

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.0



**BRENTUKSYMAB VEDOTIN (ADCETRIS®) W LECZENIU
PACJENTÓW Z CHŁONIAKIEM HODGKINA (CHŁONIAKIEM
ZIARNICZYM) CD30+, U KTÓRYCH WYSTĘPUJE ZWIĘKSZONE
RYZYSKO NAWROTU LUB PROGRESJI CHOROBY PO ASCT**



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: 12.02.2019 roku

W dniu 2 września 2019 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.43.2019.TG.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[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 Pharma

Ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	10
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel	12
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	13
2. METODYKA	14
2.1. Technika analityczna	14
2.2. Struktura modelu	15
2.3. Populacja docelowa	16
2.4. Porównywane interwencje	16
2.5. Perspektywa analizy	17
2.6. Horyzont czasowy analizy	18
2.7. Efekty zdrowotne	18
2.8. Koszty	19
	
2.10. Dyskontowanie	20
2.11. Korekta połowy cyklu	20
2.12. Próg opłacalności	21
2.13. Analiza wrażliwości	21
3. DANE ŹRÓDŁOWE	24
3.1. Charakterystyka populacji	24
3.2. Ścieżki leczenia	25
3.2.1. Okres remisji po ASCT	25
3.2.2. Nawrót lub progresja choroby	25
3.3. Efektywność interwencji	28
3.3.1. Leczenie konsolidujące BV i obserwacja pacjenta	28
3.3.2. Leczenie po wystąpieniu nawrotu (po uprzednim ASCT)	38
3.4. Bezpieczeństwo	47
3.5. Użyteczności stanów zdrowia	49
3.5.1. Pacjenci przed nawrotem choroby po ASCT	50
3.5.2. Pacjenci po nawrocie choroby po ASCT	52

3.5.3.	Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.....	54
3.6.	Zużycie zasobów.....	55
3.6.1.	Rozpowszechnienie ścieżek leczenia	55
3.6.2.	Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ramach CTH.....	57
3.6.3.	Dawkowanie leków.....	58
3.6.4.	Średni czas trwania terapii.....	60
3.7.	Koszty.....	62
3.7.1.	Koszty związane z leczeniem BV.....	62
3.7.1.	Koszty związane z obserwacją pacjenta.....	64
3.7.2.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	66
3.7.3.	Leczenie nawrotowego chłoniaka Hodgkina po niepowodzeniu ASCT.....	68
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	85
4.1.	Założenia.....	85
	Założenia ogólne	85
	Założenia modelu głównego (remisja po ASCT).....	85
	Założenia modelu zagnieżdżonego w modelu głównym (po nawrocie/progresji po ASCT).....	86
4.2.	Opcje modelu	87
5.	WYNIKI	89
5.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	89
5.2.	Wyniki ekonomiczne	89
5.2.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	89
5.2.2.	Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	90
5.3.	Analiza PSA	91
5.3.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	91
5.3.2.	Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	93
6.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	96
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	96
6.2.	Wyniki.....	99
6.2.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	99
6.2.2.	Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	102
7.	WALIDACJA.....	105
7.1.	Walidacja wewnętrzna	105
7.2.	Walidacja konwergencji.....	105
7.3.	Walidacja zewnętrzna	108
8.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	109

9. OGRANICZENIA	110
10. DYSKUSJA	112
11. BIBLIOGRAFIA	115
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	120
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	124
ANEKS A	127
A.1. Strategie wyszukiwania.....	127
A.1.1. Analizy ekonomiczne	127
A.1.2. Użyteczności.....	129
A.2. Dane dot. śmiertelności naturalnej.....	132
A.3. Parametry modelu	135
A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne	135

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (<i>Akaike Information Criterion</i>)
alloSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych/autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku (<i>Autologous stem cell transplantation</i>)
AUC	Pole powierzchni pod krzywą (<i>Area Under Curve</i>)
BEND	Bendamustyna
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (<i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSC	Wspomagająca terapia farmakologiczna złożona z acyklowiru, sulfametoksazolu + trimetoprimu oraz flukonazolu
BV	Brentuksymab vedotin
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CD30+	Obecność ekspresji antygenów różnicowania komórkowego/kompleksu różnicowania (<i>Cluster of differentiation</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete response</i>)
CsA	Cyklosporyna
CsA+MMF	Cyklosporyna + mykofenolan mofetylu
CsA+MTX	Cyklosporyna + metotreksat

CTH ± RT	Chemioterapia ± radioterapia
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLI	Przetoczenie limfocytów dawcy (<i>Donor leukocyte infusion</i>)
DHAP	Deksametazon+ cytarabina + cisplatyna
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FLUD+BU	Fludarabina + busulfan
FLUD+MEL	Fludarabina + melfalan
GDP	Gemcytabina + deksametazon + cisplatyna
GSF	Czynnik wzrostu granulocytów (<i>Granulocyte stimulating factor</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GV	Gemcytabina + winorelbina
GVD	Gemcytabina + winorelbina + doksorubicyna pegylowana
GVHD	Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (<i>Graft versus host disease</i>)
HL	Chłoniak Hodgkina (chłoniak ziarniczny) (<i>Hodgkin's lymphoma</i>)
HR	Współczynnik hazardu (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICE	Ifosfamid + karboplatyna + etopozyd + mesna
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IGEV	Ifosfamid + gemcytabina + winorelbina + mesna + prednizon/prednizolon
INV	Badacz (<i>Investigator</i>)
IRF	Niezależna komisja (<i>Independent review facility</i>)
KM	Estymator Kaplana-Meiera (<i>Kaplan–Meier estimator</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NCCN	<i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIVO	Niwolumab (<i>Nivolumab</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progressive disease</i>)
PET	Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (<i>Positron emission tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PL	Program Lekowy
PPS	Przeżycie po progresji (<i>Post-progression survival</i>)
PR	Częściowa odpowiedź (<i>Partial response</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (<i>Relative dose intensity</i>)
RIC	Kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (<i>Reduced intensity conditioning</i>)
rrHL	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina (<i>Relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Choroba stabilna (<i>Stable disease</i>)
SoC	Opieka standardowa (<i>Standard of Care</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TTP	Czas do progresji (<i>Time to progression</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 pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin's lymphoma*) z obecnością ekspresji CD30 (CD30+), u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*).

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii konsolidującej BV oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową przyjęto zgodnie z projektem programu lekowego B.77, o odpowiednio zmodyfikowanych zapisach (w stosunku do obecnie obowiązujących).

Terapię konsolidującą BV porównano z obserwacją pacjenta rozumianą jako zastosowanie wspomagającej terapii farmakologicznej i monitorowanie stanu zdrowia pacjenta.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Dostosowany model jest modelem Markowa z zagnieżdżonym modelem AUC (ang. *area under curve*) umożliwiającym śledzenie rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu cyklu tygodniowego.

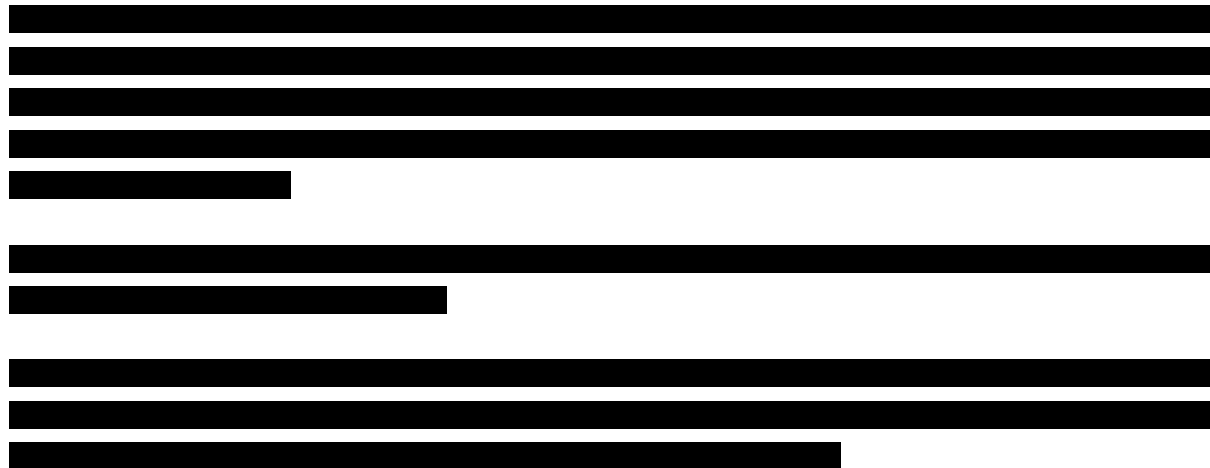
Dane dotyczące efektywności terapii oraz charakterystyk początkowych pacjentów zaczerpnięto z badania AETHERA odnalezione w ramach analizy klinicznej. Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 roku oraz zarządzeń Prezesa NFZ. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie danych z badania AETHERA, pracy Golicki 2015 oraz dostępnych danych literaturowych.

Wyniki analizy oszacowano z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, *Risk Sharing Scheme*) zaproponowanego przez Wnioskodawcę.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki). Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cenę progową dla BV. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 139 953 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Wyniki

Oszacowana średnia długość życia skorygowana o jakość w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 11,44 QALY dla BV i 9,95 QALY dla obserwacji pacjenta. Oszacowana różnica w QALY między BV a obserwacją pacjenta wynosi 1,48 QALY.



Wnioski końcowe

Wyniki analizy wskazują, że niezależnie, czy uwzględniony zostanie RSS proponowany przez Zamawiającego, zastosowanie terapii BV zamiast obserwacji u pacjentów z HL CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, jest opłacalne.

Aktualnie u pacjentów z omawianej populacji pacjentów z HL po przeprowadzeniu ASCT w Polsce nie jest stosowana żadna forma terapii konsolidującej – stosuje się niemal wyłącznie obserwację pacjenta, a jeśli nawet są stosowane leki, to nie są one ukierunkowane na leczenie choroby podstawowej. W związku z tym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej BV będzie jedyną opcją leczenia konsolidującego HL po ASCT pozwalającą na wysoce skuteczne działanie zapobiegające wystąpieniu wznowy lub progresji choroby przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena efektywności kosztowej produktu leczniczego Adcetris® (BV, brentuksymab vedotin) w terapii pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin's lymphoma*) z obecnością ekspresji CD30 (CD30+), u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*).

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

Populacja

Pacjenci z HL CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT. Definicję populacji docelowej w analizie przyjęto zgodnie z wnioskowanym projektem programu lekowego (PL) B.77, o odpowiednio zmodyfikowanych zapisach (w stosunku do wersji obecnie obowiązującej). [1]

Interwencja

BV (Adcetris®) w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania. Dodatkowo uwzględniono obserwację pacjenta (rozumianą jak w ramieniu komparatora, z wyjątkiem monitorowania stanu pacjenta w okresie podawania BV, które ustalono na podstawie odpowiednich zapisów projektu PL).

Komparatory

Obserwacja pacjenta rozumiana jako zastosowanie wspomagającej terapii farmakologicznej złożonej z acyklowiru, sulfametoksazolu + trimetoprimu oraz flukonazolu (BSC, ang. *best supportive care*) i monitorowanie stanu pacjenta.

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- lata życia (LY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),

- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego. [2]

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [3], w której przeprowadzono systematyczny przegląd randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność terapeutyczną BV w bezpośrednim porównaniu z placebo stosowanymi jako leczenie konsolidujące u pacjentów z HL CD30+ po przebytych ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby.

W ramach randomizowanego badania III fazy (AETHERA) obejmującego dużą liczbę chorych (>300 pacjentów, w tym także z Polski) wykazano, że stosowanie BV w porównaniu z placebo przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w ramach oceny obejmującej długi, 5-letni okres obserwacji. Ponadto leczenie BV porównane z placebo wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do wystąpienia konieczności zastosowania kolejnej oraz drugiej kolejnej terapii po wystąpieniu progresji lub nawrotu HL.

W toku badania AETHERA nie wystąpiły nowe lub niespodziewane zdarzenia niepożądane, które odbiegałyby od tych poznanych już w ramach innych badań klinicznych dla BV. W grupie pacjentów otrzymujących BV w porównaniu z grupą placebo nie odnotowano znamienych statystycznie różnic odnośnie do poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wysoka skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa BV znalazły odzwierciedlenie w ocenie jakości życia pacjentów.

Kierując się wykazaną przewagą oraz wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [4], ocenę ekonomiczną przeprowadzono w postaci analizy kosztów-żyteczności (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. Dodatkowo w dołączonym pliku obliczeniowym dostępne są wyniki analizy kosztów-efektywności przy zyskanych latach życia (LY) uwzględnionych jako efekt zdrowotny zastosowanego leczenia. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego, dostosowany do polskich warunków. Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K},$$

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku (zastosowanego w ramach konsolidacji po ASCT), przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

W ramach opracowanej analizy kosztów-efektywności (wyniki dostępne w pliku obliczeniowym, nie zostały zaprezentowane w niniejszym raporcie) dla ocenianego porównania wyznaczono wartość współczynnika ICER/LY i cenę progową opakowania preparatu Adcetris® względem tego współczynnika. Parametry te zostały zdefiniowane analogicznie do ww. współczynnika ICUR i ceny

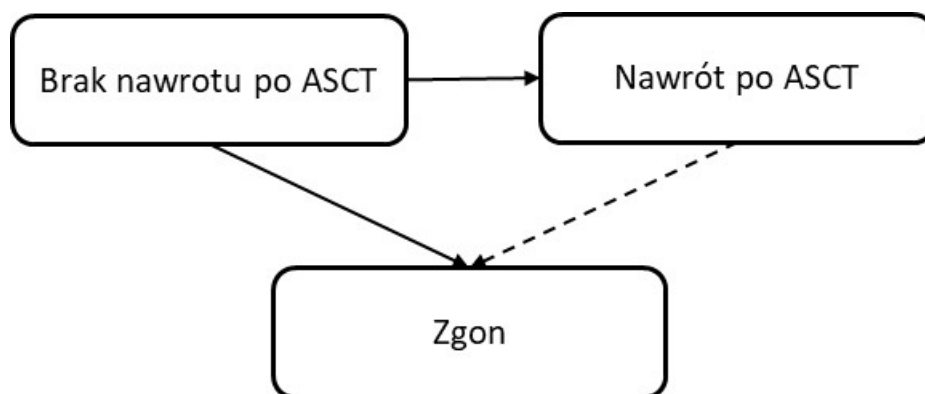
progowej względem tego współczynnika, przy czym wyniki w zakresie QALY zostały w nich zastąpione przez odpowiednie wyniki w zakresie LY.

2.2. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na dostarczonym przez Wnioskodawcę modelu ekonomicznym, który 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.

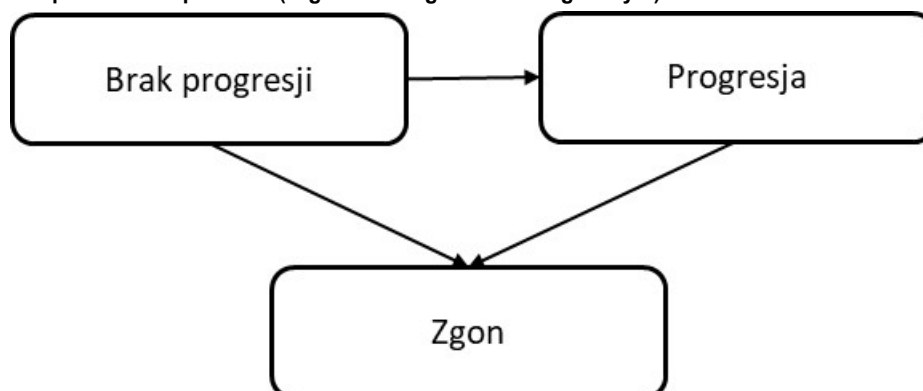
Skonstruowany model to model Markowa, w którym wyszczególniono trzy stany zdrowia: „Brak nawrotu po ASCT”, „Nawrót po ASCT” i „Zgon” (Rysunek 1). W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów przyporządkowane zostaje do stanu „Brak nawrotu po ASCT”. W kolejnych cyklach analizy pacjenci mogą pozostać w tym stanie zdrowia lub przejść do stanu „Nawrót po ASCT” (po wystąpieniu progresji choroby) lub do stanu „Zgon”, zgodnie z przyjętymi założeniami odnośnie prawdopodobieństw przejść dla ramion BV i obserwacji pacjenta.

Rysunek 1.
Struktura modelu głównego



Po wystąpieniu nawrotu (utożsamionego w analizie z progresją choroby) pacjenci poddawani są terapii kolejnej linii (zgodnie z przyjętymi założeniami dotyczącymi rozpowszechnienia poszczególnych terapii), a koszty i efekty zdrowotne modelowane są w ramach zagnieżdżonego w modelu głównym modelu AUC (ang. *Area Under Curve*), w którym wyróżniono 3 stany: „Brak progresji”, „Progresja” i „Zgon” (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Struktura modelu po nawrocie po ASCT (zagnieżdżonego w modelu głównym)



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z HL CD30+ po przebytych ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji po tej procedurze.

Definicję populacji docelowej określono zgodnie ze zmodyfikowanymi (w związku z wnioskowanym rozszerzeniem PL o wskazanie będące przedmiotem analizy) kryteriami włączenia do leczenia BV w ramach PL B.77.

2.4. Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w analizie jest produkt leczniczy Adcetris® (BV, brentuksymab vedotin) stosowany w ramach programu lekowego B.77, o odpowiednio zmienionych zapisach, równoległe z obserwacją pacjenta.

Najnowsze wytyczne NCCN 2018 (*The National Comprehensive Cancer Network*) oraz ESMO 2018 zalecają, by u pacjentów z HL będących w remisji po przebytych ASCT, którzy mają zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, w celu zapewnienia lepszej kontroli choroby, stosować BV, którego dotyczy niniejsza analiza i wnioski o refundację w Polsce [6, 7]. Poza tym brak jest zaleceń odnośnie do terapii konsolidującej po ASCT. Wszyscy chorzy z HL po przebytych ASCT poddawani są natomiast obserwacji zmian [6–10].

W 2018 roku firma PEX PharmaSequence na zlecenie firmy Takeda Polska przeprowadziła badanie, którego celem było m.in. ustalenie schematu opieki nad pacjentami z HL po procedurze ASCT. Wyniki wskazują, że schemat opieki i kontroli pacjentów ze stwierdzoną remisją po ASCT jest ukierunkowany niemal wyłącznie na ocenę aktualnego stanu pacjenta. W ramach opieki nie podejmuje się żadnych działań mających na celu ocenę długości trwania remisji czy ryzyka nawrotu choroby. Pacjenci z całkowitą remisją po ASCT nie są obejmowani żadną standardową formą farmakoterapii, standardem postępowania jest obserwacja pacjenta. Jeżeli już są stosowane leki, to dobierane są na

bieżąc w zależności od potrzeb pacjenta i najczęściej związane są z zapobieganiem zakażeniom wirusowym, bakteryjnym i grzybiczym po ASCT [11].

Do najczęściej wskazywanych przez ekspertów substancji, stosowanych w ramach wspomagającej terapii farmakologicznej (BSC) w okresie nie dłuższym niż 2 lata od ASCT należą:

- acyklowir,
- sulfametoksazol + trimetoprim,
- flukonazol [11].

Obserwacja pacjentów obejmuje wykonywanie badań przedmiotowych i podmiotowych, badań laboratoryjnych (morfologii krwi z rozmazem, OB, badań biochemicznych), a w szczególnych przypadkach – tj. wśród pacjentów z objawami klinicznymi sugerującymi wznowę – wykonywane są również badania obrazowe za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) i tomografii komputerowej (TK) [11]. Podsumowując, po ASCT nie są stosowane żadne leki ukierunkowane na kontrolę choroby podstawowej (HL), a farmakoterapia ma na celu przede wszystkim zapobieganie infekcjom. Z kolei monitorowanie stanu zdrowia pacjenta obejmuje typowe badania wykonywane w ramach oceny postępu chorób nowotworowych.

Zatem komparatorem dla BV w terapii konsolidującej u chorych z HL po przebytych ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT jest obserwacja pacjenta, rozumiana jako zastosowanie wspomagającej terapii farmakologicznej złożonej z acyklowiru, sulfametoksazolu + trimetoprimu oraz flukonazolu (BSC) i monitorowanie stanu pacjenta.

W analizie uwzględniono porównanie interwencji badanej (brentuksymab vedotin, preparat Adcetris®, podawany we wlewie dożylnym w dawce 1,8 mg/kg masy ciała raz na 3 tygodnie) stosowanej równolegle do obserwacji pacjenta (zdefiniowanej powyżej) z obserwacją pacjenta stosowaną samodzielnie.

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [5], analiza została 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.

Z uwagi na znikome różnice w wynikach analizy ekonomicznej uzyskanych dla obu rozważanych perspektyw (por. wyniki dla Scenariusza Persp_NFZP analizy wrażliwości), wynikające wyłącznie z uwzględnienia kosztów wspomagającej terapii farmakologicznej po ASCT oraz leczenia zdarzeń

niepożądanych związanych z zastosowaniem porównanych opcji terapeutycznych, w przypadku których dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki, w dokumencie przedstawiono wyłącznie wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki dostępne są w załączonym pliku obliczeniowym analizy.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, który uznano za odpowiedni dla analizowanego problemu zdrowotnego. Ponadto przeprowadzenie analizy w innym horyzoncie czasowym nie zostało umożliwione przez autorów modelu, a wprowadzenie odpowiedniej modyfikacji wymagałoby ingerencji w strukturę modelu.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych interwencji oraz kolejnych linii leczenia pacjentów z populacji docelowej modelowano zarówno w okresie remisji po ASCT, jak i po wystąpieniu nawrotu po ASCT. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz użyteczności stanów zdrowia pacjentów będących w remisji po ASCT zaczerpnięto z randomizowanego badania AETHERA [12]. W przypadku populacji pacjentów po nawrocie po ASCT dane odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa terapii BV zaczerpnięto z badania klinicznego SG035-0003 [13]. Dla pozostałych interwencji stosowanych w leczeniu nawrotowego HL wykorzystano dane odnalezione w wyniku przeglądu literatury. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z nawrotem po procedurze ASCT zaczerpnięto z badania Swinburn 2015 [14].

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

Tabela 1.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie

Kategoria	Źródło danych
Remisja po ASCT	
Efektywność interwencji	
Użyteczności	Badanie AETHERA [12]
Zdarzenia niepożądane	
Po nawrocie po ASCT	
Efektywność interwencji	Badanie kliniczne SG035-0003 [13], Chen 2014 [15], Robinson 2009 [16], Martinez 2010 [17], AE Opdivo [18]
Użyteczności	Swinburn 2015 [14], Badanie AETHERA [12], Robinson 2009 [16]

Kategoria	Źródło danych
Zdarzenia niepożądane	Corazzelli 2013 [19], Ghesquières 2013 [20], Zinzani 2015 [21], Kanat 2010 [22], Validire 2008 [23], Venkatesh 2004 [24], Moskowit 2015 [25], Bartlett 2007 [26], Baetz 2003 [27], Robinson 2009 [16], Chen 2012, AE Opdivo [18]

Szczegółowy opis uwzględnionych danych zamieszczono w rozdziałach 3.2 - 3.5.

2.8. Koszty

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

Tabela 2.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych wykorzystanych w analizie

Kategoria	Źródło danych
Koszty związane z leczeniem BV ^a	Koszt BV Dane Zamawiającego
	Koszty podania BV Zarządzenie Nr 7/2019/DGL (programy lekowe) [28]
	Koszty kwalifikacji do PL i monitorowania leczenia Zarządzenie Nr 7/2019/DGL (programy lekowe) [28]
Koszty związane z obserwacją pacjenta ^a	Koszty leków Obwieszczenie MZ [29], IkarPro [30], Badanie ankietowe [11]
	Koszty monitorowania terapii Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ (AOS) [31], Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ (świadczenia kontraktowane odrębnie) [32], Informator o umowach [33], Badanie ankietowe [11]
Koszty leczenia po nawrocie po ASCT ^a	Terapia BV Dane Zamawiającego, Zarządzenie Nr 7/2019/DGL (programy lekowe) [28], Statystyka JGP [34]
	Terapia NIVO Obwieszczenie MZ [29], IkarPro [30], Zarządzenie Nr 7/2019/DGL (programy lekowe) [28], AE Opdivo [18]
	Terapia CTH+/-RT AE Adcetris® [35], Obwieszczenie MZ [29], IkarPro [30], Zarządzenie Nr 56/2018/DGL (chemioterapia) [36], Zarządzenie Nr 102/2018/DGL (chemioterapia) [37], Zarządzenie Nr119/2017/DSOZ (Leczenie szpitalne) [38]
	Procedura alloSCT Zarządzenie Nr119/2017/DSOZ (Leczenie szpitalne) [38], Statystyka JGP [34], Genadieva-Stavrik 2016 [39], Robinson 2009 [16], Sarina 2010 [40], Anderlini 2008 [41], Ruutu 1997 [42], Bolwell 2004 [43], Obwieszczenie MZ [29], IkarPro [30]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Statystyka JGP [34], Potemski 2013 [44], Obwieszczenie MZ [29], IkarPro [30]

a) z wyjątkiem kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10. 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 [4] 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 [5].

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

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 tydzień dla pierwszych 10 lat analizy, następnie zostaje wydłużony do 4 tygodni. Korektę połowy cyklu w modelu uwzględniono w przypadku większości kategorii kosztowych i efektów. Z uwagi na stosunkowo krótki cykl w modelu (tj. 4-tygodniowy, a zwłaszcza tygodniowy uwzględniony przez pierwsze 10 lat w modelu, które są kluczowe dla uzyskanych wyników analizy) podejście to pozostaje bez istotnego wpływu na precyzję obliczeń w modelu.

2.12. 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 139 953 zł [45].

2.13. 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 po 5 000 symulacji. W ramach każdej symulacji 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 porównanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (139 953 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę określającą obszar ufności na poziomie 95% dla kosztów i efektów zdrowotnych oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR (przy czym nie zawsze można je wyznaczyć).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla średniego wieku, średniej masy ciała oraz czasu terapii przyjęto rozkład normalny, zmienne te są skupione symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla odsetków (np. częstość występowania zdarzeń niepożądanych), parametrów wyznaczających użyteczności stanów zdrowia a także obniżenie użyteczności 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 czasu trwania zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład log-normalny, gwarantujący uzyskanie nieujemnych wartości;
- dla parametrów określających strukturę (rozkład pacjentów według osiągniętej odpowiedzi na leczenie), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla wybranych parametrów kosztowych charakteryzujących się niepewnością oszacowania 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;
- standardowo współczynniki regresji wyznaczane są przy założeniu rozkładu normalnego, wobec czego zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami; przyjęcie takiego rozkładu pozwala na łączne modelowanie współczynników regresji z uwzględnieniem współzależności między nimi.

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości prognozy 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:

- stóp dyskontowych,

- charakterystyki początkowej pacjentów,
- wyników badania AETHERA ze względu na rozważaną populację pacjentów,
- efektywności terapii w zakresie czasu do wystąpienia progresji,
- przeżycia całkowitego pacjentów,
- użyteczności stanów zdrowia,
- rozpowszechnienia terapii stosowanych po nawrocie/progresji,
- kosztów.

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:

- masa ciała pacjentów – parametr determinujący wielkość dawki BV oraz schematów kondycjonujących i immunosupresyjnych stosowanych u pacjentów poddanych procedurze alloSCT,
- powierzchnia ciała pacjentów – parametr determinujący wielkość dawki substancji stosowanych w ramach chemioterapii (CTH) po wystąpieniu nawrotu po ASCT, a także schematów kondycjonujących i immunosupresyjnych stosowanych u pacjentów poddanych procedurze alloSCT,
- średni wiek pacjentów i odsetek mężczyzn – parametry uwzględnione w analizie OS.

W modelu ekonomicznym parametry charakteryzujące populację zostały zróżnicowane w zależności tego, czy pacjent znajduje się w remisji po ASCT oraz czy wystąpił u niego nawrót choroby po przebytych ASCT. Podstawowe charakterystyki pacjentów zaczerpnięto z badań AETHERA [12] oraz SG035-0003 [13]. Wartości uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiano poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Charakterystyka pacjentów – założenia analizy podstawowej

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja pacjentów w remisji po przebytych ASCT		
Masa ciała	■	Badanie AETHERA [12]
Wiek	■	
Odsetek mężczyzn	■	
Populacja pacjentów z nawrotem po przebytych ASCT		
Masa ciała	■	Badanie SG035-0003 [13]
Powierzchnia ciała	■	

Ponieważ masa i powierzchnia ciała pacjentów wpływają na koszty terapii, zmianę wielkości tych parametrów przetestowano w ramach analizy wrażliwości, w której rozważono zmianę parametrów o +/-20% względem wartości podstawowych. Wartości parametrów w zależności od przyjętych ustawień analizy zamieszczono w poniższej tabeli.

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

3.2. Ścieżki leczenia

3.2.1. Okres remisji po ASCT

W analizie porównano terapię BV stosowaną jako konsolidacja po ASCT w ramach programu B.77 (o odpowiednio zmienionych zapisach) wraz z równoczesną obserwacją pacjenta z obserwacją pacjenta stosowaną samodzielnie. W ramach obserwacji pacjenta w obu ramionach uwzględniono stosowanie wspomagającej terapii farmakologicznej (BSC, ang. *best supportive care*) złożonej z acyklowiru, sulfametoksazolu + trimetoprimu oraz flukonazolu i monitorowanie stanu pacjenta. Założono, że terapia BV stosowana jest średnio przez 36,3 tygodni (12,1 cykli 3-tygodniowych; w tym okresie w zakresie monitorowania stanu pacjenta uwzględniono zapisy projektu PL dla BV), natomiast terapia BSC w obu ramionach stosowana jest w okresie remisji po ASCT maksymalnie przez 52 tygodnie (1 rok). Uzasadnienie założeń dotyczących czasu trwania terapii przedstawiono w rozdziale 3.6.4.

3.2.2. Nawrót lub progresja choroby

W niniejszym rozdziale przedstawiono założenia dotyczące postępowania wdrażanego po wystąpieniu nawrotu (po uprzednim ASCT i terapii BV lub obserwacji pacjenta) w obu ramionach analizy. Założenia te wpływają bezpośrednio na zakres danych niezbędnych do uwzględnienia w analizie.

Dostępne w Polsce opcje terapeutyczne w przypadku wystąpienia nawrotu po uprzednio przeprowadzonym ASCT z powodu HL obejmują zastosowanie:

- brentuksymabu vedotin (BV),
- niwolumabu (NIVO),
- chemioterapii ± radioterapii (CTH ± RT),
- brentuksymabu vedotin + allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych (BV + alloSCT),
- niwolumabu + allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych (NIVO + alloSCT),

- chemioterapii ± radioterapii + allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych (CTH ± RT + alloSCT).

