stage Hodgkin's disease treated on Southwest Oncology Group Study 9133. <i>J Clin Oncol</i> . 2003 Sep 15;21(18):3512-9.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
9	Schulman KA, Dorsainvil D, Yabroff KR, DiCesare J, Felser J, Eisenberg JM, Glick HA. Prospective economic evaluation accompanying a trial of GM-	brak wartości użyteczności

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
10	CSF/IL-3 in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. IL-3 BMT Study Team. Bone Marrow Transplant. 1998 Mar;21(6):607-14. CADTH. Brentuximab for refractory CD30+ Hodgkin's lymphoma: clinical and cost-effectiveness.	brak wartości użyteczności

13.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ³

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	7.1.1, 7.2.1, 8.1.1, 8.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	6.5, 7.1.2, 7.1.3, 7.2.2, 7.2.3, 8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	6.4.1, 13.2	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	7, 8	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	7, 8	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	7, 8	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	7, 8	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	7, 8	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	7.1.4, 7.2.4, 8.1.4, 8.2.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.3.13	tak

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.3.13	tak
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3 Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4 Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5 Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	7	tak
bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	8	tak
6 Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.		
Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
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
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
7 Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	6.3.12, 7, 8	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8 Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	6.4.2, 13.3	tak
9 Czy analiza wrażliwości zawiera: określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, uzasadnienie zakresów zmienności, oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	6.5 6.5 7.1.2, 7.1.3, 7.2.2, 7.2.3, 8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3	tak tak tak
10 Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3, 7, 8 3, 7, 8	tak tak
11 Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
12 Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu? Ogólne adnotacje	13.2, 13.3	tak
13 Czy analiza ekonomiczna zawiera: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.	16
Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).....	18
Tab. 3. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) – wariant bez RSS.	19
Tab. 4. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant z RSS.	19
Tab. 5. Statystyki dopasowania dla modeli parametrycznych dla OS i PFS w standardowym leczeniu (na podstawie dowodów z Cheah 2016, Bartlett 2014 i danych z rejestru BCCA).....	35
Tab. 6. Statystyki dopasowania dla modeli parametrycznych OS i PFS dla standardowego leczenia w oparciu o bazę nowotworów układu limfatycznego.....	38
Tab. 7. Statystyki dopasowania dla modeli parametrycznych OS i PFS dla niwolumabu.....	42
Tab. 8. Analiza podstawowa i scenariusze rozważane pod kątem oceny przeżycia dla niwolumabu.....	46
Tab. 9. Występowanie zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia podczas stosowania niwolumabu i leczenia standardowego.....	48
Tab. 10. Wartości użyteczności zastosowane w modelu ekonomicznym w analizie podstawowej – dane literaturowe (CA209205 i Swinburn 2015).....	52
Tab. 11. Oszacowania użyteczności na podstawie danych dla niwolumabu, na podstawie polskich danych na podstawie danych z badania CA209205.....	52
Tab. 12. Odpowiedzi na leczenie dla niwolumabu według danych klinicznych.....	53
Tab. 13. Odpowiedzi na leczenie według Cheah 2016 i Barlett 2014.....	54
Tab. 14. Schematy dawkowania leków przyjęte w modelu.....	55
Tab. 15. Odsetki pacjentów stosujące poszczególne schematy leczenia wspomagającego (PLN/4 tyg.) zaakceptowane przez ekspertów.....	58
Tab. 16. Schematy leczenia/leki/zabiegi w ramach aktualnej praktyki klinicznej zaakceptowane przyjęte w modelu (struktura uproszczona).....	59
Tab. 17. Koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją (PLN/4 tyg.).....	60
Tab. 18. Koszty monitorowania choroby w stanie po progresji (PLN/4 tyg.).....	60
Tab. 19. Koszty opieki końca życia (PLN).....	60
Tab. 20. Koszty zakupu leków (PLN/mg).....	61
Tab. 21. Podstawy rozliczenia terapii dla niwolumabu i SoC.....	62
Tab. 22. Koszty podania leków (PLN/podanie).....	62
Tab. 23. Koszty monitorowania leczenia II i III linii (PLN/4 tyg.).....	63
Tab. 24. Koszty allo-SCT (PLN).....	63
Tab. 25. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3-4 stopnia (PLN/zdarzenie).....	64
Tab. 26. Podsumowanie parametrów klinicznych.....	65
Tab. 27. Podsumowanie parametrów kosztowych.....	66
Tab. 28. Jakość życia raportowana w badaniu Swinburn 2015. 22-23.....	71
Tab. 29. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	73
Tab. 30. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.....	75

