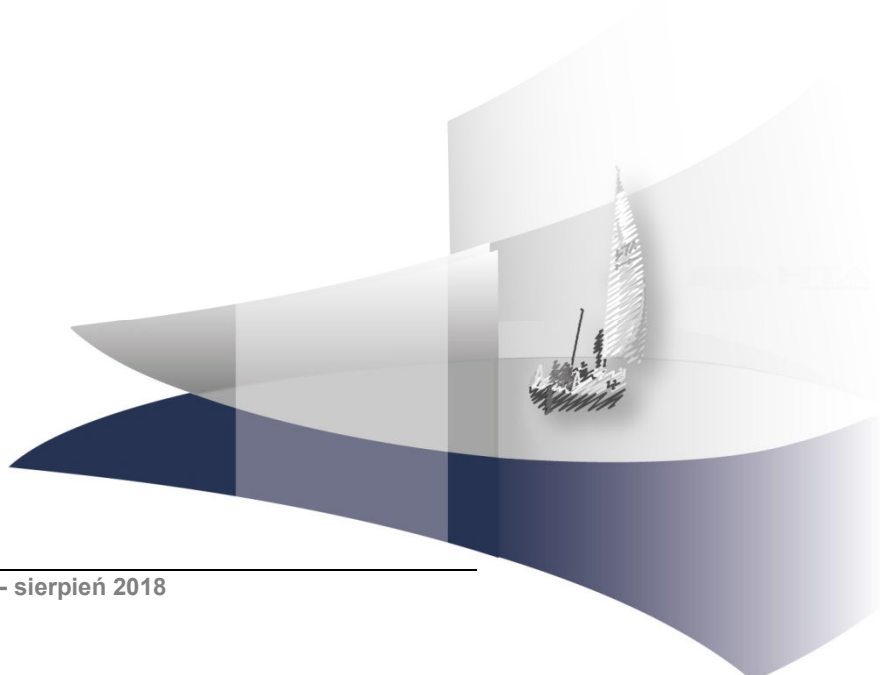


ANALIZA EKONOMICZNA

**BRENTUKSYMAB VEDOTIN (ADCETRIS®) W TERAPII
SKÓRNEGO CHŁONIAKA T-KOMÓRKOWEGO (ZIARNINIAKA
GRZYBIASTEGO I PIERWOTNEGO SKÓRNEGO CHŁONIAKA
ANAPLASTYCZNEGO Z DUŻYCH KOMÓREK T)
Z OBECNOŚCIĄ EKSPRESJI CD30**

Wersja 1.0



Analiza stanowi adaptację dostarczonej przez Zamawiającego analizy ekonomicznej *Global Cost-Effectiveness Model of Brentuximab Vedotin for the Treatment of Cutaneous T-cell Lymphoma* [1] opracowanej na zlecenie firmy Takeda.

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 24 sierpnia 2018 r.

W dniu 21 maja 2019 roku analizę zmodyfikowano w zakresie danych kosztowych aktualnych na dzień złożenia wniosku.

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Takeda Polska (od 01.02.2019 Takeda Pharma)

Ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	14
1.3. Interwencja oceniana	15
1.4. Komparatory	16
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	18
2. METODYKA	20
2.1. Technika analityczna	20
2.2. Struktura modelu	20
2.3. Populacja docelowa	22
2.4. Porównywane interwencje	22
2.5. Perspektywa analizy	22
2.6. Horyzont czasowy analizy	23
2.7. Efekty zdrowotne	23
2.8. Użyteczności stanów zdrowia	24
2.9. Koszty	24
2.10. [REDAKTOWANE]	25
2.11. Dyskontowanie	25
2.12. Korekta połowy cyklu	26
2.13. Próg opłacalności	26
2.14. Analiza wrażliwości	26
3. DANE ŹRÓDŁOWE	29
3.1. Charakterystyka populacji	29
3.2. Dawkowanie leków	30
3.2.1. Oceniane interwencje	30
3.2.2. Kolejna linia terapii	32
3.3. Efektywność interwencji	34
3.3.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)	34
3.3.2. Przeżycie całkowite (OS)	37
3.3.3. Czas trwania leczenia (ToT)	40

3.3.4.	Czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TTST)	42
3.4.	Bezpieczeństwo	45
3.5.	Użyteczności stanów zdrowia	45
3.5.1.	Dane z badania ALCANZA	46
3.5.2.	Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.....	47
3.6.	Koszty.....	48
3.6.1.	Koszty leków	48
3.6.2.	Koszty podania leków	50
3.6.3.	Koszty kwalifikacji i monitorowania	52
3.6.4.	Koszty leczenia działań niepożądanych.....	55
3.6.5.	Koszty leczenia kolejnych linii (po progresji).....	56
3.6.6.	Koszty opieki terminalnej	57
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	59
4.1.	Założenia	59
4.2.	Zasada działania	60
4.3.	Opcje modelu	61
5.	WYNIKI	63
■	63
■	63
■	63
■	64
■	66
■	66
■	69
6.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	72
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	72
6.2.	Wyniki.....	74
■	74
■	77
7.	WALIDACJA.....	81
7.1.	Walidacja wewnętrzna	81
7.2.	Walidacja konwergencji.....	81
7.3.	Walidacja zewnętrzna	81
8.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	82

9. OGRANICZENIA	84
10. DYSKUSJA	85
11. BIBLIOGRAFIA	88
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	93
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	96
ANEKS A	99
A.1. Strategie wyszukiwania.....	99
A.1.1. Analizy ekonomiczne	99
A.1.2. Użyteczności.....	101
A.2. Leki uwzględnione w analizie.....	105
A.3. Parametry modelu.....	108
A.4. Wyniki analizy dla porównania BV vs BX/MTX.....	113
■ [REDACTED]	113
■ [REDACTED]	113
■ [REDACTED]	115
■ [REDACTED]	120

INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (<i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (<i>Bayesian Information Criterion</i>)
BX	Beksaroten
BV	Brentuksymab vedotin
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTCL	Skórny chłoniak z komórek T (<i>Cutaneous T-cell lymphoma</i>)
CUA	Analizy kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami NFZ
ECOG	Skala sprawności i jakości życia pacjentów onkologicznych (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)

ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
K-M	Estymator Kaplana-Meiera (<i>Kaplan–Meier estimator</i>)
MF	Ziarniniak grzybiasty (<i>Mycosis fungoides</i>)
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR4	Odsetek długotrwałych, obiektywnych odpowiedzi trwających co najmniej 4 miesiące (<i>Objective global response lasting ≥ 4 months</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
pcALCL	Pierwotny skórny anaplastyczny chłoniak komórek dużych (<i>Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PL	Program Lekowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (<i>Relative dose intensity</i>)
[REDACTED]	[REDACTED]
ToT	Czas trwania leczenia (<i>Time on treatment</i>)
TTST	Czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (<i>Time to subsequent treatment</i>)

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

WLR Wykaz leków refundowanych

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena efektywności kosztowej produktu leczniczego Adcetris® (BV, brentuksymab vedotin) w terapii dorosłych pacjentów ze skórniakiem T-komórkowym (CTCL, ang. *Cutaneous T-cell lymphoma*), tj. ziarniniakiem grzybiastym (MF, ang. *Mycosis fungoides*) lub pierwotnie skórniakiem anaplastycznym z dużych komórek T (pcALCL, ang. *Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*) z obecnością ekspresji antygenu CD30, uprzednio leczonych przynajmniej jedną terapią systemową.

■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wyniki analizy w postaci kosztów oraz efektów zdrowotnych związanych z zastosowaniem porównywanych schematów zostały oszacowane przy wykorzystaniu dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu: *Global Cost-Effectiveness Model of Brentuximab Vedotin for the Treatment of Cutaneous T-cell Lymphoma* [1]. Model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w 42-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywnym. Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji z zastosowaniem modelowania typu *partitioned survival*. W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia: brak progresji, progresja choroby oraz zgon.

W analizie uwzględniono porównanie interwencji badanej (brentuksymab vedotin, BV) z beksaroteniem (BX) oraz metotreksatem (MTX). Wyniki modelu ekonomicznego dla porównania BV vs BX należy odnosić w warunkach polskich do subpopulacji pacjentów z MF, natomiast wyniki dla porównania BV vs MTX przede wszystkim do subpopulacji pacjentów z pcALCL.

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia oraz, w ramach analizy wrażliwości, spadki użyteczności związane z występowaniem działań niepożądanych, zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki kwestionariuszy EQ-5D i Skindex29 zebrane w ramach badania klinicznego ALCANZA [2]. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia kolejnej linii (po progresji choroby) oraz koszty opieki terminalnej. Cenę preparatu Adcetris® otrzymano od Zamawiającego. [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz łącznej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. W niniejszym dokumencie przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy NFZ (plik obliczeniowy analizy umożliwia wygenerowanie wyników również z perspektywy NFZ + pacjent). Wyznaczono efekty zdrowotne (w postaci lat życia skorygowanych jakością – QALY) i koszty związane z zastosowaniem porównanych terapii osobno dla interwencji ocenianej i komparatorów. Wnioskowanie oparto o wyznaczone inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR). W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych

parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w której oszacowano przedziały ufności dla wyników analizy, a także prawdopodobieństwo opłacalności interwencji w warunkach polskich.

■ Wyniki

[Redacted content]

[REDACTED]

■ Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy jednoznacznie wskazują na dużą korzyść terapeutyczną wynikającą z leczenia BV, zarówno w stosunku do BX jak i MTX [REDACTED]

[REDACTED]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena efektywności kosztowej produktu leczniczego Adcetris® (BV, brentuksymab vedotin) w terapii dorosłych pacjentów ze skórno-łoniakiem T-komórkowym (CTCL, ang. *Cutaneous T-cell lymphoma*), tj. ziarniniakiem grzybiastym (MF, ang. *Mycosis fungoides*) lub pierwotnie skórno-łoniakiem anaplastycznym z dużych komórek T (pcALCL, ang. *Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*) z obecnością ekspresji antygenu CD30, uprzednio leczonych przynajmniej jedną terapią systemową.

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

Populacja

[Redacted text block containing population details]

Interwencja

Brentuksymab vedotin (BV) w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania [3].

Komparatory

W populacji pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym komparatorami są beksaroten (BX, komparator główny) oraz metotreksat (MTX, komparator dodatkowy) w postaci doustnej zgodnie z zalecanymi schematami dawkowania [4–11]. W populacji pacjentów z pierwotnym skórnym chłoniakiem anaplastycznym z komórek T komparatorem jest metotreksat w postaci doustnej zgodnie z zalecanymi schematami dawkowania [4–10].

W badaniu ALCANZA, będącym głównym źródłem danych o skuteczności i bezpieczeństwie analizowanych interwencji, brało udział 97 pacjentów z rozpoznaniem ziarniniaka grzybiastego, oraz 31 pacjentów z pcALCL. Wybór pomiędzy BX i MTX dokonywany był przez lekarza, pacjenci z obu subpopulacji mogli dostać zarówno BX jak i MTX. Nie są dostępne wyniki badania dla podgrupy pacjentów z pcALCL leczonej MTX oraz dla podgrupy pacjentów z MF leczonej BX oraz leczonej MTX. Przeprowadzona w ramach analizy klinicznej analiza w podgrupach wskazuje jednak, że rodzaj zastosowanego leczenia (BX, MTX) oraz populacja pacjentów (MF, pcALCL) nie mają wpływu na uzyskiwane wyniki w zakresie odsetka długotrwałych, obiektywnych odpowiedzi trwających co najmniej 4 miesiące (ORR4) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) – uzyskane wartości *p-value* dla interakcji wskazują, że zasadne jest wnioskowanie dla ww. podgrup w oparciu o wyniki dla całej populacji włączonej do badania ALCANZA [12].

W dostosowywanym modelu ekonomicznym uwzględniono podział na stosowane terapie (BV, BX i MTX). Biorąc pod uwagę ustalone w obu subpopulacjach komparatory oraz wyniki analizy klinicznej w podgrupach, wyniki modelu ekonomicznego dla porównania BV vs BX należy odnosić w warunkach polskich do subpopulacji pacjentów z MF, natomiast wyniki dla porównania BV vs MTX przede wszystkim do subpopulacji pacjentów z pcALCL. W kontekście analizy przeprowadzonej przez AOTMiT dla BX stosowanego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) (porównanie z BV w oparciu o dane z badania ALCANZA) [13], wyniki dla porównania BV vs BX odnosić można również do populacji pacjentów z chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (populacja obejmująca pacjentów z pcALCL).

W analizie klinicznej wyniki dla porównania BV vs BX/MTX przedstawiono łącznie (bez względu na stosowaną w ramieniu komparatora interwencję). Jest to bezpośrednią konsekwencją konstrukcji badania ALCANZA – rodzaj stosowanej interwencji w ramieniu komparatora nie stanowił zaplanowanego a priori czynnika stratyfikacyjnego i w przypadku oddzielnego uwzględnienia komparatorów zaburzona zostałaby randomizacja. Analogiczne podejście zastosowano w niniejszej analizie poprzez uwzględnienie danych z badania ALCANZA (krzywe przeżycia, użyteczności) łącznie dla BX i MTX. W konsekwencji wyznaczone w analizie wyniki w zakresie efektów zdrowotnych dla BX i MTX są takie same. Zróżnicowane zostały wyłącznie koszty związane z terapiami BX i MTX. Dodatkowo w aneksie przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej w przypadku uwzględnienia łącznego komparatora BX/MTX. Wyniki w przypadku porównania BV vs BX/MTX są średnią z wyników dla

porównań BV vs BX i BV vs MTX, ważoną częstością stosowania BX i MTX w ramieniu komparatora w badaniu ALCANZA (59,4% pacjentów stosowało BX, 40,6% - MTX).

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- cena pogowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Pierwotne chłoniaki skóry z komórek T, inaczej nazywane skórnymi chłoniakami T-komórkowymi są rzadkim nowotworem złośliwym układu chłonnego, w którym występuje klonalny rozrost komórek limfoidalnych – limfocytów T, zlokalizowany pierwotnie wyłącznie w obrębie skóry (w momencie rozpoznania nie stwierdza się zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych) [14–23]. Podział CTCL wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) obejmuje kilka typów choroby, z czego populację docelową w analizie stanowią pacjenci z ziarniniakiem grzybiastym oraz pierwotnie skórnym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek T [24].

Zapadalność na CTCL w Polsce kształtuje się na poziomie 0,7–0,8 przypadków na 100 000 osób na rok [18]. Ziarniniak grzybiasty, stanowiący 44–60% przypadków CTCL, jest najczęściej występującym podtypem tego chłoniaka. Kolejno najczęściej występującymi podtypami CTCL są pierwotnie skórne T-komórkowe choroby limfoproliferacyjne CD30+ (30% przypadków CTCL), do których zalicza się pcALCL (około 8–13% przypadków CTCL) [24].

CTCL, w tym jego podtypy MF i pcALCL, charakteryzuje odmienny przebieg kliniczny i rokowanie w porównaniu do chłoniaków układowych. Całkowite wyleczenie pacjenta z CTCL rzadko jest możliwe. Większość pacjentów z CTCL doświadcza objawów skórnych (wykwity skórne, świąd) od wczesnego stadium choroby. Jednakże klinicznie zmiany te nie są specyficzne i niejednokrotnie mogą być przez długi czas mylone z innymi schorzeniami skóry (m.in. atopowym zapaleniem skóry, łuszczycą czy reakcjami alergicznymi skóry) [22, 25–28]. W późniejszych stadiach CTCL dochodzi do zajęcia przez zmiany chłoniakowe węzłów chłonnych, krwi, jak również innych organów [24]. W zaawansowanych stadiach choroby obserwuje się występowanie owrzodzeń, wtórnych zakażeń bakteryjnych na zmianach skórnych, erytrodermii, powiększenia węzłów chłonnych, jak również uciążliwego świądu skóry czy też bólu, które znacząco wpływają na obniżenie jakości życia pacjentów [25, 26, 29, 30]. Stosunkowo dobre rokowanie jest obecne w CTCL do stadium IIA, w bardziej zaawansowanej chorobie ryzyko zgonu pacjenta z powodu tego nowotworu ulega znacznemu wzrostowi. Uogólnienie procesu nowotworowego z zajęciem wielonarządowym, erytrodermią prowadzi do szybkiego zgonu, średni czas przeżycia chorych z transformacją wielkokomórkową w przebiegu MF nie przekracza 2 lat [15].

Wynik oceny immunofenotypowej w kierunku antygenu CD30 daje podstawę do klasyfikacji CTCL na CTCL CD30- oraz CTCL CD30+ [31]. Warunkiem rozpoznania pcALCL jest obecność ekspresji antygenu CD30, natomiast zgodnie z definicją MF ekspresja antygenu CD30 nie jest charakterystyczna dla tego podtypu CTCL, jednakże występuje ona u 30–50% pacjentów z MF i jest najczęściej związana z transformacją wielkokomórkową (LCT, ang. *large cell transformation*) [32].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [24].

1.3. Interwencja oceniana

Wskazania do stosowania: Brentuksymab vedotin w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym (HL, ang. *Hodgkin lymphoma*) CD30+ po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*) lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach. w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia,
- chłoniakiem ziarnicznym CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT,
- nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL, ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*),
- chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+ (CTCL, ang. *cutaneous T-cell lymphoma*), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe [3].

Dawkowanie i sposób podawania: Brentuksymab vedotin należy podawać pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci z CTCL powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia [3, 33].

Status rejestracyjny: Brentuksymab vedotin (Adcetris®) otrzymał w dniu 25 października 2012 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 10 listopada 2017 roku [34].

Status refundacyjny w Polsce: Brentuksymab vedotin jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.77: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (ICD-10: C81. C84.5)” [35].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [24].

1.4. Komparatory

Beksaroten

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne środki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX25 [11].

Wskazania do stosowania: Beksaroten (Targretin®) jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórnego T-komórkowego u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym [11].

Dawkowanie i sposób podawania: Leczenie beksarotenem powinien rozpocząć i prowadzić wyłącznie lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z CTCL. Zalecana dawka początkowa to 300 mg/m² p.c./dobę. W ramach programu lekowego B.66 dopuszczalne jest rozpoczęcie terapii od dawki 150 mg/m² p.c./dobę. podawanej przez okres 14 dni, po których należy zwiększyć dawkę do 300 mg/m² p.c./dobę.

Status rejestracyjny: Beksaroten (Targretin®) otrzymał w dniu 29 marca 2001 roku po raz pierwszy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. Pozwolenie zostało przedłużone 29 marca 2006 roku [36].

Status refundacyjny w Polsce: Beksaroten jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.66: „Leczenie beksarotenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sézary’ego (ICD-10: C84.0. C84.1)”[35].

Metotreksat

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA01), inne leki immunosupresyjne (kod ATC: L04AX03) [8–10].

Wskazania do stosowania: Doustne postacie farmaceutyczne metotreksatu (produkty lecznicze Jylamvo, Methofill, Methotrexat-Ebewe, Methotrexate Orion, Metotab, Trexan) przeznaczone są do stosowania w następujących wskazaniach:

- Choroby reumatologiczne i dermatologiczne (łuszczyca, ciężka, oporna na leczenia uogólniona postać łuszczycy zwykłej/pospolitej, zwłaszcza postać plackowata, której konwencjonalne leczenie, takie jak fototerapia, fotochemioterapia PUVA i retinoidy jest niewystarczające, ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów (łuszczyca stawowa), postać wielostawowa ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 3 lat w przypadku, gdy odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) była niezadowalająca, choroby autoimmunologiczne, np. ciężkie, czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów,

- skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego,
- chemioterapia przeciwnowotworowa: rak płuca (drobno i wielokomórkowy), zwłaszcza rak drobnokomórkowy płuc, rak piersi, rak epidermoidalny głowy i szyi, rak pęcherza, rak szyjki macicy, rak jajników, rak jąder, mięsak kości,
- ostra i podostra białaczka limfatyczna u dzieci,
- podtrzymująco w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 3 lat,
- ostra białaczka limfatyczna i szpikowa u dorosłych, w leczeniu i zapobieganiu postaci oponowych białaczek i chłoniaków,
- chłoniak niezziarniczny, chłoniak histiocytowy i limfocytowy, chłoniak Burkitta [4–10].

Dawkowanie i sposób podawania: Metotreksat powinni przepisywać wyłącznie lekarze świadomi różnorodnych właściwości i mechanizmu działania tego produktu leczniczego. Produkt leczniczy przyjmuje się raz na tydzień. Lekarz prowadzący może zapisać na receptce wyznaczony dzień przyjmowania produktu leczniczego [10].

Dawkowanie

Podawanie doustne w leczeniu chorób nowotworowych¹

Ważne ostrzeżenie:

- w przypadku stosowania metotreksatu w leczeniu choroby nowotworowej należy dokładnie ustalić dawkę, w zależności od powierzchni ciała,
- zgłaszano przypadki zatrucia zakończonych zgonem po zastosowaniu nieprawidłowo wyliczonych dawek, należy dokładnie poinformować fachowy personel medyczny oraz pacjentów o działaniu toksycznym metotreksatu [10].

Dawki pojedyncze nie większe niż 30 mg/m², w ciągu nie więcej niż pięciu kolejnych dni. Następnie zaleca się przerwanie leczenia na co najmniej dwa tygodnie, aby umożliwić regenerację szpiku kostnego [10].

Podawanie doustne w leczeniu nowotworów złośliwych i ostrych białaczek

Dawkowanie metotreksatu zależy od wskazania, stanu chorego oraz morfologii krwi. Stosowane najczęściej dawki metotreksatu zależą od prowadzonego schematu wielolekowej chemioterapii: mała dawka pojedyncza nie przekracza 100 mg/m² pc., średnia dawka pojedyncza wynosi od 100 do 1000 mg/m² pc., duża dawka pojedyncza jest większa niż 1000 mg/m² pc. [10].