Szczegółowe wskazania do zastosowania powyższych schematów zestawiono poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Opcje terapeutyczne dostępne w Polsce w opornym/nawrotowym HL

Schemat leczenia	Wskazania do stosowania
BV	W ramach PL B.77, gdy spełnione są m.in. kryteria: <ul style="list-style-type: none"> nawrotowy lub oporny na leczenie HL, po ASCT, nieobecność przeciwwskazań do alloSCT w razie uzyskania odpowiedzi częściowej.
NIVO	W ramach PL B.100, gdy spełnione są kryteria: <ul style="list-style-type: none"> nawrotowy lub oporny na leczenie HL, po ASCT, po leczeniu BV.
CTH ± RT	Na każdym etapie (szczegółowe schematy przedstawiono w rozdziale z kosztami CTH)
BV + alloSCT NIVO + alloSCT CTH ± RT + alloSCT	AlloSCT po BV, NIVO lub CTH ± RT

Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w powyższej tabeli (Tabela 5), proponowane wprowadzenie BV jako terapii konsolidującej po ASCT wpłynie na modyfikację dostępnych w Polsce ścieżek terapeutycznych w populacji docelowej po nawrocie po ASCT:

- możliwość zastosowania BV w opornym/nawrotowym HL zostanie wyeliminowana w przypadku zastosowania BV na wcześniejszym etapie leczenia (tj. w terapii konsolidującej),
- NIVO potencjalnie będzie można stosować również na wcześniejszym etapie leczenia, tzn. po BV zastosowanym w ramach konsolidacji po ASCT – zapisy PL B.100 nie wykluczają takiej możliwości.

Stosowanie alloSCT po NIVO nie zostało uwzględnione w analizie ekonomicznej dla NIVO dołączonej do wniosku refundacyjnego we wskazaniu nawrotowego lub opornego HL (rrHL, ang. *relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma*). Biorąc pod uwagę, że dane dot. efektów zdrowotnych dla terapii NIVO uwzględnione w niniejszej analizie (szczegóły w rozdziale 3.3.2.5) zostały zaczerpnięte ze wspomnianej analizy, w celu zachowania spójności kosztów i efektów zdrowotnych, alloSCT nie zostało uwzględnione (zarówno w zakresie kosztów, jak i efektów zdrowotnych) jako opcja terapeutyczna po NIVO także w niniejszej analizie. W celu przetestowania wpływu tego założenia na wyniki analizy w ramach analizy wrażliwości (Scenariusz K_NIVO) wszystkim pacjentom w ramieniu BV leczonym NIVO po nawrocie choroby po uprzednim ASCT naliczono pełny koszt procedury alloSCT. Zastosowane podejście jest wysoce konserwatywne, gdyż pomija efekty generowane w związku z zastosowaniem alloSCT, jak również jej koszty u pacjentów w ramieniu obserwacji, którzy również mogą zostać poddani tej procedurze po NIVO stosowanym w II linii leczenia rrHL.

W adaptowanym modelu uwzględniono 3 linie leczenia (terapia BV albo obserwacja pacjenta jako pierwsza linia). Biorąc pod uwagę strukturę modelu w tym zakresie oraz wnioski płynące z wcześniejszych rozważań, w analizie uwzględniono ścieżki terapeutyczne przedstawione w Tabeli 6.

Tabela 6.
Ścieżki terapeutyczne rozważane w analizie

Ramię analizy	Ścieżki terapeutyczne		
	I linia w modelu	II linia w modelu	III linia w modelu
BV	BV	NIVO	CTH ± RT
	BV	CTH ± RT	CTH ± RT
	BV	CTH ± RT + alloSCT	CTH ± RT
Obserwacja pacjenta	Obserwacja pacjenta	BV	NIVO
	Obserwacja pacjenta	BV + alloSCT	NIVO
	Obserwacja pacjenta	BV	CTH ± RT
	Obserwacja pacjenta	BV + alloSCT	CTH ± RT
	Obserwacja pacjenta	CTH ± RT	CTH ± RT
	Obserwacja pacjenta	CTH ± RT + alloSCT	CTH ± RT

Założenia dotyczące udziałów poszczególnych ścieżek terapeutycznych przedstawiono w rozdziale 3.6.1.

Wg informacji zamieszczonych w opracowaniu dotyczącym oceny zasadności wprowadzenia zmian w schemacie dawkowania leku Adcetris® w PL B.77 [46], w którym uwzględniono wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym HL i układowym chłoniakiem anaplastycznym rekomendowane schematy chemioterapii to:

- deksametazon+ cytarabina + cisplatyna (DHAP),
- etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna (ESHAP),
- doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna (ASHAP),
- ifosfamid + karboplatyna + etopozyd + mesna (ICE),
- ifosfamid + gemcytabina + winorelbina + mesna + prednizon/prednizolon (IGEV).
- gemcytabina + winorelbina + doksorubicyna pegylowana (GVD),
- gemcytabina + deksametazon + cisplatyna (GDP),
- karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan (BEAM).

Zgodnie zarówno z polskimi, jak i zagranicznymi wytycznymi praktyki klinicznej dotyczącymi postępowania w leczeniu chorych z HL, nie ma obecnie ustalanego protokołu postępowania chemoterapeutycznego u pacjentów z oporną/nawrotową postacią choroby. Wytyczne wskazują, że wybór formy leczenia u tych pacjentów uzależniony jest od wcześniejszego leczenia i cech nawrotu [46]. Ze względu na różnorodność schematów chemioterapii i konieczność wskazania w analizie

rozkładu stosowanych terapii, wyboru odpowiednich schematów dokonano na podstawie danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej dla preparatu Adcetris® w leczeniu nawrotowego/opornego HL [35]. Przyjęto, że w skład CTH stosowanej po progresji choroby w rozważanej populacji docelowej będą wchodzić:

- bendamustyna w monoterapii (BEND),
- deksametazon+ cytarabina + cisplatyna (DHAP),
- gemcytabina + deksametazon + cisplatyna (GDP),
- gemcytabina + winorelbina (GV),
- gemcytabina + winorelbina + doksorubicyna pegylowana (GVD),
- ifosfamid + karboplatyna + etopozyd + mesna (ICE),
- ifosfamid + gemcytabina + winorelbina + mesna + prednizon/prednizolon (IGEV).

Rozpowszechnienie wyżej wymienionych schematów przedstawiono w rozdziale 3.6.2.

3.3. Efektywność interwencji

Modelowanie efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oraz opcji terapeutycznych stosowanych w kolejnych liniach oparto na dostarczonym przez Wnioskodawcę modelu ekonomicznym, który dostosowano do warunków polskich poprzez wybór spośród zestawu uwzględnionych w nim danych, uzupełnionych o dane dla terapii NIVO stosowanej w kolejnych liniach leczenia u pacjentów z populacji docelowej w Polsce (opcja ta nie była rozważana w oryginalnym modelu). Za wyjątkiem danych dla terapii NIVO dane o efektywności opcji terapeutycznych rozważanych w analizie zostały zaczerpnięte z oryginalnego modelu.

3.3.1. Leczenie konsolidujące BV i obserwacja pacjenta

Na potrzeby modelu oszacowano prawdopodobieństwa przejść ze stanu „Brak nawrotu po ASCT” do stanów „Nawrót po ASCT” oraz „Zgon” w dożywotnym horyzoncie czasowym. Poniższe rozdziały dotyczą parametryzacji krzywych wykorzystanych w celu oszacowania wspomnianych prawdopodobieństw przejść.

3.3.1.1. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby

Prawdopodobieństwo przejścia do stanu „Nawrót po ASCT” oszacowano w oparciu o parametryczną analizę krzywych czasu do progresji (TTP, ang. *time to progression*) raportowanych w badaniu AETHERA [47]. W analizie podstawowej uwzględniono dane dla populacji ITT (ang. *intention to treat*), natomiast w ramach analizy wrażliwości (Scenariusz Pop) rozważono dane dla subpopulacji pacjentów z przynajmniej 2 czynnikami ryzyka nawrotu lub progresji po ASCT (dotyczy również użyteczności zaczerpniętych z badania AETHERA). Populacja ITT z badania AETHERA (obecność

przynajmniej jednego czynnika zwiększającego ryzyko progresji po ASCT) w większym stopniu odpowiada populacji docelowej niniejszej analizy niż populacja z przynajmniej 2 czynnikami ryzyka (w szczególności w kryteriach włączenia do proponowanego PL liczba czynników ryzyka nie została określona), a biorąc pod uwagę mniej korzystne dla BV wyniki modelowania dla populacji ITT, jest to założenie konserwatywne.

W badaniu progresja choroby była równolegle oceniana przez badacza (ang. *investigator*, INV) oraz przez niezależną komisję (ang. *independent review facility*, IRF). Ocena IRF była pierwszorzędowym punktem końcowym badania, natomiast ocenę INV uwzględniono jako z góry określoną analizę wrażliwości. Ocenę IRF przeprowadzono zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie chłoniaka złośliwego (na podstawie Bruce D. Cheson et al. *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J Clin Oncol 2007. 25:579-586.*) w oparciu o wyniki badania radiologicznego oraz biopsji diagnostycznej (jeśli były dostępne). TK wykonywano w chwili rozpoczęcia badania, po 3, 6, 9, 12, 18 i 24 miesiącach, w chwili zakończenia terapii oraz w momencie podejrzenia wystąpienia progresji. Ocena INV, uwzględniana przy podejmowaniu wszystkich decyzji terapeutycznych w badaniu, obejmowała kliniczną ocenę chłoniaka w 1. dniu każdego cyklu leczenia (tj. w momencie podania leku), w co 3 miesiącu obserwacji aż do 24. miesiąca od momentu randomizacji, a następnie co 6 miesięcy aż do momentu wystąpienia progresji choroby lub zakończenia badania. Po 24. miesiącu obserwacji w badaniu ocena prowadzona była z założenia wyłącznie przez INV.

Okres obserwacji pacjentów w badaniu, w którym efekty zastosowanego leczenia były oceniane przez INV (5 lat od momentu randomizacji), był znacząco dłuższy niż w przypadku oceny IRF (2 lata od momentu randomizacji). Ponadto wszystkie decyzje terapeutyczne w badaniu AETHERA, podobnie jak ma to się odbywać w ramach proponowanego PL B.77, podejmowane były w oparciu o ocenę INV. W związku z tym wyniki badania uzyskane przy ocenie INV uwzględniono w analizie podstawowej. Dodatkowo, zgodnie z pierwotnymi założeniami adaptowanego modelu, przeprowadzono analizę wrażliwości, w której do 24. miesiąca leczenia uwzględniono dane o efektywności BV i obserwacji pacjenta zgodnie z oceną IRF (czyli dla najdłuższego okresu obserwacji, dla którego przeprowadzona została ta ocena), a następnie zastosowano dane w rozważanym zakresie uzyskane w oparciu o ocenę INV (Scenariusz Dane_AETHERA).

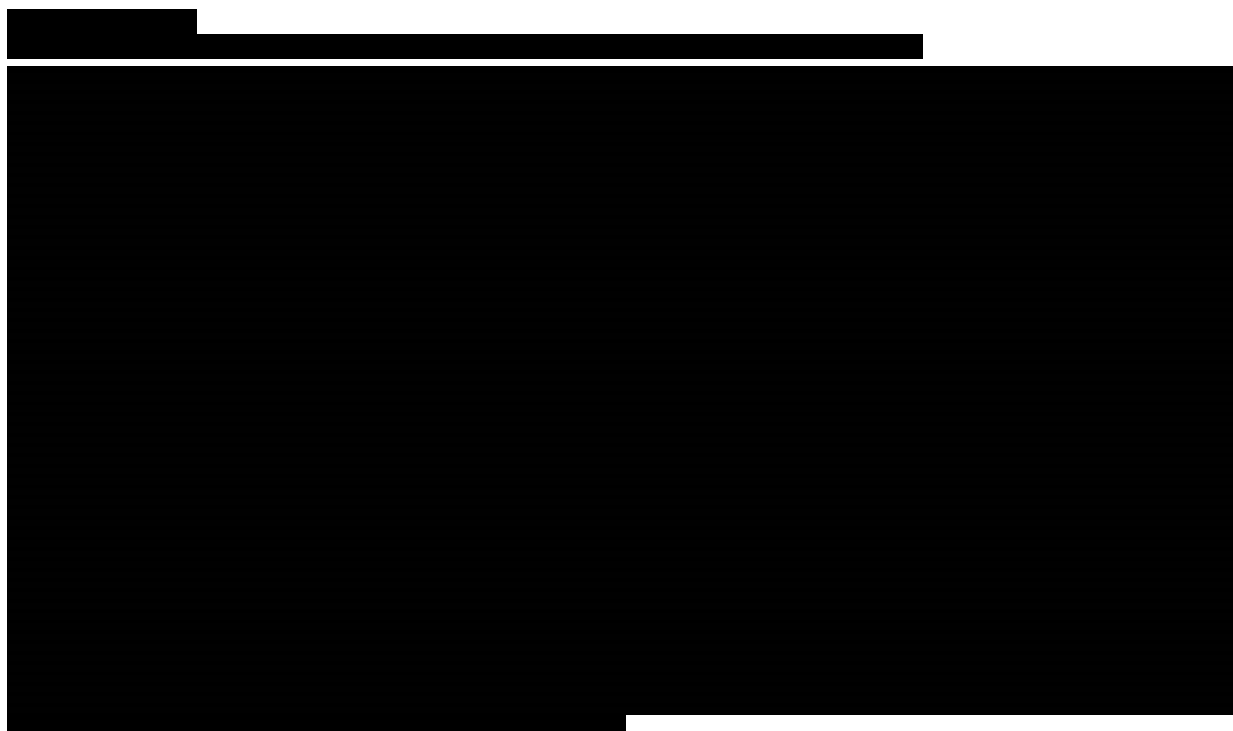
Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera (KM) dla czasu do progresji z badania AETHERA dla populacji ITT oraz subpopulacji pacjentów z przynajmniej 2 czynnikami ryzyka nawrotu lub progresji po ASCT, w ocenie przeprowadzonej przez INV i IRF (■■■■■ – ■■■■■).

[Redacted text]


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



Z badania AETHERA [47] wynika, że około 50% pacjentów uzyskało długotrwałą odpowiedź na leczenie po ASCT. Według opinii ekspertów (konsultacje przeprowadzane przez autorów modelu) odsetek pacjentów pozostających w długotrwałej remisji będzie niższy u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji niż w łącznej populacji pacjentów.

Dla populacji ITT z badania AETHERA [47] prawdopodobieństwa wystąpienia długoterminowej remisji po ASCT szcztane z krzywych KM dla TTP w ramieniu obserwacji pacjenta wyniosły 

natomiast w ramieniu BV [REDACTED] (každorazowo dla wyników w ocenie IRF wyłączając ostatnie zaobserwowane zdarzenie ze względu na znaczną liczbę obserwacji cenzurowanych w ogonie krzywej KM). Dla populacji z ≥ 2 czynnikami ryzyka prawdopodobieństwa długoterminowej remisji po ASCT dla obserwacji pacjenta wyniosły [REDACTED], natomiast w ramieniu BV odpowiednio [REDACTED]. W zależności od sposobu oceny terapia BV w porównaniu z obserwacją pacjenta pozwalała zatem na uzyskanie długotrwałej remisji dodatkowo u [REDACTED] pacjentów w przypadku populacji ITT oraz dodatkowo u [REDACTED] pacjentów w przypadku populacji z ≥ 2 czynnikami ryzyka.

W badaniu AETHERA [47] progresję choroby oceniano w odstępach 3-miesięcznych. W konsekwencji kształt krzywych KM dla TTP uzyskanych w badaniu jest wyraźnie „schodkowy”, co nie oddaje rzeczywistego kształtu krzywej TTP i rzeczywistego hazardu dla porównania ocenianych interwencji w rozważanym zakresie. Ponadto dane z badania są niedojrzałe - część pacjentów pozostało w remisji do końca okresu obserwacji. Na potrzeby opracowanej analizy ekonomicznej konieczne było oszacowanie ryzyka nawrotu w okresie wykraczającym poza okres obserwacji w badaniu, sięgający 5 lat. W związku z powyższym przeprowadzono ekstrapolację krzywych w obu ramionach, uwzględniając interwałowe cenzurowanie dla modeli parametrycznych. Proces dopasowania krzywych TTP przeprowadzony został przez autorów modelu.

Początkowo autorzy modelu dopasowali łączny parametryczny model (ang. *joint parametric model*; uwzględniając między innymi zmienną dotyczącą efektów leczenia BV w porównaniu z obserwacją pacjenta) do danych cenzurowanych. Modele parametryczne dały słabe dopasowanie ze względu na zróżnicowanie hazardu nawrotu pomiędzy ramionami badania w czasie. Pacjenci poddani wyłącznie obserwacji mieli wysokie ryzyko wystąpienia progresji w początkowych 3 miesiącach w badaniu, a następnie zmniejszało się ono z czasem do zera. W przypadku terapii BV funkcja hazardu była znacznie mniej skomplikowana. W związku z powyższym zrezygnowano z uwzględnienia łącznego modelu parametrycznego.

Następnie autorzy modelu dopasowali do danych modele niezależnie, tzn. odrębnie dla każdego ramienia badania. Dla modeli niezależnych uzyskano lepsze dopasowanie do danych z badania niż w przypadku modelu łącznego (dla obu ramion badania). Niemniej jednak długoterminowa ekstrapolacja dla ramienia obserwacji nie została uznana za klinicznie wiarygodną. W szczególności ryzyko nawrotu nie zbiegało do zera w odpowiednim okresie (zgodnym z wynikami badania), a długoterminowe oszacowania TTP nie były zgodne z danymi literaturowymi. Prawdopodobnie wynikało to z wysokiego ryzyka nawrotu wyłącznie w pierwszych 3 miesiącach dla pacjentów z ramienia obserwacji.

W związku z tym rozważono podejście, w którym w ramieniu obserwacji parametrycznie modelowane były wyłącznie zdarzenia po okresie 3,3 miesięcy (w badaniu w tym punkcie czasowym nastąpił gwałtowny spadek ryzyka nawrotu). Podejście to okazało się bardziej odpowiednie dla długoterminowej ekstrapolacji krzywej TTP raportowanej w badaniu dla rozważanego ramienia, jednak

jednocześnie oszacowana krzywa dla BV przecinała się z uzyskaną w opisany sposób krzywą dla obserwacji pacjenta.

W związku z powyższym autorzy modelu zastosowali omówiony w literaturze [48] typ modelu przeżycia określany jako „*cure model*”, który jest stosowany w celu modelowania wystąpienia nawrotów w przypadku chorób, w których oczekuje się, że u części pacjentów nastąpi długotrwała remisja, a zatem nigdy nie wystąpią nawroty. Model ten zakłada, że pewna część pacjentów znajduje się w długoterminowej remisji i nie jest narażona na ryzyko zdarzenia, a pozostała część pacjentów jest narażona na ryzyko zdarzenia i ich funkcja przeżycia zmierza do zera. Modele te zostały dopasowane przez autorów modelu z wykorzystaniem algorytmu programu SAS (PSPMCM), opisany w Corbière 2007 [49].

„*Cure model*” wyraża się wzorem:

$$S(t) = \pi(S(t|u)) + 1 - \pi,$$

gdzie t – czas, $S(t|u)$ – funkcja przeżycia pacjentów niewyleczonych, π – prawdopodobieństwo niezbadania się w stanie długoterminowej remisji.

Wartość funkcji przeżycia dla pacjentów pozostających w długoterminowej remisji jest stała i wynosi 1. W celu zamodelowania funkcji przeżycia pacjentów niewyleczonych $S(t|u)$ w adaptowanym modelu dopasowano krzywe zgodnie z rozkładami wykładniczym, Weibulla, log-normalnym i log-logistycznym.

Z uwagi na trudność dopasowania rozkładów do danych z badania w przypadku łącznego modelu parametrycznego, uwzględniono jedynie niezależne modele parametryczne. Ponadto wzięto pod uwagę złożony charakter funkcji hazardu w ramieniu obserwacji pacjenta. Dla przedziału czasowego od 0 do 3,3 miesiąca, TTP modelowano przy założeniu stałego ryzyka. Ryzyko zostało oszacowane przy zastosowaniu formuły:

$$\lambda = \frac{S(t_2)/S(t_1)}{t_2 - t_1},$$

gdzie t_1 – 0 miesięcy, t_2 - 3,3 miesiąca, $S(t_1)$ oraz $S(t_2)$ to prawdopodobieństwa przeżycia zgodnie z KM dla TTP. [REDACTED]

Proces wyboru najbardziej odpowiedniego modelu parametrycznego dla celów opracowanej analizy oparto na ocenie dopasowania do danych z badania oraz wiarygodności klinicznej wyników długoterminowej ekstrapolacji. Metody zastosowane do oceny każdego rozkładu zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 7) i odzwierciedlają te wyszczególnione w dokumencie pomocy technicznej NICE DSU [50].

Tabela 7.
Metody oceny dopasowania krzywych parametrycznych

Kryteria	Metoda	Opis
Dopasowanie do danych z badania	Kryteria AIC i BIC	Ocenia względne dopasowanie modeli parametrycznych, uwzględniając jednocześnie liczbę parametrów.
	Residua Cox-Snell'a	Ocenia, na ile ściśle funkcja parametryczna podąża za funkcją KM.
	Funkcja skumulowanego hazardu	Ocenia zachowanie funkcji hazardu w czasie i wiarygodność założeń dotyczących proporcjonalnych hazardów.
	Ocena wizualna	Ocenia, na ile ściśle funkcja parametryczna podąża za funkcją KM i kliniczną wiarygodność prognozy w odniesieniu do innych punktów końcowych.
Ekstrapolacja poza okres badania	Ocena wizualna	Ocenia, na ile odsetek pacjentów w długoterminowej remisji jest zgodny z danymi zewnętrznymi.

Wizualna ocena krzywych parametrycznych wskazuje na niewielkie różnice pomiędzy rozważanymi krzywymi w zakresie dopasowania do danych z badania (dla BV i obserwacja pacjenta). W oparciu o wartości kryteriów AIC i BIC zarówno dla BV, jak i obserwacji pacjenta najlepiej dopasowany do danych jest rozkład log-logistyczny. Dodatkowo przeprowadzono ocenę zasadności długoterminowych prognoz dla poszczególnych krzywych. Jej wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

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

W opinii ekspertów odsetek pacjentów w długotrwałej remisji powinien być niższy wśród pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji, w odniesieniu do ogólnej populacji z HL. W przypadku ramienia obserwacji pacjenta dla wszystkich modeli uzyskano podobne wyniki, niższe niż zakładany odsetek remisji długotrwałych [Redacted] prawdopodobnie odzwierciedlając zwiększone ryzyko nawrotu w populacji badania.

W przypadku BV nie zidentyfikowano danych zewnętrznych umożliwiających walidację odsetka pacjentów w długotrwałej remisji. Ponieważ wszystkie modele (zarówno dla BV, jak i dla obserwacji pacjenta) dają podobne wyniki w zakresie odsetka pacjentów w długotrwałej remisji, wyboru modeli dokonano w oparciu o ocenę wizualną oraz kryteria AIC i BIC.



Według opinii ekspertów większość pacjentów pozostających w długotrwałej remisji może być traktowana jak populacja ogólna, a zatem nigdy nie doświadczą progresji choroby. Niemniej jednak mała liczba zdarzeń (takich jak wtórne nowotwory złośliwe) może wystąpić z powodu resztkowych skutków ASCT lub terapii stosowanych przed ASCT. Zdarzenia te mogą pojawić się po stabilizacji obserwowanej na krzywej KM, co nie zostało uwzględnione w ekstrapolacji krzywych. Powyższe ograniczenie pozostaje prawdopodobnie bez istotnego wpływu na wyniki przeprowadzonej analizy.

Sposób modelowania oraz proces selekcji krzywych parametrycznych dla populacji z ≥ 2 czynnikami ryzyka (analiza wrażliwości) przeprowadzono analogicznie jak dla populacji ITT. W oparciu o wartości kryteriów AIC i BIC zarówno dla BV, jak i obserwacji pacjenta najlepiej dopasowany do danych jest rozkład log-logistyczny, a wyniki w zakresie odsetków pacjentów w długotrwałej remisji nie różnią się między modelami (patrz tabela poniżej).



3.3.1.2. Prawdopodobieństwo zgonu przed nawrotem

Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku pacjentów będących w stanie remisji po ASCT dla ramienia BV oraz obserwacji pacjenta oszacowano w oparciu o krzywą OS dla pacjentów, którzy nie doświadczyli progresji w badaniu AETHERA. W przypadku wykorzystania danych wszystkich pacjentów uwzględnione zostałyby też zgony, które wystąpiły po nawrocie po ASCT, a w związku z tym prawdopodobieństwo zgonu w okresie remisji po ASCT byłoby przeszacowane. Powyższy wniosek potwierdza przeprowadzone porównanie OS dla pacjentów, którzy nie doświadczyli progresji choroby w okresie obserwacji w badaniu, z OS dla wszystkich pacjentów (██████████). Ponadto w badaniu AETHERA dozwolony był tzw. *crossover* (możliwość stosowania BV po progresji w ramieniu obserwacji pacjenta). Wykorzystanie danych dla pacjentów, którzy nie doświadczyli progresji w badaniu, eliminuje konieczność uwzględnienia korekty OS w związku z wpływem BV stosowanego po progresji na uzyskane wyniki w zakresie OS.

██████████

██████████

██████████ W modelu przyjęto, że u pacjentów, którzy nie doświadczyli progresji choroby do

ostatniego momentu obserwacji w badaniu (po 5 latach od momentu randomizacji w badaniu), uzyskana została długotrwała remisja, a ich stan będzie zbliżony do stanu w populacji ogólnej. Według opinii ekspertów (konsultacje przeprowadzane przez autorów modelu) większość pacjentów pozostających w długotrwałej remisji nadal jest zagrożona wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych, co wiąże się z większą śmiertelnością w porównaniu do populacji ogólnej. W związku z powyższym u pacjentów, którzy nie doświadczyli progresji choroby przez 5 lat od momentu rozpoczęcia leczenia (w ramach analizy wrażliwości uwzględniono okres 3-letni, zgodnie z założeniami adaptowanego modelu – Scenariusz U-2), w modelu uwzględniono zwiększone o 10% ryzyko zgonu w tej populacji względem populacji ogólnej. A zatem dane OS dla rozważanej populacji chorych ekstrapolowano przy użyciu śmiertelności ogólnej (szczegóły w rozdz. A.2), odpowiednio zmodyfikowanej. Z uwagi na niepewność założenia o wielkości wzrostu ryzyka wystąpienia zgonu w rozważanej populacji parametr ten przetestowano w ramach analizy wrażliwości (Scenariusz OS-1, Scenariusz OS-2).

Krzywa OS dla BV znajduje się poniżej krzywej OS dla obserwacji pacjenta przy maksymalnym okresie obserwacji zarówno dla populacji ITT, jak i populacji z ≥ 2 czynnikami ryzyka. Ten niekorzystny dla BV efekt jest ekstrapolowany w dożywotnim horyzoncie czasowym. Jest mało prawdopodobnym, by ryzyko zgonu u pacjentów, którzy nie doświadczą progresji choroby, było wyższe dla BV niż dla obserwacji pacjenta, a wyższe prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów przed progresją leczonych BV, może wynikać z małej liczby zgonów obserwowanych w okresie przed wystąpieniem progresji (3 zgony dla obserwacji pacjenta oraz 9 zgonów dla BV, w przypadku populacji ITT).

Poniżej przedstawiono krzywe OS dla pacjentów przed nawrotem dla populacji ITT oraz z ≥ 2 czynnikami ryzyka.



W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w których uwzględniono dane z odnalezionych w ramach przeszukania publikacji Majhail 2006 oraz Sureda 2005 (Scenariusz OS-3, Scenariusz OS-4). Ograniczeniem wspomnianych danych jest uwzględnienie zgonów zarówno z okresu przed, jak i po progresji i tym samym zawyżenie śmiertelności w okresie przed progresją. Szczegółowe informacje odnośnie założeń przyjętych dla rozważanych w ramach analizy wrażliwości wariantów w zakresie OS przedstawiono w raporcie [51].

3.3.2. Leczenie po wystąpieniu nawrotu (po uprzednim ASCT)

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono założenia dotyczące efektywności dla następujących schematów leczenia rozważonych u pacjentów z populacji docelowej po wystąpieniu nawrotu choroby po ASCT:

- BV,
- BV + alloSCT,
- CTH ± RT,
- CTH ± RT + alloSCT,
- NIVO.

3.3.2.1. BV

Skuteczność BV stosowanego po nawrocie w ramieniu obserwacji pacjenta w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego została wyznaczona na podstawie danych z badania klinicznego SG035-0003 [13].

PFS

W badaniu progresja choroby była równolegle oceniana przez INV oraz IRF (okres obserwacji odpowiednio 6,08 i 3,7 lat). Krzywą KM dla PFS w ocenie INV uwzględniono w analizie podstawowej, gdyż w większym stopniu odpowiada ona dostępnym danym literaturowym (w opinii autorów modelu). Podejście to jest także zgodne z wyborem danych o efektywności porównanych interwencji dokonanych dla okresu remisji po ASCT. Krzywą KM dla PFS w ocenie IRF zastosowano w analizie wrażliwości (Scenariusz RRHL_BV_dane).

Ryzyko wystąpienia progresji w okresie wykraczającym poza okres obserwacji w badaniu przyjęto zgodnie z podejściem dla CTH ± RT + alloSCT (patrz rozdz. 3.3.2.4), co jest zasadnym założeniem, biorąc pod uwagę wypłaszczenie krzywej PFS z badania SG035-0003 w długim okresie. Nie uwzględniono tym samym krzywych parametrycznych dopasowanych do danych z badania SG035-0003, ponieważ były one słabo dopasowane do danych z badania (rozważano krzywe wykładniczą, Weibulla, log-normalną, log-logistyczną). Krzywe parametryczne nie były w stanie uwzględnić jednocześnie wysokiego ryzyka progresji w początkowym okresie badania oraz znacznie niższego ryzyka w okresie późniejszym.

OS

W badaniu klinicznym SG035-0003 [13] w obrębie ogona krzywej przeżycia OS występuje duży poziom cenzurowania, co może wynikać z tego, że znaczna część pacjentów nie została włączona do badania na wystarczająco długi okres. Z uwagi na gwałtowną utratę pacjentów z obserwacji po około 179. tygodniu trwania badania, w analizie podstawowej uwzględniono krzywą KM w zakresie OS uciętą w tym momencie. W analizie przyjęto, że w horyzoncie wykraczającym poza okres obserwacji w badaniu SG035-0003 dla terapii BV przyjęto współczynnik hazardu (HR, ang. *hazard ratio*) równy 1 w porównaniu z ważonym hazardem dla CTH ± RT + alloSCT i CTH ± RT. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze dla HR > 1 (HR=1,5 lub 2 – Scenariusz RRHL_BV_OS-2, RRHL_BV_OS-3).