Tab. 31. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.....	77
Tab. 32. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ z RSS.....	78
Tab. 33. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ z RSS.....	78
Tab. 34. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z RSS.....	78
Tab. 35. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ z RSS.....	79
Tab. 36. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ z RSS.....	82
Tab. 37. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.....	83
Tab. 38. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta z RSS.....	83
Tab. 39. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta z RSS.....	83
Tab. 40. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i pacjenta z RSS.....	84
Tab. 41. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ i pacjenta z RSS.....	84
Tab. 42. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ i pacjenta z RSS.....	87
Tab. 43. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.....	88
Tab. 44. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ bez RSS.....	89
Tab. 45. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ bez RSS.....	89
Tab. 46. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ bez RSS.....	90
Tab. 47. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ bez RSS.....	90
Tab. 48. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ bez RSS.....	93
Tab. 49. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.....	94
Tab. 50. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta bez RSS.....	94
Tab. 51. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta bez RSS.....	94
Tab. 52. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i pacjenta bez RSS.....	95
Tab. 53. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ i pacjenta bez RSS.....	95
Tab. 54. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ i pacjenta bez RSS.....	98
Tab. 55. Iloraz kosztu stosowania niwolumabu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących niwolumab – perspektywa NFZ.....	99
Tab. 56. Iloraz kosztu stosowania niwolumabu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących aktualną praktykę kliniczną.....	100
Tab. 57. Kalkulacja ceny zbytu netto niwolumabu, przy której współczynnik koszt/efekt dla niwolumabu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla aktualnej praktyki klinicznej.....	101
Tab. 58. Wyniki analizy: niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna.....	104
Tab. 59. Badania wykonywane u chorego w okresie wolnym od progresji choroby (tj. w trakcie aktywnego niwolumabem lub BSC) w okresie 4 tyg.....	111
Tab. 60. Hospitalizacje i zabiegi wykonywane u chorego w okresie wolnym od progresji choroby (tj. w trakcie leczenia niwolumabem lub BSC) w okresie 4 tyg.....	112
Tab. 61. Leki (inne niż niwolumab lub BSC) stosowane u chorego w okresie wolnym od progresji choroby (tj. w trakcie leczenia niwolumabem lub BSC) – w okresie 4 tyg.....	113

Tab. 62. Badania wykonywane u chorego w okresie po progresji choroby w okresie 4 tyg. (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe).....	114
Tab. 63. Hospitalizacje i zabiegi wykonywane u chorego w okresie po progresji choroby w okresie 4 tyg. (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe).....	114
Tab. 64. Leki stosowane u chorego w okresie po progresji choroby w okresie 4 tyg. (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe).....	115
Tab. 65. Badania wykonywane u chorych w ramach opieki końca życia.	116
Tab. 66. Hospitalizacje i zabiegi wykonywane u chorych w ramach opieki końca życia.....	116
Tab. 67. Odsetek chorych korzystających z opieki w hospicjum.....	116
Tab. 68. Leki stosowane u chorych w ramach opieki końca życia.....	117
Tab. 69. Dawkowanie i procedury związane z podaniem leków.....	118
Tab. 70. Średnia masa i powierzchnia ciała pacjenta z chłoniakiem Hodgkina.....	118
Tab. 71. Procedury/badania związane ze specyficznym monitorowaniem leczenia w okresie 4 tygodni.....	119
Tab. 72. Zasoby związane z autologicznym przeszczepu komórek macierzystych szpiku.....	120
Tab. 73. Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych.....	122
Tab. 74. Oszacowanie populacji docelowej dla niwolumabu w leczeniu klasycznej postaci chłoniaka Hodgkina.	127
Tab. 75. Struktura stosowanego aktywnego leczenia u chorych z klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina.	128
Tab. 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 06.02.2017 r.	129
Tab. 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 06.02.2017 r.....	130
Tab. 78. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 06.02.2017 r.....	130
Tab. 79. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 06.02.2017 r.....	131
Tab. 80. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 06.02.2017 r.....	132
Tab. 81. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com) do dnia 06.02.2017 r.....	133
Tab. 82. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 06.02.2017 r.....	133
Tab. 83. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 06.02.2017 r.	134
Tab. 84. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	136
Tab. 85. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	136