¹ Podawanie doustne w leczeniu chorób nowotworowych (w tym w leczeniu chłoniaków niezziarnicznych, do których zalicza się CTCL). Dawkowanie metotreksatu dla chłoniaków niezziarnicznych podano jedynie w ChPL Trexan 2,5 mg, tabletki, w innych ChPL dla metotreksatu podane jest dawkowanie ogółem dla nowotworów złośliwych.

Doustna postać metotreksatu stanowi najczęściej uzupełnienie leczenia pozajelitowego i stosowana jest tylko w terapii małymi dawkami leku [10].

Szczegóły dotyczące stosowania średnich i dużych dawek metotreksatu, a także wskazówki dotyczące leczenia ochronnego folinianem wapnia, znajdują się w charakterystyce produktów leczniczych Methotrexat-Ebewe, 10 mg/ml i Methotrexat-Ebewe, 100 mg/ml [10].

Sposób podawania

Tabletki przyjmuje się na czczo, popijając małą ilością wody [10].

Status rejestracyjny: Metotreksat (produkt leczniczy Trexan, podmiot odpowiedzialny Orion Corporation) otrzymał w dniu 7 czerwca 1990 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Polski, które zostało przedłużone 16 grudnia 2013 roku [9].

Status refundacyjny w Polsce: Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku, produkty lecznicze Ebetrexat, Metex, Methofill, Methotrexat-Ebewe, Metotab, Namaxir i Trexan są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia), natomiast produkty lecznicze Metotrexat-Ebewe i Trexan są refundowane w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia). Wśród refundowanych preparatów zawierających metotreksat we wskazaniu onkologicznym refundowane są jedynie produkty lecznicze Methotrexat-Ebewe oraz Trexan:

- we wskazaniu nowotwory złośliwe w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) refundowane są produkty lecznicze Methotrexat-Ebewe (tabletki) oraz Trexan (tabletki),
- w terapii CTCL podtypu MF w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) refundowane są produkty lecznicze Methotrexat-Ebewe (tabletki, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) oraz Trexan (tabletki) [35].

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [12], w której przeprowadzono systematyczny przegląd randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Analiza kliniczna wykazała wyższą, zarówno wśród pacjentów z MF jak i pcALCL, skuteczność terapeutyczną BV w bezpośrednim porównaniu do BX/MTX u uprzednio leczonych systemowo pacjentów z CTCL z obecnością ekspresji antygenu CD30+. W ramach randomizowanego badania III fazy (ALCANZA) obejmującego dużą (szczególnie biorąc pod uwagę rzadkość występowania CTCL) liczbę chorych (>100 pacjentów, w tym z Polski) wykazano, że w populacji z CTCL CD30+ (MF i pcALCL) BV w porównaniu bezpośrednim z BX/MTX zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania

odpowiedzi na leczenie, i wpływał korzystnie na jej długotrwałe utrzymanie, czego wyrazem jest bardzo duża, istotna statystycznie różnica w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego badania ORR4 (odpowiedź na leczenie trwająca ponad 4 mies.). ORR4, uwzględniająca zarówno skórne jak i uogólnione aspekty choroby, ma szczególne znaczenie w CTCL ze względu na charakterystyczną dla tej choroby nawrotowość i częste występowaniem krótkotrwałych, nieistotnych klinicznie odpowiedzi na leczenie. Stosowanie BV w porównaniu z BX/MTX związane było również z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby oraz mediany czasu do następnego leczenia, a także zwiększeniem odsetka pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie, w tym także skórą.

Przewaga BV nad BX/MTX potwierdzona została także w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na podtyp CTCL (MF i pcALCL) oraz stosowane terapie w ramieniu kontrolnym (BX i MTX), co oznacza, że korzyści z terapii BV dotyczą całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk czy wyboru terapii przez lekarza.

BV przyczynia się ponadto do zmniejszenia nasilenia objawów oraz poprawy jakości życia. Co warto podkreślić, zaobserwowana różnica w ocenie nasilenia objawów w kwestionariuszu Skindex-29 pomiędzy BV i grupą kontrolną była istotna nie tylko statystycznie, ale również klinicznie.

Kierując się wykazaną przewagą oraz wytycznymi AOTMiT [38], ocenę ekonomiczną przeprowadzono w postaci analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) oraz, dodatkowo, analizy kosztów-efektywności (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*).

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). Dodatkowo w dołączonym pliku obliczeniowym dostępne są wyniki analizy kosztów-efektywności (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*). Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego, dostosowany do polskich warunków. Model umożliwił przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w 42-letnim horyzoncie czasowym, utożsamianym z horyzontem dożywoć.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0, 1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności kosztowej analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L vs K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K – dla ramienia komparatora.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [39] cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.13).

2.2. Struktura modelu

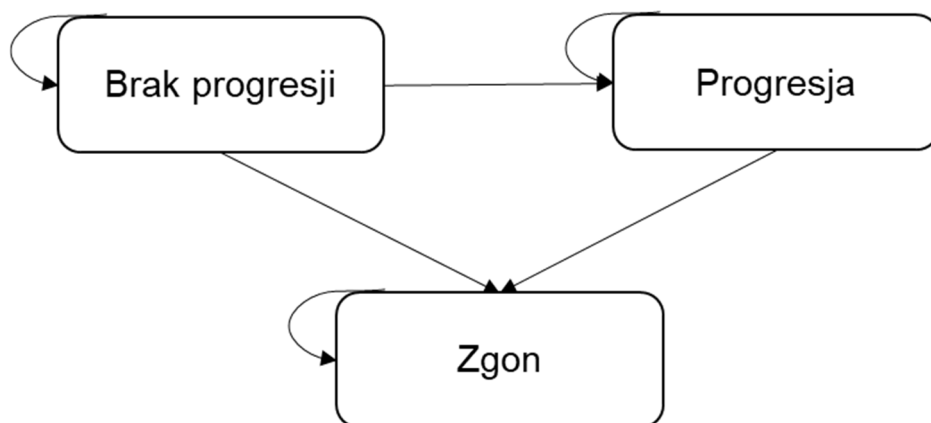
Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na modelu dostarczonym przez Wnioskodawcę: *Global Cost-Effectiveness Model of Brentuximab Vedotin for the Treatment of Cutaneous T-cell Lymphoma* [1]

Model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Model skonstruowano jako model kohortowy przy uwzględnieniu 42-letniego horyzontu czasowego (który został utożsamiony z horyzontem dożywoć) i tygodniowej długości cyklu. Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival*, która jest szeroko stosowana w analizach ekonomicznych dla chorób onkologicznych. Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *Overall Survival*) określone dla ocenianych leków. Model został zaimplementowany w środowisku MS Excel z wykorzystaniem standardowych funkcji programu Excel. Dodatkowo w celu przeprowadzenia symulacji Monte Carlo w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA, ang. *Probability Sensitivity Analysis*), wykorzystano język VBA.

W modelu wyróżniono następujące stany: „brak progresji choroby”, „progresja choroby” oraz „zgon” (Rysunek 1). Do każdego stanu w modelu przypisano użyteczność odzwierciedlającą jakość życia pacjentów w danym stanie. Koszty oraz efekty kliniczne związane z zastosowaniem analizowanych terapii wyznaczono przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztu danego stanu oraz przypisanej mu użyteczności.

Rysunek 1.
Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia



W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów przyporządkowane zostaje do stanu „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy, w stanie „brak progresji”, pozostaje odsetek kohorty wejściowej równy odsetkowi osób, u których nie wystąpiła progresja choroby zgodnie z krzywą PFS. Do stanu „progresja choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS, natomiast pozostała część kohorty zostaje przypisana do stanu „zgon”.

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 [39], analiza powinna zostać przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. W ramach kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie, koszty ponoszone są przez pacjenta jedynie w przypadku prednizolonu stosowanego w ramach schematu CHOP po progresji choroby, a wyniki analizy z perspektywy NFZ i perspektywy NFZ + pacjent są niemal identyczne. W związku z tym w niniejszym dokumencie przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy NFZ. Niemniej jednak plik obliczeniowy analizy umożliwia wygenerowanie wyników również z perspektywy NFZ + pacjent.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 42-letnim horyzoncie czasowym. Horyzont taki, biorąc pod uwagę średni wiek oraz czas przeżycia pacjentów z populacji docelowej, można uznać za odpowiadający dożywotniemu. W modelu przyjęto, że każdy pacjent, o ile nie zmarł wcześniej, w wieku 100 lat przenoszony jest do stanu „zgon”. Ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w horyzoncie dożywotnim związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego, wynoszącego 25 lat (Scenariusz H-1).

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki uwzględnionego w analizie klinicznej badania ALCANZA. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby,
- przeżycie całkowite,
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*).

Źródła danych, z których zaczerpnięto dane dotyczące efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

Kategoria	Źródło danych
Krzywe PFS	
Krzywe OS	Badanie ALCANZA [2]
Zdarzenia niepożądane	

2.8. Użyteczności stanów zdrowia

Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia związanych z analizowaną jednostką chorobową oszacowano w oparciu o zebrane w ramach badania klinicznego ALCANZA wyniki kwestionariuszy EQ-5D i Skindex29 [2]. Wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia:

- „brak progresji choroby” – użyteczność naliczana do chwili wystąpienia progresji u pacjentów poddawanych terapii BV, BX/MTX; z rozróżnieniem na stosowane interwencje (BV, BX/MTX),
- „progresja choroby” – użyteczność naliczana od chwili wystąpienia progresji u pacjentów poddawanych terapii BV, BX/MTX do zgonu pacjenta; jednakowa użyteczność bez względu na stosowaną wcześniej interwencję.

Szczegółowy opis uwzględnionych danych zamieszczono w rozdz. 3.5.

2.9. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty interwencji,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia kolejnej linii (po progresji),
- koszty opieki terminalnej.

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

Kategoria	Źródło danych
Koszty interwencji	Dane Zamawiającego, obwieszczenie MZ [35], IkarPro [40]
Koszty podania leków	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL (programy lekowe) [41], Zarządzenie Nr 56/2018/DGL (chemioterapia) [42], komunikat DGL NFZ [43]
Koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL (programy lekowe) [41], Zarządzenie Nr 56/2018/DGL (chemioterapia) [42], komunikat DGL NFZ [43]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Statystyka JGP [44]
Koszty leczenia po progresji	Zarządzenie Nr 56/2018/DGL (chemioterapia) [42], obwieszczenie MZ [35], IkarPro [40]
Koszty opieki terminalnej	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ [45], Informator o umowach [46]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

2.11. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [38] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych [39].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT, przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (Scenariusz D-1).

2.12. Korekta połowy cyklu

Korektę połowy cyklu uwzględniono w przypadku większości kategorii kosztowych i efektów. Wyjątek stanowi modelowanie kosztów terapii BV i MTX oraz ich podania (koszty naliczane na początku cyklu, tj. w momencie określonym przez zarejestrowane dawkowanie).

2.13. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego zależny od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie z art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114. poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98. poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 zł [48].

2.14. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC, ang. *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano 1 000 symulacji (analiza przeprowadzona przez autorów modelu wykazała, że wyniki w zakresie ICUR stabilizują się na długo przed wykonaniem 1 000 symulacji). W ramach każdej iteracji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-

użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (134 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań; w przypadku braku możliwości wyznaczenia odchylenia z badań w analizie przyjęto wartość błędu standardowego równą 20% wartości średniej):

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (powierzchnia i masa ciała, wiek) przyjęto rozkład normalny; zmienna ta skupiona jest symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla odsetka kobiet, rozkładu terapii, przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów hazardu względnego dla krzywych PFS, ToT, TTST i OS przyjęto rozkład log-normalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla parametrów wyznaczających czas trwania zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład normalny, zgodnie ze strukturą dostosowywanego modelu;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających punktację całkowitą w skali Skindex-29 (dane wykorzystane do wyznaczenia użyteczności) przyjęto rozkład normalny, zgodnie ze strukturą dostosowywanego modelu;
- dla spadków użyteczności w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład beta, zgodnie ze strukturą dostosowywanego modelu.

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- horyzontu czasowego,
- stóp dyskontowych,
- charakterystyki początkowej populacji (powierzchnia i masa ciała),
- skuteczności interwencji,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów uwzględnionych w analizie,
- sposobu naliczania kosztów kolejnej linii leczenia (po progresji choroby).

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.1.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- masę ciała pacjentów – parametr determinujący wielkość dawki brentuksymabu vedotin,
- powierzchnię ciała pacjentów – parametr determinujący wielkość dawki beksarotenu oraz substancji stosowanych w ramach kolejnej linii leczenia (po progresji),
- średni wiek pacjentów i odsetek kobiet – parametry uwzględnione w analizie OS.

Masę ciała i wzrost pacjentów (wykorzystany w celu wyznaczenia powierzchni ciała pacjentów) w analizie podstawowej określono na podstawie danych z badania Estymator 2006 [49], w którym przedstawiono badanie ankietowe przeprowadzone na reprezentatywnej próbie 800 osób dorosłych w wieku 18-80 lat. Dane te dotyczą populacji polskiej i zostały wykorzystane w opracowaniu wykonanym przez AOTMiT dla BX w populacji chorych na chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (wniosek o RDTL z lipca 2018) [13]. Założono, analogicznie jak w analizie AOTMiT, że masa i wzrost pacjentów z MF i pcALCL nie powinny być wyższe niż odpowiednie wartości dla ogólnej populacji chorych. Powierzchnię ciała wyznaczono na podstawie danych dotyczących masy ciała i wzrostu, z wykorzystaniem wzoru Du Bois:

$$\text{Powierzchnia ciała} = \text{masa ciała}^{0,425} \cdot \text{wzrost}^{0,725} \cdot 0,007184$$

Średni wiek pacjentów i odsetek kobiet określono na podstawie danych z badania ALCANZA, tj. głównego źródła danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji [2]. Dane te zostały wykorzystane do weryfikacji czy śmiertelność w populacji ogólnej nie jest wyższa niż śmiertelność ustalona na podstawie danych dotyczących OS z badania ALCANZA. Średni wiek pacjentów uwzględniono jako wiek początkowy dla kohorty pacjentów w analizie.

Charakterystykę pacjentów uwzględnioną w analizie podstawowej przedstawiano poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Charakterystyka pacjentów – założenia analizy podstawowej

Parametr	Wartość	Źródło
Masa ciała ogółem	72,51 kg	Estymator 2006 [49] ^a
Wzrost	169,89 cm	
Powierzchnia ciała ogółem	1,84 m ²	Obliczenia własne (na podstawie danych z badania Estymator 2006 [49], przy użyciu wzoru Du Bois) ^a

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek	58,1 lat	ALCANZA [2]
Odsetek kobiet	45,31%	

a) identyczne dane wykorzystano w opracowaniu przeprowadzonym przez AOTMiT dla BX w populacji chorych na chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek; w analizie AOTMiT wskazano również powierzchnię ciała w zakresie 2,13-2,37 m², przyjęcie niższej z przedstawionych w analizie AOTMiT wartości (1,84 m²) jest założeniem konserwatywnym [13]

Ponieważ masa i powierzchnia ciała pacjentów wpływają na koszty terapii porównanymi interwencjami, zmianę wielkości tych parametrów przetestowano w ramach analizy wrażliwości, w której rozważono zmianę parametrów o +/-20% względem wartości podstawowych.

Tabela 4.
Charakterystyka populacji docelowej – dane uwzględnione w analizie wrażliwości

Scenariusz analizy	Założenia	Masa ciała (kg)	Powierzchnia ciała (m ²)
Analiza podstawowa	Dane na podstawie badania Estymator 2006 [49]	72,51	1,84
CH-1	Masa i powierzchnia ciała niższa o 20% niż w analizie podstawowej	58,01	1,47
CH-2	Masa i powierzchnia ciała wyższa o 20% niż w analizie podstawowej	87,01	2,20

3.2. Dawkowanie leków

3.2.1. Oceniane interwencje

Dawkowanie BV oraz BX ustalono zgodnie z zapisami projektu PL dla BV i obowiązującego PL dla BX, tj. w oparciu o ChPL tych substancji. Przyjęte w analizie dawkowanie BV i BX jest zgodne z dawkowaniem przyjętym w badaniu ALCANZA [2] i uwzględnia współczynniki RDI (ang. *relative dose intensity*) z badania ALCANZA raportowane dla BV i BX. W przypadku BX PL dopuszcza możliwość stosowania zmniejszonej dawki leku (150 mg/m² p.c.) przez pierwsze 2 tygodnie terapii. W celu zachowania spójności kosztów i efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie możliwość zmniejszenia dawki BX nie została uwzględniona w analizie. Jej uwzględnienie mogłoby skutkować podwójnym naliczeniem zmniejszenia dawki BX, które potencjalnie może być uwzględnione w ramach RDI. W przypadku BV, zgodnie z zapisem ChPL, przyjęto, że dla pacjentów o masie ciała przekraczającej 100 kg dawka będzie stała i wyniesie 180 mg.

Wg zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [18] u pacjentów z MF po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia można zastosować doustny MTX w dawce 20-30 mg tygodniowo, natomiast w przypadku

chorych na pcALCL w dawce do 30 mg tygodniowo. W badaniu ALCANZA pacjenci otrzymywali MTX w dawce od 5 do 50 mg na tydzień, średnio 23,44 mg, i wartość ta została uwzględniona w analizie. Podobnie jak w przypadku BV i BX, również dla MTX w obliczeniach uwzględniono współczynniki RDI z badania ALCANZA [2].

Czas trwania leczenia poszczególnymi lekami ustalono w oparciu o krzywe ToT (ang. *Time on Treatment*) raportowane w badaniu ALCANZA (szczegóły w rozdziale 3.3.3). [REDACTED]

[REDACTED]. W przypadku MTX wszyscy pacjenci w badaniu ALCANZA zakończyli terapię przed 48 tygodniem, a zatem ograniczenie czasu terapii do 48 tygodni nie miało wpływu na czas trwania leczenia i w związku z tym wyniki w ramieniu MTX są również reprezentatywne dla warunków polskich (brak danych wskazujących na stosowanie w Polsce wspomnianego ograniczenia czasu leczenia). Ograniczenie czasu terapii nie występuje w warunkach polskich w przypadku BX (zgodnie z zapisami PL). Zdecydowana większość pacjentów w badaniu ALCANZA przerwała terapię BX przed 48 tygodniem (85% pacjentów, 89% przy uwzględnieniu także 48 tygodnia). Dodatkowo krzywa ToT dla BX wskazuje, że u pacjentów, którzy nie przegrali terapii przed 48 tygodniem, leczenie było kontynuowane po 48 tygodniu (ograniczenie do 48 tygodni wyznacza zatem raczej ramy czasowe badania, a nie leczenia BX czy MTX). W związku z powyższym również w przypadku BX ograniczenie czasu trwania terapii do 48 tygodni pozostało prawdopodobnie bez wpływu na rzeczywisty czas leczenia BX w badaniu ALCANZA, a dane dla BX z badania ALCANZA [REDACTED] są reprezentatywne dla warunków polskich. Uwzględnienie czasu trwania terapii jak w badaniu ALCANZA pozwala dodatkowo na zachowanie spójności pomiędzy kosztami i efektami zdrowotnymi uwzględnianymi w analizie.

Tabela 5.
Dawkowanie, częstość podania i czas trwania leczenia substancjami uwzględnionymi w analizie

Interwencja	Dawkowanie	Podanie	RDI ^a	Czas trwania leczenia		
BV	Dla pacjentów o masie ciała ≤ 100 kg dawka 1,8 mg/kg m.c.	1 raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym	99,6%			
	Dla pacjentów o masie ciała > 100 kg dawka 180 mg					
Dawka początkowa 300 mg/m ² p.c. zgodnie ze schematem:						
BX	Zakres dla BSA	Liczba mg/dobę	Liczba tabletek	1 raz na dobę doustnie	94,3%	W oparciu o krzywe TOT z badania ALCANZA
	0,88-1,12	300	4			
	1,13-1,37	375	5			
	1,38-1,62	450	6			
	1,63-1,87	525	7			
	1,88-2,12	600	8			
	2,13-2,37	675	9			
2,38-2,62	750	10				
MTX	23,44 mg	1 raz na tydzień doustnie	100,0%			

a) w oparciu o dane z badania ALCANZA [2]

3.2.2. Kolejna linia terapii

W analizie uwzględniono możliwość stosowania kolejnej linii leczenia po przerwaniu terapii BV, BX oraz MTX w związku z wystąpieniem progresji. [REDACTED]

Należy mieć na uwadze, że chemioterapia systemowa stanowi ostateczną alternatywę w leczeniu pierwotnych chłoniaków skórnych CD30+, gdyż częściej prowokuje groźne dla życia powikłania infekcyjne niż prowadzi do długotrwałych remisji [32].

Dawkowanie poszczególnych substancji ustalono w oparciu o ChPL, publikację Warzocha 2011 [51] oraz zalecenia PTOK [18]. Zalecenia PTOK [18] wskazują, że pegylowana doksorubicyna liposomalna stosowana jest u chorych z opornymi lub nawrotowymi postaciami MF w dawce 20 lub 40 mg/m² p.c. raz w miesiącu. W oparciu o informacje podane w wytycznych, w analizie uwzględniono średnią dawkę doksorubicyny liposomalnej, wynoszącą 30 mg/m² p.c., stosowaną 1 raz w miesiącu. Z uwagi na brak odnalezionych danych dotyczących dawkowania doksorubicyny liposomalnej w populacji chorych z pcALCL, przyjęto dawkowanie takie samo jak dla populacji z MF. Założenie to pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy. Szczegóły dotyczące dawkowania zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 6).

Tabela 6.
Dawkowanie, częstość podania i czas trwania kolejnej linii leczenia substancjami uwzględnionymi w analizie

Interwencja	Dawkowanie	Źródło
Gemcytabina	1000 mg/m ² w 1. 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu	ChPL [52, 53]
Cyklofosfamid	750 mg/m ² p.c. w 1. dniu 21-dniowego cyklu	
Dokсорubicyna	50 mg/m ² p.c. w 1. dniu 21-dniowego cyklu	Warzocha 2011 [51]
Winkrystyna	1,4 mg/m ² p.c. w 1. dniu 21-dniowego cyklu	
Prednizolon	100 mg przez pierwsze 5 dni 21-dniowego cyklu	
Dokсорubicyna liposomalna	30 mg/m ² p.c. 1 raz w miesiącu	Zalecenia PTOK [18]

Rozpowszechnienie terapii stosowanych po wystąpieniu progresji choroby wyznaczono w oparciu o opinie ekspertów [50] (██████████). Plik obliczeniowy analizy umożliwia uwzględnienie kosztu terapii stosowanej po progresji przez określony czas, bądź też do chwili zgonu pacjenta. W analizie nie jest uwzględniana skuteczność terapii stosowanej po progresji, przez co uwzględnienie kosztu terapii stosowanej po progresji do chwili zgonu pacjenta prowadziłoby do przeszacowania kosztów w odniesieniu do uwzględnianych w analizie efektów zdrowotnych. Dodatkowo nie zostałyby uwzględnione przerywanie terapii stosowanej po progresji. W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto, że pacjenci otrzymują leczenie wyżej wymienionymi schematami przez określoną liczbę cykli (opcja „*fixed duration*” w modelu). Liczbę cykli oraz ich długość przyjęto zgodnie z założeniami dostosowywanego modelu (Tabela 8).

██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

Tabela 8.
Czas trwania kolejnej linii leczenia – opcja „*fixed duration*”

Rodzaj terapii	Liczba cykli	Długość cyklu (dni)	Liczba cykli w modelu
Gemcytabina	5	28	20
CHOP	5	21	15
Dokсорubicyna liposomalna	5	28	20

W analizie wrażliwości założono, że leczenie wspomnianymi schematami rozpoczyna się w momencie wystąpienia progresji i trwa do zgonu pacjenta (opcja „*until death*”). W przypadku CHOP uwzględniono

odsetek osób aktywnie leczonych tym schematem, wynoszący 23,57% (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 3.3.4).

3.3. Efektywność interwencji

Skuteczność BV oraz BX/MTX w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego została wyznaczona na podstawie danych z badania klinicznego ALCANZA [2]. W ramieniu komparatora wybór pomiędzy BX i MTX dokonywany był przez lekarza, więc dane w zakresie PFS zbierano łącznie u pacjentów stosujących BX lub MTX. Efektywność w zakresie PFS wyznaczono również oddzielnie dla każdej interwencji, jednakże rodzaj stosowanej interwencji nie stanowił zaplanowanego a priori czynnika stratyfikacyjnego, w związku z czym w tym przypadku zaburzona zostaje randomizacja. Z tego względu w analizie podstawowej wykorzystano dane łączne dla obu interwencji.

Dane dotyczące PFS były kompletne u 100% pacjentów otrzymujących BX/MTX oraz u 95% pacjentów otrzymujących BV (95% miało progresję do czasu zakończenia badania). W związku z powyższym przeprowadzono ekstrapolację krzywej dla pozostałych 5% w ramieniu BV. Z kolei dane dotyczące OS są niedojrzałe (w żadnym z ramion badania nie została osiągnięta mediana; ponadto OS, ze względu na specyfikę choroby, nie stanowił formalnego punktu końcowego badania ALCANZA, co szczegółowo opisano w Analizie Problemu Decyzyjnego [24]).

Dodatkowo w badaniu ALCANZA dozwolone było przechodzenie pacjentów na terapię BV w przypadku niepowodzenia terapii BX/MTX (tzw. *cross-over*), i taka możliwość została wykorzystana u 45% pacjentów w ramieniu BX/MTX. W związku z tym raportowane w badaniu dane dotyczące OS dla BX/MTX z dużym prawdopodobieństwem są przeszacowane. Powyższe spostrzeżenie zostało uwzględnione przy wyznaczaniu parametrycznych krzywych OS na potrzeby analizy (szczegóły w rozdziale 3.3.2).

Do krzywych Kaplana-Meiera dopasowano funkcje przy pomocy środowiska R (z wykorzystaniem pakietu *fluxsurv*). Proces dopasowywania krzywych PFS i OS przeprowadzony został przez autorów dostosowywanego modelu. Przeprowadzone obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodnie z rozkładami: wykładniczym, Weibulla, log-normalnym, log-logistycznym i Gompertza. Wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium Schwarza (BIC, *Bayesian Information Criterion*) oraz wizualną ocenę dopasowania krzywych.

3.3.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W ramieniu BV dane dotyczące PFS były kompletne u 95% pacjentów (95% miało progresję do czasu zakończenia badania), w związku z czym przeprowadzono ekstrapolację krzywej dla pozostałych 5%.

W tabeli poniżej ([REDACTED]) zestawiono wartości kryteriów Akaike i Schwarza określające jakość dopasowania rozpatrywanych krzywych do danych empirycznych. [REDACTED]

[REDACTED] W ramieniu komparatora dane w zakresie PFS były kompletne, w związku z tym nie przeprowadzono parametryzacji krzywych Kaplana-Meiera.

[REDACTED]

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

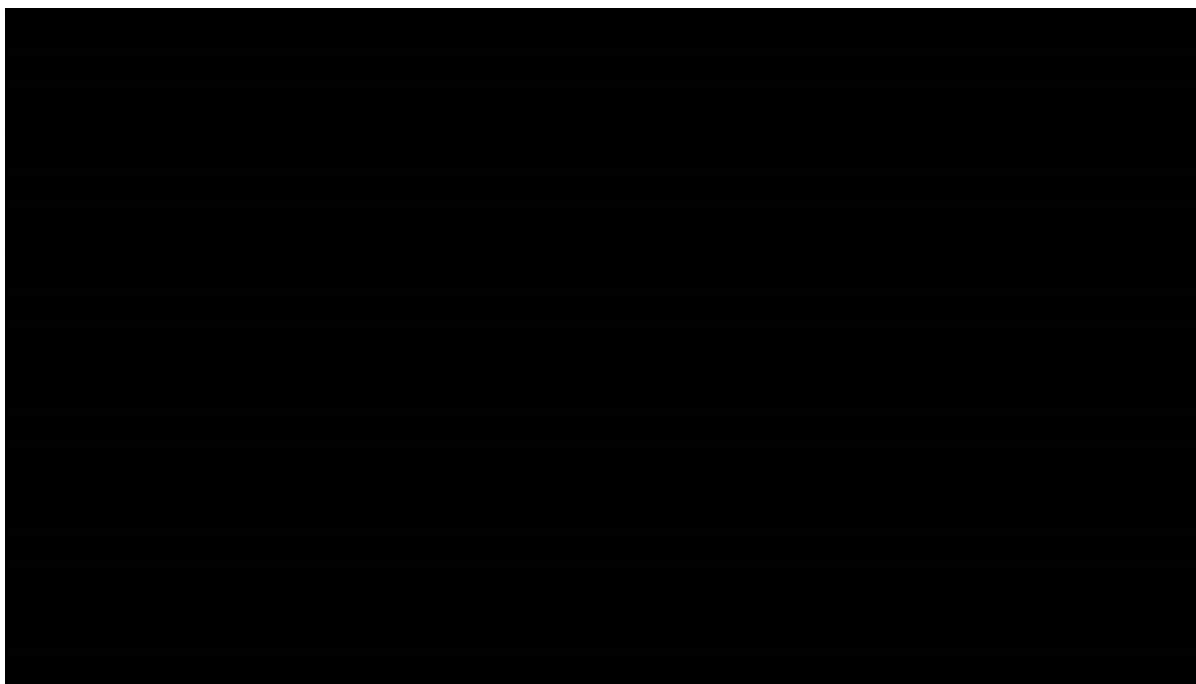
Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne dla BV zaprezentowano na poniższych wykresach (Wykres 1, Wykres 2).

Wykres 1.
Krzywe K-M dla PFS uwzględnione w analizie podstawowej



K-M – krzywa Kaplana-Meiera

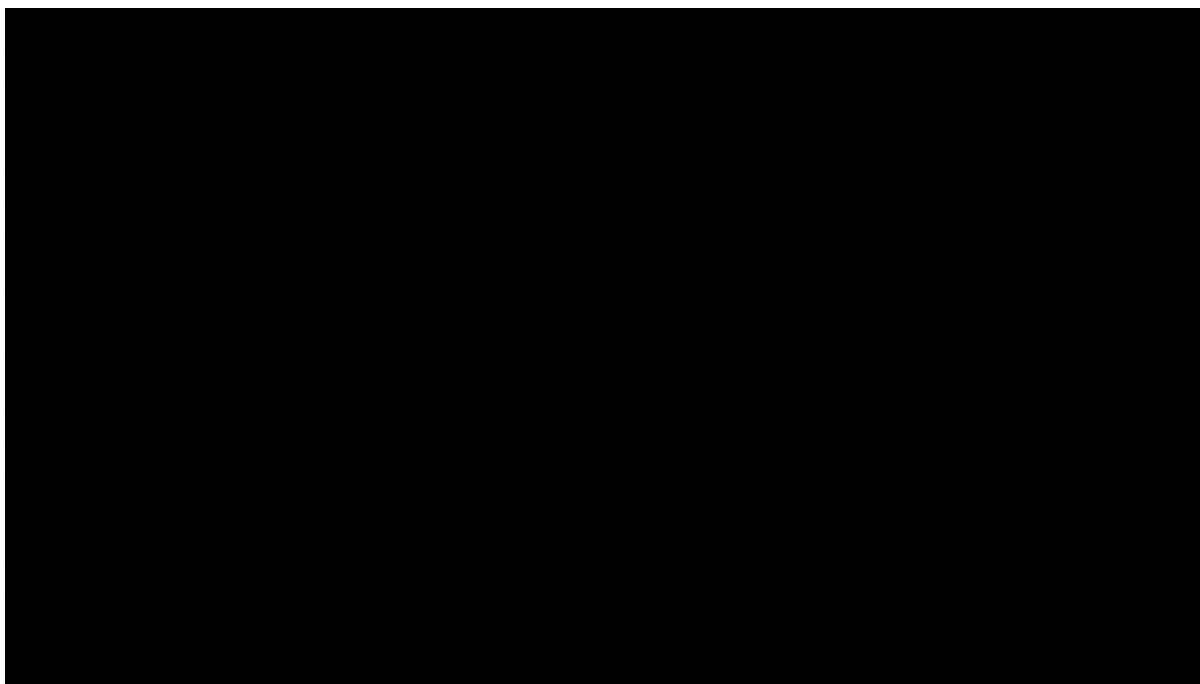
Wykres 2.
Krzywa K-M oraz krzywe parametryczne PFS dla BV



K-M – krzywa Kaplana-Meiera

W analizie podstawowej uwzględniono dane łączne dla BX i MTX. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym krzywe PFS (również krzywe ToT i TTST) uwzględniono osobno dla każdej interwencji (BX, MTX) (scenariusz E-1). Jak wspomniano wcześniej, rodzaj stosowanej interwencji nie stanowił zaplanowanego a priori czynnika stratyfikacyjnego w badaniu ALCANZA, w związku z czym w przypadku uwzględnienia danych oddzielnie dla BX i MTX, zaburzona zostaje randomizacja (i z tego powodu dane te nie zostały uwzględnione w analizie podstawowej). Krzywe Kaplana-Meiera uwzględnione w analizie wrażliwości zamieszczono poniżej (Wykres 3).

Wykres 3.
Krzywe K-M dla PFS uwzględnione w analizie wrażliwości



K-M – krzywa Kaplana-Meiera

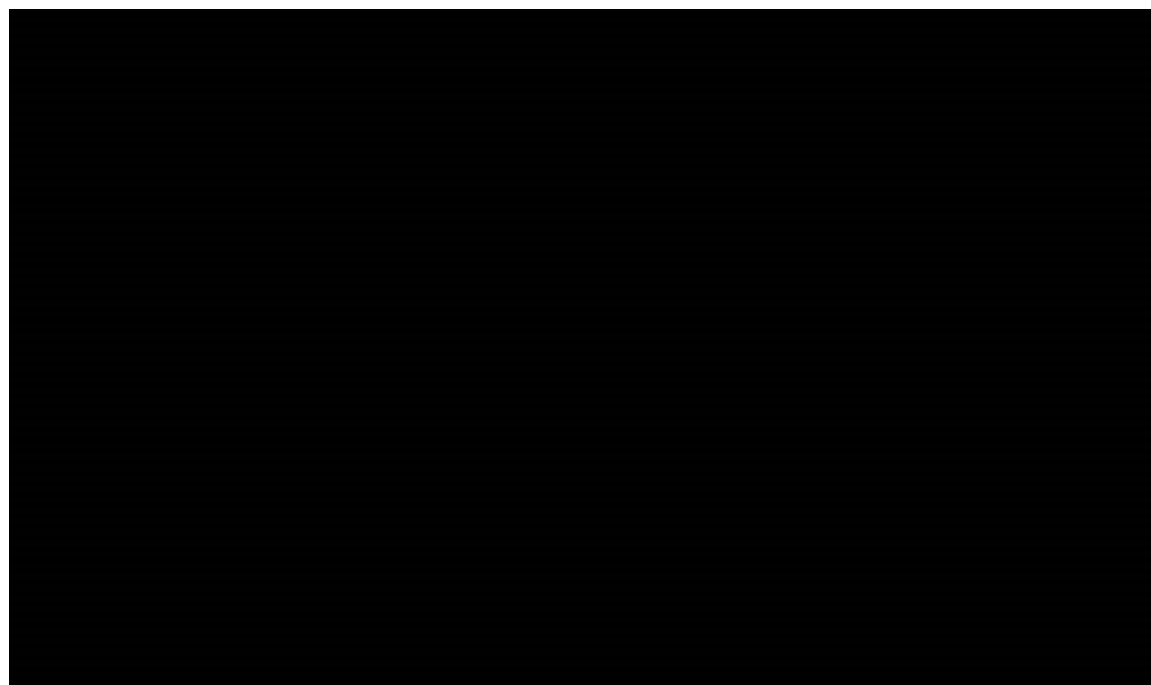
3.3.2. Przeżycie całkowite (OS)

3.3.2.1. Dane z badania ALCANZA

Dane z badania ALCANZA [2] dotyczące OS są niedojrzałe (większość pacjentów z obu ramion badania na koniec okresu obserwacji wciąż żyła). Ponadto w badaniu dozwolone było przechodzenie pacjentów na terapię BV w przypadku niepowodzenia terapii BX/MTX (*cross-over*). W ramieniu komparatora 29 pacjentów (45%) w ramach kolejnej linii otrzymało BV, co prawdopodobnie skutkowało poprawą wyników w zakresie OS w ramieniu komparatora. Należy zaznaczyć, że pacjenci mogli otrzymywać więcej niż jedną terapię po progresji. W celu skorygowania wpływu przejścia z terapii BX/MTX na BV dokonano korekty metodą oceny długości przeżycia całkowitego z uwzględnieniem procesu *cross-over* (RPSFT, ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*). Metoda ta zakłada jednakowy efekt zdrowotny bez względu na to, czy lek został podany na początku badania (w momencie randomizacji) czy w późniejszym momencie (po progresji na BX/MTX). Jest to standardowa metoda stosowana w analizach przeżycia dla chorób nowotworowych, wykorzystywana w celu wyeliminowania wpływu *cross-over* na wyniki w zakresie OS [54–56]. Do krzywych K-M OS dla BV i skorygowanych krzywych dla BX/MTX dopasowano krzywe parametryczne. Wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o kryterium informacyjne AIC, BIC oraz wizualną ocenę dopasowania krzywych. Poniżej zaprezentowano graficznie (Wykres 4, Wykres 5) oraz zestawiono tabelarycznie (██████████) wyniki przeprowadzonej ekstrapolacji.

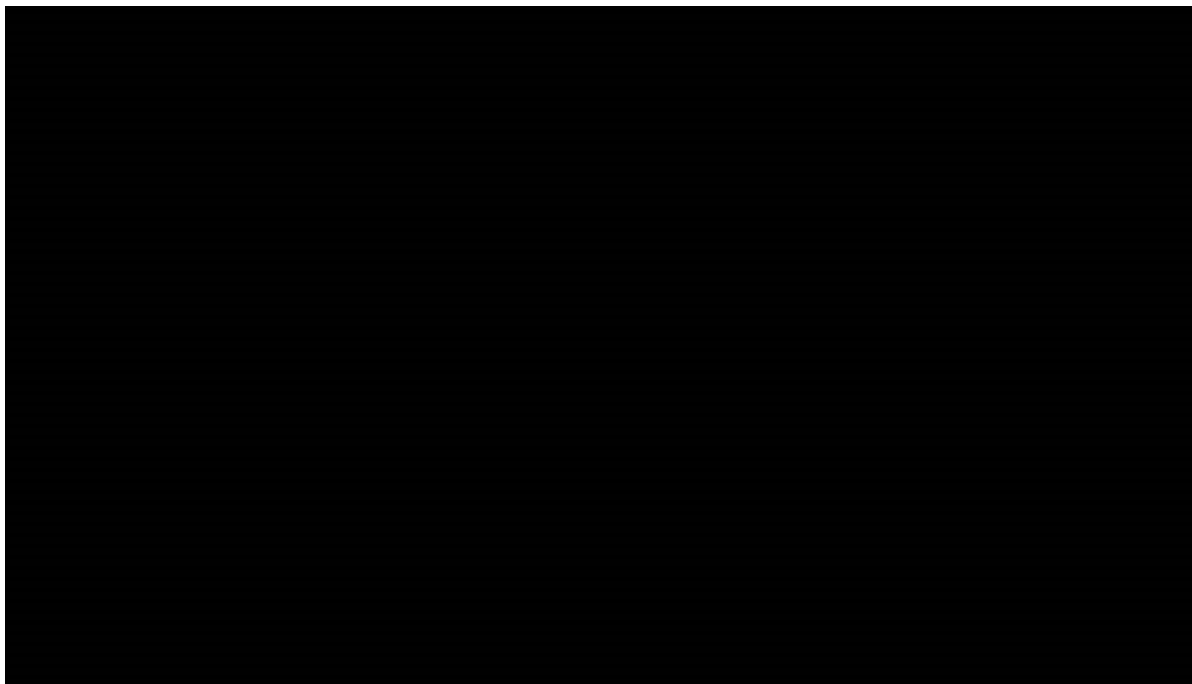
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Wykres 4.
Przeżycie całkowite na podstawie badania ALCANZA – krzywa Kaplana-Meiera oraz ekstrapolacja dla ramienia BV

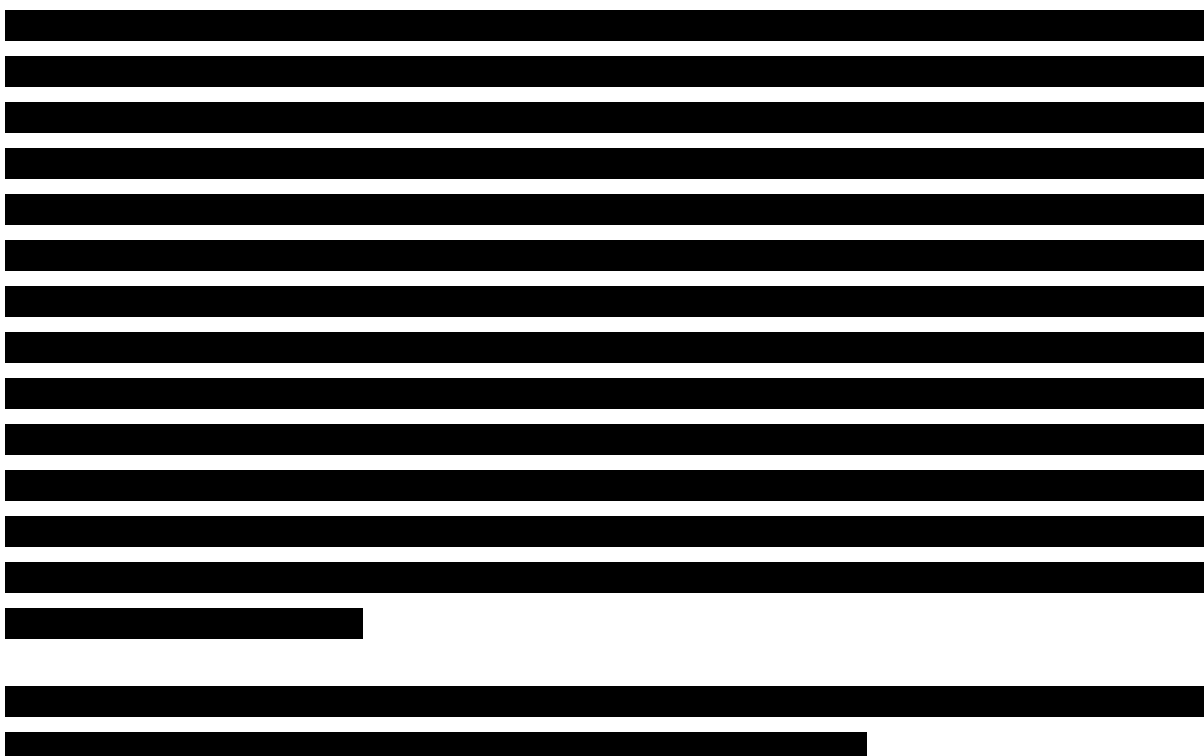


K-M – krzywa Kaplana-Meiera

Wykres 5.
Przeżycie całkowite na podstawie badania ALCANZA – krzywa Kaplana-Meiera oraz ekstrapolacja dla ramienia BX/MTX



K-M – krzywa Kaplana-Meiera



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

3.3.3. Czas trwania leczenia (ToT)

W badaniu ALCANZA zbierano również dane dotyczące czasu trwania leczenia (ToT, ang. *Time on Treatment*), który zdefiniowano jako czas od podania pierwszej dawki leku do zakończenia leczenia (ocenę zgodności założeń dotyczących przerwania leczenia z badania ALCANZA z zapisami projektu PL BV oraz PL dla BX przedstawiono w rozdziale 3.2.1). Jeśli pacjent zmarł zanim przerwał leczenie, datę zgonu przypisywano jako datę zakończenia leczenia. W przypadku gdy nie było informacji odnośnie daty zgonu lub daty zakończenia leczenia, wówczas dane cenzurowano w momencie zakończenia badania. Dane dotyczące ToT zarówno dla BV jak i BX/MTX były kompletne, w związku z czym ekstrapolacja danych nie była potrzebna.

Krzywe ToT wykorzystano w analizie do modelowania kosztów związanych z przyjmowanym leczeniem, tj. leków, ich podania i leczenia zdarzeń niepożądanych. Zaimplementowano ograniczenie polegające na przypisaniu ToT w poszczególnych cyklach nie wyższego niż PFS. Założenie [REDACTED] [REDACTED] pozostaje bez wpływu na wyniki w ramieniu BV (w żadnym punkcie czasowym krzywa PFS nie znajduje się poniżej krzywej ToT), natomiast w przypadku MTX i BX założenie ma charakter konserwatywny (dla części punktów czasowych skutkuje przypisaniem niższego odsetka pacjentów leczonych niż wskazuje na to krzywa ToT z badania ALCANZA – otrzymujemy w ten sposób niższe koszty przy zachowaniu wartości użyteczności jak dla stanu przed progresją). Wpływ ograniczenia na wyniki analizy jest minimalny. Podobnie jak krzywe PFS, krzywe ToT wyznaczono łącznie dla BX i MTX oraz dla każdej interwencji osobno. W analizie podstawowej uwzględniono łączne dane dla BX i MTX, zaś w scenariuszu E-1 przyjęto oddzielnie dane dla BX i MTX (zarówno w zakresie PFS jak i ToT, TTST). Jak wspomniano wcześniej, rodzaj stosowanej interwencji nie stanowił zaplanowanego a priori czynnika stratyfikacyjnego w badaniu ALCANZA, w związku z czym w przypadku uwzględnienia danych oddzielnie dla BX i MTX, zaburzona zostaje randomizacja (dlatego też dane te nie zostały uwzględnione w analizie podstawowej).

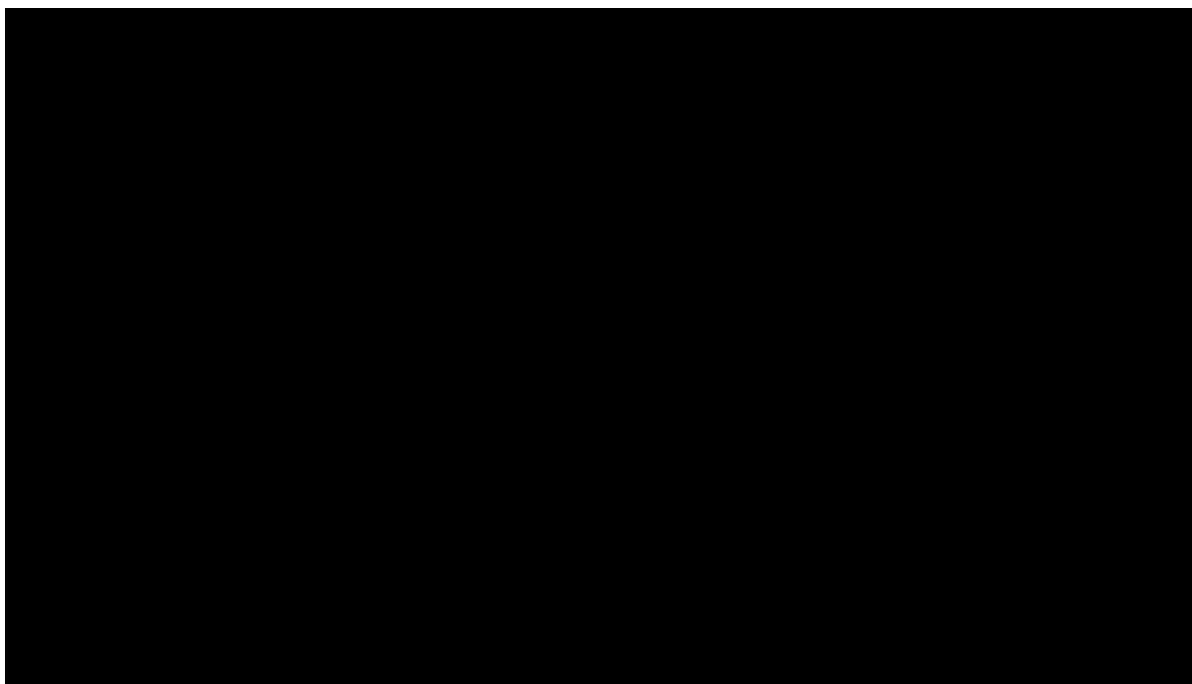
Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe ToT wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Wykres 6.
Krzywe Kaplana-Meiera dla ToT uwzględnione w analizie podstawowej



K-M – krzywa Kaplana-Meiera

Wykres 7.
Krzywe Kaplana-Meiera dla ToT uwzględnione w analizie wrażliwości



K-M – krzywa Kaplana-Meiera

3.3.4. Czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TTST)

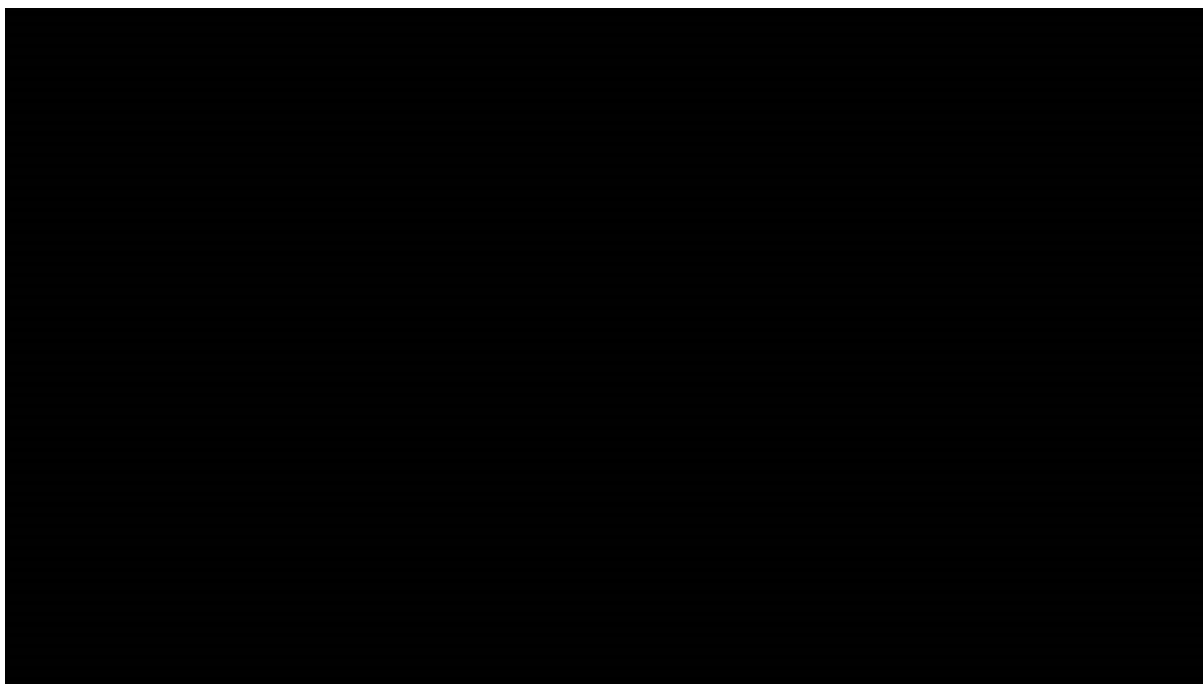
W analizie przyjęto, że pacjenci stosujący BV, BX oraz MTX po wystąpieniu progresji choroby otrzymują kolejną linię leczenia, w ramach której poddawani są terapii gemcytabiną, schematem CHOP lub doksorubicyną liposomalną. Plik obliczeniowy analizy umożliwia uwzględnienie kosztu terapii stosowanej po progresji przez określony czas, bądź też do chwili zgonu pacjenta. W analizie nie jest uwzględniana skuteczność terapii stosowanej po progresji, przez co uwzględnienie terapii stosowanej po progresji do chwili zgonu pacjenta prowadziłyby do przeszacowania kosztów w odniesieniu do uwzględnianych w analizie efektów klinicznych. Dodatkowo nie zostałyby uwzględniona możliwość przerywania terapii stosowanej po progresji. W związku z powyższym w analizie podstawowej założono, że leczenie wyżej wymienionymi schematami trwa przez określony czas (Tabela 8) - opcja „*fixed duration*”.

Czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia może być modelowany na podstawie krzywej PFS lub TTST (ang. *Time to subsequent treatment*) z badania ALCANZA. Jeśli pacjent zmarł zanim rozpoczął kolejną linię, datę zgonu przypisywano jako datę rozpoczęcia kolejnej linii terapii. W przypadku, kiedy nie było informacji dotyczących daty zgonu lub daty rozpoczęcia kolejnej linii, dane cenzurowano w momencie zakończenia badania. Krzywe TTST dla BV i komparatora były dojrzałe, w związku z czym nie było konieczności dokonywania ekstrapolacji. Podobnie jak krzywe ToT i PFS, krzywe TTST wyznaczono łącznie dla BX i MTX oraz dla każdej interwencji osobno. Do modelowania czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia w analizie podstawowej wykorzystano krzywe TTST, co jest założeniem konserwatywnym (mniej korzystne wyniki analizy niż w przypadku uwzględnienia krzywych PFS). W analizie podstawowej uwzględniono łączne dane dla BX i MTX, a w ramach analizy wrażliwości dane oddzielnie dla BX i MTX (analogicznie jak w przypadku PFS i ToT, scenariusz E-1). W ramach analizy wrażliwości testowano dodatkowo modelownie w oparciu o krzywą PFS (scenariusz S-1).

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe TTST wykorzystane w analizie podstawowej i analizie wrażliwości (scenariusz E-1).

Wykres 8.

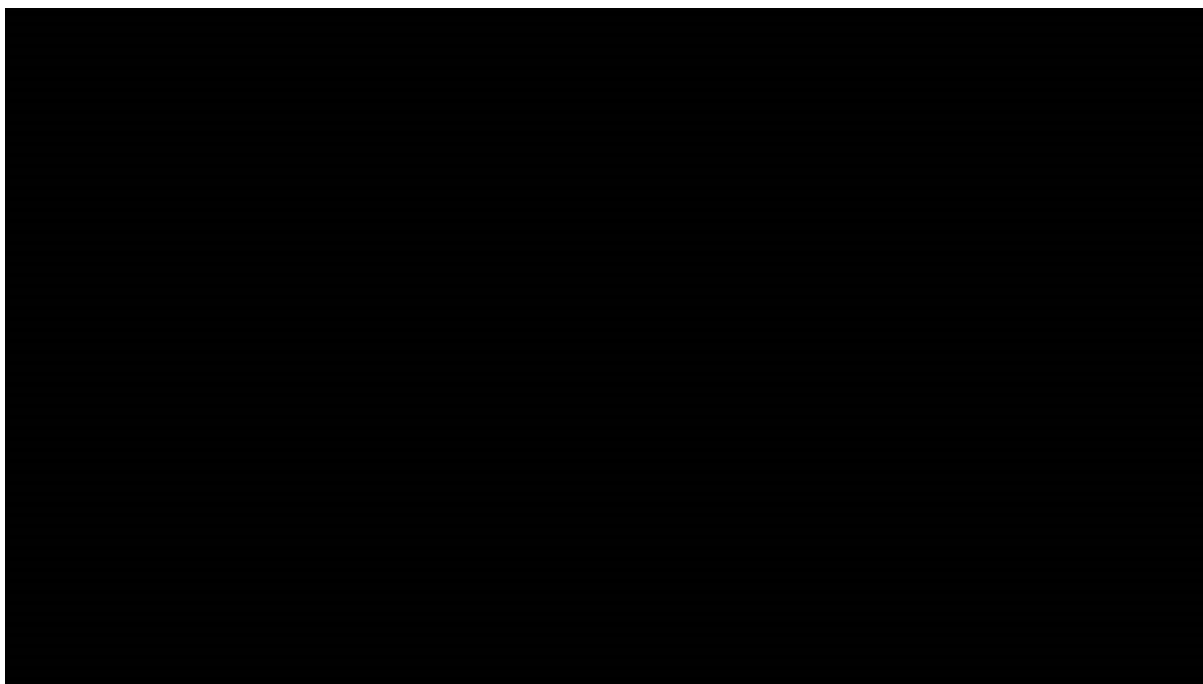
Krzywe Kaplana-Meiera dla TTST – dane z badania ALCANZA uwzględnione w analizie podstawowej



K-M – krzywa Kaplana-Meiera

Wykres 9.

Krzywe Kaplana-Meiera dla TTST – dane z badania ALCANZA uwzględnione w analizie wrażliwości



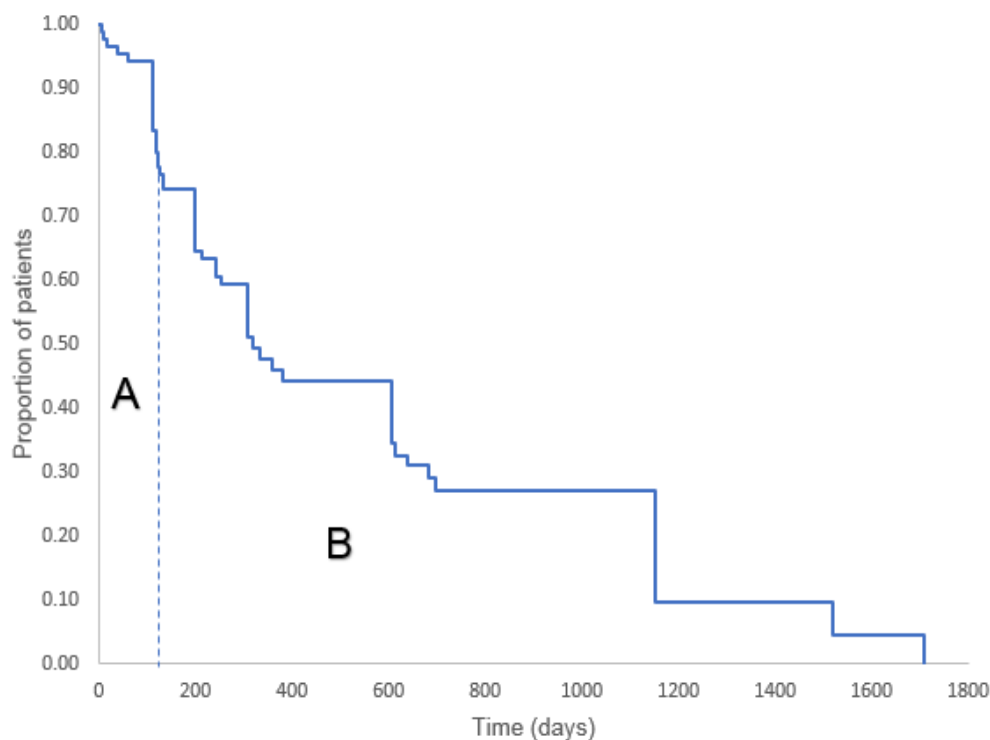
K-M – krzywa Kaplana-Meiera

W analizie wrażliwości uwzględniono również inny sposób naliczania kosztów kolejnej linii, w którym leczenie wyżej wymienionymi schematami rozpoczyna się w momencie wystąpienia progresji i trwa do zgonu pacjenta. Tak jak zaznaczono wcześniej w rozdziale 3.2.2, model nie uwzględnia skuteczności

terapii stosowanej po progresji, przez co założenie takie jak w tym scenariuszu prowadzi do przeszacowania kosztów w odniesieniu do uwzględnianych w analizie efektów zdrowotnych. Postępowanie takie wydaje się też mało prawdopodobne w kontekście wytycznych praktyki klinicznej, wskazujących, że chemioterapia systemowa stanowi ostateczną alternatywę w leczeniu pierwotnych chłoniaków skórnych CD30+, gdyż częściej prowokuje groźne dla życia powikłania infekcyjne niż prowadzi do długotrwałych remisji [36].

W tym wariantcie analizy wrażliwości założono, że pacjenci wymiennie stosują gemcytabinę, schemat CHOP lub doksorubicynę liposomalną, a zmiana terapii następuje w chwili wystąpienia progresji. W przypadku gemcytabiny i doksorubicyny liposomalnej okres do wystąpienia progresji odpowiada wprost czasowi leczenia, dla którego naliczane są koszty leczenia (w praktyce leczenie może trwać do wystąpienia progresji). W przypadku schematu CHOP czas trwania terapii również wynika z progresji choroby, ale jego maksymalna długość jest jednocześnie ograniczona do 6 21-dniowych cykli. W związku z tym dla terapii CHOP autorzy modelu wyznaczyli odsetek osób aktywnie leczonych w oparciu o krzywą PFS dla CHOP [57] przedstawioną w analizie złożonej do brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych NICE, w której porównano rytuksymab ze schematem CHOP w leczeniu pacjentów z nawrotowym chłoniakiem grudkowym. Odsetek ten wyznaczono jako stosunek dopuszczalnego czasu trwania terapii CHOP (111,37 dni – obszar A na wykresie poniżej) do całkowitego czasu wolnego od progresji przypisanego schematowi CHOP w badaniu (493,55 dni – obszar A+B). Oszacowana wartość odsetka wyniosła 23,57%. Opisany wariant naliczania kosztów po progresji przetestowano w ramach scenariusza S-2.

Wykres 10.
Krzywa PFS dla CHOP – analiza ekonomiczna złożona do NICE (TA137)



3.4. Bezpieczeństwo

Podobnie jak w przypadku skuteczności, bezpieczeństwo terapii w analizie ekonomicznej modelowano na podstawie danych z badania ALCANZA. Na potrzeby analizy wyodrębniono tylko działania stopnia 3.-4. raportowane u przynajmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion (BV, BX, MTX). [12]. Uwzględnione zdarzenia niepożądane zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 12).

Tabela 12.
Zdarzenia niepożądane stopnia 3.-4. raportowane u ponad 5% pacjentów w ramieniu BV lub komparatora

Zdarzenie niepożądane	BV	BX	MTX	BX/MTX
Anemia	0/66 (0,00%)	3/37 (8,11%)	0/25 (0,00%)	3/62 (4,84%)
Świąd	1/66 (1,52%)	2/37 (5,41%)	0/25 (0,00%)	2/62 (3,23%)
Hipertriglicydemia	0/66 (0,00%)	8/37 (21,62%)	0/25 (0,00%)	8/62 (12,90%)

Na potrzeby analizy dane z powyższej tabeli przeliczane są na tygodniowe prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń z uwzględnieniem długości czasu leczenia w badaniu ALCANZA.

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia:

- „brak progresji choroby” – w rozróżnieniu na stosowane leczenie (BV / komparator);
- „progresja choroby” – pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby – użyteczność naliczana od chwili wystąpienia progresji do zgonu pacjenta.

Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania ALCANZA [2], w którym jakość życia mierzona była z wykorzystaniem kwestionariuszy EQ-5D oraz Skindex-29. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, uwzględniono możliwość naliczania spadków użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych. Spadki użyteczności określono w oparciu o opublikowane wyniki innych badań.

W celu zidentyfikowania innych źródeł danych dotyczących użyteczności w rozważanej populacji pacjentów w ramach niniejszej analizy przeprowadzono przeszukanie systematyczne (opis przeszukania przedstawiono w aneksie. rozdz. A.1.2). W wyniku przeszukania systematycznego nie odnaleziono dodatkowych danych możliwych do implementacji w modelu.

3.5.1. Dane z badania ALCANZA

Ocena jakości życia w badaniu ALCANZA miała miejsce pierwszego dnia określonych 3-tygodniowych cykli, wynikających z podania BV (cykl 1., 2., 4., 6., 8., 10., 12., 14. oraz 16.). W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiła progresja choroby, jakość życia po zakończeniu leczenia oceniano co 12 tygodni (± 2 tygodnie) przez minimum 24 miesiące. Po tym okresie ocena następowała co 6 miesięcy (± 1 miesiąc), aż do wystąpienia progresji choroby lub do momentu zakończenia badania.

Użyteczności stanu „brak progresji” wyznaczono w rozróżnieniu na stosowane leczenie (BV/komparator). Użyteczność stanu „progresja choroby” przyjęto na jednakowym poziomie bez względu na rodzaj zastosowanej terapii.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 13.
Wartości użyteczności zaobserwowane w badaniu ALCANZA oraz dopasowane w oparciu o równanie regresji

Stan zdrowia		
Wyniki wspólne dla BX i MTX		
BV – brak progresji		
PC - brak progresji		
Progresja		
Oddzielne wyniki dla BX i MTX		
BV – brak progresji		
MTX- brak progresji		
BX- brak progresji		
Progresja		

W analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności dla MTX i BX łącznie, zgodnie z konstrukcją badania ALCANZA (założenie analogiczne jak w przypadku krzywych PFS i ToT, szczegóły w rozdziale 3.3.3).

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w których uwzględniono użyteczności dla każdej interwencji oddzielnie (scenariusz U-1) oraz wartości zaobserwowane w badaniu (scenariusz U-2).

3.5.2. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Założono, że przyjęte w analizie wartości użyteczności dla BV i BX/MTX zawierają profile toksyczności tych terapii i w związku z tym w analizie podstawowej nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Jednakże, biorąc pod uwagę częstość oceny użyteczności w badaniu ALCANZA, pomiary użyteczności mogły być dokonywane w okresach, w których działania niepożądane nie występowały. W związku z tym spadki użyteczności związane z działaniami niepożądanymi uwzględnione zostały w ramach analizy wrażliwości (scenariusz U-3).

Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie przyjęto za autorami modelu na podstawie publikacji Ossa 2007 [58] i Nafees 2008 [59]. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem anemii zaczerpnięto z publikacji Ossa 2007 [58]. W badaniu ALCANZA anemia wystąpiła jedynie jako zdarzenie 3. stopnia, w związku z czym uwzględniono wartość z badania Ossa 2007 raportowaną dla umiarkowanej anemii. Dla świądu przyjęto taki sam spadek jak w przypadku

wysypki w oparciu o badanie Nafees 2008. Nie odnaleziono spadków użyteczności w związku z występowaniem hipertriglicydemii, więc konserwatywnie przyjęto brak spadku użyteczności (w ramieniu BV i MTX częstość występowania wyniosła 0%. natomiast w ramieniu BX – 21,62%).

Czas trwania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto ze statystyk JGP z 2016 roku (uwzględniono średni czas hospitalizacji dla poszczególnych grup JGP uwzględnianych w oszacowaniach kosztów zdarzeń niepożądanych; por. rozdz. 3.6.4). Zestawienie spadków użyteczności związanych z wystąpieniem działań niepożądanych przyjęte w analizie prezentuje poniższa tabela (Tabela 14).

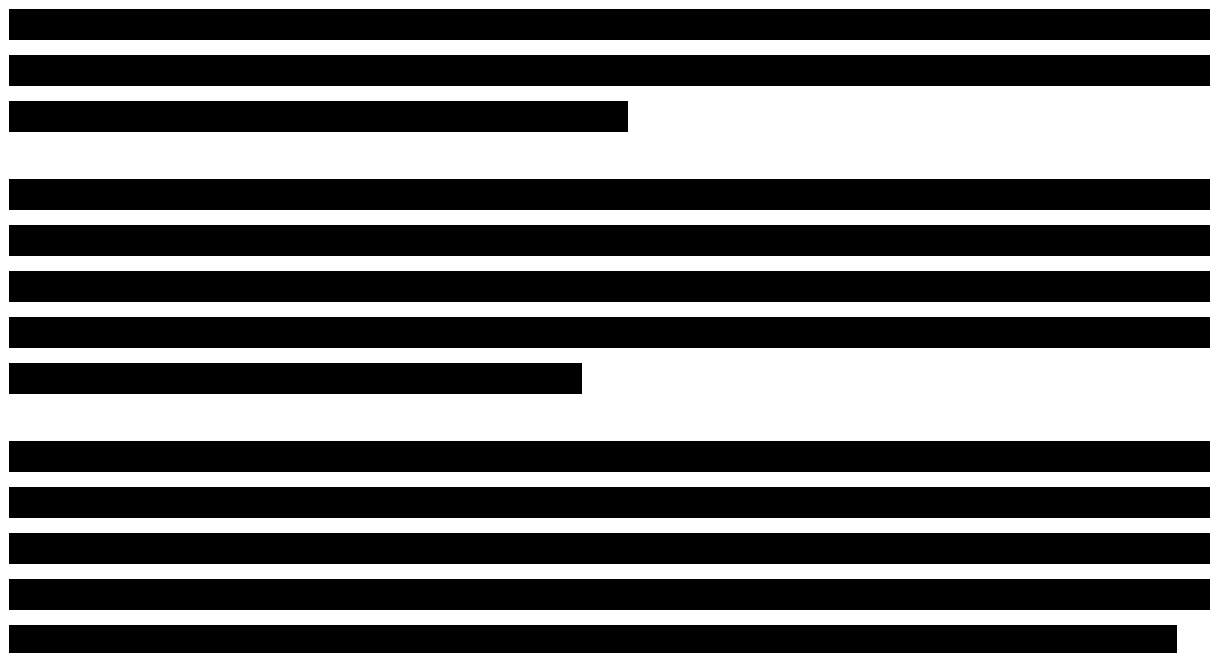
Tabela 14.
Spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności (SE)	Źródło	Czas trwania [dni]
Anemia	-0,25000 (0,065)	Ossa 2007 [58]	5,0
Świąd	-0,03248 (0,050)	Nafees 2008 [59]	5,0
Hipertriglicydemia	0,00000 (0,000)	Założenie	6,0

3.6. Koszty

3.6.1. Koszty leków

3.6.1.1. Koszty brentuksymabu vedotin

The content of this table is completely redacted with black bars, making it illegible.

[Redacted content]

3.6.1.2. Jednostkowe koszty komparatorów i leków stosowanych po progresji choroby

W opcji analizy [redacted] koszty komparatorów oraz leków uwzględnionych w ramach leczenia po progresji choroby wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych (WLR), zaczerpniętych z serwisu IkarPro jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 06.2017-05.2018 r.

W ramach opcji [redacted] w ramach perspektywy NFZ oszacowano koszty, jakie ponosi NFZ za mg poszczególnych leków na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty analizowanych leków zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres 06.2017 – 05.2018 jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby opakowań.

Ceny oraz sprzedaż leków zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2). Ceny za mg poszczególnych substancji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Koszty jednostkowe substancji uwzględnionych w analizie

Substancja	Cena za mg		
	NFZ - DGL	NFZ – WLR	Pacjent
Beksaroten	0,40 zł	0,76 zł	0,00 zł
Metotreksat ^a	0,07 zł	0,07 zł	0,00 zł
Gemcytabina	0,05 zł	0,10 zł	0,00 zł
Cyklofosfamid	0,06 zł	0,06 zł	0,00 zł
Doksorubicyna	0,63 zł	0,81 zł	0,00 zł
Doksorubicyna liposomalna ^b	46,01 zł	69,87 zł	0,00 zł

Substancja	Cena za mg		
	NFZ - DGL	NFZ – WLR	Pacjent
Winkrystyna	24,90 zł	26,60 zł	0,00 zł
Prednizolon	0,11 zł	0,11 zł	0,03 zł

a) MTX tylko w postaci doustnej

b) średnia ważona liczba mg cena doksorubicyny liposomalnej pegylowanej i niepegylowanej

WLR – wykaz leków refundowanych

3.6.1.3. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono tygodniowe koszty terapii w analizie podstawowej, które wyznaczono z uwzględnieniem dawkowania oraz średniej masy i powierzchni ciała opisanych w rozdziale 3.2.1. Dodatkowo, w przypadku kosztów schematów stosowanych po progresji choroby, wyznaczanych jako średni koszt leczenia gemcytabiną, CHOP lub doksorubicyną liposomalną, uwzględniono dane dotyczące udziałów poszczególnych leków przedstawione w rozdziale 3.2.2. W przypadku leczenia schematem CHOP uwzględniono również odsetek pacjentów aktywnie leczonych tym schematem, wynoszącym 23,57% (por. rozdz. 3.3.4).

Tabela 17.
Tygodniowy koszt terapii uwzględnionych w analizie

Schemat	Zastosowanie w analizie	Koszt NFZ ^a		Koszt NFZ + pacjenta ^a	
BX	Komparator	1 379,09 zł	2 646,14 zł	1 379,09 zł	2 646,14 zł
MTX		1,54 zł	1,59 zł	1,54 zł	1,59 zł
Gemcytabina	Po progresji choroby	67,36 zł	141,63 zł	67,36 zł	141,63 zł
CHOP		83,60 zł	91,46 zł	88,93 zł	96,79 zł
Doksorubicyna liposomalna		582,93 zł	885,08 zł	582,93 zł	885,08 zł

a) uwzględnione RDI, charakterystyka pacjentów (masa ciała i powierzchnia ciała)

3.6.2. Koszty podania leków

Produkt leczniczy Adcetris® podawany jest we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie, zgodnie z zasadami obowiązującymi w ramach programów lekowych. Koszt podania BV przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 75/2018/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [41]. Założono, że podanie odbywać się będzie w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, którego wycena jest identyczna jak dla świadczenia *„Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”*, przy założeniu długości hospitalizacji równej 1 dzień (Tabela 18). Wg zapisu

proponowanego PL przed każdym podaniem leku wykonywane są: badanie podmiotowe i przedmiotowe, morfologia krwi z rozmazem, stężenie kreatyniny, poziom aktywności aminotransferaz (AspAT, AIAT) oraz stężenie glukozy. Założono, że wymienione badania rozliczane są w ramach świadczenia związanego z podaniem leku i nie generują dodatkowych kosztów.

Beksaroten podawany jest pacjentom w formie tabletek w ramach programu lekowego B.66: *Leczenie beksarotenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sezary'ego*. Zgodnie z ChPL Targretin leczenie beksarotenem powinien rozpocząć i prowadzić wyłącznie lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z CTCL [11]. W związku z tym przyjęto, że pierwsze podanie leku nastąpi w ramach świadczenia: *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* [60]. Kolejne opakowania przepisywane będą pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych wykonywanych w ramach monitorowania terapii w programie lekowym (rozdz. 3.6.3). W związku z tym kolejne podania leku nie powodują powstawania kosztów (pacjent przyjmuje tabletki w domu) (Tabela 18).

Tabela 18.
Jednostkowy koszt podania BV i BX

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł	486,72 zł ^a
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16		108,16 zł

a) wycena identyczna jak dla świadczenia „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, przy założeniu długości hospitalizacji równej 1 dzień

Koszt podania leków z katalogu chemioterapii przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 56/2018/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [42]. Przyjęto, że podanie leków w postaci iniekcji będzie rozliczone procedurą: *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*. Odnośnie do leków podawanych doustnie założono, że pierwsze podanie leku nastąpi w ramach świadczenia: *Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią*. Następnie leki te przepisywane będą pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych wykonywanych w ramach monitorowania terapii (rozdz. 3.6.3), więc nie będą generować dodatkowych kosztów związanych z podaniem.

Zgodnie z komunikatem DGL NFZ [43] niektórzy świadczeniodawcy (zaliczeni do sieci szpitali i dodatkowo zaliczeni do poziomu szpitali ogólnopolskich, szpitali onkologicznych lub pulmonologicznych) realizujący świadczenia w zakresie chemioterapia (tylko w tym zakresie) mają zwiększoną wycenę świadczeń o 20%. W związku z tym, aby wyceniać świadczenia w zakresie chemioterapia, wyznaczono średni mnożnik dla wszystkich świadczeniodawców – niezależnie od tego czy są w sieci czy nie. Odsetek szpitali z sieci szpitali wśród wszystkich szpitali wykonujących świadczenia związane z chemioterapią oszacowano na 50,6%. Dodatkowa wycena świadczeń w przeliczeniu dla wszystkich świadczeniodawców wynosi 0,10, zatem koszt poszczególnych świadczeń jest mnożony przez 1,10.

Tabela 19.
Jednostkowy koszt podania leków z katalogu chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Mnożnik	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.08.05.0000173	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	108,16			119,10 zł
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56	1,10	1,00 zł	416,87 zł

Po uwzględnieniu długości cyklu w modelu i częstotliwości podania interwencji i komparatorów tygodniowe koszty podania poszczególnych schematów leczenia zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Koszt podania leków

Schemat	Tygodniowy koszt NFZ
BV	162,24 zł
BX – pierwszy cykl	108,16 zł
BX – kolejne cykle	0,00 zł
MTX – pierwszy cykl	119,10 zł
MTX – kolejne cykle	0,00 zł
Gemcytabina	104,22 zł
CHOP	138,96 zł
Doksorubicyna liposomalna	95,87 zł

3.6.3. Koszty kwalifikacji i monitorowania

[Redacted content]

[Redacted content]

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym założono, że tygodniowy koszt kwalifikacji i monitorowania będzie o 20% wyższy w porównaniu do analizy podstawowej (Scenariusz K-2).

Tabela 21.
Koszt monitorowania na podstawie diagnostyki w programie B.77

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Roczny koszt NFZ	Tygodniowy koszt NFZ
5.08.08.0000074	Diagnostyka w programie leczenia	3 861,00	1,00 zł	3 861,00 zł	74,00 zł

Koszt monitorowania leczenia beksarotenem określono w oparciu o wycenę procedury: *Diagnostyka w programie leczenia beksarotenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sezary'ego* dostępnej w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych zgodnie z zarządzeniem 75/2018/DGL [41].

Tabela 22.
Koszt monitorowania na podstawie diagnostyki w programie B.66

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Roczny koszt NFZ	Tygodniowy koszt NFZ
5.08.08.0000074	Diagnostyka w programie leczenia beksarotenenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sezary'ego	2 943,00	1,00 zł	2 943,00 zł	56,40 zł

Założono, że monitorowanie leczenia lekami z katalogu chemioterapii odbywa się w ramach świadczenia: *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (na podstawie zarządzenia 56/2018/DGL [42]). Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ ocena nie może odbywać się częściej niż 1 raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto zatem, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. W obliczeniach uwzględniono zwiększoną o 20% wycenę świadczeń dla świadczeniodawców zaliczonych do sieci szpitali i dodatkowo do poziomu szpitali ogólnopolskich, szpitali onkologicznych lub pulmonologicznych (szczegóły w rozdziale 3.6.2).

Tabela 23.
Koszt monitorowania leczenia lekami z katalogu chemioterapii

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Mnożnik	Wycena punktu	Liczba wizyt na rok	Roczny koszt NFZ	Koszt NFZ na tydzień
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,10	1,00 zł ^a	6	1 786,57 zł	34,24 zł

a) Iloraz aktualnej wyceny punktu (równiej 52 zł) i ceny bazowej w przypadku świadczeń w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, wynoszącej 52 zł

Dla BV i BX założono, że w przypadku zakończenia leczenia tymi lekami (zgodnie z krzywymi ToT) i dalszego pozostawania w stanie „brak progresji” (zgodnie z krzywymi PFS) naliczane są koszty monitorowania jak dla leków z katalogu chemioterapii. Podsumowanie tygodniowych kosztów monitorowania poszczególnych terapii zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Koszty monitorowania leczenia uwzględnione w analizie

Schemat	Tygodniowy koszt NFZ
BV (analiza podstawowa)	74,00 zł
BV (Scenariusz K-2)	88,80 zł
BX	56,40 zł
MTX	34,24 zł ^a

a) koszt naliczany również w przypadku zakończenia leczenia BV i BX (wyłączenie z PL) i jednoczesnego dalszego przebywania w stanie „brak progresji”

3.6.4. Koszty leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopnia 3.-4.). Przyjęto, że ich leczenie wiąże się z hospitalizacją. Koszty leczenia analizowanych zdarzeń wyznaczono w oparciu o średnią wartość hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2016, w statystykach JGP za rok 2017 brak danych dotyczących wartości hospitalizacji) [44]. Wyboru grup JGP dokonano w oparciu o przypisane do nich kody ICD-10, tak by w możliwie największym stopniu odpowiadały one rozpatrywanym działaniom niepożądanym. W przypadku, gdy do rozliczenia hospitalizacji przyjęto więcej niż jedną grupę JGP, wyznaczono średni koszt ważony liczbą hospitalizacji poszczególnych grup.

Anemia

Leczenie anemii oszacowano na podstawie średniej wartości wycen hospitalizacji określonych dla trzech grup chorób układu krwiotwórczego (Tabela 25).

Tabela 25.
Koszt hospitalizacji z powodu anemii

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14 832	4 767,08 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	23 943	1672,57 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17 197	517,84 zł
Średnia ważona:		2 137,80 zł

Świąd

Leczenie świądu oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupami J38 – Ciężkie choroby dermatologiczne oraz J39 – Duże choroby dermatologiczne (Tabela 26).

Tabela 26.
Koszt hospitalizacji z powodu świądu

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
J38 – Ciężkie choroby dermatologiczne	7 245	4 320,87 zł
J39 – Duże choroby dermatologiczne	30 286	1 684,10 zł
Średnia ważona		2 193,10 zł

Hipertriglicerydemia

Leczenie hipertriglicerydemii oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą G37 – *Ostre zapalenie trzustki* (Tabela 26).

Tabela 27.
Koszt hospitalizacji z powodu hipertriglicerydemii

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
G37 – Ostre zapalenie trzustki	4 041,65 zł

Podsumowanie

Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 28). W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w których rozważono zmianę kosztów poszczególnych zdarzeń niepożądanych: spadek o 50% (Scenariusz K-3) oraz wzrost o 100% (Scenariusz K-4).

Tabela 28.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4. uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Koszt NFZ przypadający na 1 zdarzenie		
	Analiza podstawowa	Scenariusz K-3	Scenariusz K-4
Anemia	2 137,80 zł	1 068,90 zł	4 275,60 zł
Świąd	2 193,10 zł	1 096,55 zł	4 386,21 zł
Hipertriglicerydemia	4 041,65 zł	2 020,83 zł	8 083,39 zł

3.6.5. Koszty leczenia kolejnych linii (po progresji)

W analizie przyjęto, że pacjenci stosujący BV, BX oraz MTX po wystąpieniu progresji choroby poddawani są terapii gemcytabiną, schematem CHOP lub doksorubicyną liposomalną. Na koszty leczenia kolejnej linii składają się koszty leków, ich podania oraz monitorowania terapii. Koszty poszczególnych terapii oraz ich podania zamieszczono w rozdziałach 3.6.1.3 i 3.6.2. W analizie przyjęto, że monitorowanie po wystąpieniu progresji choroby u pacjentów leczonych w ramach kolejnej linii terapii rozliczane będzie w analogiczny sposób jak monitorowanie leczenia lekami z katalogu chemioterapii (Tabela 29).

Tabela 29.
Koszty monitorowania po progresji choroby

Kategoria	Tygodniowy koszt NFZ
Monitorowanie w ramach kolejnej linii leczenia	34,24 zł

Koszty leczenia kolejnej linii (po progresji) uwzględnione w analizie, zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Tygodniowy koszt leczenia kolejnej linii

Kategoria	Schemat	Koszt NFZ		Koszt NFZ + pacjenta	
Leki	Gemcytabina	67,36 zł	141,63 zł	67,36 zł	141,63 zł
	CHOP	83,60 zł	91,46 zł	88,93 zł	96,79 zł
	Doksorubicyna liposomalna	582,93 zł	885,08 zł	582,93 zł	885,08 zł
Podanie leków	Gemcytabina			104,22 zł	
	CHOP			138,96 zł	
	Doksorubicyna liposomalna			95,87 zł	
	Monitorowanie			34,24 zł	

3.6.6. Koszty opieki terminalnej

Koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym naliczane są w modelu u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon, niezależnie od uwzględnienia innych kosztów. Koszty opieki terminalnej wyznaczono przy założeniu tygodniowego czasu trwania takiej opieki. Koszt naliczany jest całościowo w cyklu, w którym wystąpi zgon. Założono, że leczenie odbywa się w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym. Wartość punktową świadczenia zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ [45]. Średnią wycenę osobodnia pobytu na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto jako średnią wycenę produktu zakontraktowanego przez NFZ ze świadczeniodawcami na 2017 rok, ważoną wielkością poszczególnych kontraktów [46] (Tabela 31).

Tabela 31.
Koszt opieki terminalnej

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt osobodnia	Tygodniowy koszt NFZ
5.15.00.0000146	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	6,1	52,86 zł	322,47 zł	2 257,26 zł

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w których rozważono zmianę kosztów opieki terminalnej: spadek o 50% (Scenariusz K-5) oraz wzrost o 100% (Scenariusz K-6).

Tabela 32.
Tygodniowe koszty opieki terminalnej uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Tygodniowy koszt NFZ
Analiza podstawowa	2 257,26 zł
Scenariusz K-5	1 128,63 zł
Scenariusz K-6	4 514,52 zł

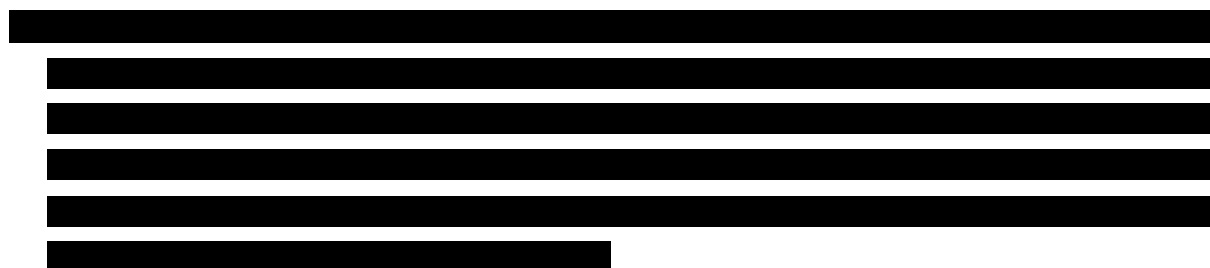
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez zamawiającego: *Global Cost-Effectiveness Model of Brentuximab Vedotin for the Treatment of Cutaneous T-cell Lymphoma* [1]. Model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

4.1. Założenia

- Przyjęto 42-letni horyzont czasowy (utożsamiony z horyzontem dożywotnym).
- Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień.
- W obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu z wyjątkiem kosztów związanych z terapią BV i MTX z uwagi na odpowiednio co 3-tygodniowe oraz 1-tygodniowe przyjmowanie leków.
- Zastosowano dyskontowanie przy stopie rocznej 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.
- Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie krzywych PFS i OS, modelujących odsetek pacjentów z progresją choroby i ze zgonem w kolejnych punktach czasowych.
- Czas trwania leczenia określono w oparciu o krzywe ToT z badania ALCANZA.
- Dane dotyczące PFS przyjęto na podstawie badania ALCANZA. Ze względu fakt, iż w ramieniu BV dane były kompletne dla 95% pacjentów, przeprowadzono ekstrapolację krzywej dla pozostałych 5%. W ramieniu komparatora dane w zakresie PFS były kompletne, w związku z tym nie przeprowadzono parametryzacji krzywych Kaplana-Meiera.
- Dane w zakresie OS przyjęto na podstawie badania ALCANZA. W ramieniu komparatora uwzględniono korektę *cross-over*. Ze względu na niedojrzałość danych dokonano ekstrapolacji krzywych poza horyzont czasowy badania.
- W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty kwalifikacji do PL (dla BV i BX) i monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty związane z kolejną linią leczenia (po progresji) oraz koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym.
- Przyjęto, że pacjenci po wystąpieniu progresji choroby poddawani są terapii gemcytabiną, schematem CHOP oraz doksorubicyna liposomalna. W analizie założono, że leczenie wyżej wymienionymi schematami pacjenci otrzymują przez określony czas (opcja „*fixed duration*”), a czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia modelowany jest w oparciu o krzywą TTST z badania ALCANZA. Uwzględniono koszty leków, ich podania oraz monitorowania terapii.

- Koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym naliczane są w modelu u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon, niezależnie od uwzględnienia innych kosztów. Koszty opieki terminalnej wyznaczono przy założeniu tygodniowego czasu trwania takiej opieki.
- W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4., które raportowane były u przynajmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion badania ALCANZA (BV, BX, MTX).
- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania ALCANZA, w którym jakość życia mierzono z wykorzystaniem kwestionariuszy EQ-5D-3L i Skindex-29. W analizie uwzględniono estymowane wartości użyteczności dla BV, łącznie dla MTX i BX oraz po progresji choroby (bez względu na terapię stosowaną przed wystąpieniem progresji).
- Nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych, gdyż założono, że przyjęte w analizie użyteczności dla BV i BX/MTX uwzględniają profile toksyczności tych terapii.



4.2. Zasada działania

Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym. Model symuluje rozkład kohorty pacjentów w obrębie trzech, wzajemnie wykluczających się stanów:

- brak progresji choroby,
- progresja choroby,
- zgon.

Rozkład kohorty wyznaczony jest w modelu za pomocą krzywych PFS i OS, modelujących odsetek pacjentów pozostających w wyżej wymienionych stanach w kolejnych punktach czasowych. Krzywe PFS modelowano w oparciu o dane z badania ALCANZA, ekstrapolacji krzywych dokonano tylko dla 5% pacjentów w ramieniu BV, którzy nie mieli progresji do czasu zakończenia badania. Krzywe OS wyznaczono w oparciu o badanie ALCANZA, z uwzględnieniem korekty *cross-over* w ramieniu BX/MTX. Krzywa PFS odzwierciedla odsetek pacjentów, u których do danego punktu czasowego nie wystąpiły progresja choroby i zgon, natomiast krzywa OS odzwierciedla odsetek pacjentów dożywających do danego momentu. Odsetki pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia w kolejnych punktach czasowych wyznaczono zgodnie z następującymi równaniami:

$$\text{Odsetek pacjentów w stanie „Brak progresji choroby”} = P_t(\text{PFS})$$

$$\text{Odsetek pacjentów w stanie „Progresja choroby”} = P_t(\widetilde{\text{OS}}) - P_t(\text{PFS})$$

$$\text{Odsetek pacjentów w stanie „Zgon”} = 1 - P_t(\overline{OS})$$

P_t – prawdopodobieństwo w chwili t .

\overline{OS} – przeżycie całkowite na podstawie badania klinicznego skorygowane o śmiertelność w populacji ogólnej Polski

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.6) oraz użyteczności (patrz rozdz. 3.5). Uwzględniono możliwość występowania zdarzeń niepożądanych (koszty ich leczenia naliczane są z uwzględnieniem tygodniowego prawdopodobieństwa wystąpienia tych zdarzeń) i koszty leczenia po progresji choroby (patrz rozdz. 3.6.4, 3.6.5).

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, za pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 33).

Tabela 33.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Ustawienia i parametry	
Main Menu	Strona tytułowa analizy zawierająca odnośniki do arkuszy z danymi wejściowymi, parametrami, obliczeniami i wynikami.
Introduction	Streszczenie najważniejszych założeń modelu wraz z prezentacją graficzną struktury modelu.
Controls	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Utilities	Zestawienie danych o użytecznościach wyróżnionych stanów zdrowia.
Costs	Zestawienie danych kosztowych wykorzystanych w analizie. Na arkuszu możliwe jest wprowadzenie danych kosztowych przez użytkownika.
Adverse Events	Zestawienie danych źródłowych o zdarzeniach niepożądanych wykorzystanych w analizie, arkusz umożliwia użytkownikowi zmianę liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia, czasu trwania AEs, kosztów leczenia AEs oraz spadków użyteczności związanych z wystąpieniem AEs.
Parameters	Arkusz zawierający zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie wraz z parametrami wykorzystywanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości. Na arkuszu zestawiono także domyślne wartości parametrów analizy.
Wyniki analizy	
Results	Tabelaryczne zestawienie wyników analizy deterministycznej.
PSA	Arkusz zawierający wyniki poszczególnych symulacji probabilistycznej analizy wrażliwości wraz z graficznym przedstawieniem wyników.
Arkusze obliczeniowe	

Arkusz	Charakterystyka
PF - BV	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty pomiędzy stany zdrowia w czasie z naliczaniem efektów zdrowotnych i kosztów w ramieniu BV.
PF - BX	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty pomiędzy stany zdrowia w czasie z naliczaniem efektów zdrowotnych i kosztów w ramieniu BX.
PF - MTX	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty pomiędzy stany zdrowia w czasie z naliczaniem efektów zdrowotnych i kosztów w ramieniu MTX.
Arkusze z danymi	
Survival curve calcs	Parametryzacja krzywych PFS i OS
Survival and Progression	Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej analizowanych interwencji wykorzystane w analizie.
Background mortality	Arkusz zawierający tablice trwania życia ogólnej populacji Polski.

5. WYNIKI

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 39). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej. Wszystkie parametry podlegające zmianie znajdują się pliku obliczeniowym analizy na arkuszu *Controls*, za wyjątkiem parametrów kosztowych, które znajdują się na arkuszach *Costs* oraz *Adverse Events*.

Tabela 39.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym ^a
H-1	Horyzont czasowy (42 lata)	25 lat	<i>Time horizon</i> (komórki G:I 14)
D-1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	<i>Discounting Costs/Lys/QALYs</i> (komórki G:I 45:47)
CH-1	Masa ciała pacjentów (72,51 kg), powierzchnia ciała pacjentów (1,84 m ²)	58,01 kg – spadek o 20% 1,47 m ² – spadek o 20%	<i>Patient characteristics Mean patient weight</i> (komórki G:I 52)
CH-2		87,01 kg – wzrost o 20% 2,20 m ² - wzrost o 20%	<i>Patient characteristics Mean body surface area</i> (komórki G:I 51)
E-1	Łączne dane dla BX i MTX w zakresie ToT oraz PFS, TTST	Dane dla BX i MTX w zakresie ToT oraz PFS, TTST analizowane oddzielnie	<i>PFS - modelled as two or three treatment groups</i> (komórki G:I 27)

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym ^a
U-1	Estymowane użyteczności dla BX i MTX uwzględniono łącznie	Estymowane użyteczności uwzględniono osobno dla każdej interwencji	<i>Utilities - modelled as two or three treatment groups</i> (komórki G:I 29)
U-2	Estymowane użyteczności dla BX i MTX uwzględniono łącznie	Obserwowane użyteczności dla BX i MTX uwzględniono łącznie	<i>Source of Utilities</i> (komórki G:I 30)
U-3	Brak spadków użyteczności związanych z występowaniem AEs	Uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem AEs	<i>Include AE related utility decrements</i> (komórki G:I 31)
S-1	Leczenie w ramach kolejnej linii trwa przez określony czas i jest modelowane w oparciu o krzywą TTST.	Leczenie w ramach kolejnej linii trwa przez określony czas i jest modelowane w oparciu o krzywą PFS	<i>Source of subsequent treatment cost; Start of subsequent therapy</i> (komórki G:I 40:41)
S-2		Leczenie w ramach kolejnej linii trwa od progresji do zgonu pacjenta	
K-2	Koszt kwalifikacji i monitorowania terapii BV (74,00 zł tygodniowo)	88,80 zł – wzrost o 20%	<i>Medical resource use – BV arm, progression free</i> (arkusz Costs; komórka C114)
K-3	Koszty działań niepożądanych (2 137,80 zł, 2 193,10 zł, 4 041,65 zł dla odpowiednio anemii, świądu i hipertriglicydemii)	1 068,90 zł, 1096,55 zł, 2 020,83 zł – spadek o 50%	<i>Adverse Event Costs – Unit Costs, inpatient</i> (arkusz Adverse Events; komórki H51, H58, H60)
K-4		4 275,60 zł, 4 386,21 zł, 8 083, 39 zł – wzrost o 100%	
K-5	Koszt opieki terminalnej (2 257, 26 zł)	1128,63 zł – spadek o 50%	<i>Terminal care – Live Total</i> (arkusz Costs; komórka C126)
K-6		4514,52 zł – wzrost o 100%	

a) o ile nie zaznaczono inaczej, opcje dostępne na arkuszu Controls

6.2. Wyniki

[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 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 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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

7. WALIDACJA

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę MEDLINE oraz Cochrane pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale A.1.1. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono publikacji umożliwiających przeprowadzenie walidacji konwergencji wykorzystanego w niniejszej analizie modelu.

7.3. Walidacja zewnętrzna

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej poszukiwano badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wykorzystanego w niniejszej analizie modelu.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block containing the summary and conclusions of the economic analysis.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy jednoznacznie wskazują na dużą korzyść terapeutyczną wynikającą z leczenia BV, zarówno w stosunku do BX jak i MTX [Redacted text]

[Redacted text block]

9. OGRANICZENIA

- Ze względu na konstrukcję badania ALCANZA, nie dysponowano wynikami dla podgrupy pacjentów z pcALCL leczonej MTX ani dla podgrupy pacjentów z MF leczonej BX oraz leczonej MTX. W badaniu dostępne są wyniki dla całej grupy kontrolnej tj. BX/MTX. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują, że przewaga BV nad BX/MTX w populacji łącznej badania (MF i pcALCL) zachowana jest również dla subpopulacji MF i pcALCL (dane dla ORR4 i PFS), a rodzaj zastosowanego leczenia nie ma wpływu na uzyskiwane wyniki. Zatem zasadne jest wnioskowanie dla ww. podgrup w oparciu o wyniki dla całej populacji włączonej do badania ALCANZA.
- Ze względu na konstrukcję badania ALCANZA, tj. brak stratyfikacji ze względu na stosowaną terapię w ramieniu komparatora (BX, MTX), w analizie uwzględniono łączne dane dla BX i MTX w zakresie PFS, ToT i TTST. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują, że przewaga BV nad BX/MTX zachowana jest również dla porównania z BX i MTX traktowanymi oddzielnie (dane dla ORR4 i PFS). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wspomniane dane oddzielnie dla BX i MTX. Dodatkowo w aneksie przedstawiono wyniki dla porównania BV vs BX/MTX (komparator łączny).
- Dane dotyczące OS z badania ALCANZA są niedojrzałe, większość pacjentów z obu ramion badania na koniec okresu obserwacji wciąż żyła. Ponadto w badaniu dozwolone było przechodzenie pacjentów na terapię BV w przypadku niepowodzenia terapii BX / MTX (tzw. *cross-over*). W związku z tym ekstrapolacja krzywych OS z badania ALCANZA uwzględniona w analizie obarczona jest niepewnością. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- W wyniku przeszukania systematycznego dotyczącego użyteczności nie odnaleziono dodatkowych danych możliwych do implementacji w modelu, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie analizy wrażliwości w oparciu o zewnętrzne źródła danych. Niemniej jednak jakość życia oceniano w badaniu ALCANZA z wykorzystaniem kwestionariuszy EQ-5D i Skindex-29, a autorzy modelu ekonomicznego przeprowadzili analizę tych danych, celem wyznaczenia modelu regresji umożliwiającego estymowanie użyteczności stanów zdrowia na potrzeby analizy ekonomicznej. W analizie podstawowej uwzględniono estymowane wartości użyteczności, a dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości w oparciu o dostępne zestawy użyteczności wyznaczone na podstawie danych z badania ALCANZA (dane estymowane / obserwowane w badaniu, dane łącznie / oddzielnie dla BX i MTX).

10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności produktu leczniczego Adcetris® (BV, brentuksymab vedotin) w terapii dorosłych pacjentów ze skórnym chłoniakiem T-komórkowym (CTCL, ang. *Cutaneous T-cell lymphoma*), tj. ziarniniakiem grzybiastym (MF, ang. *Mycosis fungoides*) lub pierwotnie skórnym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek T (pcALCL, ang. *Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*) z obecnością ekspresji antygenu CD30, uprzednio leczonych przynajmniej jedną terapią systemową.

W populacji pacjentów z MF jako komparator rozważono beksaroten (BX, komparator główny) oraz metotreksat (MTX, komparator dodatkowy). W populacji pacjentów z pcALCL jako komparator uwzględniono MTX.

Analizę przeprowadzono w głównej mierze w oparciu o wyniki badania klinicznego ALCANZA. W badaniu porównano BV z BX/MTX (stosowanych w zależności od wyboru lekarza). Nie są dostępne wyniki badania dla podgrupy pacjentów z pcALCL leczonej MTX oraz dla podgrupy pacjentów z MF leczonej BX oraz leczonej MTX. Przeprowadzona w ramach analizy klinicznej analiza w podgrupach wskazuje jednak, że rodzaj zastosowanego leczenia (BX, MTX) oraz populacja pacjentów (MF, pcALCL) nie mają wpływu na uzyskiwane wyniki w zakresie odsetka długotrwałych, obiektywnych odpowiedzi trwających co najmniej 4 miesiące (ORR4) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) – zasadne jest wnioskowanie dla ww. podgrup w oparciu o wyniki dla całej populacji włączonej do badania ALCANZA [12]. W kontekście powyższego wyniki badania ALCANZA są reprezentatywne dla warunków polskich w zakresie komparatorów dla BV.

W przypadku BX i MTX, występują pewne rozbieżności w tym zakresie pomiędzy badaniem ALCANZA a uwarunkowaniami polskimi, jednak mają one znikome znaczenie.

Wykorzystanie danych odnośnie zużycia leków z badania ALCANZA pozwala dodatkowo zachować spójność pomiędzy uwzględnionymi w analizie kosztami i efektami zdrowotnymi (również zaczerpniętymi z badania ALCANZA).

W badaniu ALCANZA w ramieniu komparatora wybór pomiędzy BX i MTX dokonywany był przez lekarza, więc dane w zakresie PFS i ToT zbierano łącznie u pacjentów stosujących BX lub MTX. Efektywność w zakresie PFS (i dane ToT) wyznaczono również oddzielnie dla każdej interwencji, jednakże rodzaj stosowanej interwencji nie stanowił zaplanowanego a priori czynnika stratyfikacyjnego, w związku z czym w tym przypadku zaburzona zostaje randomizacja. Z tego względu w analizie podstawowej wykorzystano dane łączne dla obu interwencji. Zestawienie krzywych ToT raportowanych w badaniu ALCANZA łącznie i oddzielnie dla BX i MTX, wskazuje, że uwzględnienie danych łącznych

może prowadzić do niedoszacowania czasu trwania terapii BX (krzywa dla BX znajduje się powyżej krzywej dla BX/MTX) i przeszacowania czasu trwania terapii MTX (krzywa dla MTX znajduje się powyżej krzywej dla BX/MTX). Z perspektywy wyników analizy w zakresie ICUR, ograniczenie to równoważone jest jednak poprzez jednoczesne uwzględnienie niedoszacowanych dla BX i przeszacowanych dla MTX danych dotyczących PFS (krzywe PFS i ToT są w dużej mierze pokrywają się, zarówno dla BX, MTX, jak i BX/MTX). Wpływ zmiany powyższego założenia (oddzielne dane dla BX i MTX w zakresie PFS i ToT) na wyniki analizy został przetestowany w ramach analizy wrażliwości, co potwierdziło jego znikome znaczenie dla wyników analizy. Dodatkowo w aneksie przedstawiono wyniki analizy dla porównania BV vs BX/MTX (komparator łączny). Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych (QALY) są w tym przypadku identyczne jak w przypadku porównań BV vs BX i BX vs MTX, natomiast wyniki w zakresie kosztów, ICUR i ceny progowej stanowią średnią z wyników dla porównań BV vs BX i BX vs MTX, ważoną częstością stosowania BX i MTX w badaniu ALCANZA.

Charakterystykę pacjentów, determinującą koszty interwencji oraz leków stosowanych w ramach kolejnej linii leczenia (masa i powierzchnia ciała pacjentów), zaczerpnięto z badania Estymator 2006. Są to dane polskie, w największym stopniu reprezentatywne dla populacji docelowej spośród dostępnych danych. Dane te zostały wykorzystane również w analizie przeprowadzonej przez AOTMiT dla BX w populacji pacjentów z chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.

Największa niepewność w analizie związana jest z danymi dotyczącymi przeżycia całkowitego pacjentów. Dane z badania ALCANZA są w tym zakresie niedojrzałe (większość pacjentów z obu ramion badania na koniec okresu obserwacji wciąż żyła). Ponadto w badaniu dozwolone było przechodzenie pacjentów na terapię BV w przypadku niepowodzenia terapii BX/MTX (*cross-over*). W ramieniu komparatora 29 pacjentów (45%) w ramach kolejnej linii otrzymało BV, co prawdopodobnie skutkowało poprawą wyników w zakresie OS w ramieniu komparatora. W celu skorygowania wpływu przejścia z terapii BX/MTX na BV dokonano korekty metodą oceny długości przeżycia całkowitego z uwzględnieniem procesu *cross-over* (RPSFT, ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*). Metoda ta zakłada jednakowy efekt zdrowotny bez względu na to, czy lek został podany na początku badania (w momencie randomizacji) czy w późniejszym momencie (po progresji na BX/MTX). Jest to standardowa metoda stosowana w analizach przeżycia dla chorób nowotworowych w celu wyeliminowania wpływu *cross-over* na wyniki w zakresie OS.

Użyteczności stanów zdrowia ustalono na podstawie danych z badania ALCANZA. Dane z badania dotyczące jakości życia (EQ-5D, Skindex-29) zostały poddane analizie regresji przez autorów modelu ekonomicznego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uzyskany model regresji jest zasadny

od strony klinicznej, ponieważ jeśli choroba pacjenta będzie postępować, użyteczność powinna się zmniejszyć. Kwestionariusz Skindex-29 opracowano w celu uwzględnienia objawów skórnych, które są jednym z najbardziej wyniszczających symptomów CTCL — poziom ogólnego wskaźnika Skindex-29 powinien być związany z wartością użyteczności. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości z uwzględnieniem danych EQ-5D obserwowanych w badaniu ALCANZA oraz w przypadku, gdy dane dla BX i MTX traktowane są oddzielnie. Wyniki analizy wrażliwości w tym zakresie pokazują, że zmiana założeń dotyczących użyteczności nie wpływa w sposób istotny na wyniki analizy.

W analizie uwzględniono możliwość stosowania kolejnej linii leczenia po przerwaniu terapii BV, BX oraz MTX w związku z wystąpieniem progresji. Należy mieć na uwadze, że chemioterapia systemowa stanowi ostateczną alternatywę w leczeniu pierwotnych chłoniaków skórnych CD30+, gdyż częściej prowokuje groźne dla życia powikłania infekcyjne niż prowadzi do długotrwałych remisji. W analizie podstawowej przyjęto, że pacjenci otrzymują leczenie gemcytabiną, schematem CHOP lub doksorubicyną liposomalną przez określoną liczbę cykli, zgodnie z założeniami dostosowywanego modelu. [REDACTED]

[REDACTED] Plik obliczeniowy analizy umożliwił również uwzględnienie kosztu terapii stosowanej po progresji do chwili zgonu pacjenta. Założenia przyjęte w tym zakresie mają stosunkowo niewielki wpływ na wartość ICUR.

W lipcu 2018 roku AOTMiT w ramach procedury oceny możliwości uzyskania przez pacjentów z ALCL, w tym też z pcALCL ratunkowego dostępu do terapii lekowej (RDTL) beksarotenem wydała negatywną opinię dla tego leku uzasadniając to faktem, iż w ocenianym wskazaniu istnieje skuteczniejsza terapia tj. brentuksymab vedotin. Co należy podkreślić, w swojej opinii zarówno Prezes AOTMiT, jak i Rada Przejrzystości jednoznacznie wskazały na BV jako bardziej nowoczesny lek do stosowania w tym wskazaniu, będący lepszą alternatywą niż beksaroten.

Pozytywna decyzja o refundacji brentuksymabu vedotin we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów, jaką jest aktualny brak dostępu do skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie długotrwałych odpowiedzi na leczenie u chorych z CTCL CD30+, leczonych uprzednio przynajmniej jedną dostępną terapią systemową.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Kidd R. (2017) Global Cost-Effectiveness Model of Brentuximab Vedotin for the Treatment of Cutaneous T-cell Lymphoma: Technical Report. BresMed Health Solutions.
2. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quagliano P, Zinzani PL, Wolter P, Sanches JA, Ortiz-Romero PL, Akilov OE, Geskin L, Trotman J, Taylor K, Dalle S, i in. (2017) Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 390(10094):555–566.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171110139025/anx_139025_pl.pdf (16.4.2018).
4. Charakterystyka produktu leczniczego ChPL Metotab (metotreksat). Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29884> (26.6.2018).
5. Charakterystyka produktu leczniczego ChPL Methotrexate Orion (metotreksat). Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34945> (26.6.2018).
6. Charakterystyka produktu leczniczego Methofill (metotreksat). Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=38081> (26.6.2018).
7. Charakterystyka produktu leczniczego Jylamvo (metotreksat). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003756/WC500225925.pdf. (26.6.2018).
8. Charakterystyka produktu leczniczego Trexan (metotreksat) 10mg.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Trexan (metotreksat) 2,5mg. Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6775> (26.6.2018).
10. Charakterystyka produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe (metotreksat). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf (19.6.2018).
11. Charakterystyka produktu leczniczego Targretin (beksaroten). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000326/WC500034208.pdf (16.4.2018).
12. ██████████ (2018) Analiza kliniczna. Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w terapii skórno-łoniaka t-komórkowego (ziarniniaka grzybiastego i pierwotnego skórno-łoniaka anaplastycznego z dużych komórek T) z obecnością ekspresji CD30. HTA Consulting.
13. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Targretin (beksaroten) we wskazaniu: Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ICD-10: C84.5). AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/112/RPT/112_OT_422_23_RDTL_Targretin_C84.5_2018.07.19.pdf (24.7.2018).
14. T-Cell Lymphoma. Dostęp: <https://www.lymphoma.org/aboutlymphoma/nhl/tcell/> (23.8.2018).
15. Sokołowska-Wojdyło M, Lech-Marańda E, Placek W, Meder J, Zaucha JM, Walewski J. (2010) Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG). *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 6(1):29–47.
16. Warzocha K, Robak T, Meder J, Dmoszyńska A. Nowotwory limfoproliferacyjne. Chłoniaki nie-Hodgkina *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych* Kraków 2017.
17. Sokołowska-Wojdyło M. Pierwotne chłoniaki skóry *Onkologia kliniczna* Tom 3. Gdańsk 2015.
18. Sokołowska-Wojdyło M. *Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych. Pierwotne chłoniaki skóry*. Tom 2. 2013.
19. Chłoniak skórny T-komórkowy - Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Dostęp: <http://www.ihit.waw.pl/chloniak-skorny-t-komorkowy.html> (23.8.2018).
20. Typy chłoniaków nieziarnicznych - Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Dostęp: <http://www.ihit.waw.pl/typy-chloniakow-nieziarnicznych.html> (23.8.2018).
21. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. (2018) Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* (29):iv30–iv40.
22. Wilcox RA. (2016) Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 91(1):151–165.
23. Kuśnierz P. (2010) Budowa i funkcja immunoglobulinopodobnych receptorów naturalnych komórek cytotoksycznych u człowieka. *Chemistry, Environment, Biotechnology* Vol. 14:165–174.
24. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w terapii skórno-łoniaka tkomórkowego (ziarniniaka grzybiastego i pierwotnego skórno-łoniaka anaplastycznego z dużych komórek T) z obecnością ekspresji CD30. HTA Consulting.

25. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. (2004) The Pathogenesis of Mycosis Fungoides. *New England Journal of Medicine* 350(19):1978–1988.
26. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, i in. (2005) WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 105(10):3768–3785.
27. Sokołowska-Wojdyło M, Nowicki R. (2013) Różnicowanie chłoniaków pierwotnie skórnych i atopowego zapalenia skóry problem coraz bardziej aktualny - PDF. *Alergia Astma Immunologia* 18(1):25–31.
28. Sokołowska-Wojdyło M, Maj J, Robak E, Placek W, Wojas-Pelc A, Jankowska-Konsur A, Olek-Hrab K, Gniadecki R, Rudnicka L. (2017) Primary cutaneous lymphomas – diagnostic and therapeutic guidelines of the Polish Dermatological Society. *Dermatology Review* 3:243–268.
29. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, Gniadecki R, Klemke C-D, Ortiz-Romero PL, Papadavid E, Pimpinelli N, Quaglino P, Ranki A, Scarisbrick J, Stadler R, i in. (2017) European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur. J. Cancer* 77:57–74.
30. Sokołowska-Wojdyło M, Maj J, Robak E, Placek W, Wojas-Pelc A, Jankowska-Konsur A, Olek-Hrab K, Gniadecki R, Rudnicka L. (2017) Primary cutaneous lymphomas – diagnostic and therapeutic guidelines of the Polish Dermatological Society. *Przegl Dermatol* 104(3):243–268.
31. Campbell SM, Peters SB, Zirwas MJ, Wong HK. (2010) Immunophenotypic diagnosis of primary cutaneous lymphomas: a review for the practicing dermatologist. *J Clin Aesthet Dermatol* 3(10):21–25.
32. Sokołowska-Wojdyło M, Walewski J, Jędrzejczak WW, Robak T, Prochorec-Sobieszek M, Zaucha JM, Jankowska-Konsur A, Słowińska M, Chmielowska E, Rudnicka L, Giebel S. (2018) Stanowisko polskich ekspertów dotyczące zastosowania leku brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki skóry CD30+. *Hematologia* 9(2):83–89.
33. [REDACTED]
34. European Medicines Agency - Find medicine - Adcetris. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002455/human_med_001588.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (30.4.2018).
35. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2018> (30.4.2018).
36. European Medicines Agency - Find medicine - Targretin. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000326/human_med_001078.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (19.6.2018).
37. ChPL Methofill (metotreksat) tabletki. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=38081>.
38. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (16.4.2018).
39. 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. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (16.4.2018).
40. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (17.4.2018).
41. Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-752018dgl,6799.html> (10.8.2018).
42. Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-562018dgl,6775.html> (18.7.2018).
43. Komunikat DGL z dnia 1 grudnia 2017r. w sprawie rozliczania świadczeń produktami rozliczeniowymi przez szpitale ogólnopolskie, szpitale onkologiczne lub pulmonologiczne. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7078.html> (16.4.2018).
44. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (19.6.2018).
45. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp:

<http://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-742018dsoz,6798.html> (10.8.2018).

46. Informator o umowach NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (17.4.2018).
47. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w terapii skórno-łoniaka t-komórkowego (ziarniniaka grzybiastego i pierwotnego skórno-łoniaka anaplastycznego z dużych komórek T) z obecnością ekspresji CD30. HTA Consulting.
48. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). Dostęp: <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-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html> (16.4.2018).
49. Estymator. (2006) Wyniki badań ankietowych na temat: Waga i nadwaga Polaków. (24.7.2018).
50. ██████████
51. Warzocha K, Lech-Marańda E. (2011) Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarnicznych. *Postępy Nauk Medycznych*, XXIV(7):.
52. Charakterystyka produktu leczniczego Gemsol (gemcytabina). Dostęp: [http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-23_Gemsol_ChPL_5.07.12_\(IB_6\).pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-23_Gemsol_ChPL_5.07.12_(IB_6).pdf).
53. Charakterystyka produktu leczniczego Gemcitabinum Accord (gemcytabina). Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_gemcitabinumaccord_0.pdf.
54. (2015) Analiza ekonomiczna. Pembrolizumab w terapii zaawansowanego czerniaka. HTA Consulting Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/148/AW/148_AW_OT_4351_53_Keytruda_czerniak_AE_2015.12.30.pdf (19.7.2018).
55. (2016) Analiza ekonomiczna. Ruksolitynib (Jakavi) w mielofibrozie. Health Quest Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/AW/135_AW_3_OT-4351-22_Jakavi_mielofibroza_2016.07.21.pdf (19.7.2018).
56. (2012) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Votrient (pazopanib) we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. Renal Cell Carcinoma, RCC); leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego (RCC). AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/072/AWA/072_AWA_DS_433_10_VOTRIENT_RCC_2012.10.18.pdf (19.7.2018).
57. NICE TA137. (2007) Single Technology Appraisal - Rituximab for the treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta137/documents/roche2>.
58. Ossa DF, Briggs A, McIntosh E, Cowell W, Littlewood T, Sculpher M. (2007) Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. *Pharmacoeconomics* 25(3):223–237.
59. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84.
60. Zarządzenie Nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-682018dgl,6792.html> (17.7.2018).
61. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (16.4.2018).
62. Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/> (16.4.2018).
63. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (16.4.2018).
64. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: https://www.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (16.4.2018).
65. The National Institute for Health and Care Excellence -NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (16.4.2018).
66. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (16.4.2018).
67. Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (7.9.2017).
68. AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/> (16.4.2018).
69. Holahan HM, Farah RS, Fitz S, Mott SL, Ferguson NN, McKillip J, Link B, Liu V. (2018) Health-related quality of life in patients with cutaneous T-cell lymphoma? *International Journal of Dermatology*.
70. Lin VW, Blaylock B, Epstein J, Purdum A. (2018) Systematic literature review of health-related quality of life among aggressive non-Hodgkin lymphoma survivors. *Curr Med Res Opin*1–7.
71. Porkert S, Lehner-Baumgartner E, Valencak J, Knobler R, Riedl E, Jonak C. (2018) Patients' Illness Perception as a Tool to Improve Individual Disease Management in Primary Cutaneous Lymphomas. *Acta Derm. Venereol.* 98(2):240–245.

72. Berger GK, McBride A, Lawson S, Royball K, Yun S, Gee K, Bin Riaz I, Saleh AA, Puvvada S, Anwer F. (2017) Brentuximab vedotin for treatment of non-Hodgkin lymphomas: A systematic review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 109:42–50.
73. Kang D, Cho J, Kim I, Kim MK, Kim WS, Kim SJ. (2017) Health-Related Quality of Life in Non-Hodgkin Lymphoma Survivors: A Prospective Cohort Study. *Cancer Res Treat.*
74. Jefford M, Ward AC, Lisy K, Lacey K, Emery JD, Glaser AW, Cross H, Krishnasamy M, McLachlan S-A, Bishop J. (2017) Patient-reported outcomes in cancer survivors: a population-wide cross-sectional study. *Support Care Cancer* 25(10):3171–3179.
75. Fust K, Li X, Maschio M, Villa G, Parthan A, Barron R, Weinstein MC, Somers L, Hoefkens C, Lyman GH. (2017) Cost-Effectiveness Analysis of Prophylaxis Treatment Strategies to Reduce the Incidence of Febrile Neutropenia in Patients with Early-Stage Breast Cancer or Non-Hodgkin Lymphoma. *Pharmacoeconomics* 35(4):425–438.
76. Beaven AW, Samsa G, Zimmerman S, Smith SK. (2016) Quality of Life is Similar between Long-term Survivors of Indolent and Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Invest.* 34(6):279–285.
77. Drost FM, Mols F, Kaal SEJ, Stevens WBC, van der Graaf WTA, Prins JB, Husson O. (2016) Psychological impact of lymphoma on adolescents and young adults: not a matter of black or white. *J Cancer Surviv* 10(4):726–735.
78. van de Wal M, van de Poll-Franse L, Prins J, Gielissen M. (2016) Does fear of cancer recurrence differ between cancer types? A study from the population-based PROFILES registry. *Psychooncology* 25(7):772–778.
79. Hamilton SN, Wai ES, Tan K, Alexander C, Gascoyne RD, Connors JM. (2013) Treatment and outcomes in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma: the BC Cancer Agency experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 87(4):719–725.
80. Vissers P a. J, Thong MSY, Pouwer F, Zanders MMJ, Coebergh JWW, van de Poll-Franse LV. (2013) The impact of comorbidity on Health-Related Quality of Life among cancer survivors: analyses of data from the PROFILES registry. *J Cancer Surviv* 7(4):602–613.
81. Smith SK, Mayer DK, Zimmerman S, Williams CS, Benecha H, Ganz PA, Edwards LJ, Abernethy AP. (2013) Quality of life among long-term survivors of non-Hodgkin lymphoma: a follow-up study. *J. Clin. Oncol.* 31(2):272–279.
82. Lee S, Knox A, Zeng ISL, Coomarasamy C, Blacklock H, Issa S. (2013) Primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) reduces the incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) receiving CHOP chemotherapy treatment without adversely affecting their quality of life: cost-benefit and quality of life analysis. *Support Care Cancer* 21(3):841–846.
83. Crott R, Versteegh M, Uyl-de-Groot C. (2013) An assessment of the external validity of mapping QLQ-C30 to EQ-5D preferences. *Qual Life Res* 22(5):1045–1054.
84. Auweiler PWP, Müller D, Stock S, Gerber A. (2012) Cost effectiveness of rituximab for non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 30(7):537–549.
85. Glaser AW, Fraser LK, Corner J, Feltbower R, Morris EJA, Hartwell G, Richards M, Wagland R. (2013) Patient-reported outcomes of cancer survivors in England 1-5 years after diagnosis: a cross-sectional survey. *BMJ Open* 3(4).
86. Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, Lybeert M, van de Poll-Franse LV. (2011) The impact of treatment, socio-demographic and clinical characteristics on health-related quality of life among Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma survivors: a systematic review. *Ann. Hematol.* 90(9):993–1004.
87. Leak A, Mayer DK, Smith S. (2011) Quality of life domains among non-Hodgkin lymphoma survivors: an integrative literature review. *Leuk. Lymphoma* 52(6):972–985.
88. Versteegh MM, Rowen D, Brazier JE, Stolk EA. (2010) Mapping onto Eq-5 D for patients in poor health. *Health Qual Life Outcomes* 8:141.
89. Arden-Close E, Pacey A, Eiser C. (2010) Health-related quality of life in survivors of lymphoma: a systematic review and methodological critique. *Leuk. Lymphoma* 51(4):628–640.
90. Smith SK, Crespi CM, Petersen L, Zimmerman S, Ganz PA. (2010) The impact of cancer and quality of life for post-treatment non-Hodgkin lymphoma survivors. *Psychooncology* 19(12):1259–1267.
91. Smith SK, Zimmerman S, Williams CS, Zebrack BJ. (2009) Health status and quality of life among non-Hodgkin lymphoma survivors. *Cancer* 115(14):3312–3323.
92. Arora NK, Hamilton AS, Potosky AL, Rowland JH, Aziz NM, Bellizzi KM, Klabunde CN, McLaughlin W, Stevens J. (2007) Population-based survivorship research using cancer registries: a study of non-Hodgkin's lymphoma survivors. *J Cancer Surviv* 1(1):49–63.
93. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A. (2007) Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics* 25(5):365–384.
94. Mols F, Aaronson NK, Vingerhoets AJJM, Coebergh J-WW, Vreugdenhil G, Lybeert MLM, van de Poll-Franse LV. (2007) Quality of life among long-term non-Hodgkin lymphoma survivors: a population-based study. *Cancer* 109(8):1659–1667.
95. Smith T, Stein KD, Mehta CC, Kaw C, Kepner JL, Buskirk T, Stafford J, Baker F. (2007) The rationale, design, and implementation of the American Cancer Society's studies of cancer survivors. *Cancer* 109(1):1–12.

96. Kouroukis T, Meyer R, Bengner A, Marcellus D, Foley R, Browman G. (2004) An evaluation of age-related differences in quality of life preferences in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 45(12):2471–2476.
97. Jerkeman M, Kaasa S, Hjermland M, Kvaløy S, Cavallin-Stahl E. (2001) Health-related quality of life and its potential prognostic implications in patients with aggressive lymphoma: a Nordic Lymphoma Group Trial. *Med. Oncol.* 18(1):85–94.
98. Uyl-de Groot CA, Hagenbeek A, Verdonck LF, Löwenberg B, Rutten FF. (1995) Cost-effectiveness of ABMT in comparison with CHOP chemotherapy in patients with intermediate- and high-grade malignant non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Bone Marrow Transplant.* 16(3):463–470.
99. Weberschock T, Strametz R, Lorenz M, Röllig C, Bunch C, Bauer A, Schmitt J. (2012) Interventions for mycosis fungoides. *Cochrane Database Syst Rev* (9):CD008946.
100. Wright A, Wijeratne A, Hung T, Gao W, Whittaker S, Morris S, Scarisbrick J, Beynon T. (2013) Prevalence and severity of pruritus and quality of life in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Pain Symptom Manage* 45(1):114–119.
101. Sampogna F, Frontani M, Baliva G, Lombardo GA, Alvetreti G, Di Pietro C, Tabolli S, Russo G, Abeni D. (2009) Quality of life and psychological distress in patients with cutaneous lymphoma. *Br. J. Dermatol.* 160(4):815–822.
102. Demierre M-F, Ferzli P, Miller D. (2007) Measuring HRQOL in patients with cutaneous T-cell lymphoma undergoing therapy with oral bexarotene and extracorporeal photopheresis. *Arch Dermatol* 143(5):659–661.
103. Demierre M-F, Gan S, Jones J, Miller DR. (2006) Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life: results of a 2005 National Cutaneous Lymphoma Foundation Survey. *Cancer* 107(10):2504–2511.
104. Demierre M-F, Tien A, Miller D. (2005) Health-related quality-of-life assessment in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 141(3):325–330.
105. Demierre M-F, Kim YH, Zackheim HS. (2003) Prognosis, clinical outcomes and quality of life issues in cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 17(6):1485–1507.
106. Duvic M, Kuzel TM, Olsen EA, Martin AG, Foss FM, Kim YH, Heald PW, Bacha P, Nichols J, Liepa A. (2002) Quality-of-life improvements in cutaneous T-cell lymphoma patients treated with denileukin diftitox (ONTAK). *Clin Lymphoma* 2(4):222–228.
107. Dummer R, Hess-Schmid M, Burg G. (2000) Cutaneous T-cell lymphomas: prognosis and quality-of-life issues. *Clin Lymphoma* 1 Suppl 1:S21-25.
108. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, Crowley C, Yocum RC, Bexarotene Worldwide Study Group. (2001) Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J. Clin. Oncol.* 19(9):2456–2471.
109. Muszbek N, Kadambi A, Lanitis T, Hatswell AJ, Patel D, Wang L, Singer JW, Pettengell R. (2016) The Cost-effectiveness of Pixantrone for Third/Fourth-line Treatment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin Ther* 38(3):503–515.
110. Chen Q, Ayer T, Nastoupil LJ, Rose AC, Flowers CR. (2015) Comparing the cost-effectiveness of rituximab maintenance and radioimmunotherapy consolidation versus observation following first-line therapy in patients with follicular lymphoma. *Value Health* 18(2):189–197.
111. Doorduyn J, Buijt I, Holt B, Steijaert M, Uyl-de Groot C, Sonneveld P. (2005) Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Eur. J. Haematol.* 75(2):116–123.

	74
	76
	78
	79
Tabela 44.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	96
Tabela 45.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji	99
Tabela 46.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla badanej interwencji.....	100
Tabela 47.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (CADTH. ISPOR. CRD. NICE. SMC, AOTMiT).....	100
Tabela 48.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym	101
Tabela 49.	Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym	102
Tabela 50.	Odrzucone publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia	103
Tabela 51.	Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie – programy lekowe	105
Tabela 52.	Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie – katalog chemioterapii.....	105
Tabela 53.	Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie – wykaz otwarty	107
Tabela 54.	Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym	108
	113
	114
	115
	116
	118
	120
	122

Spis wykresów

Wykres 1.	Krzywe K-M dla PFS uwzględnione w analizie podstawowej	35
Wykres 2.	Krzywa K-M oraz krzywe parametryczne PFS dla BV	36
Wykres 3.	Krzywe K-M dla PFS uwzględnione w analizie wrażliwości.....	37
Wykres 4.	Przeżycie całkowite na podstawie badania ALCANZA – krzywa Kaplana-Meiera oraz ekstrapolacja dla ramienia BV.....	38
Wykres 5.	Przeżycie całkowite na podstawie badania ALCANZA – krzywa Kaplana-Meiera oraz ekstrapolacja dla ramienia BX/MTX	39
Wykres 6.	Krzywe Kaplana-Meiera dla ToT uwzględnione w analizie podstawowej	41
Wykres 7.	Krzywe Kaplana-Meiera dla ToT uwzględnione w analizie wrażliwości.....	41
Wykres 8.	Krzywe Kaplana-Meiera dla TTST – dane z badania ALCANZA uwzględnione w analizie podstawowej	43
Wykres 9.	Krzywe Kaplana-Meiera dla TTST – dane z badania ALCANZA uwzględnione w analizie wrażliwości.....	43
Wykres 10.	Krzywa PFS dla CHOP – analiza ekonomiczna złożona do NICE (TA137).....	44

[REDACTED]	[REDACTED]	66
[REDACTED]	[REDACTED]	67
[REDACTED]	[REDACTED]	68
[REDACTED]	[REDACTED]	68
[REDACTED]	[REDACTED]	69
[REDACTED]	[REDACTED]	70
[REDACTED]	[REDACTED]	71
[REDACTED]	[REDACTED]	71
[REDACTED]	[REDACTED]	116
[REDACTED]	[REDACTED]	117

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia.....	21
Rysunek 2. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych pod kątem analiz ekonomicznych dla badanej interwencji	101
Rysunek 3. Schemat selekcji publikacji oceniających jakość życia pacjentów z chłoniakiem skórny T-komórkowym.....	103

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 44.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku. co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3 (str. 29)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5 (str. 63)
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6 (str. 72)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1 (str.99)
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5 (str. 63)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5 (str. 63)
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5 (str. 63)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 3 - Tabela 31
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1 (str. 59)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
[REDAKCE]	[REDAKCE]
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. <p style="text-align: right;">Nie dotyczy. Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (BV) nad komparatorem (BX/MTX). Przewaga BV nad BX/MTX potwierdzona została także w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na podtyp CTCL (MF i pALCL) oraz stosowane terapie w ramieniu kontrolnym (BX i MTX).</p>
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3.5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdz. 2.11 (str. 25)
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdz. A.1.2 (str.101)
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 6.16.2 (str. 72)
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 6.16.2 (str. 72)
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 6.2 (str. 74)
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 5 (str. 63)
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 5 (str. 63)
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdz. 2.6 (str. 23)
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Rozdz. A.1 (str. 99)

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8, analizy, o których mowa w §1. muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11 (str. 88)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11 (str. 88)

ANEKS A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania analizowanej interwencji u pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym, w tym z ziarniniakiem grzybiastym lub pierwotnym skórnym chłoniakiem anaplastycznym z komórek dużych, dokonano systematycznego przeszukania baz danych medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- Medline (przez PubMed) [61],
- Cochrane Library [62],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukanie przez CRD. *Centre for Reviews and Dissemination*) [63],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [64],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [65],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [66],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [67],
- AOTMiT [68].

Kryteria włączenia/wykluczenia oraz strategie wyszukiwania zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 45 – Tabela 47).

Tabela 45.

Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none">• Analizy ekonomiczne;• Interwencja – brentuksymab vedotin;• Populacja z chłoniakiem skórnym T-komórkowym lub szerzej z chłoniakiem nieziarnicznym uprzednio leczonych• Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię;• Raportowane wielkości efektów zdrowotnych, ICER.	<ul style="list-style-type: none">• Populacja z chłoniakiem skórnym T-komórkowym lub szerzej z chłoniakiem nieziarnicznym uprzednio nieleczonych• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych;• Interwencja inna niż brentuksymab vedotin;• Jedynie dane dotyczące kosztów.

Tabela 46.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla badanej interwencji

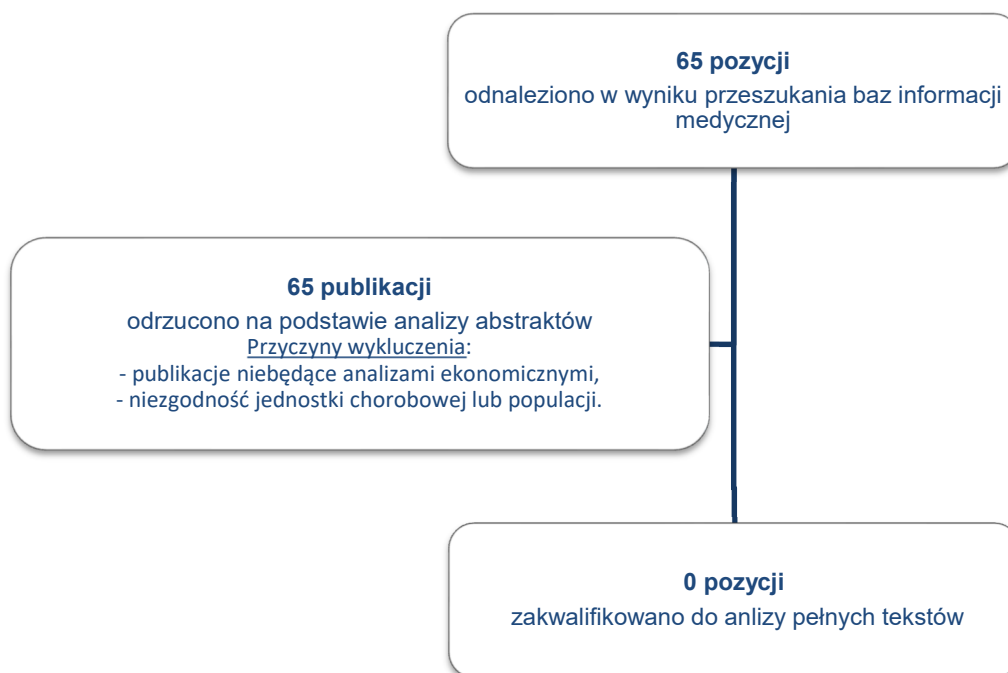
Lp.	Zapytanie/słowo klucz	PubMed	Cochrane
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR "cost minimization" OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cost analysis" OR cost OR costs OR model	2 916 728	156 605
#2	((Lymphoma OR Lymphomas) and (Cutaneous OR t-cell OR "Non-Hodgkin")) or "Mycosis fungoides"	87 710	3 764
#3	Brentuximab Vedotin OR BV	12 540	4 472
#4	#1 AND #2 AND #3	7	8
Data ostatniego przeszukania: 22 sierpień 2018 r.			

Tabela 47.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (CADTH. ISPOR. CRD. NICE. SMC, AOTMiT)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy
AOTMiT	<i>brentuksymab</i>	3	0
CADTH	Keyword: <i>Brentuximab Vedotin</i> . Result type: <i>Reports</i>	11	0
ISPOR	Keyword: <i>Brentuximab Vedotin</i> . Topic: <i>Cost Studies</i>	14	0
CRD	Any field: <i>Brentuximab Vedotin</i>	11	0
NICE	Keyword: <i>Brentuximab Vedotin</i> Type: <i>Guidance</i>	6	0
SMC	<i>Brentuximab Vedotin</i>	5	0
Data ostatniego przeszukania: 22 sierpień 2018r.			

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono łącznie 65 publikacji, z których żadnej nie włączono do dalszej analizy. Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji analiz ekonomicznych (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych pod kątem analiz ekonomicznych dla badanej interwencji



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z chłoniakiem skórny T-komórkowym w tym z MF lub pcALCL przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie Medline (przez PubMed [61]). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 22 sierpnia 2018 r. Szczegółową strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 48. Tabela 49).

Tabela 48.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z chłoniakiem skórny T-komórkowym

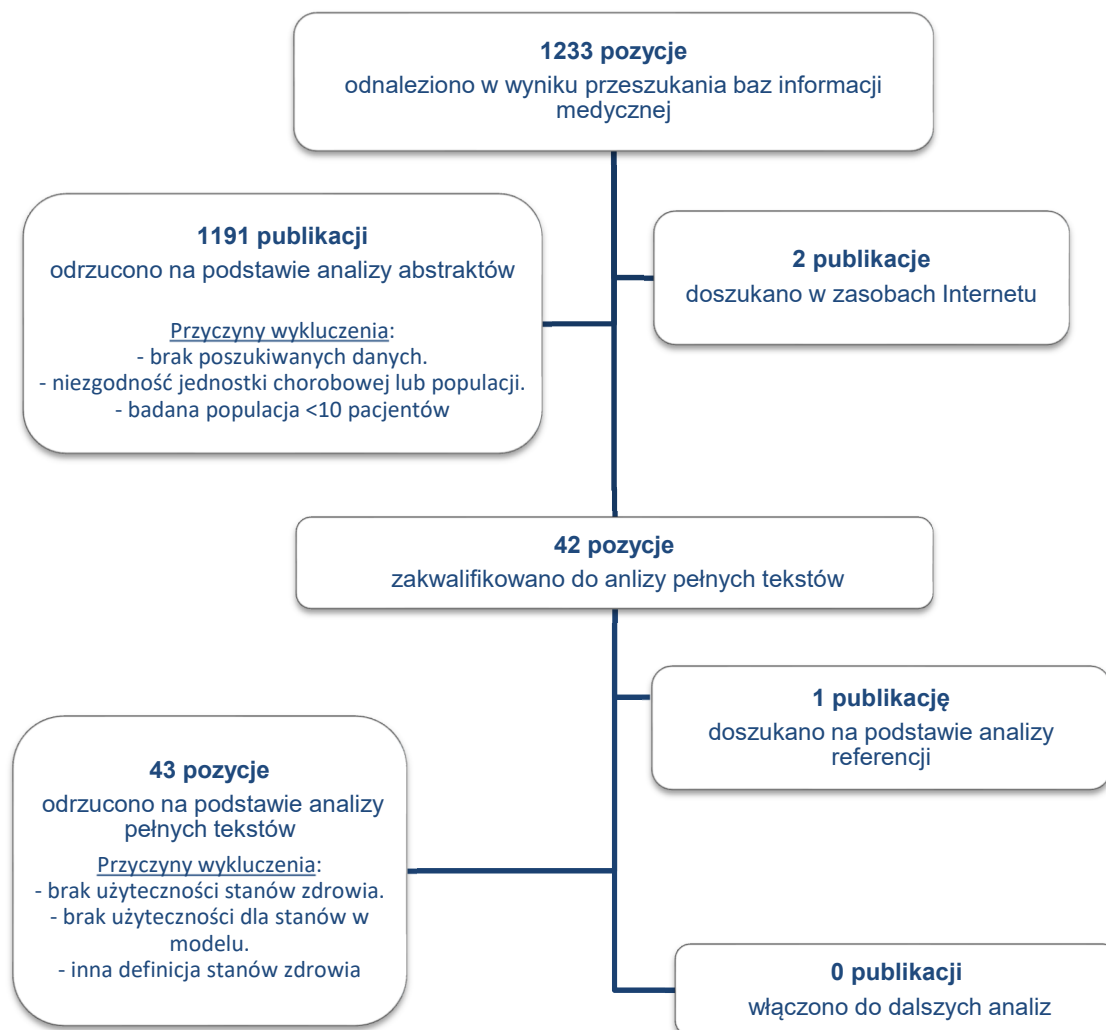
L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	((Lymphoma OR Lymphomas) and (Cutaneous OR t-cell OR "Non-Hodgkin")) or "Mycosis fungoides"	87 710
#2	utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) OR ("eq 5d" OR eq-5d OR eq5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR skindex	465 285
#3	#1 AND #2	1 233
Data ostatniego przeszukania: 22 sierpień 2018 r.		

Tabela 49.
Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja z chłoniakiem skórnym T-komórkowym lub szerzej z chłoniakiem nieziarnicznym uprzednio leczonych • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą skali EQ-5D, <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>. • Ocena jakości życia na skalach generycznych lub specyficznych dla chorób nowotworowych; • Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię. 	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja z chłoniakiem skórnym T-komórkowym lub szerzej z chłoniakiem nieziarnicznym uprzednio nieleczonych, • Badana populacja <10 pacjentów, • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

W wyniku wyszukiwania w bazie PubMed odnaleziono 1 233 publikacje. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie analizy tytułów oraz abstraktów odrzucono 1 191 publikacji. W wyniku przeszukiwania zasobów Internetu odnaleziono 2 publikacje, które włączono do analizy pełnych tekstów. Jedną publikację włączono na podstawie analizy referencji. Ostatecznie do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 43 prace, z których żadnej nie włączono do dalszej analizy. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań z wyszczególnieniem liczby opracowań wykluczonych na poszczególnych etapach (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji publikacji oceniających jakość życia pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym



Powód odrzucenia poszczególnych publikacji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 50).

Tabela 50.
Odrzucone publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia

Źródło	Powód odrzucenia
Holahan 2018 [69]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Lin 2018 [70]	Przegląd publikacji dotyczący jakości życia pacjentów z agresywną odmianą chłoniaka nieziarnicznego
Porkert 2018 [71]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Berger 2017 [72]	Przegląd. Brak adekwatnych publikacji w referencjach
Kang 2017 [73]	Populacja innej rasy niż kaukaska
Jefford 2017 [74]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Fust 2017 [75]	Analiza ekonomiczna. Brak adekwatnych publikacji w referencjach

Źródło	Powód odrzucenia
Beaven 2016 [76]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Drost 2016 [77]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Van de Wal 2016 [78]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Hamilton 2013 [79]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Vissers 2013 [80]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Smith 2013 [81]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Lee 2013 [82]	Niezgodność populacji
Crott 2013 [83]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Auweiler 2012 [84]	Przegląd analiz ekonomicznych. Brak adekwatnych publikacji w referencjach
Glaser 2013 [85]	Brak danych o jakości życia
Oerlemans 2011 [86]	Przegląd. Brak adekwatnych publikacji w referencjach
Leak 2011 [87]	Przegląd. Brak adekwatnych publikacji w referencjach
Versteegh 2010 [88]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Arden-Close 2010 [89]	Przegląd systematyczny. Brak adekwatnych publikacji w referencjach
Smith 2010 [90]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Smith 2009 [91]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Arora 2007 [92]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Pickard 2007 [93]	Przegląd systematyczny. Brak adekwatnych publikacji w referencjach
Mols 2007 [94]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Smith 2007 [95]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Kouroukis 2004 [96]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Jerkeman 2001 [97]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Uyl-de Groot 1995 [98]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Weberschock 2012 [99]	Przegląd. Brak adekwatnych publikacji w referencjach
Wright 2013 [100]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Sampogna 2009 [101]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Demierre 2007 [102]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Demierre 2006 [103]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Demierre 2005 [104]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Demierre 2003 [105]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Duvic 2002 [106]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Dummer 2000 [107]	Brak danych o jakości życia
Duvic 2001 [108]	Brak danych o jakości życia
Muszbeke 2016 [109]	Analiza ekonomiczna. Niezgodność populacji
Chen 2015 [110]	Analiza ekonomiczna. Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Doorduyn 2005 [111]	Niezgodność populacji

A.2. Leki uwzględnione w analizie

Tabela 51.
Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie – programy lekowe

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż mg 05.2017-04.2018	Kwota refundacji 05.2017-04.2018
1129.0 Beksaroten					
Targretin	100 kaps. po 75 mg	5909990213504	5 726,70 zł	6 361 500	2 532 045,67 zł

Tabela 52.
Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie – katalog chemioterapii

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż mg 05.2017-04.2018	Kwota refundacji 05.2017-04.2018
1028.3 Methotrexatum p.o.					
Methotrexat-Ebewe	50 tabl.	5909990453726	8,49 zł	12 878	868,07 zł
Methotrexat-Ebewe	50 tabl.	5909990453825	16,99 zł	1 593	108,11 zł
Methotrexat-Ebewe	50 tabl.	5909990453924	33,98 zł	1 628	110,54 zł
Trexan	but. 100 szt.	5909990111619	16,99 zł	10 230	644,82 zł
Trexan	100 szt. - 1 poj. po 100 szt.	5909990730346	67,96 zł	0	0,00 zł
1010.1 Cyclophosphamidum inj.					
Endoxan	1 fiol.s.subs.	5909990240913	11,54 zł	3 866 833	224 626,52 zł
Endoxan	1 fiol.s.subs.	5909990241019	57,71 zł	71 060 829	3 954 791,69 zł
1010.2 Cyclophosphamidum p.o.					
Endoxan	50 draż.	5909990240814	76,15 zł	2 746 350	80 214,98 zł
1014.1 Doxorubicinum					
Adriblastina PFS	1 fiol. a 25 ml	5909990471027	38,56 zł	547 672	388 194,01 zł
Adriblastina PFS	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	11,48 zł	49 282	36 143,94 zł
Doxorubicin - Ebewe	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	9,07 zł	77 159	59 122,77 zł
Doxorubicin - Ebewe	1 fiol. a 50 ml	5909990614837	86,18 zł	502 628	330 876,90 zł
Doxorubicin - Ebewe	1 fiol. a 100 ml	5909990614844	172,37 zł	1 773 657	1 055 299,82 zł
Doxorubicin - Ebewe	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	43,09 zł	776 359	525 887,61 zł
Doxorubicin medac	1 fiol. a 75 ml	5909990859481	108,86 zł	0	0,00 zł
Doxorubicin medac	1 fiol. a 5 ml	5909990859405	11,48 zł	6 112	5 107,86 zł

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż mg 05.2017-04.2018	Kwota refundacji 05.2017-04.2018
Doxorubicin medac	1 fiol. a 10 ml	5909990859443	22,96 zł	4 613	3 831,46 zł
Doxorubicin medac	1 fiol. a 25 ml	5909990859474	40,82 zł	35 687	26 701,66 zł
Doxorubicin medac	1 fiol. a 100 ml	5909990859535	145,15 zł	37 124	24 029,62 zł
Doxorubicinum Accord	1 fiol.po 50 ml	5909991141882	70,31 zł	145 433	93 773,07 zł
Doxorubicinum Accord	1 fiol. a 25ml	5909990851393	31,75 zł	470 920	279 062,48 zł
Doxorubicinum Accord	1 fiol.a 5 ml	5909990851386	7,60 zł	75 762	27 677,07 zł
Doxorubicinum Accord	1 fiol.a 10 ml	5909991030599	17,01 zł	57 800	4 516,97 zł
Doxorubicinum Accord	1 fiol.a 100 ml	5909990851409	127,01 zł	419 876	207 769,20 zł
1014.2 Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum					
Myocet	2 zest, a 3 fiol.	5909990213559	4 422,60 zł	159 222	13 423 191,10 zł
1014.3 Doxorubicinum liposomanum pegylatum					
Caelyx	1 fiol, a 10 ml	5909990983018	1 927,80 zł	309 990	16 403 669,98 zł
1020.0 Gemcitabinum					
GEMCIT	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	19,28 zł	2 538	128,79 zł
GEMCIT	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	70,88 zł	0	0,00 zł
GEMCIT	1 fiol. a 2 g	5909990818143	130,41 zł	0	0,00 zł
Gemcitabine Accord	1 fiol.a 15 ml	5909990976096	124,74 zł	452 760	20 273,14 zł
Gemcitabinum Accord	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	176,90 zł	23 377 597	1 009 934,71 zł
Gemcitabinum Accord	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	18,71 zł	1 768 764	123 891,18 zł
Gemcitabinum Accord	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	88,45 zł	20 627 431	1 025 934,28 zł
Gemsol	1 fiol. a 5 ml	5909990870998	28,35 zł	10 364 652	150 996,38 zł
Gemsol	1 fiol. a 50 ml	5909990871049	226,80 zł	38 274 920	1 907 189,90 zł
Gemsol	1 fiol. a 25 ml	5909990871032	113,40 zł	16 617 363	800 158,78 zł
1041.0 Vincristinum					
Vincristine Teva	1 fiol. a 5 ml	5909990669523	130,41 zł	8 769	218 439,70 zł
Vincristine Teva	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	26,65 zł	31 537	797 178,80 zł
Vincristin-Richter	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	272,16 zł	4 849	109 547,07 zł

Tabela 53.
Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie – wykaz otwarty

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Sprzedaż mg 05.2017-04.2018
82.4 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon						
ENCORTOLON	20 tabl.	5909990170715	10,21 zł	13,75 zł	13,75 zł	32 841

A.3. Parametry modelu

Tabela 54.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr / Opis		Średnia	SE	Rozkład
Horyzont czasowy (lata)		42	-	-
Próg opłacalności (zł)		134 514	-	-
Stopa dyskontowa (%)	Koszty	5,0%	-	-
	Efekty zdrowotne	3,5%	-	-
Charakterystyka pacjentów	Powierzchnia ciała (m2)	1,84	0,02	Normalny
	Masa ciała (kg)	72,51	1,48	Normalny
	Wiek (lata)	58,10	1,25	Normalny
	Odsetek kobiet (%)	45,31%	-	Beta
Rozpowszechnienie terapii stosowanych w ramieniu komparatora	BX	59,38%	0,12	Beta

Parametr / Opis	Średnia	SE	Rozkład	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Współczynnik HR	PFS	1,00	0,18	Log-normalny
	TOT	1,00	0,22	Log-normalny
	TST	1,00	0,24	Log-normalny
	OS	1,00	0,24	Log-normalny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RDI	BV	99,60%	0,01	Normalny
	BX	94,30%	0,05	Normalny
	MTX	100,00%	0,03	Normalny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr / Opis	Średnia	SE	Rozkład	
Długość cyklu terapii (dni)	Brentuksymab vedotin	21	-	
	Beksaroten	1	-	
	Metotreksat	7	-	
	Gemcytabina	28	-	
	Substancje wchodzące w skład CHOP	21	-	
	Doksorubicyna liposomalna	30	-	
Czas trwania kolejnej linii leczenia (cykl)	Gemcytabina, CHOP, Doksorubicyna liposomalna	5	-	
Koszt monitorowania	Brak progresji – BV	74,00 zł	14,80	Gamma
	Brak progresji – BX	56,40 zł	-	-
	Brak progresji – MTX	34,24 zł	6,85	Gamma
	Progresja	34,24 zł	6,85	Gamma
Koszt opieki terminalnej		2 257,26 zł	451,45 zł	Gamma
Koszt podania leku	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	119,10 zł	-	-
	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	108,16 zł	-	-
	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	416,87 zł	-	-
	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72 zł	-	-
Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych	Anemia	-0,25	-	-
	Świąd	-0,03	-	-
	Hipertriglicydemia	0,00	-	-

Parametr / Opis	Średnia	SE	Rozkład	
Czas trwania zdarzeń niepożądanych (dni)	Anemia	5	1,00	Normalny
	Świąd	5	1,00	Normalny
	Hipertriglicydemia	6	1,20	Normalny
Częstość występowania anemii	BV	0,00%	0,00	Beta
	BX	8,11%	0,02	Beta
	MTX	0,00%	0,00	Beta
Częstość występowania świądu	BV	1,52%	0,00	Beta
	BX	5,41%	0,01	Beta
	MTX	0,00%	0,00	Beta
Częstość występowania hipertriglicydemii	BV	0,00%	0,00	Beta
	BX	21,62%	0,04	Beta
	MTX	0,00%	0,00	Beta
Koszty zdarzeń niepożądanych	Anemia	2 137,80 zł	427,56 zł	Gamma
	Świąd	2 193,10 zł	438,62 zł	Gamma
	Hipertriglicydemia	4 041,65 zł	808,33 zł	Gamma
Koszt zdarzeń niepożądanych (cykl)	BV	0,94 zł	-	-
	BX	53,26 zł	-	-
	MTX	0,00 zł	-	-
Całkowity czas obserwacji w badaniu ALCANZA (pacjento-lata)	BV	44,48	--	-
	BX/MTX	25,90	-	-

A.4. Wyniki analizy dla porównania BV vs BX/MTX

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

■

■

[Redacted 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]