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym uwzględniono dane w zakresie OS dla całego okresu obserwacji w badaniu SG035-0003 (tzn. również przy uwzględnieniu obserwacji po 179. tygodniu; Scenariusz RRHL_BV_OS-1).

3.3.2.2. BV + alloSCT

PFS

Skuteczność BV + alloSCT stosowanego po nawrocie w ramieniu obserwacji pacjenta w zakresie przeżycia wolnego od progresji oszacowano w oparciu o publikację Chen 2014 [15]. W publikacji tej przedstawiono wyniki retrospektywnego badania, które dostarcza danych o PFS dla 21 pacjentów z nawrotowym HL. W badaniu pacjenci otrzymywali BV jako terapię pomostową przed alloSCT, co przyczyniło się do poprawy przeżycia wolnego od progresji w okresie 2 lat w porównaniu do braku

zastosowania terapii pomostowej (BV + alloSCT: 59,3% oraz alloSCT: 26,1%; mediana okresu obserwacji 29,9 miesięcy). Są to jedyne dostępne dowody kliniczne, które dotyczą długoterminowych wyników zdrowotnych zastosowania BV + alloSCT. Przeprowadzono także analizę wrażliwości, w której PFS dla BV + alloSCT przyjęto jako równy PFS dla CTH + alloSCT (patrz rozdz. 3.3.2.4) zmodyfikowany o współczynnik hazardu równy 0,9 dla porównania PFS dla BV + alloSCT w porównaniu z PFS dla CTH + alloSCT (Scenariusz RRHL_BVallo_data, na podstawie opinii eksperta konsultującego założenia modelu).

OS

Skuteczność BV + alloSCT w zakresie przeżycia całkowitego, podobnie jak dla PFS, oszacowano w oparciu o dane raportowane w publikacji Chen 2014. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości, w której przyjęto współczynnik HR równy 0,9 dla OS dla BV + alloSCT w porównaniu z OS dla CTH + alloSCT (Scenariusz RRHL_BVallo_data, na podstawie opinii eksperta konsultującego założenia modelu).

3.3.2.3. CTH ± RT

PFS

Skuteczność CTH ± RT w zakresie przeżycia wolnego do progresji zaczerpnięto z badania klinicznego SG035-0003 [13], biorąc pod uwagę dane dla 57 pacjentów w badaniu, którzy otrzymali leczenie po ASCT.

W ramach analizy zidentyfikowano także odrębny raport *“Literature review to support cost-effectiveness and budget impact models for brentuximab vedotin (SGN-35) in Hodgkin’s Lymphoma patients post-ASCT failure”* raportowany na dzień 2 grudnia 2010 roku. Odnalezione w opisanym w nim przeglądzie systematycznym badania dotyczące chemioterapii charakteryzowały się małą próbą oraz nie były reprezentatywne dla zróżnicowanego zestawu schematów CTH otrzymywanych przez tych pacjentów. Należy zwrócić uwagę, że mediana przeżycia w badaniu SG035-0003 [13] (17,9 tygodnia) mieści się w zakresie podanym w tych badaniach (6 – 37 tygodni). W badaniu SG035-0003 dane obejmowały różne schematy CTH, co w większym stopniu odpowiada praktyce klinicznej niż uwzględnienie jednego konkretnego schematu. W związku z powyższym w celu oszacowania skuteczności CTH ± RT w modelu wykorzystano dane z badania SG035-0003.

OS

Dane dotyczące OS dla CTH ± RT przedstawiono w rozdziale 3.3.2.4.

3.3.2.4. CTH ± RT + alloSCT

PFS

Skuteczność CTH ± RT + alloSCT w zakresie przeżycia wolnego do progresji zaczerpnięto z badania Robinson 2009 [16], ponieważ jest największym badaniem dotyczącym pacjentów poddawanych alloSCT zidentyfikowanym w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez autorów modelu (n=285) oraz opiera się na europejskim rejestrze przeszczepów EBMT (ang. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*). Pacjenci, którzy otrzymali CTH + alloSCT w badaniu, pozostali bez progresji przez średni czas trwania CTH (3,9 miesiąca). Czas obserwacji w badaniu wynosił 5,2 roku.

Krzywa PFS określona w badaniu dla CTH + alloSCT jest niekompletna, ponieważ nie u wszystkich pacjentów wystąpiła progresja. W związku z tym przeprowadzono ekstrapolację danych.

Z danych prezentowanych w publikacji Robinson 2009 [16] wynika, że prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby stabilizuje się po 40 miesiącach, dlatego też przyjęto stałe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji poza 5,2-letnim okresem obserwacji.

Przeprowadzono również dopasowanie krzywych zgodnie z rozkładami: wykładniczym, Weibulla, log-normalnym i log-logistycznym. Wyboru krzywych dokonano w oparciu o kryterium AIC oraz ocenę wizualną. W oparciu o wartości kryteriów AIC najlepiej dopasowany do danych jest rozkład log-normalny, który uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (Scenariusz RRHL_Comp_PFS). Żadna z krzywych nie została uwzględniona w analizie podstawowej ze względu na ich niewystarczająco dobre dopasowanie do danych. Zasadniczy problem z dopasowaniem analizowanych krzywych do danych wynika z wysokiej liczby zdarzeń obserwowanych w badaniu w początkowym okresie obserwacji, po którym następuje okres ze znacznie mniejszą częstością występowania tych zdarzeń. Autorzy modelu uznali, że bezpośrednie zastosowanie danych z badania w okresie odpowiadającym okresowi obserwacji w tym badaniu będzie bardziej odpowiednie niż ich ekstrapolacja na horyzont dożywności dla pacjentów z HL.

OS

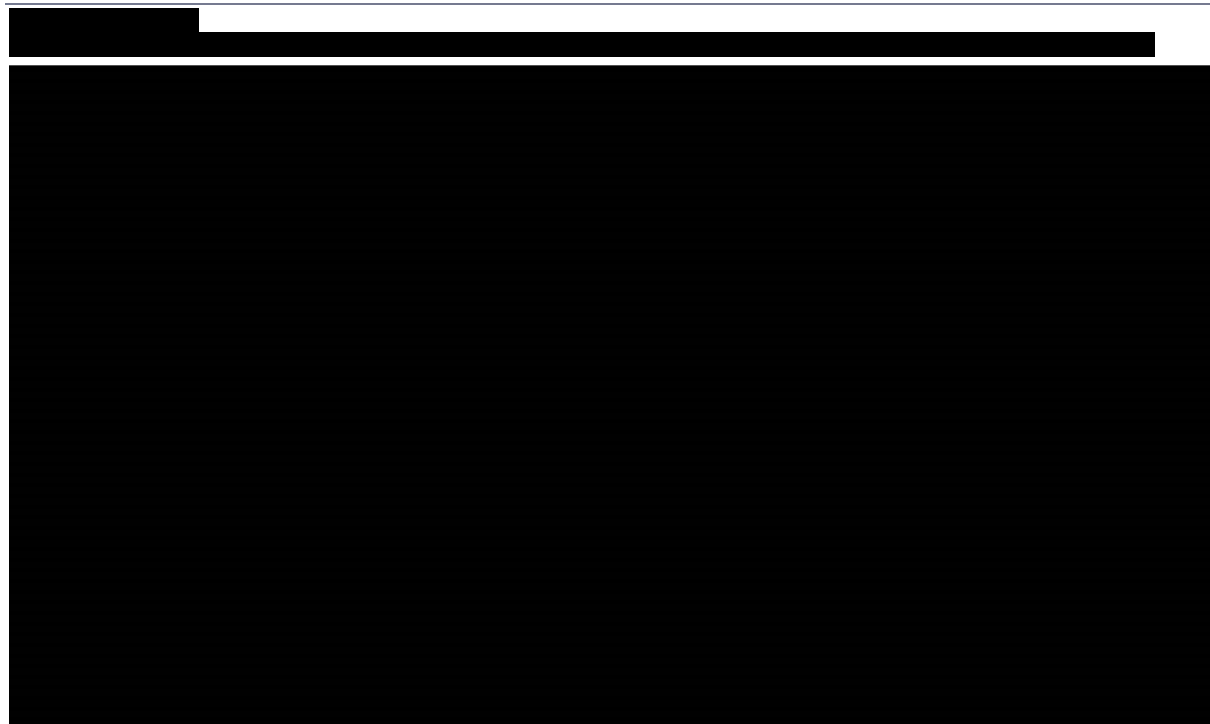
Skuteczność CTH ± RT oraz CTH ± RT + alloSCT w zakresie przeżycia całkowitego zaczerpnięto z badania obserwacyjnego Martinez 2010 [17, 52], ze względu na to że jest to największe dostępne badanie dla pacjentów otrzymujących CTH ± RT. W badaniu porównywano wyniki pomiędzy pacjentami otrzymującymi CTH ± RT a tymi, którzy otrzymywali dodatkowo alloSCT. Badanie opiera się na danych pacjentów z europejskiego rejestru przeszczepów (EBMT), z których 294 otrzymało CTH ± RT oraz 133 CTH ± RT + alloSCT z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (RIC, ang. *reduced intensity conditioning*) oraz mieloablacyjnym. Czas obserwacji w badaniu wynosił 6 lat.

Krzywe OS przedstawiono w badaniu z podziałem ze względu na liczbę czynników ryzyka: 0, 1 lub co najmniej 2, do których należą: nawrót po 6 miesiącach po ASCT, IV stadium choroby w momencie nawrotu po ASCT, duża masa guza, wiek powyżej 50 lat oraz niski stan sprawności.

Ograniczeniem badania Martinez 2010 jest fakt, że prezentowane wyniki dotyczą pacjentów, którzy otrzymali CTH ± RT oraz tych, którzy w pewnym momencie otrzymali alloSCT, a zatem grupa pacjentów otrzymujących CTH ± RT zawiera zarówno pacjentów, którzy nie kwalifikują się do alloSCT (lub tych, którzy nie mają dawcy) oraz tych, którzy kwalifikują się do alloSCT, ale nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na leczenie CTH ± RT. Natomiast grupa pacjentów otrzymujących alloSCT zawiera tylko tych pacjentów, którzy kwalifikują się do alloSCT, posiadają pasującego dawcę oraz uzyskali odpowiedź na leczenie CTH ± RT.

W badaniu Martinez 2010 [17, 52] przedstawiono krzywe KM dla pacjentów, którzy otrzymali CTH ± RT + alloSCT oraz CTH ± RT, podzielone według liczby czynników ryzyka (0, 1 lub co najmniej 2, odpowiednio przy rozpowszechnieniu wynoszącym 11%, 36% oraz 53%). Poniżej przedstawiono krzywe KM pochodzące z badania Martinez 2010 [17, 52] dla populacji otrzymującej CTH ± RT oraz CTH ± RT + alloSCT.





W celu wygenerowania krzywych OS dla CTH ± RT oraz CTH ± RT + alloSCT dostosowanych do rozkładu pacjentów ze względu na czynniki ryzyka uwzględnione w badaniu AETHERA [47], przedstawione powyżej krzywe zważono odsetkami pacjentów z 0, 1 i ≥ 2 czynnikami ryzyka z badania AETHERA. Krzywe KM dla OS z badania Martinez 2010 [17, 52] dostosowane do rozkładu czynników ryzyka w badaniu AETHERA przedstawiono na wykresach poniżej ([redacted], [redacted] [redacted]). W modelu uwzględniono bezpośrednio skorygowane krzywe KM dla OS z badania Martinez 2010 w okresie obserwacji równym 71,79 miesięcy.

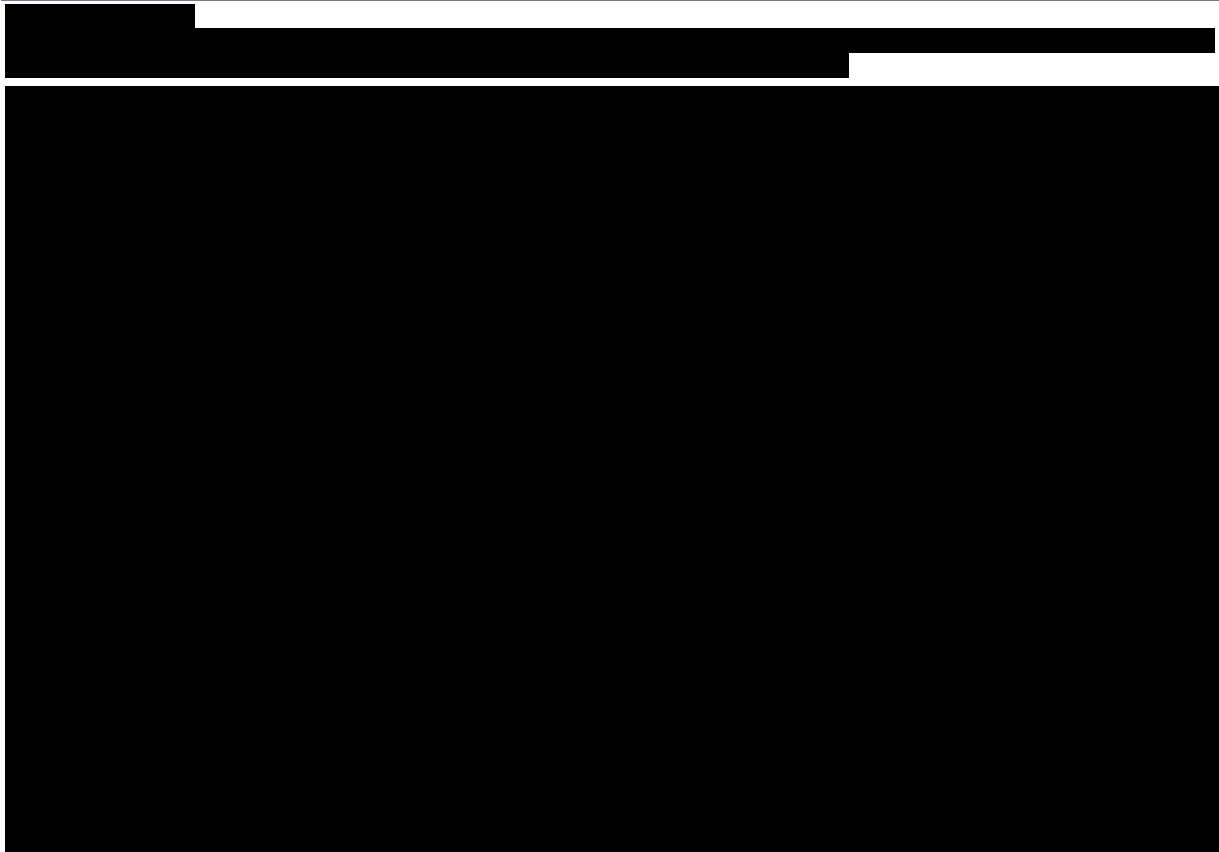




Biorąc pod uwagę niepewność danych raportowanych dla końcowego okresu obserwacji w badaniu Martinez 2010, uznano, że ekstrapolowanie jakiegokolwiek różnicy w zakresie efektów leczenia (pomiędzy CTH ± RT i CTH ± RT + alloSCT) poza okres obserwacji badania nie jest zasadne. Prawdopodobieństwo zgonu poza maksymalnym okresem obserwacji (71,79 miesięcy dla CTH ± RT i CTH ± RT + alloSCT) oszacowano zatem w oparciu o krzywą OS, która reprezentowała średnią ważoną (liczbą pacjentów w badaniu Martinez 2010, odpowiednio 294 dla CTH ± RT i 133 dla CTH ± RT + alloSCT) skorygowanych krzywych OS wyznaczonych dla CTH ± RT i CTH ± RT + alloSCT w okresie obserwacji w badaniu (■■■■■■, ■■■■■■).

Analiza prawdopodobieństwa zgonu w każdym 6-miesięcznym okresie związanym z uzyskaną w ten sposób ważoną krzywą przeżycia wskazuje, że prawdopodobieństwo zgonu było względnie stałe od 30. do 66. miesiąca w badaniu (■■■■■■). W analizie podstawowej prawdopodobieństwo zgonu w tym okresie posłużyło do oszacowania stałego prawdopodobieństwa zgonu dla pacjentów otrzymujących CTH ± RT + alloSCT, którą uwzględniono w modelu w horyzoncie wykraczającym poza okres obserwacji w badaniu Martinez 2010.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym uwzględniono krzywą Weibulla dopasowaną do danych z badania Martinez 2010 (Scenariusz RRHL_Comp_OS). Porównanie dopasowanych oraz obserwowanych danych przedstawiono na poniższym wykresie (■■■■■■).



3.3.2.5. NIVO

Terapia NIVO nie została uwzględniona pierwotnie w adaptowanym modelu jako opcja terapeutyczna stosowana po nawrocie po ASCT. Na potrzeby niniejszej analizy efekty zdrowotne związane z zastosowaniem terapii NIVO w rrHL zostały wyznaczone na podstawie wyników analizy ekonomicznej

dla NIVO złożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym do MZ [18]. Uzyskane w ten sposób wyniki zdrowotne NIVO zostały w sposób uproszczony uwzględnione w modelu.

W analizie dla NIVO komparatorem była aktualna praktyka kliniczna (SoC, ang. *standard of care*), obejmująca różne schematy chemioterapii (zgodnie z opiniami ekspertów). Wyniki przytoczonej analizy w zakresie QALY i LY przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11.
Wyniki analizy ekonomicznej dla NIVO w zakresie efektów zdrowotnych

Podejście	Ramię analizy	NIVO vs CTH ± RT	
		QALY ^a	LY ^a
Analiza ekonomiczna wnioskodawcy	NIVO	2,0	4,46
	SoC	1,34	3,88
	Inkrementalne	0,66	0,58
Obliczenia własne AOTMiT	NIVO	2,13	4,46
	SoC	1,67	3,88
	Inkrementalne	0,46	0,58

a) wyniki zdyskontowane z wykorzystaniem 3,5% stopy dyskontowej

Wyniki analizy dla ramienia SoC w przytoczonej analizie ekonomicznej dla NIVO przedstawione w Tabeli 11 oraz wyniki niniejszej analizy dla schematu CTH ± RT (1,48 QALY, 3,23 LY) różnią się w stosunkowo niewielkim stopniu. Na potrzeby niniejszej analizy założono, że inkrementalne wyniki zdrowotne (QALY, LY) dla terapii NIVO względem schematu CTH ± RT będą odpowiadać wynikom uzyskanym w analizie dla NIVO względem SoC.

W analizie podstawowej uwzględniono wyniki uzyskane w ramach obliczeń własnych AOTMiT, wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (Scenariusz QALY_NIVO).

Tabela 12.
Założenia dot. efektów zdrowotnych dla terapii NIVO uwzględnione w analizie

Wariant analizy	NIVO vs CTH ± RT	
	QALY ^a	LY ^a
Analiza podstawowa (na podstawie obliczeń własnych AOTMiT)	0,46	0,58
Analiza wrażliwości, Scenariusz QALY_NIVO (na podstawie wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy)	0,66	0,58

a) wyniki zdyskontowane z wykorzystaniem 3,5% stopy dyskontowej

Pierwotnie przebieg leczenia CTH ± RT w III linii u pacjentów z populacji docelowej (jedyna terapia rozważana w tej linii leczenia w modelu) modelowany był w ramach adaptowanego modelu w następujący uproszczony sposób:

- naliczono jednorazowo koszt CTH±RT (w momencie wystąpienia progresji lub zgonu) i koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta aż do zgonu;

- przeżycie modelowano jako różnicę pomiędzy OS i PFS dla danej terapii II linii leczenia z jednakową wartością użyteczności stanu zdrowia w całym okresie aż do zgonu (niezależną od terapii II linii stosowanej przed progresją).

W przypadku dodania NIVO jako opcji terapeutycznej w III linii, oprócz kosztu terapii naliczonego jednorazowo, jak koszt CTH ± RT (w momencie wystąpienia progresji lub zgonu dla terapii II linii), zasadne jest również naliczenie korzyści zdrowotnych w zakresie LY i QALY generowanych w wyniku zastosowania NIVO. W związku z tym przedstawione dane (Tabela 12) uwzględniono dla NIVO stosowanego zarówno w ramach II linii leczenia (nawrót po BV stosowanym w ramach konsolidacji), jak i III linii leczenia (w ramieniu obserwacji pacjenta, po BV i dalszej progresji).

3.4. Bezpieczeństwo

Pacjenci będący w remisji po ASCT

Podobnie jak w przypadku skuteczności, bezpieczeństwo terapii w analizie ekonomicznej modelowano na podstawie danych z badania AETHERA. Na potrzeby analizy wyodrębniono tylko ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia 3+) występujące u przynajmniej 5% w ramieniu BV lub obserwacji pacjenta. Uwzględnione zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów w remisji całkowitej po ASCT

Zdarzenie niepożądane	BV	Obserwacja pacjenta
Neutropenia	49/167 (29%)	16/160 (10%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	17/167 (10%)	2/160 (1%)
Obwodowa neuropatia ruchowa	10/167 (6%)	1/160 (1%)

Pacjenci po nawrocie choroby po ASCT

Bezpieczeństwo BV stosowanego po nawrocie po ASCT zostało określone na podstawie danych z badania klinicznego SG035-0003 [13], zgodnie z założeniami adaptowanego modelu. Uwzględniono tylko ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia 3+). Częstości występowania poszczególnych zdarzeń związanych z leczeniem BV zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem BV

Zdarzenie niepożądane	BV
Anemia	6,00%
Neutropenia	20,00%

Zdarzenie niepożądane	BV
Trombocytopenia	8,00%
Obwodowa neuropatia czuciowa	8,00%

Zdarzenia niepożądane dla NIVO ustalono na podstawie analizy ekonomicznej dla preparatu Opdivo® [18]. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem NIVO zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem NIVO

Zdarzenie niepożądane	NIVO
Biegunka	2,08%
Infekcje	1,21%
Gorączka neutropeniczna	0,42%

W celu określenia rodzaju i częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem CTH jako źródło danych wykorzystano badania uwzględnione w analizie klinicznej dla preparatu Adcetris® stosowanego w nawrotowym/opornym HL [53]. Niniejszą analizę oparto tylko na publikacjach, w których oceniono bezpieczeństwo rozważanych w niniejszej analizie schematów CTH stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym HL. Dodatkowo, w sytuacji gdy w analizie dla Adcetris® nie podano danych dla któregoś z rozważanych schematów CTH, dokonano niesystematycznego doszukania badań. Spośród 8 rozważanych schematów CTH nie odnaleziono danych dla schematów IGEV oraz GV. Zestawienie wykorzystanych źródeł danych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Publikacje, w których oceniono bezpieczeństwo schematów wchodzących w skład CTH uwzględnionych w analizie

Schemat	Źródło danych	Stopień AE
BEND	Corazzelli 2013 [19], Ghesquières 2013 [20], Zinzani 2015 [21]	3., 4. 3.-4. 4.
DHAP	Kanat 2010 [22]	3.-4.
GEM	Validire 2008 [23], Venkatesh 2004 [24]	3.-4.
ICE	Moskowitz 2015 [25]	3., 4.
GVD	Bartlett 2007 [26]	3., 4.
GDP	Baetz 2003 [27]	>3.

W analizowanych badaniach raportowano dane odnośnie liczby pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych obliczono jako iloraz liczby pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie i liczby pacjentów biorących udział

w badaniu. Pod uwagę brano wyniki raportowane łącznie dla stopni 3.-4. Gdy w publikacji przedstawiono dane w podziale na poszczególne stopnie ciężkości zdarzenia (oddzielnie w stopniu 3. i 4.) bez podania skumulowanej liczby zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-4., uwzględniano zsumowane wystąpienia zdarzeń w poszczególnych stopniach. Podejście to może w niektórych przypadkach nieznacznie zawyżać oszacowane częstości występowania zdarzeń niepożądanych z uwagi na możliwość występowania u pacjenta tego samego zdarzenia w różnych stopniach w czasie trwania badania. Należy jednak zaznaczyć, że biorąc pod uwagę strukturę modelu, wpływ występowania zdarzeń niepożądanych na wyniki jest relatywnie niski. Poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu (Tabela 17).

Tabela 17.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem CTH

Zdarzenie niepożądane	CTH
Anemia	19,69%
Duszność	8,74%
Gorączka neutropeniczna	20,00%
Infekcje	12,98%
Nudności/wymioty	9,14%
Neutropenia	18,10%
Zapalenie jamy ustnej	12,50%
Trombocytopenia	26,24%

Zdarzenie niepożądane związane z przeprowadzeniem procedury alloSCT przyjęto za autorami modelu na podstawie publikacji Robinson 2009 [16] oraz Chen 2012 [15]. Wartości uwzględnione w analizie zamieszczono poniżej.

Tabela 18.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w związku z przeprowadzeniem procedury alloSCT

Zdarzenie niepożądane	CTH +/- RT + alloSCT	BV + alloSCT
Pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy	28%	28%
Ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	30%	33%
Przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	31%	56%

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono następujące wartości użyteczności:

- użyteczności stanów zdrowia pacjentów w remisji po przebytym ASCT (oddzielnie dla BV i obserwacji pacjenta),

- użyteczności stanów zdrowia pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po przebytych ASCT, w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie:
 - całkowita odpowiedź (CR, ang. *complete response*),
 - częściowa odpowiedź (PR, ang. *partial response*),
 - choroba stabilna (SD, ang. *stable disease*),
- użyteczności po dalszej progresji choroby (PD, ang. *progressive disease*),
- zmiana użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów w remisji po przebytych ASCT ustalono na podstawie:

- polskich norm użyteczności dla 3-poziomowej wersji kwestionariusza EQ-5D z publikacji Golicki 2015 [54], tym samym różnicując użyteczności stanów zdrowia w analizie w zależności od wieku pacjenta oraz
- danych z badania AETHERA, w którym jakość życia mierzona była z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L, na podstawie których oszacowano spadki użyteczności u pacjentów z populacji docelowej względem populacji ogólnej.

W przypadku pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po ASCT, wykorzystano dane z publikacji Swinburn 2014 [14], gdzie pomiaru użyteczności dokonano metodą handlowania czasem (ang. *time trade-off*).

Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z publikacji odnalezionych w wyniku przeglądu literatury.

Dla terapii NIVO uwzględniono jej bezpośredni wpływ na generowane w analizie QALY (szczegóły w rozdz. 3.3.2.5).

3.5.1. Pacjenci przed nawrotem choroby po ASCT

Normy populacyjne

Polskie normy populacyjne dla użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z publikacji Golicki 2015 [54]. Uwzględniono dane dla 3-poziomowej wersji kwestionariusza EQ-5D. Odpowiednie dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Polskie normy użyteczności – Golicki 2015 [54]

Przedział wiekowy [lata]	Użyteczność	SE
25 - 34	0,96	0,003
35 - 44	0,94	0,003

Przedział wiekowy [lata]	Użyteczność	SE
45 - 54	0,90	0,006
55 - 64	0,86	0,006
65 - 74	0,82	0,009
75 - 100	0,73	0,014

Spadki użyteczności na podstawie danych z badania AETHERA

Dane z badania AETHERA dotyczące jakości życia pacjentów w ocenie INV i IRF zostały poddane analizie regresji przez autorów modelu. Analizę przeprowadzono w oparciu o liniowy model mieszany (ang. *linear mixed model*). Jako zmienną objaśnianą przyjęto spadek użyteczności (1-użyteczność). Pod uwagę wzięto następujące zmienne objaśniające: „terapia BV” (wartość 1, jeśli pacjent otrzymał BV, 0 w przeciwnym wypadku), „randomizacja BV” (wartość 1, jeśli pacjent został przypisany w wyniku randomizacji do ramienia BV, 0 w przeciwnym wypadku), „czas” (mierzony w tygodniach od początku badania), „czas²”, iloczyn zmiennych „terapia BV” oraz „randomizacja BV”. Ostatecznie w modelu regresji uwzględniono trzy zmienne: „randomizacja BV”, „terapia BV” oraz ich iloczyn. Oszacowane parametry regresji występujące przy odpowiednich zmiennych dla oceny INV i IRF przedstawiono w tabeli poniżej.

	INV	IRF
Randomizacja BV	0,000	0,000
Terapia BV	0,000	0,000
Interakcja	0,000	0,000
Czas	0,000	0,000
Czas ²	0,000	0,000

Podsumowanie

Zgodnie z charakterystykami pacjentów określonymi w rozdz. 3.1, polskie normy populacyjne dla użyteczności stanów zdrowia wyznaczono dla osób w wieku 34,6 lat. W analizie podstawowej uwzględniono spadki użyteczności u pacjentów z populacji docelowej względem populacji ogólnej określone w badaniu AETHERA dla populacji ITT w ocenie INV. Oszacowane na tej podstawie użyteczności stanów zdrowia pacjentów będących w remisji po przebytym ASCT w chwili rozpoczęcia analizy zamieszczono w poniższej tabeli (██████████).

Wartości użyteczności implementowane w modelu (również dla innych założeń w zakresie wyboru populacji i sposobu oceny wyników leczenia w badaniu AETHERA), w zależności od wieku pacjenta, dostępne są w pliku obliczeniowym na arkuszu *Pre-relapseUtilities* w kolumnach H-K począwszy od wiersza nr 98.

The table content is completely redacted with black boxes. Only the table structure, including horizontal and vertical grid lines, is visible.

Okres obserwacji w badaniu AETHERA sięgał 5 lat. Z tego względu analiza użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów będących w stanie długotrwałej remisji (>5 lat) na podstawie danych z tego badania jest niepewna. Z ankiety przeprowadzonej przez autorów modelu wśród ekspertów klinicznych wynika, że użyteczność dla pacjentów, u których remisja utrzymuje się długoterminowo, będzie niższa niż dostosowana do wieku norma populacyjna. W związku z powyższym przyjęto, że użyteczność stanu zdrowia dla pacjentów, będących w stanie remisji powyżej 5. roku po ASCT, będzie niższa niż odpowiednia norma populacyjna, a spadek użyteczności odpowiadać będzie 50% spadku dla populacji docelowej oszacowanego na podstawie danych z badania AETHERA. W ramach analizy wrażliwości (Scenariusz U-1) uwzględniono brak odpowiedniego spadku użyteczności względem norm populacyjnych dla użyteczności stanów zdrowia.

3.5.2. Pacjenci po nawrocie choroby po ASCT

Użyteczności stanów zdrowia po nawrocie choroby po ASCT zróżnicowano w zależności od kategorii odpowiedzi na leczenie uzyskiwanej przez pacjentów przed wykonaniem procedury ASCT – CR, PR, SD (dotyczy pacjentów w stanie remisji choroby). Dodatkowo uwzględniono użyteczność dla stanu po dalszej progresji choroby (PD). Użyteczności dla stanów CR, PR, SD oraz PD zaczerpnięto z badania Swinburn 2015 [14], którego celem było uzyskanie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia pacjentów z nawrotowym/opornym HL oraz układowym chłoniakiem anaplastycznym z komórek dużych. W badaniu wartości użyteczności określono dla stanów w zależności od odpowiedzi na leczenie (odpowiedź na leczenie/choroba stabilna/brak odpowiedzi na leczenie). Pomiaru użyteczności dokonano metodą handlowania czasem w oparciu o odpowiedzi zebrane w populacji generalnej Wielkiej Brytanii (N=100), Australii (N=75), Tajlandii (N=75), Tajwanu (N=75), Korei Południowej (N=75), Brazylii (N=101) i Meksyku (N=100). Badane osoby nie wiedziały, jakiej jednostki chorobowej dotyczą pytania. Ograniczeniem tego badania jest wykorzystanie opisów stanów zdrowia (ang. *vignette*) do oceny jakości życia zamiast kwestionariusza EQ-5D. Za najbardziej

adekwatne dla populacji polskich pacjentów z HL uznano wyniki uzyskane w populacji Wielkiej Brytanii. Poniżej przedstawiono wartości użyteczności uwzględnione w analizie (Tabela 22), zaś pozostałe wyniki badania zamieszczono w aneksie (rozdz. A.1.2).

Tabela 22.
Użyteczności stanów zdrowia pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT z badania Swinburn 2015

Stan	Średnia	SD
Całkowita odpowiedź	0,91	0,08
Częściowa odpowiedź	0,79	0,17
Choroba stabilna	0,71	0,20
Progresja choroby	0,38	0,28

SD – odchylenie standardowe

Po wystąpieniu nawrotu choroby po ASCT w modelu uwzględniono możliwość zastosowania różnych terapii (por. rozdz. 3.2). Użyteczności stanów zdrowia dla poszczególnych terapii określono poprzez zważenie użyteczności przypisanych do poszczególnych stanów wolnych od dalszej progresji (CR, PR, SD) z badania Swinburn 2015 odsetkami pacjentów uzyskujących w wyniku zastosowania tych terapii dane kategorie odpowiedzi.

Dla BV wykorzystano w tym celu dane z badania SG035-0003 [13]. Ocena uzyskanej odpowiedzi na leczenie przeprowadzana była równoległe przez badacza (INV) oraz zewnętrzną komisję (IRF). W analizie podstawowej uwzględniono wyniki wg oceny INV, natomiast w analizie wrażliwości przetestowano to założenie i uwzględniono dane wg oceny IRF (Scenariusz RRHL_BV_dane).

W przypadku pacjentów otrzymujących CTH ± RT odpowiednie dane zaczerpnięto z badania klinicznego SG035-0003 [55]. Dla pozostałych schematów (BV + alloSCT, CTH ± RT + alloSCT) wykorzystano dane zawarte w publikacji Robinson 2009 [16].

Tabela 23.
Odsetki uzyskanych odpowiedzi na leczenie uwzględnione w celu wyznaczenia użyteczności stanów wolnych od dalszej progresji po wystąpieniu nawrotu po ASCT

Rodzaj leczenia	BV (IRF)	BV (INV)	CTH ± RT	BV + alloSCT	CTH ± RT + alloSCT
Całkowita odpowiedź	35%	34%	15%	65%	65%
Częściowa odpowiedź	43%	39%	27%	20%	20%
Choroba stabilna	22%	28%	58%	15%	15%

Oszacowane użyteczności przeliczono na spadki użyteczności i zaimplementowano na normy populacyjne z publikacji Golicki 2015.

W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym użyteczności stanów wolnych od dalszej progresji (CR, PR, SD), miały jednakową wartość użyteczności odpowiadającą użyteczności w stanie CR (Scenariusz U-3).

3.5.3. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów z populacji docelowej został uwzględniony w analizie poprzez obniżenie wyniku QALY w związku z wystąpieniem każdego ze zdarzeń. Spadek wyniku QALY wyznaczono wg poniższego wzoru:

$$\text{spadek QALY} = \% \text{ pacjentów doświadczających AE} \cdot \text{spadek użyteczności związany z AE} \\ \cdot \text{czas trwania AE w latach.}$$

Pacjenci w remisji po ASCT

W analizie uwzględniono spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia. Spadki użyteczności naliczane są w modelu z uwzględnieniem czasu trwania zdarzeń niepożądanych.

Tabela 24.
Spadki użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych w okresie remisji po ASCT

Działanie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania [dni]
Neutropenia	0	15
Obwodowa neuropatia czuciowa	0,33	76
Obwodowa neuropatia ruchowa	0,33	76

Pacjenci, u których wystąpił nawrót po ASCT

W analizie uwzględniono spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia.

W Tabeli 25 zestawiono spadki użyteczności i czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z terapiami stosowanymi po nawrocie choroby po ASCT.

Duszność, gorączka neutropeniczna, infekcja oraz zapalenie jamy ustnej nie były uwzględniane w adaptowanym modelu (zostały dodane na potrzeby niniejszej analizy w związku z modyfikacją danych dla CTH - uwzględnienie innych schematów leczenia chemoterapeutycznego niż pierwotnie założono w modelu). Spadki użyteczności w przypadku ich wystąpienia ustalono na podstawie danych z publikacji odpowiednio Doyle 2008 [56], Lloyd 2006 [57], Tolley 2013 [58] i Lloyd 2006 [57], natomiast czas ich trwania w oparciu o czas hospitalizacji przypisany do grup JGP uwzględnionych w wycenie kosztów leczenia wspomnianych zdarzeń niepożądanych.

W przypadku biegunki nie uwzględniono spadków użyteczności, gdyż jest to zdarzenie niepożądane występujące wyłącznie w przypadku zastosowania terapii NIVO, dla którego zaimplementowane w analizie dane w zakresie efektów zdrowotnych, uwzględniają zdarzenia niepożądane.

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych w analizie uwzględniono dane jak w adaptowanym modelu.

Tabela 25.
Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi po nawrocie choroby

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania [dni]	Źródło
Anemia	0,090	21	
Neutropenia	nd	nd	
Trombocytopenia	nd	nd	Jak w adaptowanym modelu
Obwodowa neuropatia czuciowa	0,330	76	
Nudności i wymioty	0,100	21	
Duszność	0,05	4	Doyle 2008 [56]
Gorączka neutropeniczna	0,150	1	Lloyd 2006 [57]
Infekcja	0,195	8	Tolley 2013 [58]
Zapalenie jamy ustnej	0,151	3	Lloyd 2006 [57]
Pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy	nd	nd	
Ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	0,510	14	Jak w adaptowanym modelu
Przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	0,390	272	

3.6. Zużycie zasobów

3.6.1. Rozpowszechnienie ścieżek leczenia

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono założenia dotyczące udziałów poszczególnych schematów leczenia w przypadku wystąpienia nawrotu po uprzednim ASCT z powodu HL.

Oprócz scenariusza podstawowego rozpowszechnienia poszczególnych terapii oraz opisanych poniżej scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniono tam również scenariusz, w którym wszyscy pacjenci w przypadku wystąpienia nawrotu/progresji po ASCT (zarówno w ramieniu BV, jak i obserwacji pacjenta) poddawani są terapii CTH ± RT (Scenariusz Rozp_RRHL). Przytoczony scenariusz został uwzględniony w celu porównania BV względem obserwacji pacjenta przy jednakowych założeniach w zakresie kolejnych linii leczenia HL. Wobec tego jego wyniki inkrementalne determinowane są niemal wyłącznie przez założenia analizy przyjęte dla porównywanych w analizie interwencji (BV stosowane w ramach konsolidacji, obserwacja pacjenta po ASCT). Uwzględnienie przytoczonego scenariusza pozwala na ocenę opłacalności BV względem obserwacji pacjenta w oderwaniu od sposobu modelowania kolejnych linii leczenia HL, a zatem z pominięciem niepewności związanej z szeregiem założeń przyjętych w celu oszacowania efektów i kosztów związanych z leczeniem nawrotowego/opornego HL.

Rozpowszechnienie BV po nawrocie po ASCT

Rozpowszechnienie BV po nawrocie po ASCT w ramieniu obserwacji pacjenta ustalono, biorąc pod uwagę rozpowszechnienie BV w ramach PL B.77 (przy obecnie obowiązujących zapisach warunkujących refundację BV w nawrotowym lub opornym HL oraz w układowym chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek) [59]. Szacowana liczebność populacji docelowej dla PL B.77 wynosi ok. 150 osób (na podstawie dokumentu BIA dla BV dołączonego do wniosku refundacyjnego w ramach PL B.77). Zgodnie ze sprawozdaniami NFZ dotyczącymi realizacji programów lekowych, w 2017 roku, tj. pierwszym pełnym roku funkcjonowania PL, 154 osoby zostały objęte leczeniem w ramach PL B.77 [30]. Rozpowszechnienie BV stosowanego w ramach wspomnianego PL kształtuje się zatem na podstawie powyższych danych na poziomie ok. 100%.

Na potrzeby analizy podstawowej założono zatem, że rozpowszechnienie BV po nawrocie po ASCT w ramieniu obserwacji pacjenta wynosi 100%. W ramach analizy wrażliwości przetestowano 80% rozpowszechnienie BV w tym wskazaniu (Scenariusz Rozp_BV).

Rozpowszechnienie NIVO po nawrocie (w ramieniu BV - po BV stosowanym jako konsolidacja po ASCT) i po dalszej progresji (w ramieniu obserwacji pacjenta - po BV stosowanym po nawrocie po ASCT)

Ze względu na stosunkowo krótki okres finansowania NIVO w ramach PL B.100 (począwszy od maja 2018 r.), ustalenie rozpowszechnienia leku na podstawie rzeczywistych danych refundacyjnych nie jest możliwe (brak odpowiednich danych). W związku z tym rozpowszechnienie NIVO ustalono na podstawie odpowiednich założeń z BIA dla NIVO dołączonej do wniosku refundacyjnego przedłożonego do MZ [60]. Zakładane we wspomnianym BIA rozpowszechnienie NIVO wynosi 65% i 90%, odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji. Przedstawione dane dotyczą jednak NIVO stosowanego po BV stosowanym po wystąpieniu nawrotu po uprzednim ASCT. Brak jest danych dotyczących rozpowszechnienia NIVO w przypadku nawrotu po BV stosowanym jako terapia konsolidująca po ASCT (niemniej jednak zapisy PL B.100 nie wykluczają takiej możliwości).

W związku z powyższym w analizie założono, że udziały NIVO wynosić będą 90% (w analizie założono, że proponowane zmiany w opisie programu lekowego B.77 zostaną wprowadzone z dniem 1 stycznia 2020 roku) zarówno w przypadku stosowania leku po BV stosowanym po nawrocie po uprzednim ASCT, jak i w przypadku stosowania leku w przypadku nawrotu po BV stosowanym jako terapia konsolidująca po ASCT. W ramach analizy wrażliwości rozważono warianty, w których zakładane jest zerowe i 100% rozpowszechnienie NIVO w przytoczonych wskazaniach (Scenariusz Rozp_NIVO-1, Rozp_NIVO-2).

Rozpowszechnienie alloSCT (jako konsolidacja po BV lub CTH ± RT stosowanych po nawrocie po ASCT)

Rozpowszechnienie alloSCT ustalono na podstawie danych z analizy ekonomicznej dla BV w nawrotowym/opornym HL dołączonej do wniosku refundacyjnego dla tego wskazania złożonego do MZ [35]. Zgodnie z założeniami wspomnianej analizy alloSCT stosowane jest:

- w przypadku 29% pacjentów leczonych CTH ± RT (na podstawie badań rejestrowych włączonych do analizy klinicznej dołączonej do wniosku),
- w przypadku 21% pacjentów leczonych BV (na podstawie danych z publikacji Younes 2012 [13]).

Analogiczne założenia przyjęto w niniejszej analizie. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości rozważono 8% i 39% rozpowszechnienie alloSCT po BV (jak w analizie dla BV stosowanego w nawrotowym/opornym HL) oraz rozpowszechnienie alloSCT po CTH ± RT na poziomie 42%, zgodnie z założeniami adaptowanego modelu (na podstawie publikacji Radford 2013 [61]).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym wszystkim pacjentom w ramieniu BV leczonym NIVO po nawrocie choroby po uprzednim ASCT naliczono pełny koszt procedury alloSCT (Scenariusz K_NIVO; alloSCT nieuwzględnione po NIVO w analizie podstawowej, szczegóły w rozdziale 3.2.2).

Tabela 26.
Rozpowszechnienie alloSCT

Schemat leczenia	Rozpowszechnienie alloSCT po zastosowaniu danego schematu leczenia				
	Analiza podstawowa	Rozp AlloSCT-1	Rozp AlloSCT-2	Rozp AlloSCT-3	K_NIVO
CTH ± RT	29%	29%	29%	42%	29%
BV	21%	8%	39%	21%	21%
NIVO	0%	0%	0%	0%	100% ^a

a) dotyczy wyłącznie NIVO w ramieniu BV, po BV stosowanym w ramach konsolidacji po ASCT

3.6.2. Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ramach CTH

Rozkład terapii stosowanych w ramach CTH u pacjentów z HL po nawrocie po uprzednim ASCT zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla preparatu Adcetris® w leczeniu nawrotowego/opornego HL [35]. Przyjęte wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ramach CTH

Schemat	Udziały terapii
BEND	19,74%
DHAP	19,58%

Schemat	Udziały terapii
GEM	11,86%
ICE	14,57%
IGEV	18,06%
GVD	6,98%
GDP	4,11%
GV	5,09%

3.6.3. Dawkowanie leków

BV, zgodnie z ChPL Adcetris®, podawany jest co 3 tygodnie w dawce 1,8 mg/kg m.c. w postaci iniekcji dożylnych [62]. Powyższa dawka jest stosowana zarówno w leczeniu konsolidującym, jak i po nawrocie po ASCT.

Dawkowanie substancji stosowanych w ramach wspomagającej terapii farmakologicznej (BSC) u pacjentów będących w remisji po ASCT określono na podstawie wywiadów przeprowadzonych z lekarzami, którzy wskazali średnie dawki leków przyjmowanych przez pacjentów w okresie nie dłuższym niż dwa lata po ASCT [11].

Zgodnie z ChPL Opdivo® przyjęto, że NIVO podawany jest co 2 tygodnie w dawce 240 mg w postaci iniekcji dożylnych [63].

W celu określenia dawkowania substancji stosowanych w ramach CTH w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie HL po nawrocie po uprzednim ASCT wykorzystano dane z badań: Baetz 2003, Venkatesh 2004, Bartlett 2007, Zinzani 2015, Kanat 2010, Moskowitz 2001, Santoro 2007 oraz Shang 2014 [24, 26, 64–69]. Posłużono się również wytycznymi NCCN (*The National Comprehensive Cancer Network*) z 2018 roku dotyczącymi leczenia chłoniaka Hodgkina [70], protokołem leczenia HL opracowanym przez Medscape w 2017 roku [71] oraz protokołem opracowanym przez *Mid-Western Cancer Centre* w 2017 roku [54].

Zestawienie schematów dawkowania substancji uwzględnionych w analizie wraz ze źródłami danych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Dawkowanie substancji czynnych uwzględnionych w analizie

Schemat	Substancja	Dawkowanie na cykl danej terapii	Długość cyklu	Źródło
BV				
BV	Brentuksymab vedotin	Dzień 1: 1,8 mg/kg m.c. ^{a)}	3 tygodnie	ChPL Adcetris® [62],

Schemat	Substancja	Dawkowanie na cykl danej terapii	Długość cyklu	Źródło
badanie AETHERA				
BSC				
BSC	Acyklowir Sulfametoksazol + trimetoprim Flukonazol	650 mg p.o. ^{b)} 960 mg p.o. ^{b)} 125 mg p.o. ^{b)}	Dzień	Badanie ankietowe [11]
NIVO				
NIVO	Niwolumab	Dzień 1: 240 mg	2 tygodnie	ChPL Opdivo [63]
CTH				
BEND	Bendamustyna	Dzień 1-2: 90-120 mg/m ² p.c. ^{c)}	4 tygodnie	Medscape 2017 [71], NCCN 2018 [70], Zinzani 2015 [64]
DHAP	Deksametazon Cisplatyna Cytarabina	Dzień 1-4: 40 mg p.o. Dzień 1: 100 mg/m ² p.c. Dzień 2: 2000 mg/m ² p.c.	3 tygodnie	Kanat 2010 [65], Medscape 2017 [71], NCCN 2018 [70]
GEM	Gemcytabina	Dzień 1 i 8 1000 mg/m ² p.c. ^{d)}	3 tygodnie	Venkatesh 2004 [24]
ICE	Etopozyd Karboplatyna Ifosfamid Mesna	Dzień 1-3: 100 mg/m ² p.c. Dzień 2: 800 mg/m ² p.c. Dzień 2: 5000 mg/m ² p.c. Dzień 2: 5000 mg/m ² p.c.	3 tygodnie	Medscape 2017 [71], Moskowitz 2001 [66], NCCN 2018 [70]
IGEV	Ifosfamid Gemcytabina Winorelbina Prednizon/Prednizolon Mesna	Dzień 1-4: 2000 mg/m ² p.c. Dzień 1 i 4: 800 mg/m ² p.c. Dzień 1: 20 mg/m ² p.c. Dzień 1-4: 100 mg Dzień 1-4: 2600 mg/m ² p.c.	3 tygodnie	Medscape 2017 [71], NCCN 2018 [70], Santoro 2007 [67]
GVD	Gemcytabina Winorelbina Doksorubicyna pegylovana	Dzień 1 i 8: 1000 mg/m ² p.c. Dzień 1 i 8: 20 mg/m ² p.c. Dzień 1 i 8: 15 mg/m ² p.c.	3 tygodnie	Bartlett 2007 [26], Medscape 2017 [71], NCCN 2018 [70]
GDP	Gemcytabina Deksametazon Cisplatyna	Dzień: 1 i 8: 1000 mg/m ² p.c. Dzień 1-4: 40 mg p.o. Dzień 1: 75 mg/m ² p.c.	3 tygodnie	Baetz 2003 [68], Mid-Western Cancer Centre 2017 [72]
GV	Gemcytabina Winorelbina	Dzień 1 i 8: 1000 mg/m ² p.c. Dzień 1 i 8: 25 mg/m ² p.c.	3 tygodnie	Shang 2014 [69]
Leczenie kondycjonujące				
FLUD+MEL	Fludarabina Melfalan	Dzień 2-6: 25 mg/m ² p.c. Dzień 1-2: 70 mg/m ² p.c.	Nie dotyczy	Anderlini 2008 [41] Sarina 2010 [40]
FLUD+BU	Fludarabina Busulfan	Dzień 1-5: 25 mg/m ² p.c. Dzień 1-3: 3,2 mg/kg m.c.		
Leczenie immunosupresyjne				
CsA	Cyklosporyna i.v. Cyklosporyna p.o.	21 dni 300 mg/m ² p.c. 162 dni 10 mg/m ² p.c.	Nie dotyczy	Ruutu 1997 [42], Bolwell 2004 [43]
CsA+MTX	Cyklosporyna i.v. Cyklosporyna p.o. Metotreksat	21 dni 300 mg/m ² p.c. 162 dni 10 mg/m ² p.c. Dzień 1, 3, 6 i 11: 5 mg/m ² p.c.		
CsA+MMF	Cyklosporyna i.v. Cyklosporyna p.o. Mykofenolan mofetyl	21 dni 300 mg/m ² p.c. 162 dni 10 mg/m ² p.c. Dzień 1-100: 1500 mg p.o.		

a) Dawka stosowana zarówno w leczeniu konsolidującym, jak i po nawrocie po ASCT

b) Średnia dawka stosowana w okresie 2 lat po ASCT

c) W obliczeniach przyjęto średnią wartość 105 mg/m² p.c.

d) Przyjęto konserwatywnie dawkę 1000 mg/m² p.c. podawaną w 1. oraz 8. dniu co 3 tygodnie

W przypadku BV uwzględniono dodatkowo średnie wartości względnej intensywności dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*) raportowane w badaniach AETHERA oraz SG035-0003 [12, 13]. Wartości współczynników przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

3.6.4. Średni czas trwania terapii

Koszty schematów leczenia uwzględnionych w analizie – zarówno BV stosowane w ramach konsolidacji po ASCT, jak i BV, CTH ± RT i NIVO stosowane po wystąpieniu nawrotu po ASCT – naliczane są w modelu równomiernie w kolejnych cyklach modelu, z uwzględnieniem średniego czasu trwania leczenia dla poszczególnych schematów.

Średni czas trwania leczenia BV w terapii konsolidacyjnej po ASCT został określony w modelu na podstawie danych z badania AETHERA. Oceniana interwencja stosowana była w badaniu aż do momentu zrealizowania 16 cykli leczenia, wystąpienia progresji choroby, zdarzeń niepożądanych lub wycofania decyzji pacjenta o udziale w badaniu, co wydaje się być zbieżne z kryteriami wyłączenia z leczenia BV określonymi w projekcie PL B.77, umożliwiającym zastosowanie terapii konsolidacyjnej BV u pacjentów z HL po ASCT. W związku z tym średni czas trwania terapii konsolidacyjnej BV w populacji docelowej w Polsce powinien odpowiadać uwzględnionej wartości z badania AETHERA.

Modelowanie czasu trwania terapii za pomocą wartości średniej było głównie podyktowane dostępnością danych w rozważanym zakresie w badaniu AETHERA. W badaniu nie raportowano danych o przerywaniu leczenia (dla wszystkich uwzględnionych w badaniu powodów) w kolejnych punktach czasowych jego trwania. Raportowane w badaniu krzywe PFS i OS dotyczą tylko szczególnych przyczyn przerwania leczenia (tj. wystąpienie progresji choroby lub zgonu), pomijając inne, istotne powody, takie jak wystąpienie zdarzeń niepożądanych (w badaniu raportowano, że z tego powodu leczenie przerywano u 33% pacjentów spośród wszystkich, u których zakończono leczenie w ramieniu BV i 6% pacjentów spośród wszystkich, u których zakończono leczenie w ramieniu obserwacji pacjenta). W świetle powyższych informacji uznano, że wykorzystanie krzywych PFS do modelowania czasu trwania leczenia w analizie nie jest właściwe.

Nadmienić należy, że modelowanie czasu trwania terapii za pomocą wartości średniej a nie odpowiedniej krzywej, obrazującej odsetek pacjentów przerywających leczenie (lub wciąż leczonych) w czasie, ma wpływ na uzyskane wyniki analizy jedynie ze względu na zastosowany proces dyskontowania jej wyników. Maksymalny czas trwania terapii BV to 16 tygodni, w związku z czym wpływ ten jest znikomy i prowadzi do zawyżenia kosztów terapii BV względem hipotetycznej analizy

opartej na krzywych czasu do przerwania leczenia. W przypadku braku dyskontowania w analizie jej wyniki nie powinny zależeć od wyboru sposobu modelowania czasu trwania terapii BV spośród rozważanych możliwości.

Uwzględnione w analizie dane w tym zakresie wraz z ich źródłami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Średni czas trwania leczenia – dane dla poszczególnych schematów uwzględnione w analizie

Schemat	Średni czas trwania terapii		Źródło
	Modelowany czas trwania terapii		
BV – leczenie konsolidujące	36,30 cykli tygodniowych ^a		Badanie AETHERA
Wspomagająca terapia farmakologiczna po ASCT ^b	52 cykle tygodniowe ^c		Badanie ankietowe [11]
BV – leczenie po nawrocie po ASCT	203,70 cykli jednodniowych		Badanie SG035-0003
NIVO – leczenie po nawrocie po ASCT	456,56 cykli jednodniowych		Badania CA209205 i CA 209039
CTH ± RT – leczenie po nawrocie po ASCT	88,51 cykli jednodniowych		Tabela 58

a) 12,1 3-tygodniowych cykli; w ramach analizy wrażliwości (Scenariusz K_BV) uwzględniono granice 95% przedziału ufności – 11,25 oraz 12,75 3-tygodniowych cykli (na podstawie danych z badania AETHERA)

b) koszt terapii naliczany w obu ramionach analizy (BV, obserwacja pacjenta)

c) dane z badania ankietowego dotyczące okresu 2 lat po ASCT wskazują, że pacjenci leczeni są średnio przez okres poniżej 1 roku; koszt na tydzień oszacowany w taki sposób, by łącznie w okresie 1 roku w modelu naliczyć koszt odpowiadający oszacowanemu na podstawie wyników badania ankietowego łącznemu kosztowi terapii

W przypadku NIVO uwzględniony w obliczeniach czas trwania terapii oszacowano, wzorując się na opisie założeń analizy ekonomicznej przedłożonej dla NIVO w nawrotowym/opornym HL w MZ, z której zaczerpnięto na potrzeby niniejszej analizy dane dotyczące efektów zdrowotnych NIVO w tym wskazaniu (QALY, LY – szczegóły w rozdziale 3.3.2.5). Założono, że leczenie NIVO przerywane jest w momencie wystąpienia progresji. Średni czas trwania terapii NIVO oszacowano z uwzględnieniem krzywej KM dla PFS dla NIVO z badań CA209205 i CA 209039 w okresie pierwszych 12 miesięcy oraz zakładając, że PFS po tym okresie kształtuje się jak OS w ramieniu SoC oszacowany na podstawie badań Cheah 2016, Bartlett 2014 i rejestru BCCA. [18]

Dla schematów BV + alloSCT oraz CTH ± RT + alloSCT czas trwania terapii odpowiednio BV i CTH ± RT przyjęto w modelu taki sam jak w przypadku schematów BV i CTH ± RT (bez alloSCT), a koszt związany z wykonaniem procedury alloSCT naliczany jest jednorazowo w kolejnym cyklu po zakończeniu terapii odpowiednio BV i CTH ± RT.

3.7. Koszty

3.7.1. Koszty związane z leczeniem BV

3.7.1.1. Koszt BV

W analizie przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Adcetris® preparat będzie finansowany w ramach programu lekowego B. 77 o odpowiednio zmienionych zapisach umożliwiającym zastosowanie go w ocenianym wskazaniu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.7.1.2. Koszty podania BV

Produkt leczniczy Adcetris® podawany jest we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Koszt podania BV przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 7/2019/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe [28]. 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. Teoretycznie podanie leku mogłoby odbywać się również w ramach świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*, jednak zgodnie ze sprawozdaniami dotyczącymi działalności NFZ za IV kwartał 2017 r. [74] udział tego świadczenia wśród świadczeń, którymi można rozliczyć podanie BV, wyniósł zaledwie 2,0%. W związku z tym w analizie nie uwzględniono podawania BV w trybie ambulatoryjnym (założenie konserwatywne). Wg zapisu proponowanego PL przed każdym podaniem leku wykonywane są: badanie podmiotowe i przedmiotowe, morfologia krwi z rozmazem, stężenie kreatyniny, poziom aktywności aminotransferaz (AspAT, AlAT) oraz stężenie glukozy. Założono, że wymienione badania rozliczane są w ramach świadczenia związanego z podaniem leku i nie generują dodatkowych kosztów.

Tabela 32.
Jednostkowy koszt podania BV

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

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

3.7.1.3. Koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii

Badania wykonywane podczas kwalifikacji do leczenia BV w ramach proponowanego PL są tożsame z badaniami wykonywanymi podczas kwalifikacji do leczenia BV w ramach obowiązującego PL B.77. W związku z tym koszt kwalifikacji i monitorowania dla projektowanego PL przyjęto jak dla PL B.77. Koszt ten określono na podstawie wyceny procedury: *Diagnostyka w programie leczenia opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+* dostępnej w ramach katalogu ryczałów za diagnostykę w programach lekowych zgodnie z zarządzeniem 7/2019/DGL [28].

Tabela 33.
Koszt monitorowania na podstawie diagnostyki w programie B.77

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Roczny koszt NFZ	Tygodniowy koszt NFZ
5.08.08.0000085	Diagnostyka w programie leczenia opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+	3 861,00	1,00 zł	3 861,00 zł	74,00 zł

3.7.1. Koszty związane z obserwacją pacjenta

Koszty związane z obserwacją pacjenta są w jednakowym zakresie naliczane w ramieniu BV i obserwacji pacjenta. Wyjątkiem jest okres stosowania BV (w oparciu o średni czas leczenia BV z badania AETHERA), w którym monitorowanie stanu pacjenta przebiega zgodnie z zapisami projektu PL.

3.7.1.1. Leki

Z badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy wynika, że w ramach BSC pacjenci w remisji po pierwszym ASCT (w okresie nie dłuższym niż 2 lata) najczęściej stosują: acyklowir (100% pacjentów), sulfametoksazol + trimetoprim (89% pacjentów) oraz flukonazol (44% pacjentów) [11]. Dawkowanie oraz czas trwania terapii wymienionymi substancjami określono na podstawie deklaracji lekarzy. Ceny leków 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 11.2017-10.2018 r. Koszt BSC uwzględniony w analizie zamieszczono poniżej.

Tabela 34.
Koszty terapii składających się na BSC w okresie 2 lat

Substancja	Cena za mg		Dzienna dawka [mg]	Czas trwania terapii [dni]	Odsetek pacjentów	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
	NFZ - WLR	Dopłata pacjent					
Acyklowir	0,001 zł	0,001 zł	650	274	100%	180,96 zł	198,95 zł
Sulfametoksazol + trimetoprim	0,001 zł	0,001 zł	960	234	89%	161,19 zł	162,53 zł
Flukonazol	0,015 zł	0,019 zł	125	268	44%	486,13 zł	621,65 zł

Tabela 35.
Koszt BSC uwzględniony w analizie

Kategoria	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Średni koszt łączny w okresie 2 lat	538,31 zł	1 155,44 zł
Koszt tygodniowy naliczany przez okres 1 roku ^a	10,32 zł	22,14 zł

a) koszt naliczany w modelu maksymalnie w ciągu roku w stanie remisji po ASCT ze względu na wskazany czas trwania terapii dla poszczególnych leków poniżej 1 roku (naliczony w modelu łączny koszt w ciągu roku w stanie remisji po ASCT odpowiada oszacowanemu kosztowi w okresie 2 lat)

3.7.1.2. Monitorowanie terapii

Wg lekarzy biorących udział w badaniu ankietowym [11], w ciągu pierwszego roku po ASCT pacjenci odbywają średnio 7 kontrolnych wizyt hematologicznych, natomiast w ciągu drugiego roku średnio 4 takie wizyty. Ponadto wg deklaracji lekarzy najczęściej wykonywane badania diagnostyczne to morfologia, biochemia krwi, pozytonowa tomografia emisyjna (PET) oraz tomografia komputerowa (TK) [11].

Koszt wizyt monitorujących oraz badań diagnostycznych oszacowano zgodnie z wyceną świadczeń wykonywanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz świadczeń kontraktowanych odrębnie. Wizyty kontrolne mogą zostać rozliczone w ramach *Świadczenia specjalistycznego 1-go typu*. Z kolei badania diagnostyczne mogą zostać rozliczone w ramach *Świadczenia specjalistycznego 2-go typu*. Wartość punktów zaczerpnięto z zarządzenia Prezesa NFZ [31, 32], natomiast wycenę punktu oszacowano jako średnią wartość punktu dla produktu kontraktowanego: *świadczenia w zakresie hematologii* z umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2018 rok ważoną wielkością poszczególnych kontraktów [33].

Wycenę punktów za świadczenia PET oraz TK przyjęto jako średnie wartości punktów wyznaczone osobno dla produktów kontraktowanych: *pozytonowa tomografia emisyjna (PET)* oraz *badania tomografii komputerowej (TK)* z umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2018 rok ważone wielkościami poszczególnych kontraktów na te produkty [33].

Tabela 36.
Koszt jednostkowy świadczeń wykonywanych w trakcie obserwacji pacjenta

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1,08 zł	35,72 zł
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65		70,36 zł
5.10.00.0000103	Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I	2 714,0	0,97 zł	3 275,05 zł
5.10.00.0000104	Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy II	4 021,0		
5.03.00.0000025	TK: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	171,0	0,98 zł	349,93 zł
5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze wzmocnieniem kontrastowym	277,0		
5.03.00.0000027	TK: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	351,0		
5.03.00.0000098	TK głowy bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	365,0		
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	192,0		
5.03.00.0000095	TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	320,0		
5.03.00.0000071	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	415,0		
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez	233,0		

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
wzmocnienia kontrastowego				
5.03.00.0000115	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	274,0		
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436,0		
5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481,0		
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491,0		
5.03.00.0000117	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	564,0		
5.03.00.0000099	TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	424,0		

Roczny oraz tygodniowy koszt monitorowania w ramach obserwacji pacjenta zamieszczono w tabeli poniżej. Założono, że w latach 3.-5. po ASCT koszt monitorowania jest taki sam jak w 2. roku, a w kolejnych latach (>5 lat po ASCT) koszty monitorowania nie są ponoszone. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym koszty monitorowania jak w 2. roku po ASCT ponoszone są dożywotnio (scenariusz K_Monit).

Tabela 37.
Koszt monitorowania w ramach obserwacji pacjenta uwzględniony w analizie

Kategoria	Koszt jednostkowy	Liczba wizyt/badań		Odsetek pacjentów		Koszt NFZ	
		1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Wizyty hematologiczne	35,72 zł	7	4	100%	100%	250,06 zł	142,89 zł
Morfologia, biochemia krwi	70,36 zł	5	4	88%	87%	351,82 zł	281,45 zł
PET	3 275,05 zł	1	1	72%	49%	3 275,05 zł	3 275,05 zł
TK	349,93 zł	2	2	47%	46%	699,87 zł	699,87 zł
Koszt roczny						3 246,63 zł	2 314,47 zł
Koszt tygodniowy						62,22 zł	44,36 zł

3.7.2. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopnia 3.-4.) w ramieniu BV oraz obserwacji pacjenta. 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) [34]. Wyboru grup JGP dokonano w oparciu o przypisane do nich kody ICD-10, tak by w możliwie największym stopniu odpowiadały one rozpatrywanym zdarzeniom niepożądanym. Koszty

leczenia zdarzeń niepożądanych naliczane są w modelu jednorazowo w momencie rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem danej terapii.

Neutropenia

Przyjęto, że hospitalizacja pacjenta zostanie rozliczona grupą S07 - *Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni*. Dodatkowo na podstawie publikacji Potemski 2013 [44] określono, że u chorych cierpiących na neutropenię wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów GSF (ang. *granulocyte stimulating factor*) oraz czynników wzrostu granulocytów i makrofagów. Dawkowanie substancji filgrastym, lipegfilgrastym oraz pegfilgrastym ustalono na podstawie informacji zawartych w ChPL odpowiednich leków [75–77]. Koszty poszczególnych substancji w wariantach bez uwzględnienia RSS (koszt NFZ) przyjęto na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [29]. W analizie z uwzględnieniem RSS do obliczeń przyjęto realne koszty leków zawartych w katalogu chemioterapii, wyznaczone na podstawie raportowanych w komunikatach Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) kwot refundacji oraz liczby zrefundowanych jednostek poszczególnych leków (realne koszty leku wyznaczono jako iloraz kwoty refundacji i liczby zrefundowanych jednostek leku) z okresu 11.2017 – 10.2018. Średni koszt terapii czynnikami wzrostu GSF zważono udziałami poszczególnych substancji wyznaczonymi na podstawie liczby sprzedanych opakowań.

Tabela 38.
Koszt leczenia z zastosowaniem czynników stymulujących granulopoezę

Substancja	Dawka [mln jedn.]	Liczba podań	Udział	Koszt NFZ	Koszt realny
Filgrastym	0,5	6	64%	1,97 zł	0,64 zł
Lipegfilgrastym	1	1	7%	365,72 zł	325,98 zł
Pegfilgrastym	1	1	28%	365,72 zł	365,72 zł
Średni koszt terapii czynnikami wzrostu GSF ^{a)}				419,83 zł	222,20 zł

a) Koszt wyznaczony przy uwzględnieniu średniej masy ciała pacjentów 76,3 kg

Koszt leczenia neutropenii zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Koszt leczenia neutropenii

Kategoria	Koszt NFZ	Koszt realny
Koszt czynników wzrostu GSF	419,83 zł	222,20 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	517,84 zł	517,84 zł
Łączny koszt	937,67 zł	740,04 zł

Obwodowa neuropatia czuciowa, Obwodowa neuropatia ruchowa

Leczenie neuropatii oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą A31 Choroby nerwów obwodowych.

Tabela 40.
Koszt hospitalizacji z powodu neuropatii

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
A31 - Choroby nerwów obwodowych	1 998,59 zł

Podsumowanie

Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

AE	Koszt NFZ	Koszt realny
Neutropenia	937,67 zł	740,04 zł
Obwodowa neuropatia czuciowa	1 998,59 zł	1 998,59 zł
Obwodowa neuropatia ruchowa	1 998,59 zł	1 998,59 zł

3.7.3. Leczenie nawrotowego chłoniaka Hodgkina po niepowodzeniu ASCT

W opcji analizy bez uwzględnienia RSS koszty leków stosowanych u pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT (BV, niwolumabu i substancji składających się na CTH), 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 11.2017-10.2018 r.

W ramach opcji z uwzględnieniem RSS w ramach perspektywy NFZ oszacowano koszty, jakie ponosi NFZ za mg poszczególnych substancji (niwolumabu i substancji składających się na CTH), na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres 11.2017-10.2018 r. jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby opakowań.



W analizie uwzględniono występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopnia 3+) związanych ze stosowaniem leków po nawrocie po ASCT. 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) [34]. Wyboru grup JGP dokonano w oparciu o przypisane do nich kody ICD-10, tak by w możliwie największym stopniu odpowiadały one rozpatrywanym zdarzeniom niepożądanym. W przypadku gdy do rozliczenia hospitalizacji przyjęto więcej niż jedną grupę JGP, wyznaczono średni koszt ważony liczbą hospitalizacji poszczególnych grup.

Ze względu na konstrukcję modelu (cykl dzienny w okresie pierwszych 10 lat modelowania leczenia rrHL, następnie cykl 4-tygodniowy) wyznaczono dzienne koszty związane z leczeniem BV, NIVO oraz CTH.

3.7.3.1. Koszty leczenia BV

Koszty terapii BV, jego podania oraz monitorowania leczenia u pacjentów po niepowodzeniu ASCT wyznaczono analogicznie jak koszty leczenia pacjentów po ASCT będących w remisji (por. rozdz. 3.7.1). Uwzględniono masę ciała pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Anemia

Koszt leczenia anemii oszacowano na podstawie średniej wartości wycen hospitalizacji określonych dla trzech grup chorób układu krwiotwórczego (Tabela 42).

Tabela 42.
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	1 672,57 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17 197	517,84 zł
Średnia ważona		2 137,80 zł

Neutropenia

Koszt leczenia neutropenii wyznaczono w analogiczny sposób jak w rozdziale 3.7.2, przy czym uwzględniono masę ciała pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT.

Tabela 43.
Koszt leczenia z zastosowaniem czynników stymulujących granulopoezę

Substancja	Dawka [mln jedn.]	Liczba podań	Udział	Koszt NFZ	Koszt realny
Filgrastym	0,5	6	64%	1,97 zł	0,64 zł
Lipegfilgrastym	1	1	7%	365,72 zł	325,98 zł
Pegfilgrastym	1	1	28%	365,72 zł	365,72 zł
Średni koszt terapii czynnikami wzrostu GSF ^{a)}				410,43 zł	219,12 zł

a) koszt wyznaczony przy uwzględnieniu średniej masy ciała pacjentów 73,8 kg

Koszt leczenia neutropenii zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Koszt leczenia neutropenii

Kategoria	Koszt NFZ	Koszt realny
Koszt czynników wzrostu GSF	410,43 zł	219,12 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	517,84 zł	517,84 zł
Łączny koszt	928,27 zł	736,96 zł

Trombocytopenia

Na podstawie publikacji Potemski 2013 [44] określono, że u chorych cierpiących na trombocytopenię wskazane jest przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w liczbie 4-6 jednostek. Przyjęto, że średnio przetaczanych jest 5 jednostek. Informacje na temat kosztu przetoczenia koncentratu zawarte zostały w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Liczba przetaczanych jednostek koncentratu	Koszt NFZ
5.53.01.0001514	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	94,1	1,00 zł	5	470,50 zł

Koszt hospitalizacji związany z przetoczeniem koncentratu krwinek płytkowych przyjęto na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą *S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni*.

Tabela 46.
Koszt leczenia trombocytopenii

Kategoria	Koszt NFZ
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	470,50 zł
S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	1 226,50 zł
Łączny koszt	1 697,00 zł

Obwodowa neuropatia czuciowa

Koszt leczenia obwodowej neuropatii czuciowej oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą A31 Choroby nerwów obwodowych.

Tabela 47.
Koszt hospitalizacji z powodu neuropatii

Kategoria	Koszt NFZ
A31 - Choroby nerwów obwodowych	1 998,59 zł

Podsumowanie

Podsumowanie kosztów związanych z leczeniem BV po nawrocie po ASCT zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Podsumowanie dziennych kosztów terapii BV

Kategoria			
Brentuksymab vedotin			
Podanie leku		23,18 zł	
Monitorowanie terapii		10,57 zł	
Leczenie zdarzeń niepożądanych ^a	Anemia	2 137,80 zł	
	Neutropenia	736,96 zł	928,27 zł
	Trombocytopenia		1 697,00 zł
	Obwodowa neuropatia czuciowa		1 998,59 zł

a) przedstawiono koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych (w modelu koszty naliczane w każdym cyklu przez okres leczenia daną terapią, tak by sumaryczny koszt odpowiadał kosztowi jednokowemu przedstawionemu w tabeli)

3.7.3.2. Koszty leczenia NIVO

Koszt leku

Po uwzględnieniu średniej masy ciała pacjentów oraz dawkowania NIVO dzienny koszt terapii z wykorzystaniem NIVO zamieszczono poniżej.

Tabela 49.
Koszt terapii NIVO

Cena za mg		Dzienny koszt NFZ	
NFZ – WLR	NFZ – DGL	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS
67,08 zł	45,47 zł	779,50 zł	1 149,99 zł

Koszt podania leku

Niwolumab podawany jest we wlewie dożylnym trwającym 60 minut, co 2 tygodnie, zgodnie z zasadami obowiązującymi w ramach programów lekowych. Koszt jednostkowy podania NIVO przyjęto na takim samym poziomie jak koszt podania BV (Tabela 32).

Koszt monitorowania terapii

Koszt monitorowania terapii NIVO określono na podstawie wyceny procedury: *Diagnostyka w programie leczenia opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu* dostępnej w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych zgodnie z zarządzeniem 7/2019/DGL [28].

Tabela 50.
Koszt monitorowania na podstawie diagnostyki w programie B.100

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Roczny koszt NFZ	Tygodniowy koszt NFZ
5.08.08.0000110	Diagnostyka w programie leczenia opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu	3 302,67	1,00 zł	3 302,67 zł	63,30 zł

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Biegunka

Koszt leczenia biegunki oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą *F46 Choroby jamy brzusznej*.

Tabela 51.
Koszt leczenia biegunki

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
F46 Choroby jamy brzusznej	1 668,70 zł

Infekcje

Koszt leczenia infekcji oszacowano jako średni koszt hospitalizacji ważony ich liczbą dla wybranych chorób układu krwiotwórczego oraz układu oddechowego.

Tabela 52.
Koszt leczenia infekcji

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
S55E - Gorączka niejasnego pochodzenia >65r.ż.	460	2 101,25 zł

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
S55F - Gorączka niejasnego pochodzenia <66r.ż.	2 007	1 339,50 zł
S56 - Posocznica o ciężkim przebiegu	16 208	9 468,88 zł
S57 - Inne choroby wirusowe	2 460	1 361,87 zł
S60 - Choroby zakaźne niewirusowe	23 048	2 643,99 zł
D18 - Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	46 694	4 451,66 zł
D47 - Zapalenie płuc z pw	9 834	2 598,19 zł
D48 – Zapalenie płuc bez pw	23 082	1 741,67 zł
Średnia ważona		3 998,88 zł

Gorączka neutropeniczna

Przyjęto, że koszt leczenia gorączki neutropenicznej jest tożsamy z kosztem leczenia neutropenii, którego oszacowanie przedstawiono w rozdziale dotyczącym kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią BV. Koszt leczenia gorączki neutropenicznej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53.
Koszt leczenia gorączki neutropenicznej

Kategoria	Koszt NFZ	Koszt realny
Koszt czynn ków wzrostu GSF	410,43 zł	219,12 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	517,84 zł	517,84 zł
Łączny koszt	928,27 zł	736,96 zł

Podsumowanie

Podsumowanie kosztów związanych z leczeniem NIVO zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Podsumowanie kosztów terapii NIVO

Dzienny koszt	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS
Niwolumab	779,50 zł	1 149,99zł
Podanie leku		34,77 zł
Monitorowanie terapii		9,04 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych^a	Biegunka	1 668,70 zł
	Infekcje	3 998,88 zł
	Gorączka neutropeniczna	736,96 zł

a) przedstawiono koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych (w modelu koszty naliczane w każdym cyklu przez okres leczenia daną terapią, tak by sumaryczny koszt odpowiadał kosztowi jednemu przedstawionemu w tabeli)

3.7.3.3. Koszty leczenia CTH

Koszty leków

Jednostkowe koszty substancji składających się na CTH zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszt za mg substancji składających się na CTH

Substancja	Cena za mg		Cena pacjenta za mg
	NFZ – WLR	NFZ – DGL	
Bendamustyna	3,35 zł	1,44 zł	-
Cisplatyna	0,75 zł	0,52 zł	-
Cytarabina	0,09 zł	0,09 zł	-
Gemcytabina	0,10 zł	0,05 zł	-
Karboplatyna	0,26 zł	0,23 zł	-
Etopozyd	0,17 zł	0,16 zł	-
Ifosfamid	0,12 zł	0,11 zł	-
Mesna	0,04 zł	0,03 zł	-
Winorelbina^{a)}	2,27 zł	2,09 zł	-
Dokсорubicyna pegylovana	96,39 zł	34,57 zł	-
Prednizolon	0,06 zł	0,06 zł	0,07 zł
Deksametazon	0,65 zł	0,65 zł	0,23 zł

a) Uwzględniono tylko postać dożylną; WLR – wykaz leków refundowanych; DGL – Departament Gospodarki Lekami

Czas trwania leczenia schematami CTH określono w oparciu o dane przedstawione w analizie ekonomicznej dla preparatu Adcetris® [35], w której raportowano średnią liczbę wizyt ambulatoryjnych bądź średnią liczbę hospitalizacji onkologicznych związanych z wykonaniem świadczeń z zakresu chemioterapii w trakcie terapii tymi schematami. Na podstawie schematów dawkowania przedstawionych w rozdziale 3.6.2 dla każdego z uwzględnionych schematów CTH określono maksymalną liczbę podań substancji wiążących się z koniecznością odbycia wizyty ambulatoryjnej lub hospitalizacji w 1 cyklu chemioterapii. Przyjęto założenie, że wizyty w ambulatorium lub hospitalizacje konieczne są tylko w przypadku substancji podawanych dożylnie, zaś deksametazon oraz prednizon (przyjmowane doustnie w dniach 1.-4.) wydawane będą pacjentom na pierwszej wizycie. Łącząc ze sobą dane z analizy ekonomicznej dla Adcetris® oraz liczbę podań na cykl, uzyskano średnią liczbę cykli, które następnie przeliczono na tygodnie, przy uwzględnieniu częstości podawania poszczególnych schematów CTH przedstawionych w rozdziale 3.6.2. Rozpowszechnienie schematów składających się na CTH również ustalono w oparciu o dane z analizy ekonomicznej dla preparatu Adcetris® [35].

W oparciu o przyjęte schematy dawkowania (rozd. 3.6.2), średni czas trwania terapii oraz rozpowszechnienie poszczególnych schematów uwzględnionych w ramach CTH oszacowano ich

koszt w przeliczeniu na jeden dzień. Koszt leczenia wyznaczono przy uwzględnieniu średniej powierzchni ciała pacjentów, wynoszącej 1,85 m² (szczegóły w rozdziale 3.1). Koszty leczenia poszczególnymi schematami zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 56.
Dzienny koszt terapii CTH z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej

Schemat	Średnia liczba cykli	Długość cyklu [tyg.]	Czas trwania terapii [tyg.]	Udziały terapii	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ +pacjent	
					Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
BEND	4,38	4	17,52	19,74%	20,01 zł	46,56 zł	20,01 zł	46,56 zł
DHAP	3,5	3	10,5	19,58%	25,90 zł	28,16 zł	27,68 zł	29,94 zł
GEM	4	3	12	11,86%	8,77 zł	18,27 zł	8,77 zł	18,27 zł
ICE	3	3	9	14,57%	85,05 zł	90,27 zł	85,05 zł	90,27 zł
IGEV	4	3	12	18,06%	121,95	134,62 zł	123,33 zł	136,00 zł
GVD	4,19	3	12,57	6,98%	107,72 zł	281,63 zł	107,72 zł	281,63 zł
GDP	6	3	18	4,11%	17,11 zł	28,17 zł	18,90 zł	29,96 zł
GV	4	3	12	5,09%	17,98 zł	28,28 zł	17,98 zł	28,28 zł
Średni koszt terapii					53,61 zł	76,59 zł	54,29 zł	77,26 zł

Koszty podania CTH

W przypadku CTH stosowanej w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie HL po niepowodzeniu ASCT wyznaczono średni koszt podania poszczególnych schematów z uwzględnieniem danych o średnim czasie trwania leczenia (rozd. 3.6.4) oraz rozpowszechnienia poszczególnych schematów (Tabela 56). 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 [36]. Przyjęto, że podanie leków w postaci iniekcji odbędzie się w ramach hospitalizacji. Odnośnie do leków podawanych doustnie założono, że leki te przepisywane są pacjentom w trakcie wizyt związanych z podaniem chemioterapeutyków, więc nie będą generować dodatkowych kosztów związanych z podaniem.

Zgodnie z komunikatem DGL NFZ [78] niektórzy świadczeniodawcy (zaliczeni do sieci szpitali i dodatkowo zaliczeni do poziomu szpitali ogólnopolskich, szpitali onkologicznych lub pulmonologicznych) realizujący świadczenia w zakresie chemioterapii (tylko w tym zakresie) mają zwiększoną wycenę świadczeń o 20%. W związku z tym, aby wyceniać świadczenia w zakresie chemioterapii, 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.

Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztów podania poszczególnych schematów CTH przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57.
Jednostkowy koszt podania leków z katalogu chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Mnożnik	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A ^a	378,56			416,87 zł
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie 1-3 dni ^b	648,96	1,10	1,00 zł	714,63 zł
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie >3 dnia ^c	594,88			655,08 zł

a) świadczenie uwzględnione w przypadku schematów: GEM, GVD, GDP, GV

b) świadczenie uwzględnione w przypadku schematów: BEND, DHAP, ICE

c) świadczenie uwzględnione w przypadku schematu IGEV

Na podstawie uwzględnionych danych o średnim czasie trwania leczenia zaprezentowanych powyżej wyznaczono koszt podania poszczególnych schematów CTH. Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 58.
Średni koszt podania CTH

Schemat	Liczba podań na cykl	Średnia liczba cykli	Długość cyklu [tygodnie]	Czas trwania terapii [tygodnie]	Udziały terapii	Całkowity koszt podania	Dzienny koszt podania
BEND	2	4,38	4	17,52	19,74%	6 260,15 zł	51,04 zł
DHAP	2	3,5	3	10,5	19,58%	5 002,40 zł	68,06 zł
GEM	2	4	3	12	11,86%	3 334,93 zł	39,70 zł
ICE	3	3	3	9	14,57%	6 431,66 zł	102,09 zł
IGEV	4	4	3	12	18,06%	11 195,85 zł	133,28 zł
GVD	2	4,19	3	12,57	6,98%	3 493,34 zł	39,70 zł
GDP	2	6	3	18	4,11%	5 002,40 zł	39,70 zł
GV	2	4	3	12	5,09%	3 334,93 zł	39,70 zł
Średni koszt podania CTH						6 188,99 zł	73,48 zł

Koszty monitorowania leczenia CTH

Przez cały okres leczenia wymienionymi wyżej lekami naliczany jest koszt monitorowania terapii. Założono, że monitorowanie leczenia lekami z katalogu chemioterapii odbywa się w ramach świadczenia: *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (na podstawie zarządzenia 102/2018/DGL [37]). 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.

Tabela 59.
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 chemioterapia, wynoszącej 52 zł

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Duszność

Koszt leczenia duszności przyjęto na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP: *D37 - Inne choroby układu oddechowego*. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 60).

Tabela 60.
Koszt leczenia duszności

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
D37E - Inne choroby układu oddechowego > 65 r.ż.	4 186	2 315,59 zł
D37F - Inne choroby układu oddechowego < 65 r.ż.	8 514	1 806,63 zł
Średnia ważona		1 974,39 zł

Anemia, infekcje, neutropenia, gorączka neutropeniczna, trombocytopenia

Koszt leczenia anemii, infekcji, neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz trombocytopenii wyznaczono analogicznie jak koszty leczenia tych zdarzeń związanych z terapią NIVO (por. rozdz. 3.7.3.2).

Tabela 61.
Dzienne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem CTH

AE	Koszt z uwzględnieniem RSS	Koszt bez uwzględnienia RSS
Anemia		2 137,80 zł
Infekcje		3 998,88 zł
Neutropenia	736,96 zł	928,27 zł
Gorączka neutropeniczna	736,96 zł	928,27 zł
Trombocytopenia		1 697,00 zł

Nudności i wymioty

Koszt leczenia nudności i wymiotów oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą *F46 Choroby jamy brzusznej*.

Tabela 62.
Koszt hospitalizacji z powodu nudności i wymiotów

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
F46 Choroby jamy brzusznej	1 668,70 zł

Zapalenie jamy ustnej

Koszt leczenia zapalenia jamy ustnej przyjęto na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP: C57 - Inne choroby gardła, uszu i nosa (Tabela 63).

Tabela 63.
Koszt leczenia zapalenia jamy ustnej

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
C57 - Inne choroby gardła, uszu i nosa	975,27 zł

Podsumowanie kosztów leczenia CTH

Podsumowanie kosztów związanych z leczeniem CTH zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 64.
Podsumowanie dziennych kosztów związanych z leczeniem CTH

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent		
	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS	
CTH	53,61 zł	76,59 zł	54,29 zł	77,26 zł	
Podanie leku			73,48 zł		
Monitorowanie terapii			4,89 zł		
Leczenie zdarzeń niepożądanych^a	Anemia			2 137,80 zł	
	Duszność			1 974,39 zł	
	Gorączka neutropeniczna	736,96 zł	928,27 zł	736,96 zł	928,27 zł
	Infekcje			3 998,88 zł	
	Nudności / wymioty			1 668,70 zł	
	Neutropenia	736,96 zł	928,27 zł	736,96 zł	928,27 zł
	Zapalenie jamy ustnej			975,27 zł	
	Trombocytopenia			1 697,00 zł	

a) przedstawiono koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych (w modelu koszty naliczane w każdym cyklu przez okres leczenia daną terapią, tak by sumaryczny koszt odpowiadał kosztowi jednos kowemu przedstawionemu w tabeli)

3.7.3.4. Koszty radioterapii

Na podstawie analizy dla produktu Adcetris® [35] ustalono, że leczenie w obrębie radioterapii może zostać rozliczone zgodnie ze świadczeniami wymienionymi poniżej. Wycenę świadczeń radioterapii zaczerpnięto z Zarządzeniem Nr 119/2017/DSOZ [38]. Średni odsetek chorych stosujących daną terapię przyjęto na podstawie danych ze wspomnianej analizy.

Tabela 65.
Wycena kosztowa świadczeń radioterapii wraz z odsetkami pacjentów poddawanych odpowiednim terapiom

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	% pacjentów
5.07.01.0000011	Teleradioterapia	18 387	1,00 zł	10%
5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	17 252	1,00 zł	15%
5.07.01.0000013	Teleradioterapia 3D - niekloplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT) lub całego ciała (TBI) lub połowy ciała (HBI) lub skóry całego ciała (TSI)	15 683	1,00 zł	5%
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	12 168	1,00 zł	70%
Średni koszt			13 728,25 zł	

W modelu ekonomicznym koszt radioterapii naliczany jest jednorazowo w cyklu, w którym pacjent rozpoczyna terapię CTH. Pojedynczy cykl radioterapii wykonywany jest przez 5 dni. Koszt hospitalizacji w związku z radioterapią oszacowano przy uwzględnieniu powyższych danych.

Tabela 66.
Wycena hospitalizacji w ramach radioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Liczba dni	Koszt
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii/terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku > 17 r.ż.	162	1,00 zł	5	810,00 zł

W analizie założono, że RT dotyczy 20,5% pacjentów otrzymujących CTH. Łączny koszt RT oraz koszt wyznaczony przy założeniu, że RT otrzymuje 20,5% pacjentów, zamieszczono poniżej.

Tabela 67.
Koszt radioterapii uwzględniony w analizie

Kategoria	Koszt NFZ
Łączny koszt RT	14 538,25 zł
Średni koszt RT na pacjenta leczonego schematem CTH ± RT ^a	2 980,34 zł

a) z uwzględnieniem, że RT stosowane jest w przypadku 20,5% pacjentów

3.7.3.5. Koszty związane z przeprowadzeniem procedury alloSCT

Poniższe koszty naliczane są w modelu jednorazowo w kolejnym cyklu po zakończeniu terapii BV / CTH ± RT w przypadku schematów BV + alloSCT / CTH ± RT + alloSCT.

Koszty diagnostyki potencjalnego dawcy

Koszty diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzania alloSCT wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 119/2017 DSOZ [38]. Oszacowany koszt przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68.
Koszt wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzania alloSCT

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.52.01.0001479	Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I	1 805	1,00 zł	1 805,00 zł

Koszty schematów kondycjonowania

Na podstawie publikacji Genadieva-Stavrik 2016 [39] i Robinson 2009 [16] zidentyfikowano dwa najczęściej stosowane schematy kondycjonowania oraz odsetek chorych stosujących każdą z nich. Podstawą obu ze schematów jest fludarabina uzupełniana odpowiednio melfalanem (FLUD+MEL) lub busulfanem (FLUD+BU). Dawkowanie oraz długość stosowania konkretnych terapii zaczerpnięto z publikacji Sarina 2010 [40] i Anderlini 2008 [41]. Średni koszt terapii ważony odsetkami chorych, u których stosuje się odpowiedni schemat kondycjonowania, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 69.
Koszt zastosowania substancji składających się na schematy kondycjonowania

Substancja	Cena za mg		Czas stosowania [dni]	Dawka	Koszt ^{b)}	
	NFZ – WLR	NFZ – DGL			NFZ – WLR	NFZ – DGL
Fludarabina ^{a)}	4,67 zł	3,77 zł	5	25 mg/m ² p.c	1 593,93 zł	1 498,58 zł
Melfalan	6,13 zł	5,92 zł	2	70 mg/m ² p.c	1 592,18 zł	1 536,44 zł
Busulfan	5,81 zł	5,68 zł	3	3,2 mg/kg m.c.	4 114,68 zł	4 027,15 zł

WLR – wykaz leków refundowanych; DGL – Departament Gospodarki Lekami

a) Uwzględniono średni koszt substancji w postaci dożylniej i doustnej ważony wielkością sprzedaży

b) Koszty wyznaczone przy założeniu średniej masy ciała 73,8 kg oraz średniej powierzchni ciała 1,85 m²

Tabela 70.
Średni koszt schematów kondycjonowania z perspektywy NFZ i NFZ + pacjent uwzględniony w analizie

Schemat	Odsetek pacjentów ^{a)}	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS
FLUD+MEL	78%	3 035,02 zł	3 186,11 zł
FLUD+BU	22%	5 525,72 zł	5 708,61 zł
Średni koszt		3 233,93 zł	3 586,93 zł

a) Wartości średnie wyznaczone na podstawie danych z publikacji Genadieva-Stavrik 2016 oraz Robinson 2009

Koszty przeszczepienia allogenicznego

Koszt allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych od dawców spokrewnionych i niespokrewnionych określony został na podstawie wyceny grup JGP: S22 i S23 (dane za rok 2016), jako średni koszt ważony liczbą hospitalizacji rozliczonych wymienionymi grupami.

Tabela 71.
Koszt przeprowadzenia alloSCT

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S22 - Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	168	136 893,84 zł
S23 - Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	460	274 617,66 zł
Średni koszt		237 774,35 zł

Koszty leczenia immunosupresyjnego

Na podstawie publikacji Robinson 2009 przyjęto, że w celu zapobiegania chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi po przeprowadzeniu alloSCT stosowana jest profilaktyka w postaci: cyklosporyny (CsA), cyklosporyny + metotreksatu (CsA+MTX) oraz cyklosporyny + mykofenolanu mofetylu (CsA+MMF) [16]. Udziały poszczególnych terapii ustalone zostały na podstawie danych z tejże publikacji. Dawkowanie i czas trwania terapii przyjęto na podstawie danych z publikacji Bolwell 2004 oraz Ruutu 1997 [42, 43]. Zgodnie z badaniem Ruutu 1997 przyjęto, że cyklosporyna stosowana jest przez 6 miesięcy, co daje około 183 dni, przy czym przez pierwsze 20 dni podawana jest w postaci wlewu dożylnego, a następnie w postaci tabletek. Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Podanie leków w postaci dożylniej odbywa się w trakcie hospitalizacji związanej z przeszczepieniem allogenicznym. Mediana długości hospitalizacji rozliczonej grupą S22 wynosi 38 dni, grupą S23 – 43 dni [34], a leki dożylnie podawane są maksymalnie przez 20 dni. Leki w postaci tabletek pacjent przyjmuje w domu, więc nie są ponoszone dodatkowe koszty związane z podaniem schematów immunosupresyjnych.

Tabela 72.
Koszt zastosowania substancji składających się na schematy immunosupresyjne

Substancja	Cena za mg			Czas stosowania [dni]	Dawka	Koszt		
	NFZ – WLR	NFZ – DGL	Pacjenta			NFZ – WLR	NFZ – DGL	Pacjenta
Cyclosporyna i.v.	0,249 zł	0,247 zł	0,000 zł	20	300 mg/m ²	2 914,62 zł	2 880,24 zł	-
Cyclosporyna p.o	0,053 zł	0,053 zł	0,001 zł	163	10 mg/kg	6 311,63 zł	6 311,63 zł	177,84 zł
Metotreksat	0,079 zł	0,077 zł	0,000 zł	4	5 mg/m ²	2,94 zł	2,87 zł	-

Substancja	Cena za mg			Czas stosowania [dni]	Dawka	Koszt		
	NFZ – WLR	NFZ – DGL	Pacjenta			NFZ – WLR	NFZ – DGL	Pacjenta
Mykofenolan mofetyl	0,003 zł	0,003 zł	0,001 zł	100	1500 mg	468,63 zł	468,63 zł	210,46 zł

WLR – wykaz leków refundowanych; DGL – Departament Gospodarki Lekami
Koszty wyznaczone przy założeniu średniej masy ciała 73,8 kg oraz średniej powierzchni ciała 1,85 m²

Tabela 73.
Średni koszt immunosupresji uwzględniony w analizie

Schemat	Odsetek pacjentów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
		Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS
CsA	33,86%	9 191,88 zł	9 226,25 zł	9 369,72 zł	9 404,10 zł
CsA+MTX	47,24%	9 194,75 zł	9 229,20 zł	9 372,59 zł	9 407,04 zł
CsA+MMF	18,90%	9 660,51 zł	9 694,89 zł	10 048,81 zł	10 083,19 zł
Średni koszt		9 281,79 zł	9 316,21 zł	9 499,41 zł	9 533,82 zł

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi

Koszt związany z leczeniem choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. *Graft versus host disease*) określono na podstawie następujących grup hospitalizacji z katalogu produktów odrębnych:

- *Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu),*
- *Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu,*
- *Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu.*

Z uwagi na zidentyfikowane znaczne różnice w kosztach leczenia ostrej i przewlekłej GVHD parametry te uwzględniono w analizie oddzielnie. W przypadku przewlekłej GVHD, za autorami modelu założono, że czas jej trwania wynosi 272 dni (ok. 9 miesięcy), a jej leczenie wymaga jednej hospitalizacji w miesiącu. Wartości uwzględnione w analizie zamieszczono poniżej (Tabela 74).

Tabela 74.
Koszty hospitalizacji z powodu GVHD

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
5.52.01.0001006	Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	108	3 892,15 zł
5.52.01.0001460	Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	313	21 234,44 zł
5.52.01.0001461	Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	31	24 487,33 zł
Koszt hospitalizacji spowodowanej przewlekłą GVHD ^a			3 892,15 zł
Średni koszt hospitalizacji spowodowanej ostrą GVHD			21 527,58 zł

a) zakładana 1 hospitalizacja w miesiącu przez czas trwania przewlekłego GVHD; czas trwania równy 272 dni (ok. 9 miesięcy); łączny koszt hospitalizacji spowodowanej przewlekłą GVHD równy 34 782 zł

Pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy

W celu zapobiegania nawrotu choroby u chorych po alloSCT stosuje się przetoczenie limfocytów dawcy (DLI, ang. *Donor leukocyte infusion*). Założono, że przetoczenie limfocytów dawcy odbywa się w trakcie hospitalizacji związanej z procedurą alloSCT i jest do niej doliczane [79].

Tabela 75.
Koszt przetoczenia limfocytów dawcy ramach leczenia powikłań po alloSCT

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.53.01.0000003	Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	1 437,45	1,00 zł	1 437,45 zł
5.53.01.0000004	Pobranie limfocytów dawcy (DLI)	1		1,00 zł
Łączny koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy				1 438,45 zł

Podsumowanie kosztów związanych z alloSCT

Podsumowanie kosztów związanych z alloSCT zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 76.
Podsumowanie kosztów związanych z alloSCT

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS
Diagnostyka potencjalnego dawcy		1 805,00 zł		
Schematy kondycjonowania	3 233,93 zł	3 586,93 zł	3 233,93 zł	3 586,93 zł

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS
Schematy immunosupresyjne	9 281,79 zł	9 316,21 zł	9 499,41 zł	9 533,82 zł
Koszty związane z przeprowadzeniem procedury alloSCT		237 774,35 zł		
Leczenie zdarzeń niepożądanych	Pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy	1 438,45 zł		
	Leczenie ostrej GVHD	21 527,58 zł		
	Leczenie przewlekłej GVHD	3 892,15 zł (127,87 zł / dzień)		

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

Założenia ogólne

- Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
- W obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.
- Zastosowano dyskontowanie przy stopie rocznej 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.
- Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka. W przypadku braku uwzględnienia RSS koszty leków określono zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych. W przypadku BV proponowaną oraz obowiązującą umowę podziału ryzyka otrzymano od Zamawiającego. W przypadku komparatorów oraz leków stosowanych po progresji choroby w opcji analizy uwzględniającej RSS koszty leków określono w oparciu o wartości refundacji przedstawiane w komunikatach DGL.

Założenia modelu głównego (remisja po ASCT)

- Modelowanie prowadzone jest do chwili wystąpienia nawrotu/progresji choroby po ASCT lub zgonu, bez wcześniejszego nawrotu/progresji. W chwili wystąpienia nawrotu/progresji choroby dalsze modelowanie prowadzone jest w ramach modelu zagnieżdżonego w modelu głównym.
- Długość cyklu w modelu głównym wynosi 1 tydzień dla pierwszych 10 lat analizy, następnie zostaje wydłużona do 4 tygodni.
- Dane dot. efektywności terapii (średni czas trwania terapii, TTP oraz OS) zaczerpnięto z badania AETHERA. W analizie podstawowej uwzględniono dane dla populacji ITT w ocenie INV.
- Założono, że po 5 latach po ASCT, o ile wcześniej nie wystąpił nawrót/progresja lub zgon, pacjent osiąga stan trwałej remisji.
- Śmiertelność dla pacjentów w stanie trwałej remisji (powyżej 5. roku po ASCT) przyjęto na poziomie śmiertelności dla populacji ogólnej, z uwzględnieniem korekty zwiększającej śmiertelność o 10%.
- Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie danych z badania AETHERA, w którym jakość życia mierzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L. Dane te zaimplementowano jako spadki użyteczności względem polskich norm populacyjnych zaczerpniętych z publikacji Golicki 2015.

- Przyjęto, że użyteczność stanu zdrowia dla pacjentów, będących w stanie trwałej remisji (powyżej 5. roku po ASCT), będzie niższa niż odpowiednia norma populacyjna, a spadek użyteczności odpowiadać będzie 50% spadku dla populacji docelowej oszacowanego na podstawie danych z badania AETHERA.
- Uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia.
- Uwzględniono koszty terapii analizowanymi interwencjami, ich podania, monitorowania terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.
- Założono stosowanie dawek BV uwzględniające RDI raportowane w badaniu AETHERA.
- Koszty wspomagającej terapii farmakologicznej po ASCT naliczono w obu ramionach analizy.

Założenia modelu zagnieżdżonego w modelu głównym (po nawrocie/progresji po ASCT)

- Długość cyklu wynosi 1 dzień dla pierwszych 10 lat analizy, następnie zostaje wydłużony do 4 tygodni.
- Częstość stosowania BV ustalono na podstawie rzeczywistego rozpowszechnienia BV w Polsce oraz założeń BIA (w zakresie liczebności populacji docelowej) dołączonej do wniosku refundacyjnego dla BV we wskazaniu rrHL.
- Częstość stosowania NIVO (w ramieniu BV) ustalono na podstawie założeń BIA (w zakresie rozpowszechnienia NIVO) dołączonej do wniosku refundacyjnego dla NIVO we wskazaniu rrHL.
- Częstość stosowania alloSCT ustalono na podstawie założeń analizy ekonomicznej (w zakresie rozpowszechnienia alloSCT) dołączonej do wniosku refundacyjnego dla BV we wskazaniu rrHL.
- W przypadku terapii NIVO (w ramieniu BV), CTH ± RT, CTH ± RT + alloSCT założono, że po wystąpieniu progresji pacjenci poddawani są terapii kolejnej linii obejmującej CTH ± RT.
- W przypadku terapii BV oraz BV + alloSCT (w ramieniu obserwacji pacjenta) założono, że po wystąpieniu progresji pacjenci mogą stosować NIVO lub CTH ± RT (udziały NIVO jak w II linii po BV stosowanym w ramach konsolidacji po ASCT).
- Skuteczność terapii (BV, BV + alloSCT, CTH ± RT, CTH ± RT + alloSCT) w zakresie średniego czasu trwania terapii, PFS i OS ustalono na podstawie danych z badań SG035-0003, Chen 2014, Robinson 2009 oraz Martinez 2010. W przypadku NIVO uwzględniono uproszczone modelowanie (szczegóły poniżej).
- Użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z badania Swinburn 2015. Dane te zaimplementowano jako spadki użyteczności względem polskich norm populacyjnych zaczerpniętych z publikacji Golicki 2015.

- W przypadku NIVO uwzględniono dodatkowe QALY (i LY) generowane w związku ze stosowaniem leku w II linii terapii (po BV stosowanym w ramach konsolidacji po ASCT) i III linii terapii (po BV w ramieniu obserwacji pacjenta). Odpowiednie założenia (względem CTH ± RT) ustalono na podstawie wyników analizy ekonomicznej dla NIVO stosowanego w nawrotowym/opornym HL złożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym do MZ.
- Uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.
- Uwzględniono koszty terapii interwencjami, ich podania, monitorowania terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty kolejnej linii leczenia.
- Założono stosowanie dawek BV uwzględniające raportowane w badaniu SG035-0003 RDI.
- Czas trwania terapii NIVO (456,56 dni) ustalono w oparciu o założenia analizy ekonomicznej dla NIVO stosowanego w nawrotowym/opornym HL złożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym do MZ.
- Dla schematów uwzględniających alloSCT (BV + alloSCT, CTH ± RT + alloSCT) koszt alloSCT naliczono 1 cykl po zakończeniu terapii BV / CTH ± RT.
- W przypadku terapii NIVO, CTH ± RT, CTH ± RT + alloSCT założono, że po wystąpieniu progresji pacjentom naliczane są jednorazowo koszty kolejnej linii leczenia obejmującej CTH ± RT oraz dożywotnio koszty monitorowania stanu zdrowia.
- W przypadku terapii BV oraz BV + alloSCT (w ramieniu obserwacji pacjenta) założono, że po wystąpieniu progresji pacjentom naliczane są jednorazowo koszty kolejnej linii leczenia obejmującej NIVO oraz CTH ± RT (udziały NIVO jak w II linii po BV stosowanym w ramach konsolidacji po ASCT) oraz dożywotnio koszty monitorowania stanu zdrowia.

4.2. 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, z 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 77).

Tabela 77.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Options	Arkusz z ustawieniami modelu
TTP	Zestawienie danych dotyczących czasu do progresji
External data	Zestawienie dodatkowych danych źródłowych o efektywności klinicznej analizowanych interwencji

Arkusz	Charakterystyka
Life tables	Arkusz zawierający tablice trwania życia ogólnej populacji Polski.
Pre-relapseUtilities	Zestawienie danych źródłowych o użytecznościach stanów zdrowia oraz spadkach użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych dla pacjentów w remisji po ASCT. Dodatkowo przedstawiono podsumowanie wyników zdrowotnych dla pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT z podziałem na terapie stosowane po nawrocie.
Pre-relapseResourceUse	Zestawienie danych dotyczących zużycia zasobów w populacji pacjentów w remisji po ASCT. Dodatkowo przedstawiono rozkład terapii stosowanych po wystąpieniu nawrotu po ASCT.
Pre-relapseSafety	Zestawienie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych (częstość występowania zdarzeń, czas trwania) dla pacjentów w remisji po ASCT
Pre-relapseCosts	Zestawienie danych kosztowych dla pacjentów w remisji po ASCT. Dodatkowo przedstawiono całkowite koszty terapii pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT z podziałem na terapie stosowane po nawrocie.
Pre-relapseTrace	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty pacjentów w remisji po ASCT pomiędzy stany zdrowia z naliczaniem efektów zdrowotnych i kosztów w ramieniu BV oraz BSC.
ClinicalDataBrentuximab	Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej BV w populacji pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT
ClinicalDataChemo	Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej CTH±RT w populacji pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT
ClinicalDataAllo	Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej alloSCT w populacji pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT
Utilities	Zestawienie danych źródłowych o użytecznościach stanów zdrowia dla pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT
ComparatorCosts	Zestawienie danych kosztowych i zużycia zasobów dla pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT
LongTermCosts	Zestawienie długoterminowych danych kosztowych dla populacji po ASCT po nawrocie.
Safety	Zestawienie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych (częstość występowania zdarzeń, czas trwania, koszty leczenia, spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń) dla pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT
Trace	Arkusz zawierający kalkulację rozkładu kohorty pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT pomiędzy stany zdrowia w czasie
CostQalys	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT pomiędzy stany zdrowia w czasie z naliczaniem efektów zdrowotnych i kosztów w ramieniu BV, BV + alloSCT, CTH±RT, CTH±RT + alloSCT
Pre-relapseResults	Tabelaryczne zestawienie wyników analizy deterministycznej dla populacji w remisji po ASCT
Graphics	Prezentacja graficzna krzywych przeżycia dla populacji w remisji po ASCT oraz populacji pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT oraz wyników probabilistycznej analizy wrażliwości.
PSA	Arkusz zawierający wyniki poszczególnych symulacji probabilistycznej analizy wrażliwości.
Developer	Arkusz zawierający zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie wraz z parametrami wykorzystywanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości.
KM	Zestawienie krzywych KM analizowanych interwencji wykorzystane w analizie.
Model parameters	Zestawienie parametrów analizy

5. Wyniki

Z uwagi na znikome różnice w wynikach analizy ekonomicznej uzyskanych dla obu rozważanych perspektyw (por. wyniki dla Scenariusza Persp_NFZP analizy wrażliwości), wynikające wyłącznie z uwzględnienia kosztów BSC oraz leczenia zdarzeń niepożądanych w analizie, w przypadku których dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki, w dokumencie przedstawiono wyłącznie wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki dostępne są w załączonym pliku obliczeniowym analizy.

Wyniki analizy uzyskane w zakresie LY, współczynnika ICER/LY i ceny progowej opakowania preparatu Adcetris® względem tego współczynnika dostępne są w załączonym pliku obliczeniowym.

5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana średnia długość życia skorygowana o jakość w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 11,44 QALY dla BV i 9,95 QALY dla obserwacji pacjenta. Oszacowana różnica w QALY między BV a obserwacją pacjenta wynosi 1,48 QALY.

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania BV vs obserwacja pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 78).

Tabela 78.
Wyniki oceny klinicznej

Kategoria	BV	Obserwacja pacjenta	BV vs Obserwacja pacjenta
QALY	11,44	9,95	1,48

5.2. Wyniki ekonomiczne

5.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS



Tabela 79.
Wyniki analizy kosztów z uwzględnieniem RSS

Kategoria	BV	Obserwacja pacjenta	BV vs Obserwacja pacjenta
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania BV [zł]	5 741	0	5 741
Koszty BSC [zł]	463	359	103
Koszty leczenia AE [zł]	781	212	569
Koszty monitorowania [zł]	4 851	5 617	-766
Koszty leczenie nawrotowego HL po niepowodzeniu ASCT [zł]	132 401	333 721	-201 320
[REDACTED]	399 144	339 909	59 235

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

[REDACTED]

Tabela 82.
Wyniki analizy kosztów bez uwzględnienia RSS

Kategoria	BV	Obserwacja pacjenta	BV vs Obserwacja pacjenta
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	BV	Obserwacja pacjenta	BV vs Obserwacja pacjenta
Koszty podania BV [zł]	5 741	0	5 741
Koszty BSC [zł]	463	359	103
Koszty leczenia AE [zł]	801	214	586
Koszty monitorowania [zł]	4 851	5 617	-766
Koszty leczenie nawrotowego HL po niepowodzeniu ASCT [zł]	187 975	467 384	-279 409

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	[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 line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[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 87). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 87.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym ^a
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Discount rate – costs Discount rate – outcomes (komórki F11, F12)
CH-1	Masa i powierzchnia ciała, na podstawie danych z badań AETHERA oraz SG035-0003	-20% w stosunku do wartości w analizie podstawowej	Body-weight - ITT (arkusz Pre-relapseResourceUse, komórka N9) Weight distribution – Mean (kg)
CH-2		+20% w stosunku do wartości w analizie podstawowej	(arkusz ComparatorCosts, komórka C26) Weight distribution – BSA arkusz ComparatorCosts, komórka C27)
Pop	Dane z badania AETHERA (dla populacji ITT)	Dla populacji z ≥ 2 czynnikami ryzyka	Population (komórka F13)
Dane_AETHERA	Prawdopodobieństwo nawrotu choroby – krzywe TTP (ocena INV)	Dane do 2 lat ocenie IRF, następnie ocena INV	Evaluation in AETHERA (komórka F16)
TTP-1	Parametryczna krzywa TTP dla BV (rozkład log-logistyczny)	Rozkład log-normalny	Extrapolation of brentuximab vedotin transition probability (komórka F19)

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym ^a
TTP-2	Parametryczna krzywa TTP dla BSC (rozkład log-logistyczny)	Rozkład wykładniczy	Extrapolation of BSC transition probability (komórka F20)
OS-1	Ryzyko zgonu względem populacji ogólnej dla pacjentów w stanie długotrwałej remisji (zwiększone o 10%)	Brak zwiększenia ryzyka zgonu	Excess mortality risk vs gen pop (komórka F25)
OS-2		Zwiększone o 50%	
OS-3	Krzywe OS dla BV i BSC (na podstawie badania AETHERA + śmiertelność dla populacji ogólnej zwiększona o 10%)	Na podstawie badania Majhail 2006 (rozkład Weibulla)	Probability of death (komórka F23)
OS-4		Na podstawie badania Sureda 2005 (krzywa KM + śmiertelność dla populacji ogólnej)	
RRHL_BV_dane	Dane dla BV z badania SG035-0003 (nawrotowy/oporny HL) (ocena INV)	Ocena IRF	Response - Evaluation in 0003, Progression-free survival - brentuximab vedotin - Evaluation in 0003 (komórki F53, F56)
RRHL_BV_PFS-1	Współczynnik HR dla PFS dla BV względem CTH ± RT (1)	1,5	Progression-free survival - brentuximab vedotin - Hazard ratio outside trial period (komórka F59)
RRHL_BV_PFS-2		2,0	
RRHL_BV_OS-1	Krzywa KM dla OS z badania SG035-0003 (do 179 tygodnia)	Dla całego okresu obserwacji w badaniu	Overall survival - brentuximab vedotin - Observed data until censoring is (komórka F63)
RRHL_BV_OS-2	Współczynnik HR dla OS dla BV względem CTH ± RT (1)	1,5	Overall survival - brentuximab vedotin - Hazard ratio outside trial period (komórka F62)
RRHL_BV_OS-3		2,0	
RRHL_BVallo_data	Dane PFS i OS dla BV + alloSCT (na podstawie Chen 2014)	Jak dla CTH + alloSCT, z korektą uwzględniającą HR=0,9	RR HL, post-ASCT - Brentuximab vedotin + alloSCT data source (komórka F28)
RRHL_Comp_PFS	Dane PFS dla CTH ± RT + alloSCT (dane wprost z badania Robinson 2009)	Krzywa log-normalna dopasowana do danych z badania Robinson 2009	Progression-free survival - brentuximab vedotin - Within trial transition probability (komórka F57)
RRHL_Comp_OS	Krzywa OS dla CTH ± RT + alloSCT (rozkład wykładniczy)	Rozkład We bull'a	Overall survival – comparators - Extrapolation (komórka F66)
U-1	Spadek użyteczności dla pacjentów w stanie długotrwałej remisji względem populacji ogólnej (50% spadku dla HL na podstawie danych z badania AETHERA)	0%	Lifetime utility decrement for cured patients (vs. general population) (komórka F41)

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym ^a
U-2	Okres, po którym zakładane jest osiągnięcie trwałej remisji, determinującej użyteczność (5 lat)	3 lata	Patient 'cure' time point (arkusz TTP, komórka Y31)
U-3	Użyteczność dla pacjentów po progresji (w zależności od kategorii odpowiedzi na leczenie)	Taka sama bez względu na kategorię odpowiedzi na leczenie (jak dla odpowiedzi całkowitej)	Pre-progression utility (komórka F77)
QALY_NIVO	Efekty zdrowotne związane z terapią NIVO (wyniki własne AOTM z AWA dla analizy dla NIVO)	Wyniki z analizy dla NIVO	Nivolumab QALY/LY data (komórka F93)
Rozp_BV	Rozpowszechnienie BV w nawrotowym/opornym HL (w ramieniu obserwacji pacjenta) (100%)	80%	BV share - 2nd line in BSC arm (komórka F87)
Rozp_AlloSCT-1	Rozpowszechnienie alloSCT po BV (21%)	8%	AlloSCT frequency following BV in 2nd line (komórka F88)
Rozp_AlloSCT-2		39%	
Rozp_AlloSCT-3	Rozpowszechnienie alloSCT po CTH (29%)	42%	AlloSCT frequency following CTH ± RT in 2nd line (komórka F89)
Rozp_NIVO-1	Rozpowszechnienie NIVO w nawrotowym/opornym HL (90%)	0%	Nivolumab share - 2nd line in BV arm (komórka F90)
Rozp_NIVO-2		100%	Nivolumab share - 3rd line in BSC arm (after BV in 2nd line) (komórka F91)
Rozp_RRHL	Rozpowszechnienie terapii w nawrotowym/opornym HL (zgodnie z założeniami dla poszczególnych terapii)	Wszyscy pacjenci poddawani terapii CTH ± RT	BV share - 2nd line in BSC arm, AlloSCT frequency following BV in 2nd line, AlloSCT frequency following CTH ± RT in 2nd line, Nivolumab share - 2nd line in BV arm, Nivolumab share - 3rd line in BSC arm (after BV in 2nd line) (komórki F87-F91)
K_NIVO	Częstość stosowania alloSCT po NIVO (wyłącznie w ramieniu BV) (0%)	100%	AlloSCT frequency following NIVO in 2nd line (costs only) (komórka 92)
K_BV-1			Brentuximab vedotin – Cost per vial (arkusz ComparatorCosts, komórka C21)
K_BV-2	Średni czas trwania terapii BV w ramach konsolidacji po ASCT (12,0 cykli)	11,25 cykli	Brentuximab vedotin acquisition – Mean cycles received (arkusz Pre-relapseCosts, komórka E9)
K_BV-3		12,75 cykli	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym ^a
K_Monit	Koszty monitorowania po ASCT (dla pacjentów w remisji) (naliczane przez 5 lat)	Naliczane dożywotnio	Follow-up - >60 months post-ASCT (arkusz Pre-relapseResourceUse, komórka E59) (wartość 0 w analizie podstawowej, wartość jak w komórce E53 w AW)
Persp_NFZP	Perspektywa analizy (NFZ)	NFZ + pacjent	Perspective (komórka F5)

a) jeżeli nie zaznaczono inaczej, opcja dostępna na arkuszu „Options”

6.2. Wyniki

Z uwagi na znikome różnice w wynikach analizy ekonomicznej uzyskanych dla obu rozważanych perspektyw (por. wyniki dla Scenariusza Persp_NFZP analizy wrażliwości), wynikające wyłącznie z uwzględnienia kosztów BSC oraz leczenia zdarzeń niepożądanych w analizie, w przypadku których dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki, w dokumencie przedstawiono wyłącznie wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki dostępne są w załączonym pliku obliczeniowym analizy.

Wyniki analizy uzyskane w zakresie LY, współczynnika ICER/LY i ceny progowej opakowania preparatu Adcetris® względem tego współczynnika dostępne są w załączonym pliku obliczeniowym.

6.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości opracowanej dla porównania BV z obserwacją pacjenta przy uwzględnieniu RSS.

W żadnym scenariuszu jednokierunkowej analizy wrażliwości nie dochodzi do zmiany wniosku o opłacalności technologii ocenianej względem komparatora w porównaniu ze scenariuszem podstawowym. We wszystkich przypadkach wyniki analizy jednokierunkowej wskazują na opłacalność terapii BV w porównaniu z obserwacją pacjenta.

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

6.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania BV z obserwacją pacjenta przy braku uwzględnienia RSS.

W 4 scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości dochodzi do zmiany wnioskowania o opłacalności technologii ocenianej względem komparatora w porównaniu ze scenariuszem podstawowym: Dane_AETHERA, OS-3, OS-4 oraz Rozp_RRHL. We wszystkich pozostałych przypadkach wyniki analizy jednokierunkowej wskazują na opłacalność terapii BV w porównaniu z obserwacją pacjenta.

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

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	597 346	11,44	473 575	9,95	123 772	1,48	83 417	14 689,72
[REDACTED]	615 726	21,49	535 843	17,41	79 882	4,08	19 582	26 857,37

Kraj	Leczenie		Leczenie		Leczenie		Leczenie	
	Przebieg	Wzrost	Przebieg	Wzrost	Przebieg	Wzrost	Przebieg	Wzrost
PL	517 293	11,44	436 379	9,95	80 914	1,48	54 533	16 964,36
PL	677 399	11,44	510 770	9,95	166 629	1,48	112 302	13 173,29
PL	590 877	11,92	533 177	9,02	57 699	2,90	19 916	22 824,98
PL	609 675	11,12	439 492	10,34	170 182	0,78	217 722	10 275,08
PL	599 088	11,42	473 575	9,95	125 513	1,47	85 669	14 556,83
PL	597 346	11,44	467 348	10,06	129 998	1,38	94 158	14 059,29
PL	597 348	11,54	473 579	10,02	123 769	1,51	81 724	14 820,96
PL	597 338	11,09	473 557	9,71	123 781	1,38	89 858	14 235,70
PL	583 262	7,52	449 945	7,00	133 317	0,51	259 292	10 257,66
PL	586 290	7,95	449 017	7,29	137 273	0,66	207 189	10 770,66
PL	597 347	11,43	482 077	9,78	115 270	1,65	69 985	15 646,55
PL	597 344	11,44	467 314	10,08	130 030	1,36	95 587	13 971,61
PL	597 344	11,44	467 313	10,08	130 032	1,36	95 590	13 971,47
PL	597 346	11,44	473 618	9,96	123 728	1,47	84 015	14 643,74
PL	597 346	11,44	473 842	9,86	123 505	1,57	78 440	15 085,45
PL	597 346	11,44	474 008	9,83	123 338	1,60	76 976	15 209,17
PL	597 346	11,44	476 335	9,81	121 011	1,63	74 438	15 379,92
PL	597 348	11,43	479 535	9,83	117 813	1,60	73 560	15 374,71
PL	596 809	11,36	479 925	9,59	116 884	1,76	66 269	16 095,73
PL	597 346	11,91	473 575	10,28	123 772	1,63	75 991	15 308,98

Kod	Kwartał I		Kwartał II		Kwartał III		Kwartał IV	
	Przebieg	Wartość	Przebieg	Wartość	Przebieg	Wartość	Przebieg	Wartość
01	597 346	11,57	473 575	9,99	123 772	1,58	78 368	15 098,01
02	597 346	11,47	473 575	10,12	123 772	1,35	91 699	14 117,48
03	597 346	11,50	473 575	10,06	123 772	1,45	85 614	14 527,16
04	597 346	11,44	393 469	8,71	203 877	1,72	118 327	13 267,06
05	597 346	11,44	454 669	9,87	142 677	1,56	91 214	14 456,35
06	597 346	11,44	499 751	10,06	97 595	1,37	71 113	15 012,84
07	598 558	11,44	473 575	9,95	124 983	1,49	83 859	14 681,07
08	450 995	11,42	239 972	9,72	211 024	1,70	123 804	12 969,93
09	613 607	11,44	499 530	9,98	114 077	1,46	78 176	14 880,80
10	423 961	11,28	29 626	8,52	894 336	2,75	143 186	11 858,35
11	676 847	11,44	473 575	9,95	203 272	1,48	136 998	12 263,79
12	564 193	11,44	473 575	9,95	90 619	1,48	61 105	16 017,04
13	619 398	11,44	473 575	9,95	145 823	1,48	98 205	13 923,75
14	618 322	11,44	485 686	9,95	132 637	1,48	89 392	14 419,20
15	597 901	11,44	474 014	9,95	123 887	1,48	83 495	14 686,19

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 (przez PubMed) oraz strony agencji HTA 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 odnaleziono publikacje Hui 2017 [80], Ringkvist 2017 [81] oraz analizę ekonomiczną dla BV złożoną do kanadyjskiej agencji CADTH [82], na podstawie których przeprowadzono walidację konwergencji.

W odnalezionych publikacjach i raporcie przedstawiono wyniki analiz kosztów-użyteczności dla BV w porównaniu z BSC/placebo stosowanymi w leczeniu dorosłych pacjentów z HL po ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji po ASCT. Analiza Ringkvist 2017 została opracowana z wykorzystaniem tego samego modelu Markowa z zagnieżdżonym modelem AUC co w niniejszej analizie, dostosowanego do warunków szwedzkich (choć w obliczeniach przyjęto brytyjskie normy populacyjne dla użyteczności stanów zdrowia), w analizie Hui 2017 dla USA wykorzystano model Markowa, natomiast w analizie CADTH 2018 dla Kanady - *partitioned survival model*. We wszystkich analizach modelowanie PFS oraz OS przeprowadzono na podstawie krzywych przeżycia z badania klinicznego AETHERA. W każdym przypadku obliczenia przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym oraz założono, że pacjent, u którego w ciągu 5 lat po ASCT nie wystąpił nawrót choroby, może zostać uznany za zdrowego.

W dwóch spośród omawianych publikacji (CADTH 2018 oraz Ringkvist 2017) brak jest danych dotyczących źródeł użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w analizach. W analizie Hui 2017 użyteczności stanów zdrowia wyznaczono na podstawie danych surowych z badania AETHERA. Jednak uwzględnione wartości użyteczności stanu zdrowia są odmienne od przyjętych w niniejszej analizie (tj. w analizie HUI 2017: 0,82-0,90 w przypadku terapii konsolidacyjnej BV i 0,87-0,92 w przypadku obserwacji pacjenta w okresie do 2. roku trwania remisji, 0,89 w przypadku długoterminowej remisji (>2 lata) niezależnie od ramienia i 0,67 w przypadku wystąpienia progresji,

Przyczyną zaobserwowanej różnicy w użytecznościach stanów zdrowia uwzględnionych w porównywanych analizach - obok różnic w normach populacyjnych - najpewniej są odmienne sposoby modelowania analizowanego parametru w analizie Hui 2017 i niniejszej analizie (odpowiednio na podstawie wartości średnich i regresji opartej na wynikach kwestionariusza EQ-5D w kolejnych punktach czasowych w badaniu AETHERA). Opis analizy Hui 2017 nie pozwala na przeprowadzenie identyfikacji szczegółowych przyczyn zaobserwowanych różnic.

W analizie CADTH 2018 w II linii leczenia po ASCT uwzględniono BV (również w przypadku gdy BV był stosowany w terapii kondycjonującej w I linii), CTH lub leczenie paliatywne, zaś w III linii (po BV lub CTH) - alloSCT lub brak przeszczepu. W analizie Ringkvist 2017 w II linii leczenia po ASCT uwzględniono BV ± alloSCT (za wyjątkiem przypadku gdy nawrót po terapii kondycjonującej BV nastąpił <12 miesięcy od momentu jej rozpoczęcia), CTH ± RT oraz CTH + alloSCT. W analizie Hui 2017 w II linii leczenia uwzględniono BV (jeśli nie był stosowany dotychczas), CTH, NIVO oraz alloSCT.

Wyniki zaprezentowane w raporcie CADTH 2018 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 90). Porównano je z wynikami modelu wykorzystanego w niniejszej analizie po odpowiedniej modyfikacji ustawień modelu, w oparciu o zidentyfikowane różnice pomiędzy założeniami niniejszej analizy a założeniami przedstawionymi w raporcie.

Rozbieżność w wynikach uzyskanych w porównanych analizach można uzasadnić różnicami w sposobach postępowania z pacjentami po nawrocie po ASCT przyjętych w obu analizach. Zwłaszcza uwzględnienie BV w kolejnej linii leczenia po terapii kondycjonującej BV w analizie CADTH 2018 mogło prowadzić do istotnego wzrostu oszacowanych w niej wyników QALY i LY względem walidowanej analizy. Jednocześnie uwzględnienie przytoczonej ścieżki terapeutycznej w niniejszej analizie byłoby sprzeczne z zapisami PL B.77 określającymi sposób leczenia HL za pomocą BV w Polsce.

Tabela 90.
Zestawienie wyników analizy z wynikami analizy przedłożonej do CADTH

Komparator	Parametry dostosowane w ramach walidacji konwergencji	Kategoria	CADTH	Wyniki dostosowanej analizy
Obserwacja pacjenta	Dyskontowanie efektów zdrowotnych 1,5% Śmiertelności u pacjentów z długoterminową remisją po ASCT zgodnie z populacją ogólną	Różnica LY	4,30	■
		Różnica QALY	4,33	■

Wyniki zaprezentowane w publikacji Hui 2017 przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 91). Podobnie jak w przypadku porównania z wynikami z raportu CADTH, wprowadzono odpowiednie modyfikacje w

modelu wykorzystanym w niniejszej analizie, celem uwzględnienia założeń analogicznych jak w analizie Hui 2017.

Wyniki LY uzyskane w obu analizach są porównywalne. Rozbieżności w zakresie uzyskanych wyników QALY można uzasadnić różnicami w zakresie parametrów, których nie można było uzgodnić w ramach walidacji konwergencji między porównanymi analizami. W szczególności dotyczy to sposobu postępowania z pacjentami po nawrocie po ASCT (w pracy Hui 2017 określono jedynie stosowane schematy bez ich udziałów w kolejnych liniach), sposobu modelowania wyników zdrowotnych po nawrocie po ASCT, użyteczności stanów zdrowia w okresie remisji po ASCT.

Tabela 91.
Zestawienie wyników analizy z wynikami analizy Hui 2017

Komparator	Parametry dostosowane w ramach walidacji konwergencji	Kategoria	Hui 2017	Wyniki dostosowanej analizy
Obserwacja pacjenta	Dyskontowanie efektów zdrowotnych 3% Śmiertelności u pacjentów z długoterminową remisją po ASCT zgodnie z populacją ogólną	Różnica LY	2,1	■
	Użyteczności stanów zdrowia po nawrocie po ASCT ustalono jak w HUI 2017	Różnica QALY	1,07	■

Walidacja konwergencji względem analizy Ringkvist 2017 pozwoliła na uzgodnienie największej liczby parametrów między porównanymi analizami spośród wszystkich odnalezionych analiz. Wyniki uzyskane po wprowadzeniu odpowiednich modyfikacji w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie, celem uwzględnienia założeń analogicznych jak w analizie Ringkvist 2017, zamieszczono poniżej.

Obserwowane pomimo wprowadzenia przytoczonych modyfikacji rozbieżności w wynikach porównanych analiz w zakresie QALY są niewielkie i mogą być konsekwencją różnic w zakresie śmiertelności populacji ogólnej (w analizie Ringkvist 2017 uwzględniono dane odmienne od przyjętych w niniejszej analizie) bądź innych parametrów, których nie można zidentyfikować na podstawie pracy Ringkvist 2017.

Tabela 92.
Zestawienie wyników analizy z wynikami analizy Ringkvist 2017

Komparator	Parametry dostosowane w ramach walidacji konwergencji	Kategoria	Ringkvist 2017	Wyniki dostosowanej analizy
BSC	Dyskontowanie efektów zdrowotnych 3% Dane o efektywności ocenianych interwencji z badania AETHERA - do 2 lat w ocenie IRF, następnie ocena INV Brytyjskie normy populacyjne - Kind 1999 Udziały poszczególnych schematów w kolejnej linii leczenia po nawrocie po ASCT – jak w Ringkvist 2017	Różnica QALY	1,41	■

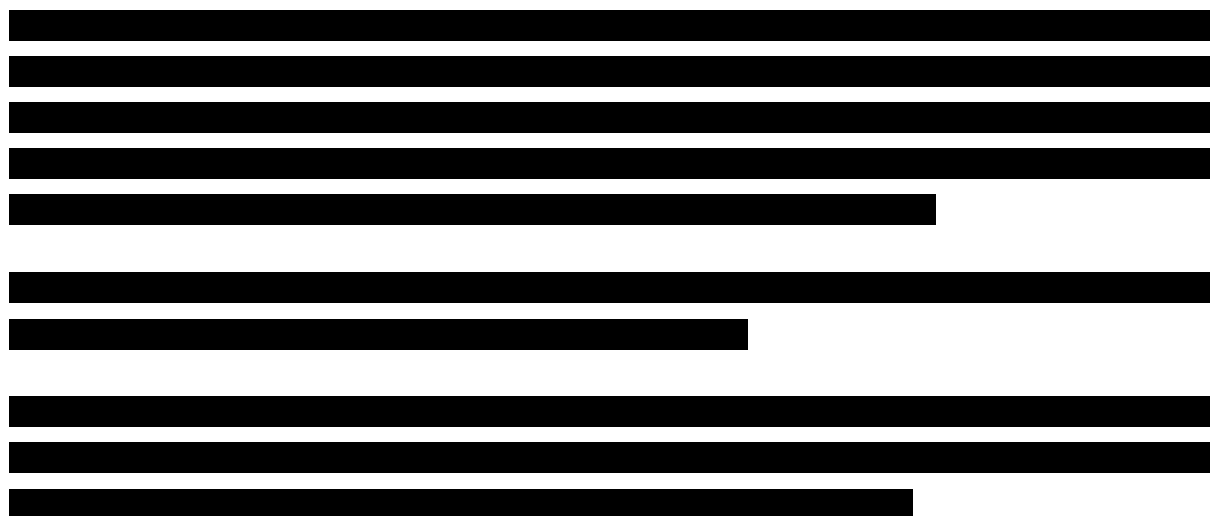
7.3. Walidacja zewnętrzna

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

Wyniki

Oszacowana średnia długość życia skorygowana o jakość w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 11,44 QALY dla BV i 9,95 QALY dla obserwacji pacjenta. Oszacowana różnica w QALY między BV a obserwacją pacjenta wynosi 1,48 QALY.



Wnioski końcowe

Wyniki analizy wskazują, że niezależnie, czy uwzględniony zostanie RSS proponowany przez Zamawiającego, zastosowanie terapii BV zamiast obserwacji u pacjentów z HL CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, jest opłacalne.

Aktualnie u pacjentów z omawianej populacji pacjentów z HL po przeprowadzeniu ASCT w Polsce nie jest stosowana żadna forma terapii konsolidującej – stosuje się niemal wyłącznie obserwację pacjenta, a jeśli nawet są stosowane leki, to nie są one ukierunkowane na leczenie choroby podstawowej. W związku z tym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej BV będzie jedyną opcją leczenia konsolidującego HL po ASCT pozwalającą na wysoce skuteczne działanie zapobiegające wystąpieniu wznowy lub progresji choroby przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

9. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej [83]. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Koszty związane z obserwacją pacjenta (w tym zastosowaniem BSC) w remisji po ASCT określono na podstawie wyników badania ankietowego. Należy jednak zaznaczyć, że badanie przeprowadzono na stosunkowo dużej grupie pacjentów i lekarzy.
- Udziały BV stosowanego po nawrocie po ASCT w ramieniu obserwacji pacjenta ustalono na podstawie danych NFZ i analizy BIA dla BV stosowanego w tym wskazaniu przedłożonej MZ. Ograniczenia przytoczonej analizy wpływają na niepewność oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych w ramieniu obserwacji pacjenta. Parametr ten testowano w analizie wrażliwości.
- Uwzględnienie NIVO w analizie:
 - Koszty i efekty zdrowotne związane z zastosowaniem terapii NIVO po nawrocie choroby po ASCT uwzględniono w modelu w sposób uproszczony na podstawie danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej dla NIVO w nawrotowym/opornym HL niezależnie od linii leczenia HL po ASCT (w II linii w ramieniu BV oraz w III linii w ramieniu obserwacji pacjenta). Ograniczenia przytoczonej analizy wpływają na niepewność oszacowania kosztów i efektów zastosowania NIVO w niniejszej analizie. Parametr ten testowano w analizie wrażliwości.
 - Niezależnie od linii leczenia HL po ASCT w modelu uwzględniono jednakowe udziały NIVO. Parametr ten poddano szerokiemu testowaniu w analizie wrażliwości.
 - W analizie uwzględniono wpływ terapii NIVO stosowanej w III linii leczenia po ASCT na uzyskany wynik QALY, co jest niespójne ze strukturą oryginalnego modelu (nie uwzględniono w nim specyficznych użyteczności dla III linii leczenia – pacjentom po zakończeniu II linii leczenia naliczano jednakową użyteczność stanu zdrowia, niezależnie czy byli poddani terapii III linii czy po progresji w trakcie tej terapii). Wpływ zastosowania terapii NIVO w III linii leczenia po ASCT na uzyskany wynik QALY został ujęty w sposób analogiczny jak w przypadku terapii stosowanych w II linii leczenia i jest naturalną konsekwencją poszerzenia rozważanej ścieżki leczenia o kolejną aktywną linię leczenia.
 - W analizie ekonomicznej nie zostało uwzględnione stosowanie alloSCT po NIVO. Założenie to przetestowano w analizie wrażliwości.
- Postępowanie z pacjentem po nawrocie (po uprzednim ASCT) modelowane jest niezależnie od wieku pacjenta w momencie nawrotu. Ze względu na stosunkowo krótki okres, w którym występuje nawrót (u >98% pacjentów w obu ramionach analizy, u których wystąpił nawrót choroby, miał on

miejsce do 5 lat od przeprowadzenia ASCT), ograniczenie pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

- W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych wyłącznie stopnia 3–4.
- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania AETHERA. W związku z charakterem badania (eksperymentalne) wartości uwzględnione w analizie mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wartości użyteczności w populacji docelowej pacjentów. Niemniej jednak uwzględnienie wyników tego badania pozwala na oszacowanie użyteczności w populacji najbardziej zbliżonej do docelowej populacji niniejszej analizy.
- Okres obserwacji w badaniu AETHERA sięgał 5 lat. Z tego względu analiza użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów będących w stanie długotrwałej remisji (>5 lat) na podstawie danych z tego badania jest niepewna. Przyjęto, że użyteczność stanu zdrowia dla pacjentów, będących w stanie remisji powyżej 5. roku po ASCT, będzie niższa niż odpowiednia norma populacyjna (zgodnie z opiniami ekspertów), a spadek użyteczności odpowiadać będzie 50% spadku oszacowanego na podstawie danych z badania AETHERA. Parametr ten testowano w analizie wrażliwości.
- W przypadku uwzględnienia RSS koszty pozostałych leków uwzględnionych w analizie oszacowano w oparciu o realną wartość refundacji raportowaną w komunikatach DGL. Postępowanie takie może nie ujmować rzeczywistych umów podziału ryzyka zawieranych przez firmy farmaceutyczne z Ministerstwem Zdrowia.
- Koszt monitorowania po alloSCT założono taki jak po ASCT – w obu przypadkach koszt monitorowania naliczany jest wyłącznie przez okres 2 lat (w przypadku utrzymania remisji).
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych szacowane są na podstawie historycznej wyceny grup JGP (Statystyki JGP) oraz wyceny wizyt w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w związku z tym uznano, iż przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie kosztów.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Adcetris® w terapii konsolidującej u dorosłych pacjentów z HL CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT. Aktualnie w Polsce u pacjentów z omawianej populacji po przeprowadzeniu ASCT nie jest stosowana żadna forma terapii konsolidującej – stosuje się niemal wyłącznie obserwację pacjenta. W ramach opieki nie podejmuje się żadnych działań, mających na celu ocenę długości trwania remisji czy ryzyka nawrotu choroby. Jeżeli już są stosowane leki, to nie są one ukierunkowane na leczenie choroby podstawowej. W związku z tym ocenę opłacalności BV przeprowadzono w porównaniu z obserwacją pacjenta z możliwością zastosowania wspomagającej terapii farmakologicznej.

Głównym aspektem, który obok efektywności ocenianych opcji terapeutycznych stosowanych w okresie remisji po ASCT ma znaczący wpływ na wyniki analizy ekonomicznej, jest przyjęty sposób postępowania po nawrocie lub progresji choroby po ASCT. Aktualnie w przypadku wystąpienia u pacjenta z HL CD30+ nawrotu lub progresji po ASCT dostępny jest wachlarz możliwych do zastosowania schematów terapeutycznych, w tym terapia BV. Zgodnie z obowiązującymi zasadami refundacji rozważanych opcji możliwość zastosowania poszczególnych terapii uzależniona jest od przebiegu dotychczasowego leczenia HL – terapia BV nie może być stosowana wielokrotnie, natomiast terapia NIVO może być zastosowana jedynie po terapii BV. W związku z tym w analizie założono, że wprowadzenie BV w terapii konsolidującej po ASCT wpłynie na dostępność ścieżek terapeutycznych u pacjentów po nawrocie lub progresji po ASCT. W szczególności BV i NIVO będą mogły zostać zastosowane u części pacjentów na wcześniejszym etapie choroby, niż ma to miejsce w aktualnych warunkach. W analizie uwzględniono wszystkie ścieżki terapeutyczne obecnie dostępne w leczeniu pacjentów z HL po ASCT, w tym terapie stosowane w nawrotowym/opornym HL w Polsce, jak również ścieżki terapeutyczne, które najprawdopodobniej będą możliwe do zastosowania po wprowadzeniu BV w terapii konsolidującej po ASCT. Finalne wyniki analizy uwzględniają średnie ważne koszty i efekty zdrowotne związane z zastosowaniem poszczególnych ścieżek terapeutycznych przy uwzględnieniu ich aktualnego rozpowszechnienia u pacjentów po ASCT.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują na znaczące zwiększenie długości i jakości życia pacjentów z populacji docelowej w wyniku zastosowania ocenianej terapii. Podczas gdy szacowane lata życia skorygowane jakością u pacjentów, u których stosowana jest obserwacja, wynoszą 9,95 QALY na pacjenta, zastosowanie BV prowadzi do zwiększenia zyskanych lat życia skorygowanych jego jakością do poziomu 11,44 QALY na pacjenta. Wyniki te są zbieżne z wynikami badania klinicznego AETHERA opracowanego dla rozważanej populacji chorych, w którym wykazano, że w porównaniu z placebo BV wykazuje wysoce skuteczne działanie zapobiegające wystąpieniu wznowy lub progresji choroby przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i braku

istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia pacjentów. Również wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przeprowadzonych w celu oceny opłacalności stosowania terapii konsolidacyjnej BV w populacji docelowej wskazują na znaczną przewagę w uzyskiwanych za pomocą BV efektach zdrowotnych (w szczególności stosowanie BV jako terapii konsolidującej przyczynia się do redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby) w porównaniu do terapii standardowej / obserwacji pacjentów.

Wyniki analizy dotyczące efektywności i kosztów związanych z zastosowaniem porównanych terapii wyznaczono w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model Markowa dostosowany do warunków polskich. Modelowanie zarówno efektów klinicznych, jak i kosztów terapii związane było z koniecznością przyjęcia szeregu założeń, które pozwoliły na przeprowadzenie obliczeń w dożywotnym horyzoncie czasowym. W procesie analitycznym dołożono starań, aby przyjęte założenia odzwierciedlały sposób postępowania z pacjentami w Polsce

W celu przetestowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy przeprowadzono szereg jednokierunkowych analiz wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Założenia przyjęte w scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości, w których uzyskano najwyższy wzrost wyników w zakresie ICUR

charakteryzują się mniejszą wiarygodnością niż założenia analizy podstawowej. W scenariuszu Dane_AETHERA uwzględniono wyniki badania AETHERA oceniane przez niezależną komisję, podczas gdy wszystkie decyzje terapeutyczne w badaniu AETHERA podejmowane były w oparciu ocenę badacza, a okres oceny był w tym przypadku znacznie dłuższy niż w przypadku oceny niezależnej komisji. W scenariuszach OS-3 i OS-4, szacując śmiertelność przed progresją, uwzględniono zgony zarówno z okresu przed, jak i po progresji i tym samym zawyżono śmiertelność w okresie przed progresją. W scenariuszu Rozp_RRHL oceny opłacalności BV względem obserwacji pacjenta dokonano z pominięciem kosztów i efektów

związanych z leczeniem nawrotowego/opornego HL odpowiadających warunkom polskim. Z kolei w scenariuszu K_NIVO wszystkim pacjentom w ramieniu BV leczonym NIVO po nawrocie choroby po uprzednim ASCT naliczono pełny koszt procedury alloSCT. Zastosowane podejście jest wysoce konserwatywne, gdyż pomija efekty generowane w związku z zastosowaniem alloSCT, jak również jej koszty u pacjentów w ramieniu obserwacji, którzy również mogą zostać poddani tej procedurze po NIVO stosowanym w II linii leczenia rrHL. Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić z dużą pewnością, że niezależnie od rodzaju przyjętych założeń i niepewności źródeł użytych danych oceniana interwencja jest opłacalna w porównaniu z rozważanym komparatorem.

11. Bibliografia

1. Projekt programu lekowego. Leczenie chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T).
[Redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (chłoniakiem ziarnicznym) CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT. HTA Consulting 2019.
[Redacted] Analiza kliniczna. Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (chłoniakiem ziarnicznym) CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT. HTA Consulting 2019.
4. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (16.10.2018).
5. 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. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (16.10.2018).
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. NCCN 2018 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf.
7. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, i in. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018; 29 Suppl 4:iv19–iv29.
8. Collins GP, Parker AN, Pocock C, i in. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2014; 164(1):39–52.
9. Kurczab P, Czyż A, Turska E, i in. Monitorowanie wczesne i późne chorych po zakończeniu leczenia chłoniaka Hodgkina — rekomendacje Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja*. 2015; 1(3):157–166.
10. Wróbel T. Chłoniak Hodgkina *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Tom 2. 2013.
11. PEX PharmaSequence. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u pacjentów z HL po ASCT. Warszawa <https://www.pexps.pl/publikacje.html>.
[Redacted]
13. Younes A, Gopal AK, Smith SE, i in. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30(18):2183–2189.
14. Swinburn P, Shingler S, Acaster S, i in. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2015; 56(6):1839–1845.
15. Chen R, Palmer JM, Tsai N-C, i in. Brentuximab vedotin is associated with improved progression-free survival after allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014; 20(11):1864–1868.
16. Robinson SP, Sureda A, Canals C, i in. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica*. 2009; 94(2):230–238.
17. Martinez C, Canals C, Alessandrio E, i in. Bone Marrow Transplantation Conference: 36th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT 2010 Vienna Austria Conference Start: 20100321 Conference End: 20100324 Conference: 36th Annual Meeting of the European Group f 2010. *Bone Marrow Transplantation*. 2010; 45 Suppl 2:S1-427.
18. Analiza ekonomiczna. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Health Quest 2017 <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4989-064-2017-zlc> (3.12.2018).
19. Corazzelli G, Angrilli F, D'Arco A, i in. Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2013; 160(2):207–215.

20. Ghesquières H, Stamatoullas A, Casasnovas O, i in. Clinical experience of bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a retrospective analysis of the French compassionate use program in 28 patients. *Leukemia & Lymphoma*. 2013; 54(11):2399–2404.
21. Zinzani PL, Vitolo U, Viviani S, i in. Safety and Efficacy of Single-Agent Bendamustine After Failure of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma: Experience With 27 Patients. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2015; 15(7):404–408.
22. Kanat O, Ozet A, Ataergin S. Modified Outpatient Dexamethazone, Cytarabine and Cisplatin Regimen May Lead to High Response Rates and Low Toxicity in Lymphoma. *Medical Principles and Practice*. 2010; 19:344–347.
23. Validire P, Fermé C, Brice P, i in. A multicenter study of gemcitabine-containing regimen in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma patients. *Anti-Cancer Drugs*. 2008; 19(3):309–315.
24. Venkatesh H, Di Bella N, Flynn TP, i in. Results of a phase II multicenter trial of single-agent gemcitabine in patients with relapsed or chemotherapy-refractory Hodgkin's lymphoma. *Clinical Lymphoma*. 2004; 5(2):110–115.
25. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, i in. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(3):284–292.
26. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, i in. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2007; 18(6):1071–1079.
27. Baetz T, Belch A, Couban S. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Annals of Oncology*. 2003; 14:.
28. Zarządzenie Nr 7/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 stycznia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-72019dgl,6868.html> (25.1.2019).
29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r> (7.11.2018).
30. IKAR pro. <http://ikarpro.pl/> (17.4.2018).
31. Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ z dnia 29 czerwca 2018 r. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-642018dsoz,6786.html> (3.12.2018).
32. Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia kontraktowane odrębnie. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1272017dsoz,6708.html> (13.2.2019).
33. NFZ - Informator o zawartych umowach. <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (25.10.2018).
34. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (19.6.2018).
35. Analiza ekonomiczna. Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. MAHTA Sp. z o.o. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/114/AW/114_AW_OT_4351_39_Adcetris_APD_16.10.2015.pdf (24.7.2018).
36. 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 chemioterapii. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-562018dgl,6775.html> (18.7.2018).
37. Zarządzenie Nr 102/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1022018dgl,6830.html> (20.12.2018).
38. Zarządzenie nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192017dsoz,6695.html>.

39. Genadieva-Stavrik S, Boumendil A, Dreger P, i in. Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016; 27(12):2251–2257.
40. Sarina B, Castagna L, Farina L, i in. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood*. 2010; 115(18):3671–3677.
41. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, i in. Fludarabine-melphalan as preparative regimen for reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: The updated M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica*. 2008; 93(2):257–264.
42. Ruutu T, Niederwieser D, Gratwohl A, i in. A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow, Transplantation (EBMT). Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*. 1997; 19(8):759–764.
43. Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, i in. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2004; 34(7):621–625.
44. Potemski P, Krzakowski M, Duchnowska R. Leczenie wspomagające *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. 2013.
45. GUS. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014-2016. <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-2014-2016,281,5.html> (31.10.2018).
46. Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w schemacie dawkowania leku Adcetris (brentuximab vedotinum) w programie lekowym: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. AOTMiT 2017 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/093/RPT/093_082_RPT_OT.434.25.2017_Adcteris_z_miany_PL_2017.07.20.pdf (6.12.2018).
47. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, i in. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2015; 385(9980):1853–1862.
48. Lambert PC. Modeling of the cure fraction in survival studies. *Stata Journal*. 2007; 7(3):351–375.
49. Corbière F, Joly P. A SAS macro for parametric and semiparametric mixture cure models. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2007; 85(2):173–180.
50. Latimer N. Nice dsu technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf> (27.11.2018).
51. Szczegółowy opis założeń analizy ekonomicznej: Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (chłoniakiem ziarnicznym) CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT.
52. Martínez C, Canals C, Sarina B, i in. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013; 24(9):2430–2434.
53. Analiza kliniczna. Adcetris®(brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/114/AW/114_AW_OT_4351_39_Adcteris_AKL_16.10.2015.pdf (10.5.2017).
54. Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2015; 125(1–2):18–26.
55. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, i in. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2007; 18(8):1363–1368.
56. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2008; 62(3):374–380.
57. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, i in. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2006; 95(6):683–690.
58. Tolley K, Goad C, Yi Y, i in. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2013; 14(5):749–759.

59. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. MAHTA Sp. z o.o. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/114/AW/114_AW_OT_4351_39_Adcetris_BIA_16.10.2015.pdf (5.6.2018).
60. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Health Quest 2017 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/064/AW/064_AW_OT_4351_20_OPDIVO_ch%C5%82oniak_Hodgkina_BIA_30.06.2017.pdf (19.12.2018).
61. Radford J, Johnson R, McKay P, i in. Treatment pathways and resource use associated with the management of recurrent Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Haematologica*. 2013.;
62. Charakterystyka produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin). https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf (9.11.2018).
63. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo (niwolumab). https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (7.12.2018).
64. Zinzani PL, Vitolo U, Viviani S, i in. Safety and efficacy of single-agent bendamustine after failure of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory hodgkin's lymphoma: experience with 27 patients. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2015; 15(7):404–408.
65. Kanat O, Ozet A, Ataergin S, i in. Modified outpatient dexamethazone, cytarabine and cisplatin regimen may lead to high response rates and low toxicity in lymphoma. *Medical Principles and Practice: International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2010; 19(5):344–347.
66. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, i in. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 2001; 97(3):616–623.
67. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, i in. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007; 92(1):35–41.
68. Baetz T, Belch A, Couban S, i in. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Annals of Oncology*. 2003; 14(12):1762–1767.
69. Shang EY, Solimando DA, Waddell JA. Gemcitabine and Vinorelbine (GemVin) Regimen. *Hospital Pharmacy*. 2014; 49(6):508–516.
70. Hodgkin Lymphoma Treatment Regimens. NCCN 2018 https://media.chemotherapyadvisor.com/documents/32/hodgkin_lymphoma_0418_7936.pdf (7.12.2018).
71. Medscape. Hodgkin Lymphoma Treatment Protocols. <http://emedicine.medscape.com/article/2006680-overview> (5.5.2017).
72. Mid-Western Cancer Centre. Hodgkin's Lymphoma Chemotherapy Protocols. <http://midwesterncancercentre.ie/protocols/HodkinsChemoProtocols.pdf> (5.5.2017).
- ██████████ A. Analiza wpływu na budżet. Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (chłoniakiem ziarnicznym) CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT.
74. Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html> (11.2.2019).
75. Charakterystyka produktu leczniczego Neulasta (pegfilgrastym). http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Neulasta_roz_do_wstrzy.pdf (3.12.2018).
76. Charakterystyka produktu leczniczego Lonquex (lipegfilgrastym). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130725126232/anx_126232_pl.pdf (3.12.2018).
77. Charakterystyka produktu leczniczego Accofil (filgrastym). http://leki.urpl.gov.pl/files/19_Accofil30.pdf (3.12.2018).
78. Komunikat DGL z dnia 1 grudnia 2017r. w sprawie rozliczania świadczeń produktami rozliczeniowymi przez szpitale ogólnopolskie, szpitale onkologiczne lub pulmonologiczne. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7078.html> (16.4.2018).
79. Zarządzenie Nr 14/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-142018dsoz,6732.html> (4.1.2019).
80. Hui L, von Keudell G, Wang R, i in. Cost-effectiveness analysis of consolidation with brentuximab vedotin for high-risk Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Cancer*. 2017; 123(19):3763–3771.

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie	18
Tabela 2.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych wykorzystanych w analizie	19
Tabela 3.	Charakterystyka pacjentów – założenia analizy podstawowej.....	24
Tabela 4.	Charakterystyka populacji docelowej – dane uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości	25
Tabela 5.	Opcje terapeutyczne dostępne w Polsce w opornym/nawrotowym HL	26
Tabela 6.	Ścieżki terapeutyczne rozważane w analizie.....	27
Tabela 7.	Metody oceny dopasowania krzywych parametrycznych	34
Tabela 8.	Oszacowane odsetki pacjentów w długotrwałej remisji w oparciu o krzywe TTP w ocenie INV dla populacji ITT	34
Tabela 9.	Oszacowane odsetki pacjentów w długotrwałej remisji w oparciu o krzywe TTP w ocenie INV dla populacji ≥ 2 czynnikami ryzyka	35
Tabela 10.	Porównanie krzywych OS z badania AETHERA ze względu na wystąpienie progresji w badaniu – populacja ITT.....	36
Tabela 11.	Wyniki analizy ekonomicznej dla NIVO w zakresie efektów zdrowotnych	46
Tabela 12.	Założenia dot. efektów zdrowotnych dla terapii NIVO uwzględnione w analizie.....	46
Tabela 13.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów w remisji całkowitej po ASCT	47
Tabela 14.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem BV	47
Tabela 15.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem NIVO	48
Tabela 16.	Publikacje, w których oceniono bezpieczeństwo schematów wchodzących w skład CTH uwzględnionych w analizie	48
Tabela 17.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem CTH.....	49
Tabela 18.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w związku z przeprowadzeniem procedury alloSCT	49
Tabela 19.	Polskie normy użyteczności – Golicki 2015 [54].....	50
Tabela 20.	Parametry modelu regresji uwzględnione w analizie – populacja ITT	51
Tabela 21.	Średnie wartości użyteczności stanów zdrowia u pacjentów będących w remisji po ASCT uwzględnione w analizie podstawowej (na podstawie danych dla populacji ITT w ocenie INV).....	52
Tabela 22.	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT z badania Swinburn 2015	53
Tabela 23.	Odsetki uzyskanych odpowiedzi na leczenie uwzględnione w celu wyznaczenia użyteczności stanów wolnych od dalszej progresji po wystąpieniu nawrotu po ASCT.....	53
Tabela 24.	Spadki użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych w okresie remisji po ASCT.....	54
Tabela 25.	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi po nawrocie choroby	55
Tabela 26.	Rozpowszechnienie alloSCT.....	57
Tabela 27.	Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ramach CTH	57
Tabela 28.	Dawkowanie substancji czynnych uwzględnionych w analizie	58
Tabela 29.	Wartości współczynników RDI dla BV uwzględnione w analizie.....	60
Tabela 30.	Średni czas trwania leczenia – dane dla poszczególnych schematów uwzględnione w analizie	61
Tabela 31.	Cena produktu Adcetris®	62
Tabela 32.	Jednostkowy koszt podania BV	63
Tabela 33.	Koszt monitorowania na podstawie diagnostyki w programie B.77	64
Tabela 34.	Koszty terapii składających się na BSC w okresie 2 lat.....	64

Tabela 35.	Koszt BSC uwzględniony w analizie.....	64
Tabela 36.	Koszt jednostkowy świadczeń wykonywanych w trakcie obserwacji pacjenta.....	65
Tabela 37.	Koszt monitorowania w ramach obserwacji pacjenta uwzględniony w analizie.....	66
Tabela 38.	Koszt leczenia z zastosowaniem czynników stymulujących granulopoezę.....	67
Tabela 39.	Koszt leczenia neutropenii.....	67
Tabela 40.	Koszt hospitalizacji z powodu neuropatii.....	68
Tabela 41.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	68
Tabela 42.	Koszt hospitalizacji z powodu anemii.....	69
Tabela 43.	Koszt leczenia z zastosowaniem czynników stymulujących granulopoezę.....	70
Tabela 44.	Koszt leczenia neutropenii.....	70
Tabela 45.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych.....	70
Tabela 46.	Koszt leczenia trombocytopenii.....	70
Tabela 47.	Koszt hospitalizacji z powodu neuropatii.....	71
Tabela 48.	Podsumowanie dziennych kosztów terapii BV.....	71
Tabela 49.	Koszt terapii NIVO.....	71
Tabela 50.	Koszt monitorowania na podstawie diagnostyki w programie B.100.....	72
Tabela 51.	Koszt leczenia biegunki.....	72
Tabela 52.	Koszt leczenia infekcji.....	72
Tabela 53.	Koszt leczenia gorączki neutropenicznej.....	73
Tabela 54.	Podsumowanie kosztów terapii NIVO.....	73
Tabela 55.	Koszt za mg substancji składających się na CTH.....	74
Tabela 56.	Dzienny koszt terapii CTH z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej.....	75
Tabela 57.	Jednostkowy koszt podania leków z katalogu chemioterapii.....	76
Tabela 58.	Średni koszt podania CTH.....	76
Tabela 59.	Koszt monitorowania leczenia lekami z katalogu chemioterapii.....	77
Tabela 60.	Koszt leczenia duszności.....	77
Tabela 61.	Dzienne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem CTH.....	77
Tabela 62.	Koszt hospitalizacji z powodu nudności i wymiotów.....	78
Tabela 63.	Koszt leczenia zapalenia jamy ustnej.....	78
Tabela 64.	Podsumowanie dziennych kosztów związanych z leczeniem CTH.....	78
Tabela 65.	Wycena kosztowa świadczeń radioterapii wraz z odsetkami pacjentów poddawanych odpowiednim terapiom.....	79
Tabela 66.	Wycena hospitalizacji w ramach radioterapii.....	79
Tabela 67.	Koszt radioterapii uwzględniony w analizie.....	79
Tabela 68.	Koszt wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzania alloSCT.....	80
Tabela 69.	Koszt zastosowania substancji składających się na schematy kondycjonowania.....	80
Tabela 70.	Średni koszt schematów kondycjonowania z perspektywy NFZ i NFZ + pacjent uwzględniony w analizie.....	80
Tabela 71.	Koszt przeprowadzenia alloSCT.....	81
Tabela 72.	Koszt zastosowania substancji składających się na schematy immunosupresyjne.....	81
Tabela 73.	Średni koszt immunosupresji uwzględniony w analizie.....	82
Tabela 74.	Koszty hospitalizacji z powodu GVHD.....	83
Tabela 75.	Koszt przetoczenia limfocytów dawcy ramach leczenia powikłań po alloSCT.....	83
Tabela 76.	Podsumowanie kosztów związanych z alloSCT.....	83
Tabela 77.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	87
Tabela 78.	Wyniki oceny klinicznej.....	89
Tabela 79.	Wyniki analizy kosztów z uwzględnieniem RSS.....	90
Tabela 80.	Współczynnik ICUR z uwzględnieniem RSS.....	90
Tabela 81.	Cena progowa (cena zbytu netto) interwencji ocenianej z uwzględnieniem RSS.....	90
Tabela 82.	Wyniki analizy kosztów bez uwzględnienia RSS.....	90
Tabela 83.	Współczynnik ICUR bez uwzględnienia RSS.....	91
Tabela 84.	Cena progowa (cena zbytu netto) interwencji ocenianej bez uwzględnienia RSS.....	91

Tabela 85.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników w zakresie QALY na płaszczyźnie opłacalności – z uwzględnieniem RSS.....	92
Tabela 86.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników w zakresie QALY na płaszczyźnie opłacalności – bez uwzględnienia RSS.....	94
Tabela 87.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	96
Tabela 88.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – z uwzględnieniem RSS	100
Tabela 89.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – bez uwzględnienia RSS	102
Tabela 90.	Zestawienie wyników analizy z wynikami analizy przedłożonej do CADTH.....	106
Tabela 91.	Zestawienie wyników analizy z wynikami analizy Hui 2017.....	107
Tabela 92.	Zestawienie wyników analizy z wynikami analizy Ringkvist 2017.....	107
Tabela 93.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	124
Tabela 94.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji	127
Tabela 95.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline).....	127
Tabela 96.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (CADTH. ISPOR. CRD. NICE. SMC, AOTMiT).....	128
Tabela 97.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w bazie MEDLINE.....	130
Tabela 98.	Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina	130
Tabela 99.	Średnie wartości użyteczności raportowane w badaniu Swinburn 2015	132
Tabela 100.	Odrzucone publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia	132
Tabela 101.	Śmiertelność naturalna mężczyzn	133
Tabela 102.	Śmiertelność naturalna kobiet	133
Tabela 103.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	135

Spis wykresów

Wykres 1.	Krzywe TTP dla BV i obserwacji pacjenta dla populacji ITT – ocena INV	30
Wykres 2.	Krzywe TTP dla BV i obserwacji pacjenta dla populacji ITT – ocena IRF	30
Wykres 3.	Krzywe TTP dla BV i obserwacji pacjenta dla populacji z ≥ 2 czynnikami ryzyka – ocena INV	31
Wykres 4.	Krzywe TTP dla BV i obserwacji pacjenta dla populacji z ≥ 2 czynnikami ryzyka – ocena IRF	31
Wykres 5.	Krzywe KM dla TTP oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne w ocenie INV dla populacja ITT – analiza podstawowa	35
Wykres 6.	Krzywe KM TTP oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne w ocenie INV dla populacji ≥ 2 czynnikami ryzyka – analiza wrażliwości.....	36
Wykres 7.	Krzywe OS dla BV i obserwacji pacjenta – populacja ITT	37
Wykres 8.	Krzywe OS dla BV i obserwacji pacjenta – populacja ≥ 2 czynnikami ryzyka.....	38
Wykres 9.	Krzywe KM w zakresie OS z podziałem na liczbę czynników ryzyka dla populacji otrzymującej CTH \pm RT	42
Wykres 10.	Krzywe KM w zakresie OS z podziałem na liczbę czynników ryzyka dla populacji otrzymującej CTH \pm RT+ alloSCT	43
Wykres 11.	Porównanie zaobserwowanej oraz skorygowanej krzywej OS z badania Martinez 2010 dla populacji otrzymującej CTH \pm RT	43
Wykres 12.	Porównanie zaobserwowanej oraz skorygowanej krzywej OS z badania Martinez 2010 dla populacji otrzymującej CTH \pm RT + alloSCT	44
Wykres 13.	Zależność czasu od prawdopodobieństwa zgonu dla ważonej krzywej OS dostosowanej do rozkładu czynników ryzyka z badania AETHERA uzyskanej na podstawie krzywych OS z badania Martinez 2010.....	45
Wykres 14.	Ekstrapolacja krzywej OS za pomocą funkcji Weibulla oraz obserwowane dane z badania Martinez 2010 (analiza wrażliwości).....	45

Wykres 15. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu BV z obserwacją pacjenta – z uwzględnieniem RSS	92
Wykres 16. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania BV vs obserwacja pacjenta – z uwzględnieniem RSS	93
Wykres 17. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu BV z obserwacją pacjenta – bez uwzględnienia RSS	94
Wykres 18. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania BV vs obserwacja pacjenta – bez uwzględnienia RSS	95

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu głównego	15
Rysunek 2. Struktura modelu po nawrocie po ASCT (zagnieżdżonego w modelu głównym).....	16
Rysunek 3. Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla BV w leczeniu HL	129
Rysunek 4. Schemat selekcji publikacji oceniających jakość życia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina	131

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 93.

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. 24)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5 (str. 89)
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6 (str. 96)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1 (str. 127)
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5 (str. 89)
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. 89)
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. 89)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 5 - Tabela 76
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1 (str. 85)
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			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5 (str. 89)	
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5 (str. 89)	
§ 5.6			
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Nie dotyczy. Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (BV) nad komparatorem.	
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)		
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.		
§ 5.7			
	Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10 (str. 20)	
§ 5.8			
	Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.1.2 (str. 129)	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:			
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		Tabela 87	
2. uzasadnienie zakresów zmienności		Tabela 87	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		Rozdz. 6.2 (str. 99)	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:			
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Rozdz. 5 (str. 89)	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		Rozdz. 5 (str. 89)	
§ 5.11			
	Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6 (str. 18)	
§ 5.12			
	Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1 (str. 127)	

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. 115)
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. 115)

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz danych medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- Medline (przez PubMed) [85],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukanie przez CRD. *Centre for Reviews and Dissemination*) [86],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [87],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [88],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [89],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [90],
- AOTMiT [91].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 94).

Tabela 94
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 Hodgkina po ASCT z ryzykiem nawrotu lub progresji; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia; • Interwencja inna niż brentuksymab vedotin

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 95, Tabela 96).

Tabela 95.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 091 859
#2	SGN-35 OR „brentuximab vedotin” OR adcetris	784
#3	#1 AND #2	27

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
Data ostatniego przeszukania: 5 luty 2019 r.		

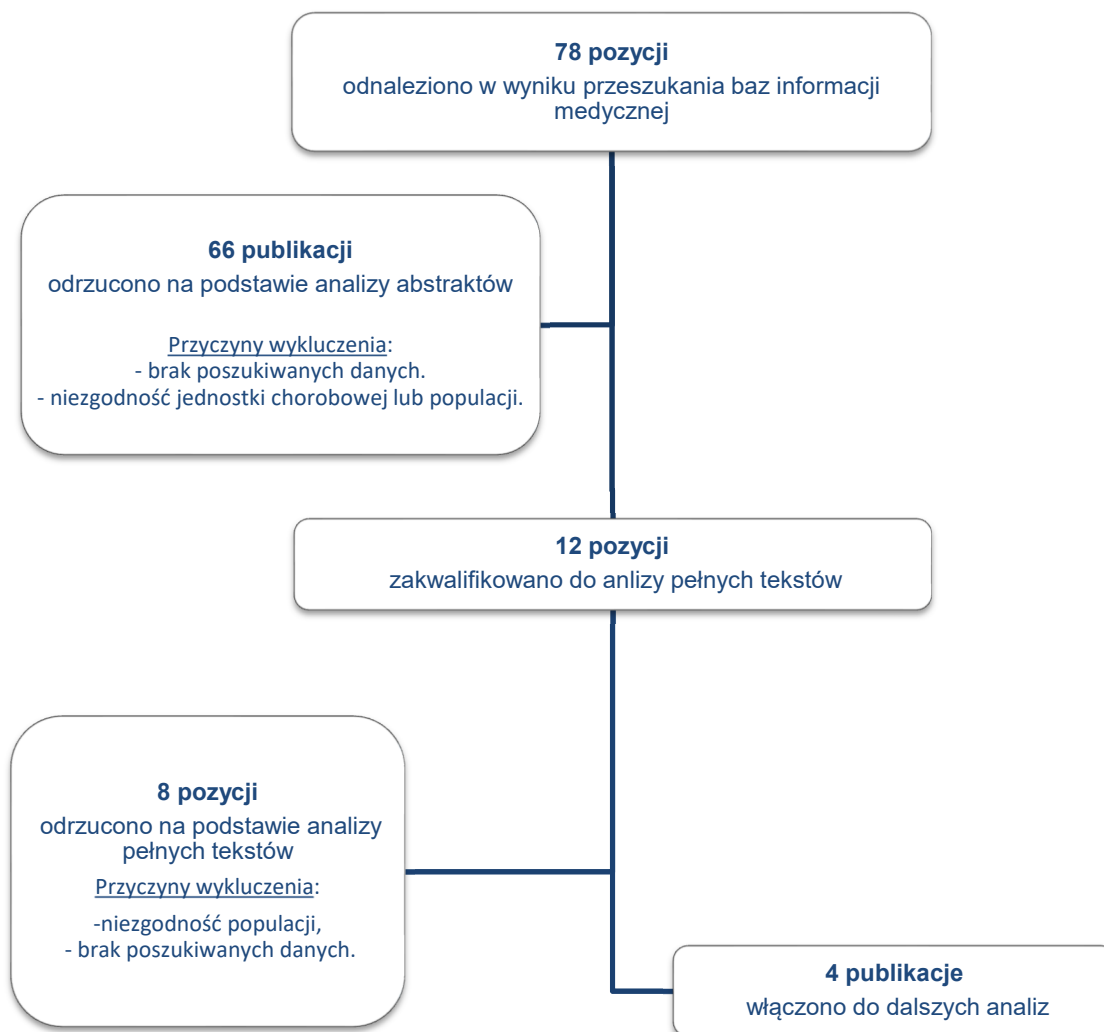
Tabela 96.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (CADTH. ISPOR. CRD. NICE. SMC, AOTMiT)

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	1
ISPOR	Keyword: <i>Brentuximab Vedotin</i> . Topic: <i>Cost Studies</i>	14	2
CRD	Any field: <i>Brentuximab Vedotin</i>	11	0
NICE	Keyword: <i>Brentuximab Vedotin</i> Type: <i>Guidance</i>	7	0
SMC	<i>Brentuximab Vedotin</i>	5	0
Łącznie		51	3
Data ostatniego przeszukania: 5 luty 2018 r.			

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 78 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 12 pozycji, w tym 9 z bazy PubMed, 2 z ISPOR oraz 1 z CADTH. Na etapie analizy pełnych tekstów odrzucono 8 pozycji. W analizie uwzględniono dane pochodzące z badań Hui 2017 [80], Ringkvist 2017 [81] oraz analizę ekonomiczną dla BV złożoną do kanadyjskiej agencji CADTH [82]. Opis odnalezionych publikacji przedstawiono w rozdziale A.4.

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu oraz przyczyny wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla BV w leczeniu HL



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z chłoniakiem Hodgkina przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie Medline (przez PubMed) [85]. Poszukiwano zarówno użyteczności dla pacjentów będących w remisji po ASCT, jak i pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po przebytych ASCT.

Przeszukanie w bazie PubMed przeprowadzono w dniu 6 lutego 2019 r. Uwzględniono terminy ograniczające populację do pacjentów z chłoniakiem Hodgkina oraz terminy pozwalające zawęzić przeszukiwanie do badań oceniających jakość życia. Szczegółową strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 97, Tabela 98).

Tabela 97.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w bazie MEDLINE

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	"Hodgkin Disease"	33 840
#2	Hodgkin OR Hodgkin's OR Hodgkins	91 044
#3	cancer* OR tumour* OR lymphoma* OR malignan* OR granuloma* OR lymphogranulom* OR tumor*	3 386 122
#4	utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("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	22 703
#5	(#1 OR (#2 AND #3)) AND #4	39
Data ostatniego przeszukania: 6 luty 2019 r.		

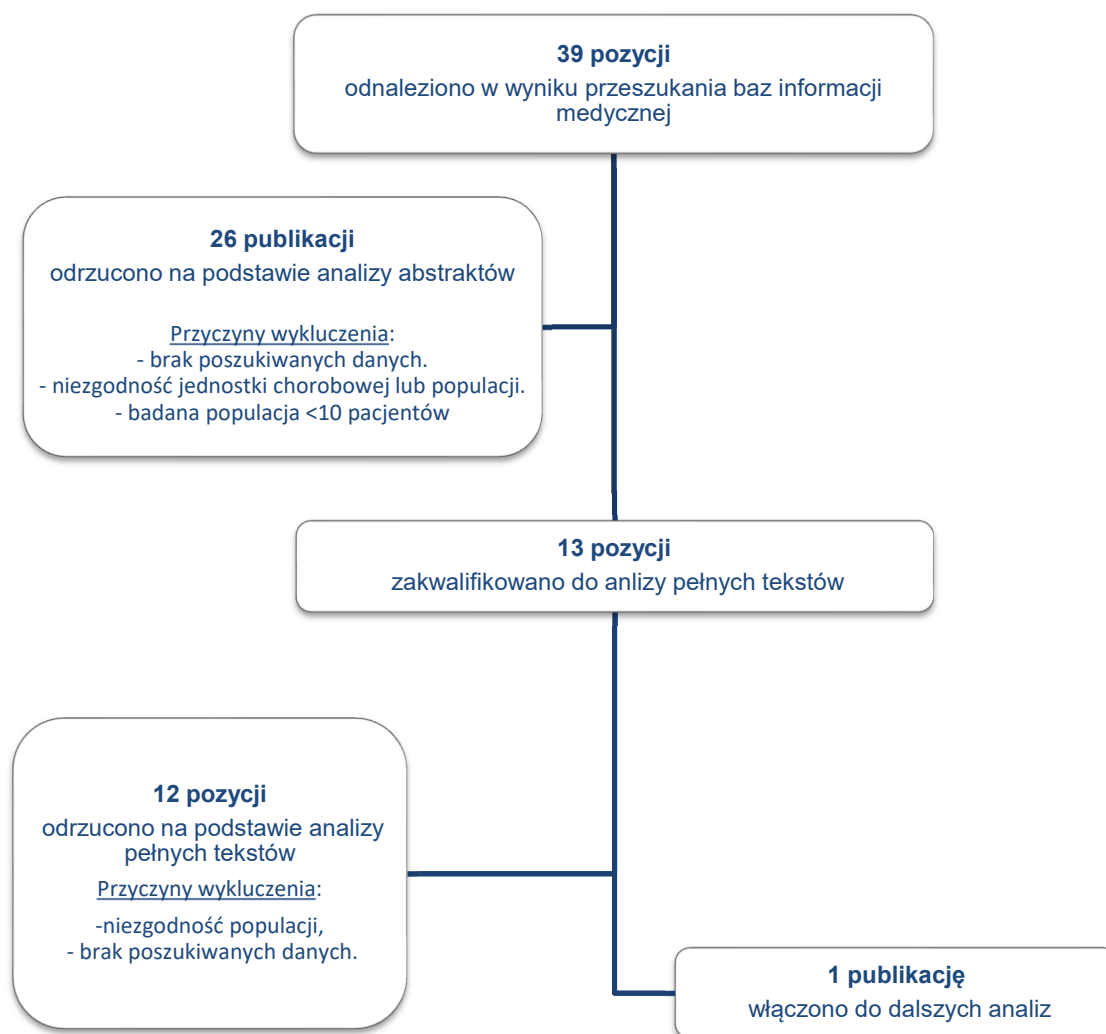
Tabela 98.
Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja z chłoniakiem Hodgkina • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych modelu, • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą skali EQ-5D, standard gamble lub time trade-off. • 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"> • 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 przeszukania bazy PubMed odnaleziono łącznie 39 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 13 pozycji. Na etapie analizy pełnych tekstów odrzucono 12 publikacji. W analizie uwzględniono dane pochodzące z 1 badania – Swinburn 2015 [14].

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Schemat selekcji publikacji oceniających jakość życia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina



Celem badania Swinburn 2015 [14] było uzyskanie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkina oraz układowym chłoniakiem anaplastycznym z komórek dużych. Wartości użyteczności określono dla stanów w zależności od wystąpienia progresji choroby (progresja/brak progresji), a także w zależności od odpowiedzi na leczenie (odpowiedź na leczenie/choroba stabilna/brak odpowiedzi na leczenie). Ponadto uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem następujących zdarzeń niepożądanych: objawy B (spadek masy ciała, gorączka, nocne poty), ostra i przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz neuropatia obwodowa stopnia I/II lub III). Pomiaru użyteczności dokonano metodą *time trade-off* w oparciu o odpowiedzi populacji generalnej Wielkiej Brytanii, Australii, Tajlandii, Tajwanu, Korei Południowej, Brazylii i Meksyku. Należy mieć na uwadze, że badane osoby nie wiedziały jakiej jednostki chorobowej dotyczą pytania. Średnie wartości użyteczności wraz z odchyleniami standardowymi raportowane w publikacji Swinburn 2015 zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 99).

Tabela 99.
Średnie wartości użyteczności raportowane w badaniu Swinburn 2015

Stan	Wielka Brytania N=100	Australia N=75	Tajlandia N=75	Tajwan N=75	Korea Płd. N=75	Brazylia N=101	Meksyk N=100	Łącznie N=601
CR	0,91 (0,08)	0,89 (0,16)	0,73 (0,27)	0,6 (0,22)	0,83 (0,16)	0,76 (0,22)	0,73 (0,27)	0,78 (0,23)
PR	0,79 (0,17)	0,77 (0,22)	0,51 (0,30)	0,57 (0,22)	0,73 (0,18)	0,72 (0,23)	0,63 (0,31)	0,68 (0,26)
SD	0,71 (0,20)	0,67 (0,26)	0,30 (0,27)	0,49 (0,26)	0,64 (0,22)	0,64 (0,28)	0,59 (0,31)	0,59 (0,29)
SD+B	0,59 (0,27)	0,56 (0,32)	0,19 (0,25)	0,36 (0,31)	0,60 (0,22)	0,59 (0,31)	0,59 (0,33)	0,51 (0,32)
PD	0,38 (0,28)	0,32 (0,31)	0,07 (0,13)	0,23 (0,27)	0,32 (0,26)	0,34 (0,33)	0,35 (0,39)	0,30 (0,31)
CR+aGVHD	0,39 (0,28)	0,34 (0,31)	0,12 (0,22)	0,20 (0,25)	0,35 (0,27)	0,45 (0,34)	0,47 (0,35)	0,34 (0,31)
CR+cGVHD	0,52 (0,27)	0,51 (0,33)	0,14 (0,22)	0,32 (0,27)	0,41 (0,24)	0,48 (0,32)	0,49 (0,34)	0,42 (0,31)
CR+PSN I/II	0,80 (0,17)	0,79 (0,24)	0,42 (0,28)	0,45 (0,27)	0,69 (0,19)	0,66 (0,26)	0,63 (0,30)	0,64 (0,28)
CR+PSN III	0,56 (0,27)	0,51 (0,29)	0,16 (0,22)	0,24 (0,26)	0,41 (0,25)	0,49 (0,33)	0,49 (0,36)	0,42 (0,32)

CR – całkowita odpowiedź na leczenie, PR – częściowa odpowiedź na leczenie, SD – choroba stabilna, SD+B – choroba stabilna z objawami B, PD – progresja choroby, aGVHD - ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, cGVHD - przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, PSN I/II lub III – neuropatia obwodowa stopnia I/II lub III
W nawiasach podano odchylenie standardowe

Powód odrzucenia pozostałych publikacji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 100).

Tabela 100.
Odrzucone publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia

Źródło	Powód odrzucenia
Ramsey 2016 [92]	Brak użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
Khimani 2013 [93]	Brak użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
Brandt 2010 [94]	Brak użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
Pickard 2007 [95]	Przegląd, brak adekwatnych publikacji w referencjach
Mols 2006 [96]	Brak użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
Hjermstad 2006 [97]	Pacjenci z chłoniakiem Hodgkina z przewlekłym zmęczeniem
van Agthoven 2001 [98]	Brak użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
Loge 1999 [99]	Brak użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
Kaasa 1998 [100]	Brak użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
Norum 1996 [101]	Brak użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
Norum 1996_Qality [102]	Analiza ekonomiczna – brak wartości użyteczności
Van Tulder 1994 [103]	Brak użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia

A.2. Dane dot. śmiertelności naturalnej

W modelu przyjęto, że pacjenci którzy nie doświadczyli progresji choroby do momentu zakończenia obserwacji będą w stanie długotrwałej remisji (ponad 5 lat), a ich śmiertelność będzie odpowiadać śmiertelności populacji ogólnej z odpowiednią korektą (szczegóły w rozdziale 3.3.1.2). W celu

określenia tygodniowego oraz 4-tygodniowego prawdopodobieństwa zgonu pacjentów skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2017 roku [104] (Tabela 101, Tabela 102).

Tabela 101.
Śmiertelność naturalna mężczyzn

Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu
0	0,45%	17	0,05%	34	0,15%	51	0,72%	68	2,93%	85	10,33%
1	0,03%	18	0,06%	35	0,17%	52	0,80%	69	3,12%	86	11,20%
2	0,02%	19	0,07%	36	0,18%	53	0,88%	70	3,33%	87	12,13%
3	0,01%	20	0,08%	37	0,19%	54	0,96%	71	3,56%	88	13,11%
4	0,01%	21	0,09%	38	0,21%	55	1,06%	72	3,81%	89	14,16%
5	0,01%	22	0,09%	39	0,23%	56	1,16%	73	4,09%	90	15,29%
6	0,01%	23	0,09%	40	0,25%	57	1,27%	74	4,40%	91	16,48%
7	0,01%	24	0,09%	41	0,27%	58	1,39%	75	4,77%	92	17,75%
8	0,01%	25	0,10%	42	0,30%	59	1,51%	76	5,17%	93	19,11%
9	0,01%	26	0,10%	43	0,33%	60	1,64%	77	5,64%	94	20,54%
10	0,01%	27	0,11%	44	0,36%	61	1,78%	78	6,15%	95	22,04%
11	0,01%	28	0,11%	45	0,40%	62	1,92%	79	6,72%	96	23,62%
12	0,01%	29	0,11%	46	0,44%	63	2,07%	80	7,33%	97	25,27%
13	0,01%	30	0,12%	47	0,49%	64	2,23%	81	8,00%	98	26,99%
14	0,02%	31	0,13%	48	0,54%	65	2,39%	82	8,71%	99	28,79%
15	0,02%	32	0,14%	49	0,60%	66	2,57%	83	9,47%	100	30,66%
16	0,03%	33	0,15%	50	0,66%	67	2,74%	84	10,28%		

Tabela 102.
Śmiertelność naturalna kobiet

Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu
0	0,36%	17	0,02%	34	0,05%	51	0,27%	68	1,35%	85	8,03%
1	0,02%	18	0,02%	35	0,05%	52	0,30%	69	1,46%	86	8,96%
2	0,02%	19	0,03%	36	0,06%	53	0,33%	70	1,59%	87	9,95%
3	0,01%	20	0,03%	37	0,06%	54	0,37%	71	1,72%	88	11,02%
4	0,01%	21	0,03%	38	0,07%	55	0,41%	72	1,87%	89	12,16%
5	0,01%	22	0,02%	39	0,08%	56	0,45%	73	2,04%	90	13,39%
6	0,01%	23	0,02%	40	0,08%	57	0,50%	74	2,23%	91	14,71%
7	0,01%	24	0,02%	41	0,09%	58	0,55%	75	2,46%	92	16,12%
8	0,01%	25	0,02%	42	0,11%	59	0,61%	76	2,74%	93	17,62%
9	0,01%	26	0,03%	43	0,12%	60	0,67%	77	3,07%	94	19,21%

Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu
10	0,01%	27	0,03%	44	0,13%	61	0,73%	78	3,45%	95	20,89%
11	0,01%	28	0,03%	45	0,15%	62	0,80%	79	3,90%	96	22,67%
12	0,01%	29	0,03%	46	0,16%	63	0,88%	80	4,42%	97	24,53%
13	0,01%	30	0,03%	47	0,18%	64	0,96%	81	5,01%	98	26,47%
14	0,01%	31	0,04%	48	0,20%	65	1,05%	82	5,66%	99	28,50%
15	0,02%	32	0,04%	49	0,22%	66	1,14%	83	6,38%	100	30,61%
16	0,02%	33	0,04%	50	0,25%	67	1,24%	84	7,17%		

A.3. Parametry modelu

Parametry modelu zestawiono w pliku obliczeniowym na arkuszu *Model parameters*.

A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 103.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Hui 2017 [80]	Pacjenci z HL z wysokim ryzykiem nawrotu po ASCT	BV vs aktywna obserwacja	Model Markowa, CEA	dożywotni, 3 miesiące	USA, płatnika publicznego	QALY: BV 28,0; aktywna obserwacja 25,9	3% koszty i efekty zdrowotne
Ringkvist 2017 [81]	Pacjenci z HL z wysokim ryzykiem nawrotu po ASCT	BV vs BSC	Model Markowa, CEA	dożywotni	Szwecja, płatn ka publicznego	QALY: BV 12,21; BSC 10,79	3% koszty i efekty zdrowotne
CADTH 2018 [82]	Pacjenci z HL po ASCT z ryzykiem nawrotu lub progresji	BV vs BSC	<i>Partitioned-survival model</i> , CEA/CUA	dożywotni	Kanada, płatnika publicznego	Inkrementalne LY: 4,30 Inkrementalne QALY: 4,33	1,5% koszty i efekty zdrowotne