Spis rycin

Ryc. 1. Podejście do porównawczej efektywności w analizie podstawowej.....	27
Ryc. 2. Prezentacja modelu PSM.	29
Ryc. 3. Przeżycie całkowite i wolne od progresji choroby z badań klinicznych dla niwolumabu (dane połączone z badania CA209205 i CA209039).....	31
Ryc. 4. Przeżycie całkowite dla leczenia standardowego – zestawienie danych.....	33
Ryc. 5. Przeżycie bez progresji choroby dla leczenia standardowego – zestawienie danych.....	33
Ryc. 6. Krzywa OS dla standardowego leczenia -najlepsze dopasowanie.....	36
Ryc. 7. Krzywa PFS dla standardowego leczenia – najlepsze dopasowanie.....	37
Ryc. 8. Dopasowanie krzywych parametrycznych dla OS dla leczenia standardowego na podstawie danych BCCA.....	38
Ryc. 9. Dopasowanie krzywych parametrycznych dla PFS, dla leczenia standardowego na podstawie danych BCCA.....	39
Ryc. 10. Krzywe OS dla niwolumabu – zestawienie rozkładów parametrycznych.	42
Ryc. 11. Krzywe PFS dla niwolumabu - zestawienie rozkładów parametrycznych.	43
Ryc. 12. Ekstrapolacja OS dla niwolumabu – analiza podstawowa.....	44
Ryc. 13. Analiza podstawowa (BC) i analiza wrażliwości dla oszacowania OS dla niwolumabu.....	45
Ryc. 14. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i czasudo przerwania leczenia dla badania CA209205 oraz kohorty B i C z badania CA 209039 (N=195).....	49
Ryc. 15. Krzywe Kaplana-Meiera i krzywe parametryczne dla czasu do przerwania leczenia niwolumabem przez okres (a) 25 mies., (b) ekstrapolowane do 120 mies.....	50
Ryc. 16. Wykres <i>scatter plot</i> : niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna. Analiza z perspektywy NFZ z RSS.....	80
Ryc. 17. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna. Analiza z perspektywy NFZ z RSS.....	81
Ryc. 18. Wykres <i>scatter plot</i> : niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna. Analiza z perspektywy NFZ i pacjenta z RSS.....	85
Ryc. 19. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna. Analiza z perspektywy NFZ i pacjenta z RSS.....	86
Ryc. 20. Wykres <i>scatter plot</i> : niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna. Analiza z perspektywy NFZ bez RSS.....	91
Ryc. 21. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna. Analiza z perspektywy NFZ bez RSS.....	92
Ryc. 22. Wykres <i>scatter plot</i> : niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna. Analiza z perspektywy NFZ i pacjenta bez RSS.....	96
Ryc. 23. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs aktualna praktyka kliniczna. Analiza z perspektywy NFZ i pacjenta bez RSS.....	97
Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla niwolumabu (diagram QUOROM ⁴⁷ /PRISMA ⁴⁸).	131
Ryc. 25. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM ⁴⁷ /PRISMA ⁴⁸).	135

Piśmiennictwo

- ¹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. 2009 nr 137 poz. 1126).
<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20091371126>
- ² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
- ³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.
- ⁴ ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, luty 2017.
- ⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r.
- ⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r.
- ⁷ Niwolumab (Opdivo®). Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
- ⁸ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
<http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696>
- ⁹ ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Analiza kliniczna. Warszawa, luty 2017.
- ¹⁰ Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia. Przeciętne dalsze trwania życia w latach 1950-2015.
<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
- ¹¹ Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattray D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Ligon AH, Zhu L, Grosso JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):311-9.
- ¹² Anstrom KJ, Reed SD, Allen AS, Glendenning GA, Schulman KA. Long-term survival estimates for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer.* 2004;101(11):2584-2592.

- ¹³ Bagust A, Beale S. Survival analysis and extrapolation modeling of time-to-event clinical trial data for economic evaluation: an alternative approach. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2014;34(3):343-351.
- ¹⁴ Delea TE, Amdahl J, Wang A, Amonkar MM, Thabane M. Cost effectiveness of dabrafenib as a first-line treatment in patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(4):367-380.
- ¹⁵ Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2013;33(6):743-754.
- ¹⁶ Oriana C, Martin H, Toby P, et al. Complete cytogenetic response and major molecular response as surrogate outcomes for overall survival in first-line treatment of chronic myelogenous leukemia: a case study for technology appraisal on the basis of surrogate outcomes evidence. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013;16(6):1081-1090.
- ¹⁷ Reed SD, Anstrom KJ, Li Y, Schulman KA. Updated estimates of survival and cost effectiveness for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(5):435-446.
- ¹⁸ Reed SD, Anstrom KJ, Ludmer JA, Glendenning GA, Schulman KA. Cost-effectiveness of imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2004;101(11):2574-2583.
- ¹⁹ Goeree R, Villeneuve J, Goeree J, Penrod JR, Orsini L, Tahami Monfared AA. Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in Canada: a comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes. *Journal of medical economics*. 2016:1-15.
- ²⁰ Marszałek D, Wrona W, Niewada M. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Analiza kliniczna. Warszawa, luty 2017.
- ²¹ Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
- ²² Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.
- ²³ Swinburn P, Shingler S, Acaster S, Lloyd A, Bonthapally V. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(6):1839-1845.
- ²⁴ Mahta. Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. 2015. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/114/AW/114_AW_OT_4351_39_Adce tris_AE_16.10.2015.pdf

- ²⁵ Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Ann Oncol*. 2016.
- ²⁶ Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2014;7:24.
- ²⁷ Heider A, Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Anti-cancer drugs*. 2001;12(9):725-729.
- ²⁸ Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4378-4384.
- ²⁹ Moskowitz AJ, Hamlin PA, Jr., Perales MA, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):456-460.
- ³⁰ Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG). Badanie obserwacyjne dotyczące zastosowania bendamustyny w połączeniu z gemcytabiną i deksametazonem (BGD) w leczeniu chorych na chłoniaka Hodgkina w fazie oporności lub nawrotu po uprzednim leczeniu zawierającym co najmniej 2 linie leczenia. Protokół badania. 2014. http://www.plrg.pl/images/stories/file/badania_plrg/PLRG-R26.pdf
- ³¹ Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, Nozza A, Sarina B, Morengi E, Castagna L, Tirelli U, Balzarotti M. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007 Jan;92(1):35-41.
- ³² Cancer Care Ontario. DHAP Regimen. April 2016. https://cancercare.on.ca/CCO_DrugFormulary/Pages/DfPdfContent.aspx?itemId=307405
- ³³ Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 1:i11-6.
- ³⁴ Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, Armand P, Fanale M, Ratanatharathorn V, Kuruvilla J, Cohen JB, Collins G, Savage KJ, Trneny M, Kato K, Farsaci B, Parker SM, Rodig S, Roemer MG, Ligon AH, Engert A. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):1283-94.
- ³⁵ Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>
- ³⁶ Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 28 grudnia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133). <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> [dostęp 19.01.2017 r.].
- ³⁷ Indeks leków Medycyny Praktycznej. <http://indeks.mp.pl/>
- ³⁸ Wyszukiwarka leków. <http://www.bartoszmowi.pl>
- ³⁹ Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna 146/148

opieka specjalistyczna. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622016dsoz,6502.html>

⁴⁰ Zarządzenie Nr 111/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 października 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1112016dgl,6537.html>

⁴¹ Zarządzenie Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-682016dgl,6510.html>

⁴² Zarządzenie Nr 1/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-12017dsoz,6554.html>

⁴³ Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292016dsoz,6551.html>

⁴⁴ Zarządzenie nr 119/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192016dgl,6543.html>

⁴⁵ Zarządzenie Nr 73/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-732016dsoz,6516.html>

⁴⁶ Zarządzenie Nr 116/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 listopada 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1162016dsoz,6540.html>

⁴⁷ Informator o umowach. Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>

⁴⁸ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999;354:1896-900.

⁴⁹ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Medicine 2009; 6(7): e1000097.

⁵⁰ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na->

jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html

⁵¹ Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: Safety, efficacy, and biomarker assessment. *Blood*. 2015;126 (23):584.

⁵² Chen RM, C.; Zinzani, P.L.; Fanale, M.A.; Armand, P.; Johnson, N.; Ribrag, V.; Radford, J.; von Tresckow, B.; Tomita, A.; Shipp, M.A.; Wang, Y.; Ricart, A.D.; Balakumaran, A., . Multicohort phase 2 study of pembrolizumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (r/r chl): keynote-087. Paper presented at: 21st Congress of the European Hematology Association 2016; Copenhagen. <http://meetinglibrary.asco.org/content/168293-176>

⁵³ Zinzani PL, Vitolo U, Viviani S, et al. Safety and efficacy of single-agent bendamustine after failure of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory hodgkin's lymphoma: experience with 27 patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(7):404-408.

⁵⁴ Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.

⁵⁵ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. 2009 nr 137 poz. 1126). <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20091371126>

⁵⁶ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ>