



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Adcetris (brentuksymab vedotin)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie opornych i nawrotowych postaci
chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina;
C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.43.2019

Data ukończenia: 4 października 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Takeda Pharma Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Takeda Pharma Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADC	koniugatem przeciwciała i leku (ang. antibody drug conjugate)
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
alloSCT	allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogenic stem cell transplantation)
AOTMiT / Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
ASBMT	ang. The American Society for Blood and Marrow Transplantation
ASCT	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
BV	brentuksymab vedotin
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CIBMTR	ang. Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CMV	wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus)
CR	remisja całkowita (ang. complete remission)
CTH	Chemioterapia
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EBMT	ang. European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Wschodnioeuropejska Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	ang. European Society for Medical Oncology
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HAS	fr. Haute Autorité De Santé
HL	chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin's lymphoma)
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ITT	analiza ITT - analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to-treat analysis)
INV	badacz (ang. investigator)
IRF	niezależna komisja (ang. independent review facility)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KM	estymator Kaplana-Meiera (ang. Kaplan-Meier estimator)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MHRA	ang. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)
MZ	Minister Zdrowia

N	liczebność grupy
n	liczba zdarzeń
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network
NCPE	ang. National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. The National Institute for Health and Care Excellence
NIVO	niwolumab
NNH	Liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu / aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (interpretacja zależy od rozpatrywanego punktu końcowego) (ang. number needed to treat)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	ang. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PL	program lekowy
PLC	placebo
PR	remisja częściowa (ang. partial remission)
PTAC	ang. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
rrHL	nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RT	Radioterapia
SD	choroba stabilna (ang. stable disease)
SMC	ang. Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	15
3.5. Refundowane technologie medyczne	15
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	16
4. Ocena analizy klinicznej	17
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	17
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	17
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	17
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	19
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	20
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	20
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	24
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	28
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	28

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	28
4.3.	Komentarz Agencji	28
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	29
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	29
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	29
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	30
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	34
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	34
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	35
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	40
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	40
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	41
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	43
5.4.	Komentarz Agencji	43
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	46
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	46
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	52
6.4.	Komentarz Agencji	52
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	54
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	55
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	57
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	59
11.	Kluczowe informacje i wnioski	60
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	64
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	65
14.	Źródła.....	66
15.	Załączniki.....	69

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.07.2019 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.166.2019.13.AP

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1, fiol, proszku, kod EAN: 5909991004545,
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie w ramach programu lekowego
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

Wnioskodawca

Takeda Pharma Sp. z o.o.
ul. Prosta 68
00-838, Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.07.2019 r., znak PLR.4600.166.2019.13.AP (data wpływu do AOTMiT 30.07.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1, fiol, proszku, kod EAN: 5909991004545,

w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.08.2019 r., znak OT.4331.43.2019.TG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.09.2019 r. pismem z dnia 16.09.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████, 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, Kraków, styczeń 2019,
- ██████████, 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, Kraków, styczeń 2019,
- ██████████, Analiza ekonomiczna, Brentuksymab vedotin (Adcetris) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (chłoniakiem ziarnicznym) CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, Kraków, luty 2019,
- ██████████, 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, Kraków, luty 2019,
- ██████████, Analiza racjonalizacyjna, Brentuksymab vedotin (Adcetris) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (chłoniakiem ziarnicznym) CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, Kraków, luty 2019,
- analizy zmienione po uzupełnieniu wymagań minimalnych (data wskazana na pierwszej stronie analiz i numeracja wersji analiz nie uległy zmianie) wraz z informacjami zawartymi w piśmie przewodnim:
 - ✓ ██████████, 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, Kraków, styczeń 2019,
 - ✓ ██████████, Analiza ekonomiczna, Brentuksymab vedotin (Adcetris) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (chłoniakiem ziarnicznym) CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, Kraków, luty 2019,
 - ✓ ██████████, Analiza racjonalizacyjna, Brentuksymab vedotin (Adcetris) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (chłoniakiem ziarnicznym) CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, Kraków, luty 2019.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1, fiol, proszku, kod EAN: 5909991004545,
Kod ATC	L01XC12
Substancja czynna	brentuksymab vedotin
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”
Dawkowanie	<u>Chłoniak ziarniczy u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby</u> Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Leczenie produktem leczniczym Adcetris należy rozpocząć na podstawie oceny stanu klinicznego, po zakończeniu okresu rekonwalescencji po ASCT. Pacjenci z tej grupy powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia.
Droga podania	Dożylnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ang. <i>antibody drug conjugate</i> , ADC), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność biologiczna brentuksymabu vedotin wynika z procesu wielostopniowego. Wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna MMAE. Wiązanie MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie EMA, aktualnie do obrotu nie są dopuszczone inne dawki, postacie lub opakowania leku Adcetris poza wnioskowaną.

Źródło: ChPL Adcetris, https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/adcetris-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf (data dostępu: 09.09.2019 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25.10.2012 r. (EMA), data dorejestrowania ocenianego wskazania: 24.06.2016 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną, leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych, leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym CD30+: <ul style="list-style-type: none"> ✓ po ASCT lub ✓ po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek, leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.
Status leku sierocego	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	TAK (Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania)

Źródło: ChPL Adcetris, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris> (data dostępu: 09.09.2019 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Oceniana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji w rozpatrywanym wskazaniu, tzn. podawaniu brentuksymabu vedotin pacjentom z wysokim ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie.
Grupa limitowa	Finansowanie w ramach już istniejącej grupy limitowej 1142.0 Brentuksymab vedotin.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<ol style="list-style-type: none"> 1. [redacted] 2. [redacted] <ul style="list-style-type: none"> • [redacted] • [redacted] <ul style="list-style-type: none"> • [redacted] • [redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Obecnie brentuksymab vedotin jest refundowany w ramach programu lekowego B. 77. Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina ; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T).

W poniższej tabeli przedstawiono jedynie dane dotyczące aktualnie rozpatrywanego rozszerzenia populacji, tj. pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po ASCT.

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]
Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z udziału w programie	[Redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** kryteria włączenia i wykluczenia dla populacji w analizach wnioskodawcy są zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, przy czym zapisy proponowanego programu lekowego (jak i obecnie refundowanego) nie zawężają populacji tylko do osób dorosłych.
- **kategoria refundacyjna:** lek dostępny w ramach programu lekowego. Propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.
- **przynależność do grupy limitowej:** wnioskuje się o finansowanie ocenianego produktu leczniczego w ramach już istniejącej grupy limitowej 1142.0 *Brentuksymab vedotin*. W ramach grupy 1142.0 *Brentuksymab vedotin* refundowany jest tylko produkt leczniczy Adcetris w programie lekowym B.77 „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. Propozycja zgodna z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.
- **poziom odpłatności:** bezpłatnie. Zakwalifikowanie wnioskowanego produktu leczniczego do bezpłatnego poziomu odpłatności pacjenta jest zgodne z art. 14 ust.1 pkt 1 ustawy o refundacji, która wskazuje, że bezpłatnie dla pacjenta powinny być dostępne leki, wyroby medyczne mające udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego.
- **RSS:** bez uwag do zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Chłoniak Hodgkina (dawniej: ziarnica złośliwa) jest nowotworem układu chłonnego wywodzącym się z komórek linii B, charakteryzującym się występowaniem nieprawidłowych komórek Hodgkina oraz komórek Reed i Sternberga, otoczonych komórkami odczynowymi zrębu tkankowego mikrośrodowiska. Choroba rozwija się

głównie w obrębie węzłów chłonnych z tendencją do szerzenia się początkowo przez ciągłość na inne węzły chłonne, a w bardziej zaawansowanych stadiach drogą naczyń krwionośnych.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 chłoniakowi Hodgkina przypisany jest kod: C 81.

Progresja lub nawrót choroby są silnie skorelowane z obecnością i liczbą obecnych czynników ryzyka progresji, które są obecne w momencie rozpoznania choroby lub na dalszych jej etapach. Są to np.: pierwotnie oporny na leczenie chłoniak Hodgkina, nawrotowy chłoniak Hodgkina z remisją trwającą krócej niż 12 miesięcy, umiejscowienie pozawęzłowe w momencie stosowania terapii ratunkowej, obecność objawów nieswoistych choroby („objawów B”).

Źródło: https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf (data dostępu: 09.09.2019 r.), APD wnioskodawcy, Szczeklik 2017

Klasyfikacja

Klasyfikacja nowotworów limfoproliferacyjnych:

- nowotwory z prekursorów limfocytów,
- nowotwory z dojrzałych komórek B,
- nowotwory z dojrzałych komórek T i NK,
- **chłoniak Hodgkina:**
 - ✓ chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów,
 - ✓ klasyczny chłoniak Hodgkina,
- potransplantacyjne zespoły limfoproliferacyjne.

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia

Chłoniak Hodgkina stanowi 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych. Zachorowalność roczna wynosi 1,9/100 000 i jest nieco większa wśród mężczyzn niż kobiet. W Polsce odnotowuje się około 800-1 000 nowych zachorowań rocznie. W krajach rozwiniętych istnieją 2 szczyty zachorowań: w wieku 20-40 lat i ≥ 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi 0,4/100 000.

Zgodnie z danymi POLTRANSPLANT w 2017 roku w Polsce u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina wykonano 119 autologicznych przeszczepień krwiotwórczych komórek macierzystych.

Zgodnie z danymi zaczerpniętymi z raportu przygotowanego dla wnioskodawcy, bazującego na dokumentacji medycznej pacjentów, występowanie niekorzystnych czynników rokowniczych dotyczyło 24% pacjentów (ocena dla okresu bezpośrednio poprzedzającego autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych).

Źródło: Szczeklik 2017, APD wnioskodawcy

Rokowanie

Przy stosowaniu współczesnych strategii leczenia 80-90% chorych na chłoniaka Hodgkina zostaje trwale wyleczonych. Wieloletnie przeżycie całkowite w grupie chorych po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych wynoszą ok. 50%.

Źródło: Szczeklik 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Odpowiedź uzyskano od 2 ekspertów i ich stanowisko włączono do niniejszego opracowania.

Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 5. Opinia eksperta klinicznego w zakresie danych epidemiologicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś	„Liczba pacjentów leczonych brentuximabem vedotin w Polsce w ramach obecnie obowiązujących kryteriów programu	„Liczba nowych zachorowań na chłoniaka Hodgkina ok. 800	„Ok. 45-50 pacjentów rocznie”.

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii	lekowego NFZ to ok. 90-100 pacjentów rocznie”.	pacjentów w ciągu roku w Polsce”.	
Dr n.med. Wojciech Homenda Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii	Podano oddzielnie dla poszczególnych czynników ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • oporność na pierwszą linię leczenia: „100/rok”, • nawrót do 12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia: „60-80/rok”, • zajęcie tkanki pozawęzłowej w nawrocie choroby przed ASCT: „50/rok”. 	„800/rok”.	„20%”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- *European Society for Medical Oncology* (<http://www.esmo.org/Guidelines/>);
- *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
- *European Leukemia Information Center* (<http://www.leukemia-net.org/content/e35/>),
- *National Comprehensive Cancer Network* (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site),
- *American Society of Clinical Oncology* (<https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines>),
- *National Institute for Health and Care Excellence* (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (<https://www.sign.ac.uk>);
- *National Health and Medical Research Council* (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (<https://kce.fgov.be/>);
- *New Zealand Guidelines Group* (www.nzgg.org.nz/search);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>,
- *TripDataBase*, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- *National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* (www.guideline.gov);
- wyszukiwarka internetowa Google (www.google.pl).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06 oraz 09 września 2019 r. Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne: światowe *American Society for Blood and Marrow Transplantation / Center for International Blood and Marrow Transplant Research / European Society for Blood and Marrow Transplantation* (ASBMT/ CIBMTR / EBMT) z 2019 roku, amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* z 2019 roku (NCCN 2019), europejskie *European Society for Medical Oncology* z 2018 roku (ESMO 2018) oraz polskie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku (PTOK 2013). W przypadku odnalezienia kilku wytycznych z tego samego kraju w niniejszym opracowaniu zaprezentowano jedynie najbardziej aktualny dokument.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ASBMT/CIBMTR/ EMBT, 2019 (światowe)	<p>Konsensus ekspertów dotyczący leczenia podtrzymującego pacjentów m.in. z chłoniakiem Hodgkina po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Panel ekspertów rekomenduje terapię podtrzymującą / konsolidacyjną po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych brentuksymabem vedotin, wśród pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina wcześniej nieprzyjmujących brentuksymabu vedotin, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka nawrotu / progresji choroby z badania AETHERA (wskazano, że powinno podać się 16 cykli brentuksymabu vedotin) (A, odsetek zgodności ekspertów z panelu: 92%).</p> <p>Panel ekspertów nie rekomenduje brentuksymabu vedotin jako terapii podtrzymującej / konsolidacyjnej wśród pacjentów po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, jeżeli wcześniej stwierdzono oporność na brentuksymab vedotin (C, odsetek zgodności ekspertów z panelu: 96%).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Panel ekspertów rekomenduje zastosowanie brentuksymabu vedotin jako leczenie podtrzymujące / konsolidacyjne wśród pacjentów po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych z jednym lub więcej czynnikiem ryzyka nawrotu / progresji choroby wymienionych w badaniu AETHERA oraz z wcześniejszą ograniczoną ekspozycją na brentuksymab vedotin (około 4-6 cykli), poprzedzającą przeprowadzenie przeszczepu, o ile nie stwierdzono oporności na tę substancję (C, odsetek zgodności ekspertów z panelu: 100%).</p> <p><i>Metodyka: konsensus ekspertów.</i> <i>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów)</i></p> <p>Siła rekomendacji: A – istnieją dobrej jakości dowody naukowe na poparcie rekomendacji B – istnieją pewne dowody naukowe na poparcie rekomendacji C – rekomendacja została oparta o opinie eksperckie oraz konsensus panelu ekspertów X – istnieją dowody świadczące o szkodliwości danej interwencji</p>
NCCN, 2019 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące chłoniaka Hodgkina.</p> <p>W wytycznych wskazano, że po terapii potwierdzonego histologicznie nawrotowego chłoniaka Hodgkina terapią w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> nowotworu dla którego osiągnięto odpowiedź 1-3 stopnia wg kryteriów z Deauville po leczeniu drugiej linii oraz po m.in. autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych jako leczenie podtrzymujące należy zastosować jednoroczną terapię brentuksymabem vedotin (w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu choroby) lub obserwować pacjenta, nowotworu dla którego osiągnięto odpowiedź 4 stopnia wg kryteriów z po drugiej linii leczenia oraz po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych jako leczenie podtrzymujące należy zastosować jednoroczną terapię brentuksymabem vedotin (w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu choroby) lub obserwować pacjenta. <p>W wytycznych wskazano, że wysokie ryzyko nawrotu chłoniaka Hodgkina po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych dotyczy pacjentów, u których obecne są co najmniej dwa czynniki ryzyka spośród: remisja chłoniaka Hodgkina trwająca mniej niż 12 miesięcy, pozawęzłowe umiejscowienie choroby, pozytywny wynik badania PET w momencie wykonywania autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, obecność objawów nieswoistych, zastosowanie więcej niż jednej kolejnej / ratunkowej terapii chłoniaka Hodgkina.</p> <p><i>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów.</i> <i>Źródło finansowania: nie wskazano.</i></p> <p>Siła rekomendacji: w zakresie danych przedstawionych w niniejszym opracowaniu nie korzystano z określenia siły rekomendacji.</p>
ESMO, 2018 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania, leczenia oraz obserwacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina.</p> <p>W wytycznych wskazano, że brentuksymab vedotin jest rekomendowany do zastosowania jako leczenie konsolidacyjne po chemioterapii oraz autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka.</p> <p>W wytycznych wskazano czynniki ryzyka nawrotu choroby takie jak: oporność na pierwszą linię leczenia, nawrót do 12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia oraz zajęcie tkanki pozawęzłowej w nawrocie choroby przed autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p><i>Metodyka: dostępne na stronie internetowej http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology</i> <i>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy zgłosili konflikt interesów).</i></p> <p>Siła rekomendacji: w zakresie danych przedstawionych w niniejszym opracowaniu nie korzystano z określenia siły rekomendacji.</p>
PTOK, 2013 (Polska)	<p>Zalecenia dotyczące chłoniaka Hodgkina.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do zastosowania leczenia konsolidacyjnego wśród pacjentów po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych ze zwiększonym ryzykiem progresji / nawrotu chłoniaka Hodgkina.</p> <p><i>Komentarz analityków Agencji:</i> brentuksymab vedotin został zarejestrowany w leczeniu konsolidacyjnym w 2016 roku, a wytyczne PTOK zostały utworzone w 2013 roku.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się również do czynników ryzyka zwiększających ryzyko progresji / nawrotu choroby po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p><i>Metodyka: nie wskazano.</i> <i>Źródło finansowania: nie wskazano.</i></p> <p>Siła rekomendacji: nie wskazano.</p>

W wytycznych światowych ASBMT/CIBMTR/EMBT z 2019 roku wskazano, że rekomendowana jest terapia podtrzymująca / konsolidacyjna po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych **brentuksymabem vedotin**, wśród pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina wcześniej nieprzyjmujących **brentuksymabu vedotin**, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka nawrotu / progresji choroby z badania AETHERA. Wskazano również, że **brentuksymabu vedotin** nie jest rekomendowany jako terapia podtrzymująca / konsolidacyjna wśród pacjentów po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, jeżeli wcześniej stwierdzono oporność na **brentuksymab vedotin**.

W wytycznych amerykańskich NCCN z 2019 roku wskazano, że **brentuksymab vedotin** wskazany jest do zastosowania jako terapia podtrzymująca po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek

macierzystych w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu choroby w wybranych przypadkach po terapii nawrotowego chłoniaka Hodgkina.

W wytycznych europejskich ESMO z 2018 roku wskazano, że **brentuksymab vedotin** jest rekomendowany do zastosowania jako leczenie konsolidacyjne po chemioterapii oraz autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka.

W wytycznych polskich PTOK z 2013 roku nie odniesiono się do zastosowania leczenia konsolidacyjnego wśród pacjentów po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych ze zwiększonego ryzykiem progresji / nawrotu chłoniaka Hodgkina.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Eskpert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii	„Brak aktywnego leczenia, obserwacja i monitorowanie pacjenta mające na celu wykrycie wznowy jak najwcześniej. Po stwierdzeniu wznowy/oporności wdrażane jest leczenie kolejnej linii, w tym stosowanie brentuximabu vedotin i kwalifikacja do leczenia alloprzeszczepieniem komórek krwiotwórczych/szpiku”.	„100% pacjentów po ASCT”.	„Wszyscy pacjenci po ASCT spełniający w/w kryteria będą mogli mieć tę technologię zastosowaną”.	Tak.	-
Dr n. med. Wojciech Homenda Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii	„DHAP”.	„10%”.	„5%”.	Tak.	-
	„ESHAP”.	„5%”.	„2%”.	-	Tak.
	„ICE”.	„5%”.	„2%”.	Tak.	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Aktualnie, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r., w ocenianym wskazaniu nie są refundowane żadne substancje czynne.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizach wnioskodawcy jako obserwację pacjenta rozumie się monitorowanie pacjenta i stosowanie wspomagającej terapii farmakologicznej, takiej jak acyklowir, sulfametoksazol + trimetoprim oraz flukonazol. Aktualnie ze środków publicznych we wskazaniach, które mogą być zakwalifikowane jako rozpatrywane, finansowane są: niektóre produkty lecznicze zawierające acyklowir (wskazania: zapobieganie nawrotom opryszczki pospolitej u pacjentów z prawidłową odpornością / zapobieganie zakażeniom wywołanym przez wirus opryszczki pospolitej u pacjentów ze zmniejszoną odpornością), niektóre produkty zawierające sulfametoksazol z trimetopriem (wskazania: profilaktyka (pierwotna i wtórna) zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* u dorosłych i dzieci, w szczególności u osób z ciężkimi zaburzeniami odporności) oraz produkty zawierające flukonazol (wskazanie: profilaktyka zakażenia grzybiczego u pacjentów z przedłużającą się neutropenią, np. u pacjentów z nowotworami krwi / u pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych lub wskazanie: profilaktyka występowania kandydozy u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, m.in. pacjentów z nowotworami złośliwymi / u pacjentów poddawanych chemioterapii i/lub radioterapii).

Należy jednak podkreślić, że tak jak wspomniano są to produkty stosowane jako farmakoterapia wspomagająca po przeprowadzeniu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, a nie leczenie ukierunkowane na utrzymanie remisji / zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Obserwacja pacjenta	<p>W APD wnioskodawcy wskazano, że „Standardem w praktyce klinicznej jest obserwacja pacjenta (monitorowanie i kontrola stanu pacjenta), a aktualnie nie jest stosowana żadna forma farmakoterapii ukierunkowanej na utrzymanie remisji lub niwelowanie ryzyka nawrotu choroby. Zatem komparatorem dla BV w terapii konsolidującej u chorych z HL będących w remisji po przebytych ASCT jest obserwacja i monitorowanie pacjenta”.</p> <p>W AE wnioskodawcy wskazano, że „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”.</p>	Bez uwag (komentarz pod tabelą).

Zgodnie z opinią dr. hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. hematologii aktualnie stosowaną metodą u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem jest brak aktywnego leczenia, obserwacja i monitorowanie pacjenta mające na celu wykrycie wznowy jak najwcześniej.

Zgodnie z opinią dr. n. med. Wojciecha Homendy, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. hematologii aktualnie, u około 20% pacjentów z wnioskowanym wskazaniem stosowanymi terapiami są: DHAP, ESHAP oraz ICE. Co do pozostałego odsetka pacjentów nie wskazano żadnego schematu postępowania.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, ekspertów klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, wybór komparatora uznano za zasadny. Komparatory przyjęte dla AKL, AE i AWB są spójne.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu systematycznego wskazanym przez wnioskodawcę jest „ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Adcetris (...) w terapii pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (...) z obecnością ekspresji CD30 (CD30+), u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT”.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z HL CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT. 	<ul style="list-style-type: none"> Dzieci i młodzież, pacjenci będący w stanie progresji lub nawrotu po ASCT. 	Kryteria włączenia i wykluczenia zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, przy czym zapisy proponowanego programu lekowego (jak i obecnie refundowanego) nie zawężają populacji tylko do osób dorosłych.
Interwencja	Brentuksymab vedotin w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.	Nie wskazano.	Bez uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Obserwacja pacjenta (brak aktywnego leczenia). 	Nie wskazano.	Bez uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, stosowanie kolejnych terapii HL, bezpieczeństwo terapii, jakość życia. 	Nie wskazano.	Bez uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania randomizowane, badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej): <ul style="list-style-type: none"> ✓ prospektywne, ✓ retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów, przeglądy systematyczne wg kryteriów Cook'a. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, opisy pojedynczych przypadków, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi. 	Bez uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, donesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej). 	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych. 	Bez uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano wyszukiwania:

- badań pierwotnych – w bazach informacji medycznej Medline (przez PubMed), Embase, *The Cochrane central* Register of Controlled Trials, w rejestrach badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, *EU Clinical*

Trials Register), na stronach internetowych towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną oraz hematologiczną (*American Society of Clinical Oncology, The American Society of Hematology, The European Society for Medical Oncology, Europejskiej Organizacji do Badań i Leczenia Raka, Polskiej Unii Onkologii, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków*), na stronie internetowej producenta leku (<https://www.takedaclinicaltrials.com>) oraz na stronach internetowych wybranych organizacji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA, NICE).

Jako datę ostatniej aktualizacji wyszukiwania podano 28.01.2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zakres przeszukanych baz danych obejmował minimum wskazane w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym oraz ograniczało się do badań opublikowanych w języku angielskim i polskim.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnej oraz wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniu 26.08.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych badań / publikacji, które powinny zostać włączone do opracowania.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne:

- AETHERA – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymabu vedotin do placebo, wśród dorosłych pacjentów po autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z obecnością co najmniej jednego czynnika zwiększającego ryzyko progresji po przeszczepie.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki jednego opublikowanego przeglądu systematycznego dotyczącego zastosowania m.in. brentuksymabu vedotin – *Taverna 2016*.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły pierwotnego badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>AETHERA (opisane w: EMA 2016, Gautam 2018, Moskowitz 2015a, Moskowitz 2018, Nademanee 2018, Ramsey 2016, oraz abstraktach konferencyjnych: Brak autora 2016, Moskowitz 2015b, Moskowitz 2016, Sureda 2015, Sweetenham 2015, Sweetenham 2016, Walewski 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Seattle Genetics oraz Takeda Pharmaceuticals International</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wieloośrodkowe, zaślepienie, randomizowane badanie III fazy, • opis randomizacji: blokowa z wykorzystaniem systemu komputerowego w układzie 1:1, ze stratyfikacją ze względu na najlepszą uzyskaną odpowiedź po zakończeniu chemioterapii ratunkowej (CR vs PR vs SD) oraz ze względu na status choroby po terapii I linii (chłoniak Hodgkina oporny vs nawrotowy <12 mies. vs nawrotowy ≥12 mies.), • opis zaślepienia: pacjent, lekarz, badacz, osoba oceniająca wyniki, • Interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ✓ brentuksymab vedotin (1,8 mg/kg m.c. i.v. w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu, przez maksymalnie 16 cykli), ✓ placebo (dożylnie w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu, przez maksymalnie 16 cykli), • okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> ✓ mediana: 30 miesięcy (data odcięcia: 18.08.2014 r.), 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (≥18 rok życia), • histologicznie potwierdzony klasyczny chłoniak Hodgkina, • przebyte wcześniejsza terapia wysokodawkowa oraz ASCT (w ciągu ostatnich 30–45 dni przed przyjęciem pierwszej dawki), • obecność przynajmniej 1 czynnika zwiększającego ryzyko progresji po ASCT: <ul style="list-style-type: none"> ✓ pierwotnie oporny chłoniak Hodgkina (niepowodzenie w osiągnięciu remisji całkowitej stwierdzone przez badacza), ✓ nawrotowy chłoniak Hodgkina z remisją trwającą <12 mies., ✓ umiejscowienie pozawęzłowe choroby w momencie rozpoczęcia chemioterapii ratunkowej przed ASCT; • uzyskanie remisji całkowitej, remisji częściowej lub choroby stabilnej po chemioterapii ratunkowej przed ASCT, • prawidłowe funkcjonowanie wątroby, nerek i szpiku kostnego potwierdzone hematologicznymi 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji. <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • toksyczność terapii, • jakość życia, • kolejne stosowane terapie i czas do otrzymania kolejnych terapii (analiza post-hoc w ocenie badacza).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 36 miesięcy (data odcięcia: brak danych), ✓ 60 miesięcy (data odcięcia: 15.11.2017 r.), • hipoteza: <i>superiority</i>. 	i chemicznymi wynkami badań laboratoryjnych. Liczba pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab vedotin: N=165 os. • placebo: N=164 os. 	

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania pierwotnego znajduje się na stronach 55-57 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Randomizowane badanie kliniczne włączone do AKL wnioskodawcy i AWA oceniono przy użyciu narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego *Cochrane Collaboration*.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy dla wybranych badań zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badania klinicznego wg narzędzia *Cochrane Collaboration*

Badanie	1	2	3	4	5	6	7
AETHERA	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

1 – proces randomizacji; 2 – ukrycie kodu alokacji; 3 – zaślepienie pacjentów i personelu medycznego; 4 – zaślepienie oceny wyników; 5 – kompletność danych; 6 – selektywne raportowanie wyników; 7 – inne

Badanie AETHERA zostało ocenione jako badanie o niskim ryzyku błędu systematycznego.

Przegląd systematyczny *Taverna 2016* włączony do AKL wnioskodawcy został oceniony w skali AMSTAR II. Opracowanie oceniono jako opracowanie o krytycznie niskiej jakości, przez wzgląd na otrzymanie negatywnej oceny w przynajmniej dwóch domenach krytycznych (szczegóły zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy w tabeli 22 na str. 36).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „część analiz warstwowych została przeprowadzona w ramach analiz typu *post-hoc*”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

nie zidentyfikowano.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- nie wskazano.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- nie odnaleziono badań odnoszących się do skuteczności praktycznej stosowania ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu,
- kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego obejmują między innymi [redacted]

[redacted] Kryteria włączenia dla populacji z badania AETHERA włączonego do AKL wnioskodawcy są [redacted]

- [redacted]
- analitycy Agencji zidentyfikowali pojedyncze rozbieżności w ekstrakcji danych oraz w jednym przypadku otrzymali odmienne wartości RR i RD niż przedstawione w AKL wnioskodawcy – szczegóły znajdują się w rozdziale z wynikami.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie skuteczności stosowania brentuksymabu vedotin (BV) i placebo (PLC) przeprowadzono z wykorzystaniem danych z randomizowanego badania klinicznego AETHERA.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **pogrubioną**.

Przeżycie wolne od progresji choroby

Stosowanie BV w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji oraz ocenie badacza. Terapia BV porównana z PLC wiązała się z 48-procentowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu ocenianym w aktualnie najdłuższym dostępnym, 5-letnim okresie obserwacji przez badacza.

W ocenie niezależnej komisji mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była prawie dwukrotnie dłuższa w grupie BV w porównaniu do grupy kontrolnej PLC, podczas gdy w ocenie przeprowadzonej przez badacza grupa pacjentów leczonych BV nie osiągnęła mediany PFS w aktualnie dostępnym najdłuższym 5-letnim okresie obserwacji, a w grupie PLC mediana ta wyniosła 15,8 mies.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 12. Przeżycie wolne od progresji choroby – badanie AETHERA

Okres obserwacji	BV		PLC		BV vs PLC	
	N	mediana [95%CI] (miesiące)	N	mediana [95%CI] (miesiące)	HR [95%CI]	p-wartość
Ocena niezależnej komisji						
Mediana: 2,5 roku	165	42,9 [30,4; 42,9]	164	24,1 [11,5; NR]	0,57 [0,40; 0,81]	0,0013
	165	39,9 [bd; bd]	164	24,1 [bd; bd]	0,55 [0,39; 0,77]	bd
3 lata	165	bd	164	bd	0,58 [0,41; 0,82]	bd
Ocena badacza						
Mediana: 2,5 roku	165	NR [26,4; NR]	164	15,8 [8,5; NR]	0,50 [0,36; 0,70]	bd
3 lata	165	NR [NR; NR]	164	15,8 [8,5; 44,0]	0,52 [0,37; 0,71]	bd
5 lat	165	NR [bd; bd]	164	15,8 [bd; bd]	0,52 [0,38; 0,72]	bd

bd – brak danych
NR – nie osiągnięto

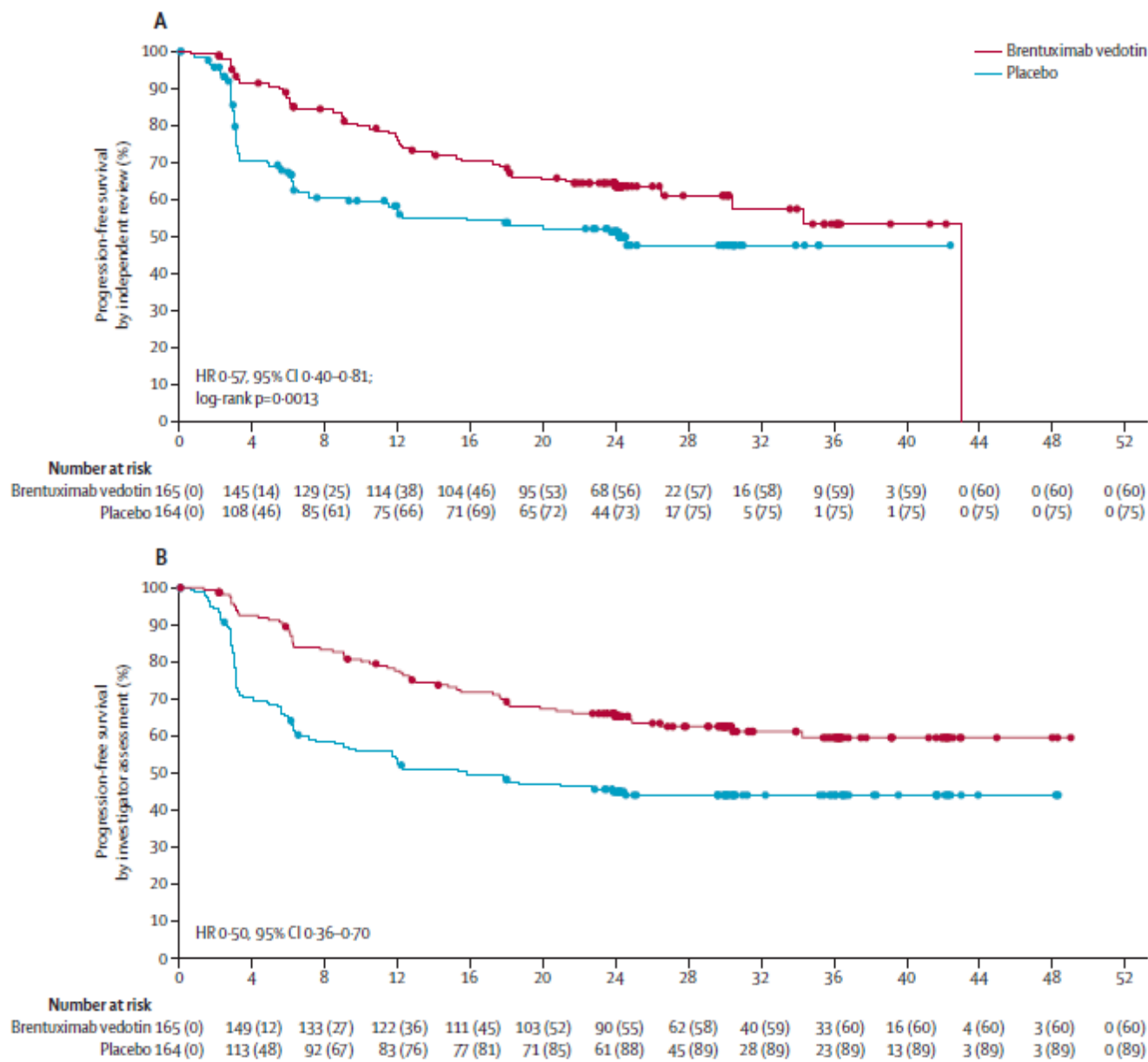
W ocenie badacza po 5 latach od randomizacji w grupie BV estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby wyniósł 59%, a w grupie PLC 41%.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 13. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji – badanie AETHERA

Rodzaj oceny	Czas od randomizacji	BV		PLC	
		N	Odsetek pacjentów [95%CI] (%)	N	Odsetek pacjentów [95%CI] (%)
Ocena niezależnej komisji	2 lata	165	63 [55; 70]	164	51 [43; 59]
Ocena badacza	2 lata	165	65 [57; 72]	164	45 [37; 52]
	3 lata	165	61 [53*; 68]	164	43 [36; 51]
	5 lat	165	59 [51; 66]	164	41 [33; 49]

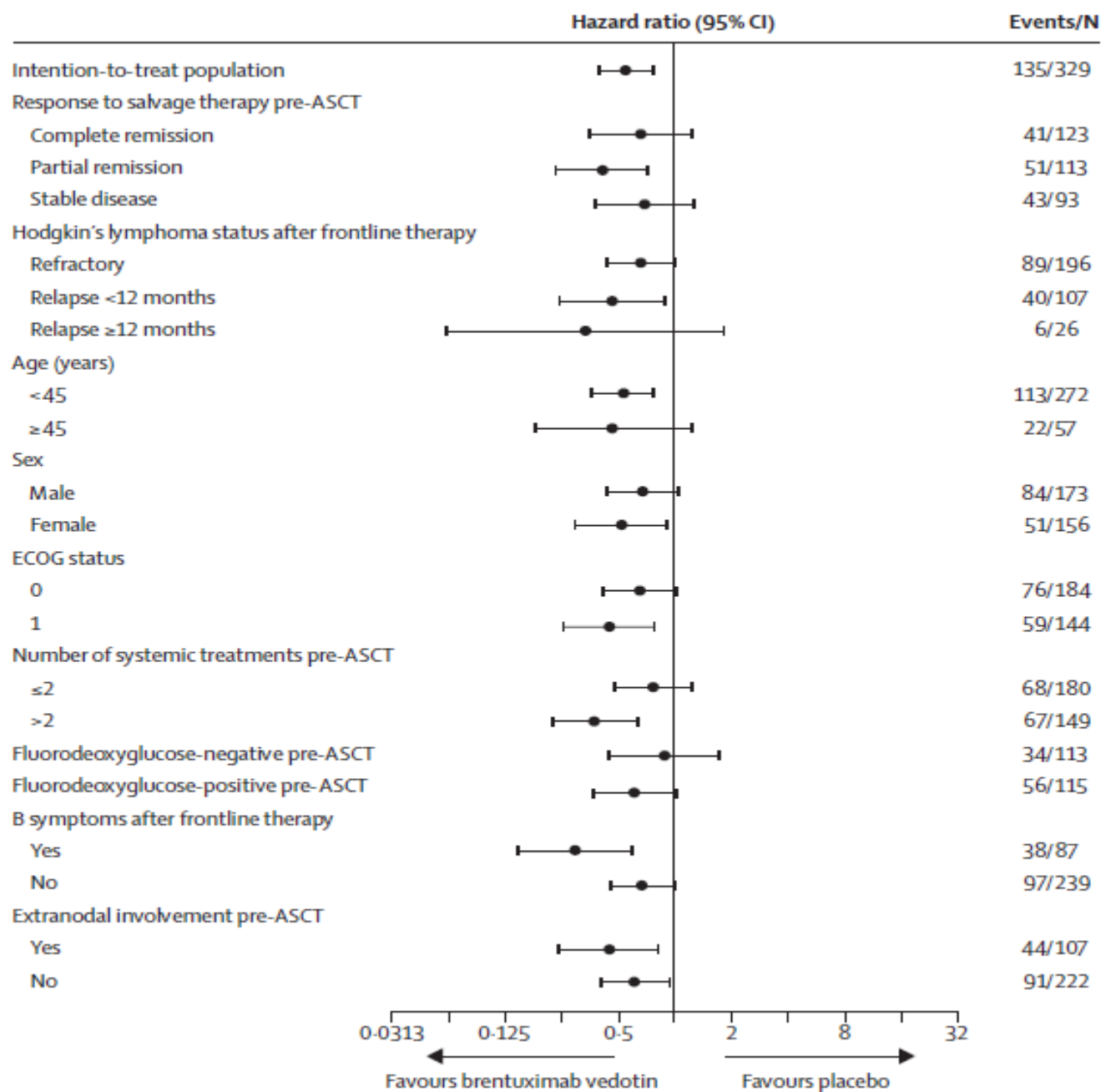
* wartość zidentyfikowana przez analityków Agencji w publikacji *Gautam 2018*. W AKL wskazano: 52 – zmiana nie wpływa na wnioskowanie



Rysunek 1. A – Przeżycie wolne od progresji choroby (okres obserwacji: 5 lat); B – 5-letnie przeżycie wolne od progresji choroby wśród pacjentów z 2. lub więcej oraz 3. lub więcej czynnikami ryzyka

Wyniki analizy w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na stronach 20-24.

Na poniższym wykresie przedstawiono analizę w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (mediana okresu obserwacji: 2,5 roku).



Rysunek 2. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (Moskowitz 2015)

Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu AETHERA w momencie przeprowadzenia analizy (data odcięcia: 18.08.2014 r.) nie została osiągnięta w obu ramionach badania. Autorzy publikacji zaznaczyli, że kolejna analiza przeżycia całkowitego nie jest planowana do 2020 roku. Podkreślić jednak należy, że na uzyskane wyniki mają wpływ terapie stosowane po wystąpieniu nawrotu choroby Hodgkina. Przeważająca większość pacjentów z grupy PLC po progresji choroby Hodgkina stosowała terapię BV.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 14. Przeżycie całkowite – badanie AETHERA

Mediana okresu obserwacji	BV		PLC		BV vs PLC	
	N	mediana [95%CI] (mies.)	N	mediana [95%CI] (mies.)	HR [95%CI]	p-value
2,5 roku	165	NR [bd; bd]	164	NR [bd; bd]	1,15 [0,67; 1,97]	0,6204

bd – brak danych; NR – nie osiągnięto

Wyniki analizy w podgrupach dla przeżycia całkowitego zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na stronie 25.

Kolejne terapie i czas do ich zastosowania

W ramach analizy *post-hoc* wykazano, że stosowanie BV w porównaniu z PLC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności zastosowania pierwszej kolejnej oraz drugiej kolejnej terapii po wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 15. Czas do pierwszej z kolejnych terapii oraz czas do drugiej z kolejnych terapii lub zgonu – badanie AETHERA (analiza *post-hoc*)

Okres obserwacji	Punkt końcowy	BV		PLC		BV vs PLC
		N	mediana [95%CI] (mies.)	N	mediana [95%CI] (mies.)	HR [95%CI]
Mediana: 2,5 roku	Czas do 1. z kolejnych terapii	165	NR [bd; bd]	164	20,9 [bd; bd]	0,45 [0,32; 0,64]
	Czas do 2. z kolejnych terapii lub zgonu	165	NR [bd; bd]	164	NR [bd; bd]	0,66 [0,47; 0,94]
5 lat		165	NR [bd; bd]	164	NR [bd; bd]	0,66 [0,47; 0,92]

bd – brak danych
NR – nie osiągnięto

W 5-letnim okresie obserwacji jakkolwiek kolejną terapię w przebiegu choroby Hodgkina otrzymało o 22% mniej pacjentów stosujących BV w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali PLC.

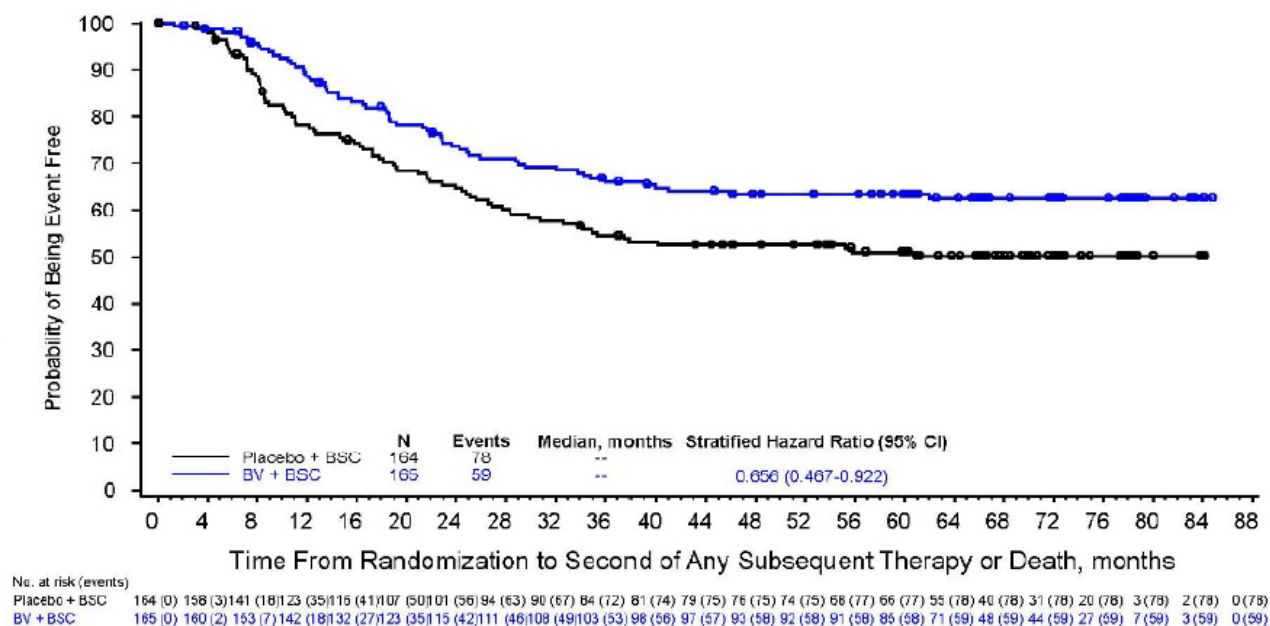
Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 16. Otrzymanie kolejnej terapii w leczeniu chłoniaka Hodgkina – badanie AETHERA (analiza *post-hoc*)

Okres obserwacji	BV n/N (%)	PLC n/N (%)	BV vs PLC	
			RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
Mediana: 2,5 roku	51/165 (31)	85/164 (52)	0,60 [0,45; 0,78], p*=0,0002	NNT=5 [4; 10]
5 lat	53/165 (32)	89/164 (54)	0,59 [0,46; 0,77], p*=0,0001	NNT=5 [4; 9]

* obliczenia własne Agencji

W 5-letnim okresie obserwacji, 36% pacjentów w grupie BV oraz 46% pacjentów z grupy PLC otrzymało 2. lub więcej terapii na chłoniaka Hodgkina lub zmarło (HR=0,656 [95%CI: 0,467; 0,922]). Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rysunek 3. Czas od randomizacji do drugiej lub kolejnej terapii lub do zgonu pacjenta

Wyniki analizy w podgrupach dla kolejnych terapii i czasie do ich zastosowania zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na stronie 26.

Jakość życia

W jednej z publikacji do badania AETHERA przedstawiono wyniki oceny jakości życia przeprowadzonej z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, które wskazują, że leczenie BV nie wpływa negatywnie na jakość życia pacjentów w porównaniu do placebo. Wyniki oceny w populacji ITT pomiędzy grupami BV i PLC nie

przekroczyły minimalnej istotnej klinicznie różnicy (wynoszącej 0,08) w żadnym z analizowanych okresów, w tym także na koniec badania (24 miesiące), oprócz oceny przeprowadzonej w 15 miesiącu od momentu randomizacji. Analiza szczegółowych skali włączonych do kwestionariusza EQ-5D nie wykazała znaczących różnic pomiędzy ramionami badania w żadnej ze skali (sprawność fizyczna, ból/dyskomfort, troska o siebie, codzienna aktywność, lęk/depresja). Średnia różnica dla wyników w skali wizualno-analogowej nie przekroczyła minimalnej istotnej klinicznie różnicy (8 pkt.) we wszystkich punktach czasowych oceny.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 17. Ocena jakości życia oceniana w ramach kwestionariusza EQ-5D – badanie AETHERA

Czas od randomizacji	BV		PLC		BV vs PLC
	N	średnia	N	średnia	MD [95%CI]
Początek badania	139	0,874	129	0,893	-0,019 [-0,050; 0,012]
3 miesiące	153	0,838	150	0,853	-0,016 [-0,059; 0,027]
6 miesięcy	160	0,837	154	0,841	-0,004 [-0,050; 0,041]
9 miesięcy	158	0,770	156	0,829	-0,059 [-0,111; -0,007]
12 miesięcy	158	0,760	157	0,832	-0,072 [-0,128; -0,017]
15 miesięcy	157	0,744	158	0,828	-0,084 [-0,143; -0,025]
18 miesięcy	157	0,737	157	0,815	-0,079 [-0,144; -0,013]
21 miesięcy	156	0,755	156	0,792	-0,036 [-0,105; 0,032]
24 miesiące	154	0,725	155	0,766	-0,041 [-0,117; 0,036]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpieczeństwa stosowania brentuksymabu vedotin (BV) i placebo (PLC) przeprowadzono z wykorzystaniem danych z randomizowanego badania klinicznego AETHERA.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **pogrubioną**.

W grupie pacjentów otrzymujących BV w porównaniu z grupą PLC nie odnotowano znamienych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka zgonu oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W grupie pacjentów otrzymujących BV w porównaniu z grupą PLC istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym tych uznanych za związane z leczeniem, zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym tych uznanych za związane z leczeniem. Natomiast istotnie statystycznie rzadziej występowały zdarzenia niepożądane 1. i 2. stopnia ciężkości.

Szczegóły znajdują się w tabelach poniżej.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony ogółem – badanie AETHERA

Punkt końcowy	BV n/N (%)	PLC n/N (%)	BV vs PLC	
			RR [95%CI]	RD/NNH/NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane				
Ogółem	163/167 (98)	142/160 (89)	1,10 [1,04; 1,17], p*=0,0019	NNH=11 [7; 29]
Uznane za związane z leczeniem	147/167 (88)	79/160 (49)	1,78 [1,51; 2,11], p*= 0,0000	NNH=2 [2; 3]
1.-2. stopnia	70/167 (42)	91/160 (57)	0,74 [0,59; 0,92], p*=0,0075	NNT=7 [4; 24]
≥ 3 . stopnia	93/167 (56)	51/160 (32)	1,75 [1,34; 2,27], p*=0,0000	NNH=4 [2; 7]
Prowadzące do redukcji dawki	53/167 (32)	4/160 (3)	12,69 [4,70; 34,26], p*=0,0000	NNH=3 [2; 4]
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
Ogółem	41/167 (25)	20/160 (13)	1,96 [1,20; 3,20], p*=0,0068	NNH=8 [4; 26]
Uznane za związane z leczeniem	19/167 (11)	7/160 (4)	2,60 [1,12; 6,02], p*=0,0256	NNH=14 [7; 80]
Zgony				
Ogółem	28/167 (17)	25/160 (16)	1,07 [0,65; 1,76], p*=0,7796	0,01 [-0,07; 0,09], p*=0,7793
	40/167 (24) **	37/160 (23) **	1,04 [0,70; 1,53], p*=0,8602	0,01 [-0,08; 0,10], p*=0,8601
* obliczenia własne Agencji				
** dane dla okresu obserwacji wynoszącego 5 lat				
Mediana ekspozycji na leczenie: BV – 47,9 tyg. (15 cykli) vs PLC – 47,4 tyg. (15 cykli)				

Tabela 19. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u co najmniej 2 pacjentów – badanie AETHERA

Punkt końcowy	BV n/N (%)	PLC n/N (%)	BV vs PLC	
			RR [95%CI]	RD [95%CI]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	7/167 (4)	4/160 (3)	1,68 [0,50; 5,62], p*=0,4022	0,02 [-0,02; 0,06], p*=0,3934
Gorączka	6/167 (4)	2/160 (1)	2,87 [0,59; 14,03], p*=0,1919	0,02 [-0,01; 0,06], p*=0,1649
Wymioty	5/167 (3)	1/160 (1)	4,79 [0,57; 40,56], p*=0,1506	0,02 [-0,00; 0,05], p*=0,1043
Nudności	4/167 (2)	1/160 (1)	3,83 [0,43; 33,92], p*=0,2272	0,02 [-0,01; 0,04], p*=0,1856
Hepatotoksyczność	3/167 (2)	1/160 (1)	2,87 [0,30; 27,35], p*=0,3583	0,01 [-0,01; 0,04], p*=0,3297
Obwodowa neuropatia czuciowa	3/167 (2)	0/160 (0)	6,71 [0,35; 128,85], p*=0,2068	0,02 [-0,01; 0,04], p*=0,1298
Zespół ostrej niewydolności oddechowej	2/167 (1)	1/160 (1)	1,92 [0,18; 20,93], p*=0,5939	0,01 [-0,01; 0,03], p*=0,5845
Zaparcia	2/167 (1)	0/160 (0)	4,79 [0,23; 99,04], p*=0,3106	0,01 [-0,01; 0,03], p*=0,2458
Ból głowy	2/167 (1)	0/160 (0)	4,79 [0,23; 99,04], p*=0,3106	0,01 [-0,01; 0,03], p*=0,2458
Pólpasiec	2/167 (1)	1/160 (1)	1,92 [0,18; 20,93], p*=0,5939	0,01 [-0,01; 0,03], p*=0,5845
Ogólne zapalenie płuc	2/167 (1)	0/160 (0)	4,79 [0,23; 99,04], p*=0,3106	0,01 [-0,01; 0,03], p*=0,2458
Trombocytopenia**	0/167 (0)	2/160 (1)	0,19 [0,01; 3,96], p=0,2850	-0,01 [-0,03; 0,01], p=0,2388

* obliczenia własne Agencji
** informacja o trombocytopenii dodana przez analityków Agencji (zidentyfikowana w publikacji EMA 2016). Obliczenia RR i RD obliczenia własne Agencji na podstawie danych zidentyfikowanych w ww. publikacji (obliczenia wykonane przy użyciu programu Review Manager 5.3)
Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku
Mediana ekspozycji na leczenie: BV – 47,9 tyg. (15 cykli) vs PLC – 47,4 tyg. (15 cykli)

W grupie pacjentów leczonych BV w porównaniu z grupą PLC istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia: obwodowej neuropatii czuciowej i ruchowej, w tym także stopnia 3., neutropenii, w tym także stopnia 3., nudności, biegunki.

Szczegóły znajdują się w tabelach poniżej.

Tabela 20. Poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ogółem) raportowane u co najmniej 20% pacjentów w którejkolwiek z grup – badanie AETHERA

Punkt końcowy	BV n/N (%)	PLC n/N (%)	BV vs PLC	
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Infekcje lub zakażenia pasożytnicze	100/167 (60)	80/160 (50)	1,20 [0,98; 1,46], p*=0,0751	0,10 [-0,01; 0,21], p*=0,0713
Obwodowa neuropatia czuciowa	94/167 (56)	25/160 (16)	3,60 [2,45; 5,29], p*=0,0000	NNH=2 [1; 3]
Neutropenia	58/167 (35)	19/160 (12)	2,92 [1,83; 4,68], p*=0,0000	NNH=4 [3; 7]
Infekcje górnego odcinka dróg oddechowych	44/167 (26)	37/160 (23)	1,14 [0,78; 1,67], p*=0,5006	0,03 [-0,06; 0,13], p*=0,4991
Zmęczenie	40/167 (24)	29/160 (18)	1,32 [0,86; 2,02], p*=0,1997	0,06 [-0,03; 0,15], p*=0,1946
Obwodowa neuropatia ruchowa	38/167 (23)	3/160 (2)	12,14 [3,82; 38,53], p*=0,0000	NNH=4 [3; 7]
Nudności	36/167 (22)	12/160 (8)	2,87 [1,55; 5,32], p*=0,0008	NNH=7 [4; 15]
Kaszel	35/167 (21)	26/160 (16)	1,29 [0,82; 2,04], p*=0,2771	0,05 [-0,04; 0,13], p*=0,2727
Biegunka	33/167 (20)	16/160 (10)	1,98 [1,13; 3,45], p*=0,0164	NNH=10 [5; 46]

* obliczenia własne Agencji
Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku
Mediana ekspozycji na leczenie: BV – 47,9 tyg. (15 cykli) vs PLC – 47,4 tyg. (15 cykli)

Tabela 21. Poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (o stopniu nasilenia 3 lub większym) raportowane u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup – badanie AETHERA

Punkt końcowy	BV n/N (%)	PLC n/N (%)	BV vs PLC	
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Infekcje lub zakażenia pasożytnicze	15/167 (9)	15***/160 (9)	0,96 [0,48; 1,90], p*=0,9021	-0,004 [-0,07; 0,06], p*=0,9021
Obwodowa neuropatia czuciowa	17/167 (10)	2/160 (1)	8,14 [1,91; 34,68], p*=0,0046	NNH=11 [7; 24]
Neutropenia	49/167 (29)**	16/160 (10)	2,93 [1,74; 4,94], p*=0,0001	NNH=5 [3; 9]
Obwodowa neuropatia ruchowa	10/167 (6)	1/160 (1)	9,58 [1,24; 73,99], p*=0,0303	NNH=18 [10; 63]

* obliczenia własne Agencji
** w tym tyk to u jednego pacjenta wystąpiła gorączka neutropeniczna
*** w publikacji Nademanee 2018 zidentyfikowano różnice pomiędzy tekstem, a tabelą, dotyczące liczby infekcji lub zakażeń pasożytniczych w grupie otrzymującej PLC, tzn. 4%. Przy przyjęciu tej alternatywnej wartości RR=2,40 [95%CI: 0,95; 6,02], p=0,0632, a RD=0,05 [95%CI: -0,00; 0,10], p=0,0504 – zmiana nie wpływa na wnioskowanie (obliczenia wykonane przy użyciu programu Review Manager 5.3)

Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku
 Mediana ekspozycji na leczenie: BV – 47,9 tyg. (15 cykli) vs PLC – 47,4 tyg. (15 cykli)

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W 2,5-letnim okresie obserwacji ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej było istotnie statystycznie większe w grupie BV w porównaniu do PLC. W obu porównywanych grupach najczęściej miała 1–2. stopień ciężkości (ryzyko jej wystąpienia było wyższe w grupie BV, natomiast wynik osiągnął istotność statystyczną tylko dla neuropatii obwodowej 2. stopnia ciężkości). Ryzyko neuropatii obwodowej 3. stopnia ciężkości było istotnie statystycznie większe w grupie BV w porównaniu do PLC. W żadnej z badanych grup nie stwierdzono przypadków wystąpienia neuropatii obwodowej 4. stopnia. W momencie przeprowadzenia ostatniej oceny (mediana okresu obserwacji 5 lat) u przeważającej większości pacjentów (90%) leczonych BV ze stwierdzoną neuropatią odwodową zaobserwowano jej ustąpienie lub poprawę, a mediana czasu do ustąpienia lub poprawy wyniosła 25,9–37,6 tyg. w zależności od źródła danych (w odnalezionych publikacjach do badania AETHERA nie zidentyfikowano danych z zakresu neuropatii obwodowej dla dłuższych okresów obserwacji niż 2,5-letni, stąd nie było możliwości przeprowadzenia porównania BV z PLC).

Do zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w terapii BV należy także neutropenia, która u 22% pacjentów leczonych BV spowodowała opóźnienie w otrzymaniu dawki (ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było istotnie statystycznie większe w grupie BV w porównaniu do grupy PLC), jednak w żadnym z przypadków nie była powodem zaprzestania terapii lub modyfikacji dawki. W grupie BV w porównaniu do PLC odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko konieczności podania czynników wzrostu.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania tj. kardi toksyczność, hepatotoksyczność, toksyczność płucna, infekcje i występowanie nowotworów wtórnych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Szczegóły znajdują się w tabelach poniżej.

Tabela 22. Czas do wystąpienia oraz ustąpienia lub poprawy objawów neuropatii obwodowej – badania AETHERA

Punkt końcowy	BV		PLC		BV vs PLC	
	N	mediana (zakres) [tyg.]	N	mediana (zakres) [tyg.]	HR [95%CI]	
Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku						
Czas do wystąpienia neuropatii	Ogółem	167	13,7 (1; 47,4)	160	bd	nd
	2. stopnia	167	27,1 (4; 52,4)	160	bd	nd
	3. stopnia	167	34,1 (7,1; 106,4)	160	bd	nd
Czas do wystąpienia lub poprawy objawów neuropatii	Ogółem	112	23,4 (0,1; 138)	31	bd	nd
Okres obserwacji: 5 lat						
Czas do ustąpienia lub poprawy objawów neuropatii	Ogółem	112	25,9 (0,1; 138,3)	31	bd	nd
	Ogółem*	112	37,6 (bd)	31	9,1 (bd)	nd
	3. stopnia	112	33,9 (6,1; 64,1)	31	bd	nd
* dane pochodzące z publikacji <i>Moskowitz 2018</i> (nie są spójne z danymi z publikacji <i>Nademanee 2018</i> , pomimo raportowania tego samego okresu obserwacji)						
bd – brak danych						
nd – nie dotyczy						
Mediana ekspozycji na leczenie: BV – 47,9 tyg. (15 cykli) vs PLC – 47,4 tyg. (15 cykli)						

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – badanie AETHERA

Punkt końcowy	BV n/N (%)	PLC n/N (%)	BV vs PLC		
			RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	
Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku					
Neuropatia obwodowa	Ogółem	112/167 (67)	31/160 (19)	3,46 [2,48; 4,83], p*=0,0000	NNH=2 [1; 2]
	1. stopnia	28/167 (17)	21/160 (13)	1,28 [0,76; 2,15], p*=0,3584	0,04 [-0,04; 0,11], p*=0,3547
	2. stopnia	62/167 (37)	8/160 (5)	7,43 [3,67; 15,01], p*=0,0000	NNH=3 [2; 4]
	3. stopnia	22/167 (13)	2/160 (1)	10,54 [2,52; 44,09], p*=0,0013	NNH=8 [5; 15]
	4. stopnia	0/167 (0)	0/160 (0)	nd	nd
	Prowadzące do zaprzestania terapii	38/167 (23)	bd	nd	nd
	Prowadzące do modyfikacji dawki ^a	51/167 (31)	bd	nd	nd

Punkt końcowy		BV n/N (%)	PLC n/N (%)	BV vs PLC	
				RR [95%CI]	RD/NNH/NNH [95%CI]
	Prowadzące do zaprzestania terapii po modyfikacji dawki	13/51 (25)	bd	nd	nd
	Ustąpienie / poprawa	95/112 (85)	bd	nd	nd
Neutropenia	3. stopnia	37/167 (22)	bd	nd	nd
	4. stopnia	12/167 (7)	6/160 (4)	1,92 [0,74; 4,98], p*=0,1823	0,03 [-0,01; 0,08], p*=0,1693
	5. stopnia	0/167 (0)	0/160 (0)	nd	nd
	Prowadząca do zaprzestania terapii	0/167 (0)	0/160 (0)	nd	nd
	Prowadząca do opóźnienia dawki	36/167 (22)	11/160 (7)	3,14 [1,65; 5,94], p*=0,0005	NNH=6 [4; 13]
	Prowadząca do modyfikacji dawki	0/167 (0)	0/160 (0)	nd	nd
	Wymagająca podania czynników wzrostu	42/167 (25)	17/160 (11)	2,37 [1,41; 3,98], p*=0,0012	NNH=6 [4; 15]
Kardiotoksyczność [§]	Ogółem	18/167 (11)	13/137 (8)	1,14 [0,58; 2,23], p=0,7121 [#]	0,01 [-0,06; 0,08], p=0,7101 [#]
Hepatotoksyczność ^{§§}	Ogółem	11/167 (7)	5/160 (3)	2,11 [0,75; 5,93], p*=0,1578	0,03 [-0,01; 0,08], p*=0,1427
	≥ 3. stopnia	7/167 (4)	5/160 (3)	1,34 [0,43; 4,14], p*=0,6096	0,01 [-0,03; 0,05], p*=0,6069
Toksyczność płucna ^{§§§}	Ogółem	8/167 (5)	5/160 (3)	1,53 [0,51; 4,59], p*=0,4450	0,02 [-0,03; 0,06], p*=0,4386
Infekcje	≥ 3. stopnia	11/167 (7)	9/160 (6)	1,17 [0,50; 2,75], p*=0,7171	0,01 [-0,04; 0,06], p*=0,7162
Okres obserwacji: 3 lata					
Neuropatia obwodowa	Ustąpienie / poprawa	99/112 (88)	bd	nd	nd
	Poprawa	26/112 (23)	bd	nd	nd
	Całkowite ustąpienie	73/112 (65)	bd	nd	nd
Okres obserwacji: 5 lat					
Neuropatia obwodowa	Ustąpienie / poprawa	101/112 (90)	bd	nd	nd
	Całkowite ustąpienie	82/112 (73)	bd	nd	nd
Nowotwory wtórne ^{##}	Ogółem**	8/167 (5) ^b	2/160 (1) ^c	3,83 [0,83; 17,77], p*=0,0861	0,04 [-0,00; 0,07], p*=0,0585
	Ogółem***	6/167 (4) ^b	3/160 (2) ^d	1,92 [0,49; 7,53], p*=0,3518	0,02 [-0,02; 0,05], p*=0,3387

* obliczenia własne Agencji
** dane z badania *Nademanee 2018*
*** dane z badania *Moskowitz 2018*
[#] wartości uzyskane przez analityków Agencji. W AKL wnioskodawcy wskazano RR=1,38 [95%CI: 0,70; 2,73] oraz RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,09] – zmiana nie wpływa na wnioskowanie (obliczenia wykonane przy użyciu programu *Review Manager 5.3*)
^{##} komentarz analityków Agencji: wyniki z publikacji *Nademanee 2018* oraz *Moskowitz 2018* w zakresie oceny tego punktu końcowego są odmienne pomimo takich samych okresów obserwacji
[§] komentarz analityków Agencji: zdarzeniami niepożądanymi z zakresu kardiotoksyczności wymienionymi w publikacji *Nademanee 2018* były tachykardia zatokowa (6% pacjentów w grupie BV vs 2% pacjentów w grupie PLC) oraz wysięk osierdziowy (po 3% pacjentów w obydwu grupach). Zastoinowa niewydolność serca oraz zawał mięśnia sercowego wystąpiły u dwóch 2 pacjentów z grupy BV (po jednym zdarzeniu na osobę – pacjenci Ci mieli wcześniej problemu kardiologicznego). Wskazano również, że czterech pacjentów w grupie BV oraz 2 pacjentów w grupie PLC miało wyjściowo, na początku trwania badania, problemy kardiologiczne – m.in. kardiomiopatię, dysfunkcję lewej komory, tachykardię zatokową
^{§§} komentarz analityków Agencji: w publikacji *Nademanee 2018* wskazano, że większość zdarzeń niepożądanych z zakresu hepatotoksyczności była: bezobjawowym wzrostem poziomu transaminaz bez podniesienia poziomu bilirubiny
^{§§§} komentarz analityków Agencji: w publikacji *Nademanee 2018* wskazano, że występowanie toksyczności płucnej o nasileniu 3 stopnia lub większym było niskie w obu ramionach. Dodatkowo wskazano, że w grupie BV odnotowano dwa przypadki śmiertelnej ostrej niewydolności układu oddechowego – jeden związany z zapaleniem płuc, a drugi uznany za niezwiązany z zastosowanym leczeniem
^a wśród pacjentów, którzy ukończyli < 16 cykli leczenia, mediana (zakres) ukończonych cykli leczenia wynosiła 10,5 tyg. (2; 15);
^b w tym: zespoły mielodysplastyczne (2 pacjentów) oraz rak trzustki, rak płuc, ostra białaczka szpikowa, rak pęcherza moczowego (po 1 pacjencie)
^c w tym: zespoły mielodysplastyczne, chłoniak z komórek płaszczą (po 1 pacjencie)
^d w tym: zespoły mielodysplastyczne, chłoniak z komórek płaszczą, ostra białaczka szpikowa (po 1 pacjencie)
bd – brak danych
nd – nie dotyczy
Mediana ekspozycji na leczenie: BV – 47,9 tyg. (15 cykli) vs PLC – 47,4 tyg. (15 cykli)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podczas wyszukiwania sprawdzającego, analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych badań / publikacji, które powinny zostać uwzględnione w opracowaniu.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Adcetris (ChPL Adcetris) działaniami występującymi bardzo często w monoterapii ($\geq 1/10$) są:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zakażenie (stanowi zbiór zalecanych terminów) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych,
- zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: neutropenia,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci: obwodowa neuropatia czuciowa oraz obwodowa neuropatia ruchowa,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci: kaszel oraz duszność,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: nudności, biegunka, wymioty, zaparcia oraz ból brzucha,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: wysypka (stanowi zbiór zalecanych terminów) oraz świąd,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci: ból stawów oraz ból mięśni,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: zmęczenie, gorączka oraz reakcje związane z podaniem wlewu (stanowi zbiór zalecanych terminów),
- zaburzenia w badaniach diagnostycznych w postaci: zmniejszenie masy ciała.

Dnia 23.08.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA.

Nie zidentyfikowano ostrzeżeń innych niż zawarte w ChPL Adcetris.

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna opiera się na wynikach jednego randomizowanego, zaślepionego badania klinicznego III fazy, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymabu vedotin do placebo wśród dorosłych pacjentów po autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z obecnością co najmniej jednego czynnika zwiększającego ryzyko progresji po przeszczepie.

W ramach jednego przeglądu systematycznego *Taverna 2016* włączonego do AKL wnioskodawcy opisano to samo badanie, które zostało zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„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*).”

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności. Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-efektywności przy zyskanych latach życia (LY) uwzględnionych jako efekt zdrowotny zastosowanego leczenia.

Porównywane interwencje

Porównano brentuksymab vedotin w monoterapii z obserwacją pacjenta rozumianą jako zastosowanie BSC złożonej z acyklowiru, sulfametoksazolu + trimetoprimu oraz flukonazolu i monitorowanie stanu pacjenta w przypadku pacjentów w remisji oraz chemioterapii ± radioterapii ± alloSCT lub niwomulabu i monitorowanie stanu pacjenta w przypadku pacjentów po nawrocie.

Perspektywa

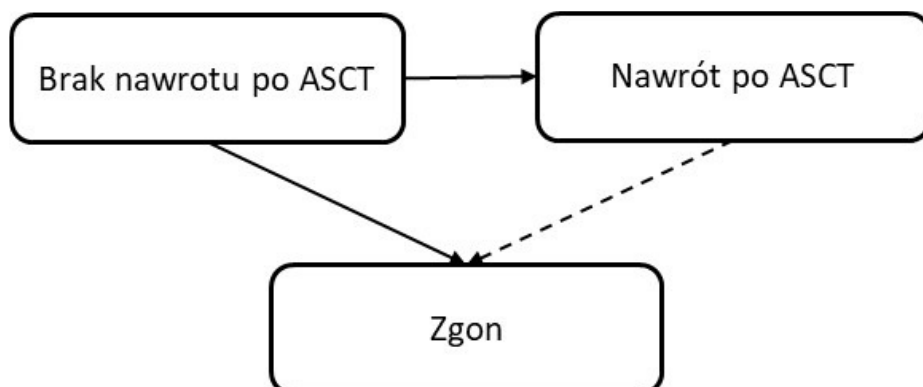
Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ i pacjenta), w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka. Z uwagi na znikome różnice w wynikach analizy ekonomicznej dla obu rozważanych perspektyw (wynikające z uwzględnienia kosztów BSC po ASCT oraz leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem porównanych opcji terapeutycznych, w przypadku których dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki) w niniejszej AWA przedstawiono wyłącznie wyniki analizy z perspektywy NFZ.

Horyzont czasowy

Dożywotni horyzont czasowy.

Model

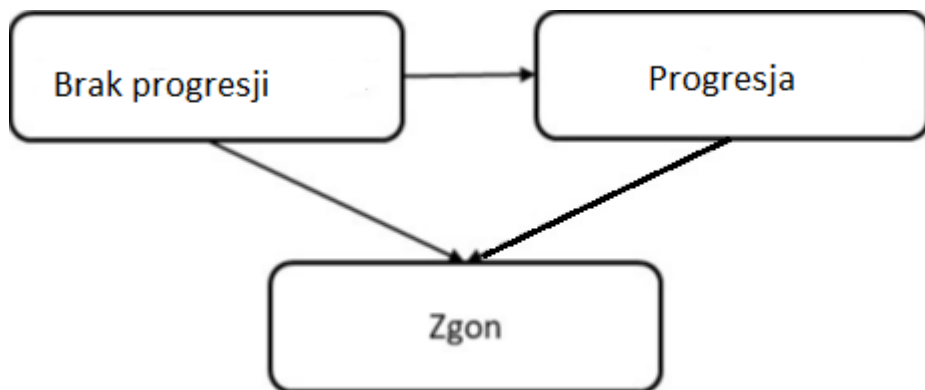
Model wykonano w programie Microsoft Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Przedstawiony przez wnioskodawcę model to model Markowa, w którym wyszczególniono trzy stany zdrowia: „Brak nawrotu po ASCT”, „Nawrót po ASCT” i „Zgon”. Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 4. Struktura modelu głównego.

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 przez wnioskodawcę założeniami odnośnie prawdopodobieństw przejść dla ramion BV i obserwacji pacjenta.

Po wystąpieniu nawrotu (utożsamionego w analizie z progresją choroby) pacjenci poddawani są terapii kolejnej linii (zgodnie z przyjętymi przez wnioskodawcę 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”. Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 5. Struktura modelu po nawrocie po ASCT (zagnieżdżonego w modelu głównym).

Przyjęto długość cyklu 1 tydzień dla pierwszych 10 lat, a następnie długość cyklu wydłużono do 4 tygodni. Model uwzględnia korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów w zakresie masy ciała (), wieku () i odsetku mężczyzn () u pacjentów w remisji po przebytych ASCT pochodzą z badania *AETHERA*. Natomiast dane wejściowe u pacjentów z nawrotem po przebytych ASCT w zakresie masy ciała () i powierzchni ciała () pochodzą z badania *SG035-0003*.

Badanie *SG035-003* było otwartym wieloośrodkowym badaniem II fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo BV u pacjentów ≥ 12 r. ż. z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina (HL) po ASCT. Do badania włączono pacjentów z rozpoznaniem nawrotu lub oporności na leczenie HL po wysokiej dawce chemii lub po ASCT, potwierdzonego histologicznie CD30+ (komórki Hodgkina Reeda- Sternberga). Wszyscy pacjenci ($n=102$) byli leczeni brentuksymabem vedotin w dawce 1,8 mg/kg we wlewach dożylnych co 3 tygodnie. W przypadku braku progresji choroby lub toksyczności pacjenci otrzymywali maksymalnie 16 cykli leczenia. Pierwszorzędownym punktem końcowym był ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi, ang. *overall objective response rate*) określony przez niezależny ośrodek radiologiczny.

Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin względem BSC oraz kolejnych linii leczenia u pacjentów w remisji po ASCT było badanie *AETHERA*. W przypadku pacjentów po nawrocie po ASCT dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin pochodzą z badania *SG035-003*.

Dla pozostałych interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane odnalezione w wyniku przeglądu literatury.

Użyteczności stanów zdrowia:

- u pacjentów w remisji po ASCT określono na podstawie danych z badania *AETHERA*, w którym jakość życia mierzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L,
- u pacjentów z nawrotem po ASCT zaczerpnięto z badania *Swinburn 2015*, w którym wykorzystano metodę handlowania czasem (ang. *time trade-off method*).

Powyższe dane zostały zaimplementowane jako spadki użyteczności względem polskich norm populacyjnych zaczerpniętych z publikacji *Golicki 2015*.

Uwzględnione w modelu wartości obejmowały parametry dotyczące OS, PFS oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty BV i jego podania, diagnostyki, monitorowania i kwalifikacji do PL,
- koszty związane z obserwacją pacjentów (koszty leków i monitorowania terapii),
- koszty leczenia po nawrocie po ASCT (koszty terapii BV, NIVO, chemioterapii z/bez radioterapią, procedury alloSCT),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty związane z leczeniem BV

Koszty wnioskowanego leku – cenę zbytu netto leku Adcetris uzyskano od wnioskodawcy.

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 programy lekowe (nr 75/2018/DGL). 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. 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.

Koszt kwalifikacji i monitorowania dla przedmiotowego 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 ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych zgodnie z zarządzeniem 7/2019/DGL.

Koszty związane z obserwacją pacjenta

Jednostkowe ceny leków stosowanych w ramach BSC (tj. acyklowiru, sulfametoksazolu + trimetoprimu oraz flukonazolu), dawkowanie oraz czas trwania terapii wymienionymi substancjami określono na podstawie deklaracji lekarzy. Ceny leków zostały wyznaczone na podstawie wykazu leków refundowanych (WLR) obowiązującego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, zaczerpniętych z serwisu IkarPro, jako średnia cena za mg substancji czynnej wyrażona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 11.2017-10.2018.

Koszty monitorowania oraz diagnostyki 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 [*Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ, Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ*], 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 [*NFZ - Informator o zawartych umowach*]. 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 [*NFZ - Informator o zawartych umowach*].

Koszty leczenia po nawrocie po 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.

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

Koszty związane z przeprowadzeniem procedury alloSCT naliczane są w modelu jednorazowo w kolejnym cyklu po zakończeniu terapii BV/ CTH±RT w przypadku schematów: BV + alloSCT / CTH±RT + alloSCT.

Koszty schematów kondycjonowania określono przy wykorzystaniu publikacji *Genadieva-Stavrik 2016* i *Robinson 2009*, jako średni koszt terapii ważony odsetkami chorych, u których stosuje się odpowiedni schemat kondycjonowania [podstawą schematów jest fludarabina uzupełniana odpowiednio melfalanem (FLUD+MEL) lub busulfanem (FLUD+BU)]. Dawkowanie oraz długość stosowania konkretnych terapii zaczerpnięto z publikacji *Sarina 2010* i *Anderlini 2008*.

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.

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). 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*. 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. Podanie leków w postaci dożylnego odbywa się w trakcie hospitalizacji związanej z przeszczepieniem allogenicznym. Mediana długości hospitalizacji rozliczonej grupą S22 wynosi 38 dni, grupą S23 – 43 dni, 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.

Koszty 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). 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.

U pacjentów będących w remisji po ASCT 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 to: neutropenia, obwodowa neuropatia czuciowa i ruchowa.

U pacjentów po nawrocie choroby po ASCT bezpieczeństwo:

- ✓ BV zostało określone na podstawie danych z badania *SG035-0003*. Uwzględniono tylko ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia 3+), takie jak: anemia, neutropenia, trombocytopenia, obwodowa neuropatia czuciowa.
- ✓ NIVO ustalono na podstawie analizy ekonomicznej dla preparatu Opdivo. Uwzględnione zdarzenia niepożądane to: biegunka, infekcje, gorączka neutropeniczna.
- ✓ CTH ustalono na podstawie badań uwzględnionych w analizie klinicznej dla preparatu Adcetris stosowanego w nawrotowym/opornym HL. 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 wyszukiwania uzupełniającego badań. 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. Uwzględnione zdarzenia niepożądane

to: anemia, duszność, gorączka neutropeniczna, infekcje, nudności/wymioty, neutropenia, zapalenie jamy ustnej, trombocytopenia.

- ✓ Przeprowadzenia procedury alloSCT przyjęto na podstawie publikacji *Robinson 2009* i *Chen 2012*. Uwzględnione zdarzenia niepożądane to: pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy, ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie źródeł danych kosztowych.

Tabela 24. Źródła danych kosztowych

Kategoria		Źródła danych
Koszty związane z leczeniem BV*	Koszt BV	Dane wnioskodawcy
	Koszty podania BV	Zrządzenie Prezesa NFZ nr 7/2019/DGL (programy lekowe)
	Koszty kwalifikacji do PL i monitorowania	
Koszty związane z obserwacją pacjenta*	Koszty leków	Obwieszczenie MZ aktualne na dzień złożenia wniosku, IkarPro, Badanie ankietowe
	Koszty monitorowania terapii	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 64/2018/DSOZ (AOS), Zarządzenie Prezesa NFZ nr 127/2017/DSOZ (świadczenia kontraktowane odrębnie), Informator o umowach, Badanie ankietowe
Koszty leczenia po nawrocie po ASCT*	Terapia BV	Dane wnioskodawcy, Zrządzenie Prezesa NFZ nr 7/2019/DGL (programy lekowe), Statystyka JGP
	Terapia NIVO	Obwieszczenie MZ aktualne na dzień złożenia wniosku, IkarPro, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 7/2019/DGL (programy lekowe), AE Opdivo
	Terapia CTH ± RT	AE Adcetris, Obwieszczenie MZ aktualne na dzień złożenia wniosku, IkarPro, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 56/2018/DGL (chemioterapia), Zarządzenie Prezesa NFZ nr 102/2018/DGL (chemioterapia), Zarządzenie Prezesa NFZ nr 119/2017/DSOZ (leczenie szpitalne)
	Procedura alloSCT	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 119/2017/DSOZ (leczenie szpitalne), Statystyka JGP, Genadiewa-Stavrik 2016, Robinson 2009, Sariana 2010, Anderlini 2008, Ruutu 1997, Bolwell 2004, Obwieszczenie MZ aktualne na dzień złożenia wniosku, IkarPro
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		Statystyka JGP, Potemski 2013, Obwieszczenie MZ aktualne na dzień złożenia wniosku, IkarPro
*z wyjątkiem kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych Skróty: BV – brentuksymab vedotin, NIVO – nivolumab, CTH – chemioterapia, RT - radioterapia		

Zużycie zasobów w modelu oparto na danych z analizy wpływu na budżet Adcetris (BIA Adcetris) i Opdivo (BIA Opdivo) oraz analizy ekonomicznej Adcetris (AE Adcetris).

W analizie podstawowej dla BV uwzględniono średnie wartości intensywności dawki (RDI) na podstawie wyników z badania *AETHERA* oraz *SG035-0003* ().

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym zostały wyróżnione wartości użyteczności:

- stanów zdrowia pacjentów w remisji po przebytych ASCT (oddzielnie dla BV i obserwacji pacjenta),
- stanów zdrowia pacjentów, u których nastąpił 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*),
- po dalszej progresji choroby (PD, ang. *progressive disease*),
- zmiana użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Wartości użyteczności stanów zdrowia u pacjentów w remisji po przebytych ASCT ustalono na podstawie polskich norm użyteczności dla 3-poziomowej wersji kwestionariusza EQ-5D z publikacji *Golicki 2015*, 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 2015*, 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 AE Wnioskodawcy).

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano niepewne parametry analizy. Szczegóły dotyczące testowanych parametrów przedstawiono w rozdziale 5.2.3 „Wyniki analizy wrażliwości”.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do oszacowań z perspektywy NFZ, w związku z powyższym odstąpiono od ich przedstawiania w niniejszej analizie.

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie brentuksymabu vedotin w miejsce obserwacji pacjenta jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania BV vs obserwacja pacjenta [redacted]

Koszty podania BV [zł]	5 741	0	5 741
Koszty BSC [zł]	463	359	103
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]	781	212	569
Koszty monitorowania [zł]	4 851	5 617	-766
Koszty leczenia nawrotowego HL po niepowodzeniu ASCT [zł]	132 401	333 721	-201 320

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie brentuksymabu vedotin w miejsce obserwacji pacjenta jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania BV vs obserwacja pacjenta [redacted]

Wartość ICUR [redacted] znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, a zatem brentuksymab vedotin [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W przyjętym horyzoncie czasowym, wartość ceny zbytu netto dla opakowania BV, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania BV zamiast komparatora jest równy

progowi¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [REDACTED]

Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto leku Adcetris [REDACTED]

Z uwagi na fakt, że do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne *AETHERA*, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (BV) nad komparatorem (obserwacja pacjenta), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

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.

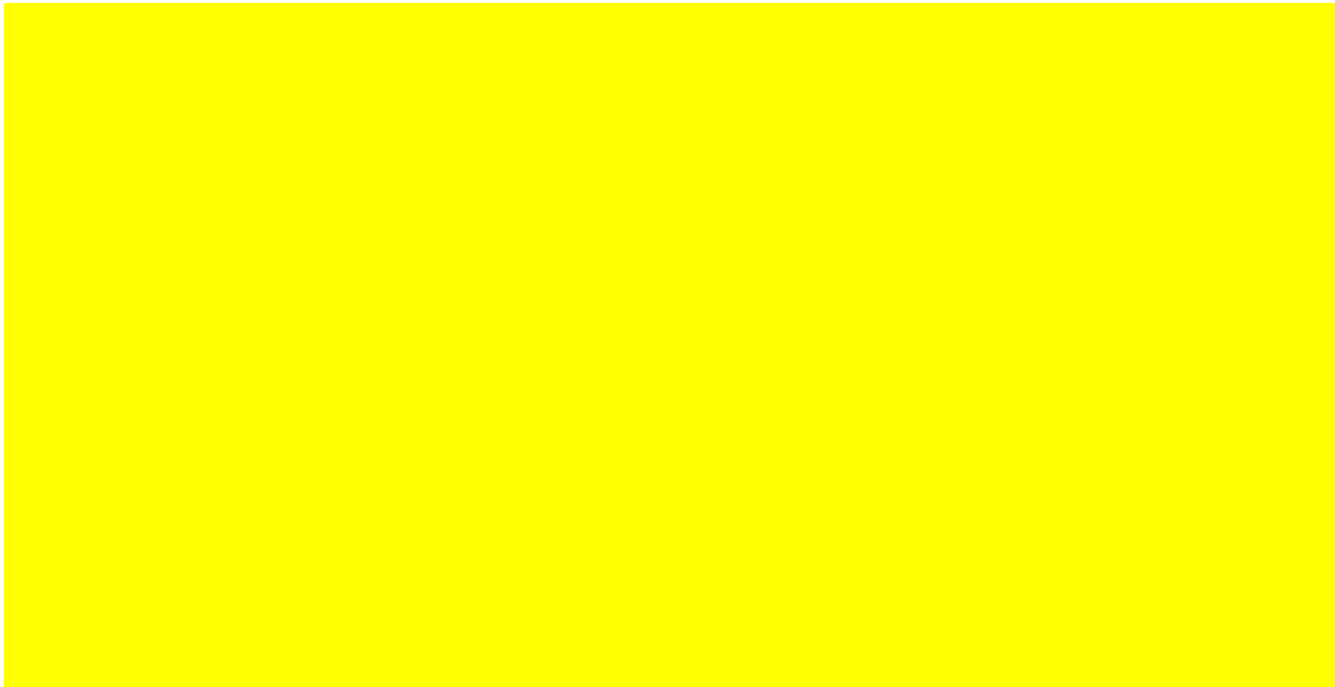
Wyniki bez uwzględnienia RSS

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania BV i obserwacji pacjenta.

¹ 139 953 zł



Wyniki z uwzględnieniem RSS



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania BV i obserwacji pacjenta.

Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariusze.

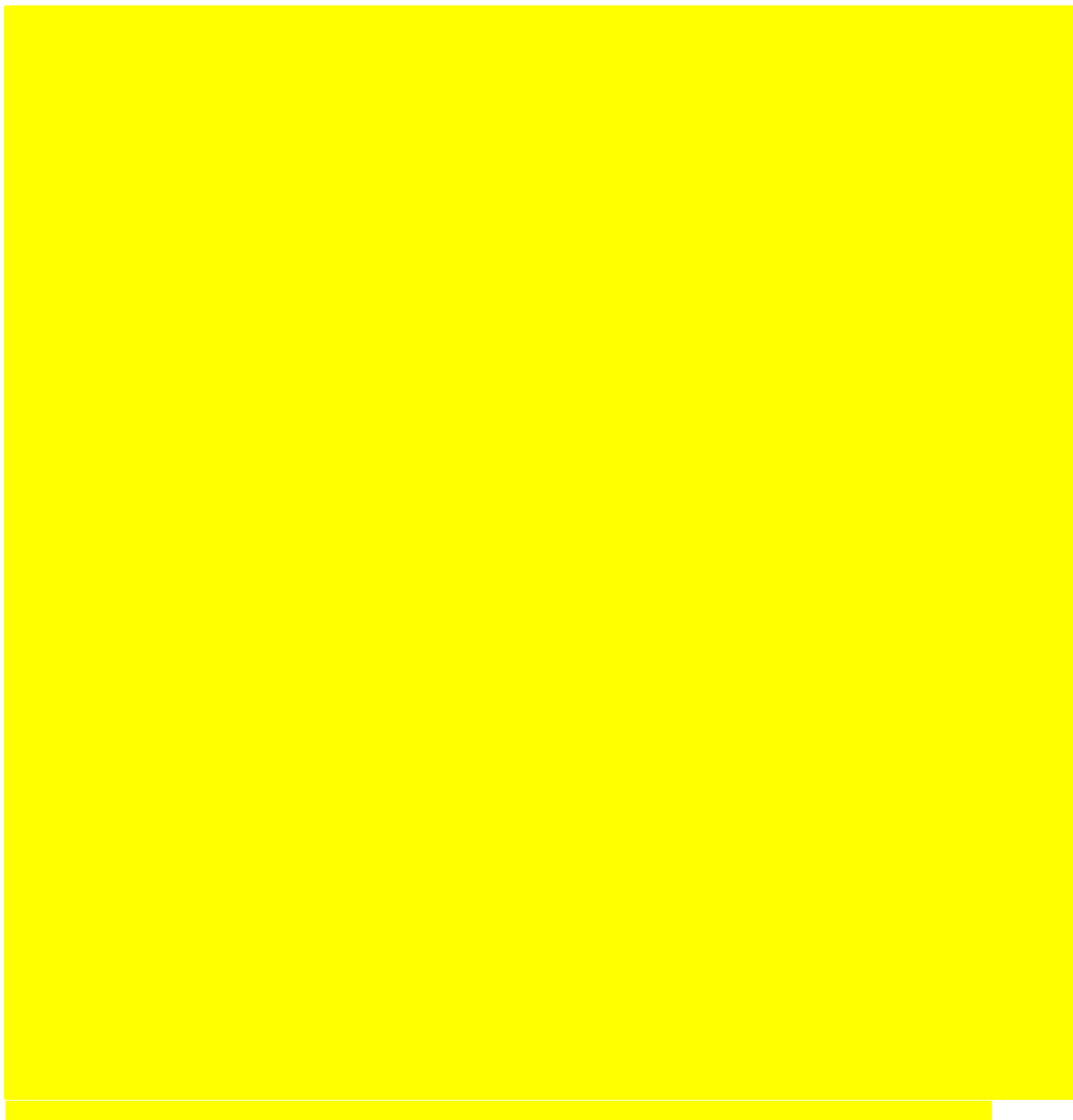
Tabela 27. Scenariusze wykorzystywane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Lp.	Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
1	D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych
2	CH-1	Masa i powierzchnia ciała (na podstawie danych z badań <i>AETHERA</i> oraz <i>SG035-003</i>)	-20% w stosunku do wartości w analizie podstawowej
3	CH-2		+20% w stosunku do wartości w analizie podstawowej
4	Pop	Dane z badania <i>AETHERA</i> (dla populacji ITT)	Dla populacji z ≥ 2 czynnikami ryzyka
5	Dane_AETHERA	Prawdopodobieństwo nawrotu choroby – krzywe TTP (ocena INV)	Dane do 2 lat podlegające ocenie IRF, następnie ocena INV
6	TTP-1	Parametryczna krzywa TTP dla BV (rozkład log-logistyczny)	Rozkład log-normalny
7	TTP-2	Parametryczna krzywa TTP dla BSC (rozkład log-logistyczny)	Rozkład wykładniczy
8	OS-1	Ryzyko zgonu względem populacji ogólnej dla pacjentów w stanie długotrwałej remisji (zwiększone o 10%)	Brak zwiększenia ryzyka zgonu
9	OS-2		Zwiększone o 50%
10	OS-3	Krzywe OS dla BV i BSC (na podstawie badania <i>AETHERA</i> + śmiertelność dla populacji ogólnej zwiększona o 10%)	Na podstawie badania <i>Majhail 2006</i> (rozkład Weibulla)
11	OS-4		Na podstawie badania <i>Sureda 2005</i> (krzywa KM + śmiertelność dla populacji ogólnej)
12	RRHL_BV_dane	Dane dla BV z badania <i>SG035-0003</i> (nawrotowy/oporny HL) (ocena INV)	Ocena IRF
13	RRHL_BV_PFS-1	Współczynnik HR dla PFS dla BV względem CTH \pm RT (1)	1,5

Lp.	Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
14	RRHL_BV_PFS-2		2,0
15	RRHL_BV_OS-1	Krzywa KM dla OS z badania SG035-0003 (do 179 tygodnia)	Dla całego okresu obserwacji w badaniu
16	RRHL_BV_OS-2	Współczynnik HR dla OS dla BV względem CTH ± RT (1)	1,5
17	RRHL_BV_OS-3		2,0
18	RRHL_BVallo_data	Dane PFS i OS dla BV + alloSCT (na podstawie Chen 2014)	Jak dla CTH + alloSCT, z korektą uwzględniającą HR=0,9
19	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
20	RRHL_Comp_OS	Krzywa OS dla CTH ± RT + alloSCT (rozkład wykładniczy)	Rozkład Weibull'a
21	U-1	Spadek użyteczności dla pacjentów w stanie długotrwałej remisji względem populacji ogólnej (50% spadku dla HL na podstawie danych z badania AETHERA)	0%
22	U-2	Okres, po którym zakładane jest osiągnięcie trwałej remisji, determinującej użyteczność (5 lat)	3 lata
23	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)
24	QALY_NIVO	Efekty zdrowotne związane z terapią NIVO (wyniki własne AOTM z AWA dla analizy dla NIVO)	Wyniki z analizy dla NIVO
25	Rozp_BV	Rozpowszechnienie BV w nawrotowym/opornym HL (w ramieniu obserwacji pacjenta) (100%)	80%
26	Rozp_AlloSCT-1	Rozpowszechnienie alloSCT po BV (21%)	8%
27	Rozp_AlloSCT-2		39%
28	Rozp_AlloSCT-3	Rozpowszechnienie alloSCT po CTH (29%)	42%
29	Rozp_NIVO-1	Rozpowszechnienie NIVO w nawrotowym/opornym HL (90%)	0%
30	Rozp_NIVO-2		100%
31	Rozp_RRHL	Rozpowszechnienie terapii w nawrotowym/opornym HL (zgodnie z założeniami dla poszczególnych terapii)	Wszyscy pacjenci poddawani terapii CTH ± RT
32	K_NIVO	Częstość stosowania alloSCT po NIVO (wyłącznie w ramieniu BV) (0%)	100%
33	K_BV-1		
34	K_BV-2	Średni czas trwania terapii BV w ramach konsolidacji po ASCT (12,0 cykli)	11,25 cykli
35	K_BV-3		12,75 cykli
36	K_Monit	Koszty monitorowania po ASCT (dla pacjentów w remisji) (naliczane przez 5 lat)	Naliczane dożywotnio
37	Persp_NFZP	Perspektywa analizy (NFZ)	NFZ + pacjent

Skróty: alloSCT – allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogenic stem cell transplantation*), ASCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych/autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplantation*), BV – brytuksymab vedotin, BSC – wspomagająca terapia farmakologiczna złożona z acyklowiru, sulfametoksazolu + trimetoprimu oraz flukonazolu, CTH – chemioterapia, RT - radioterapia TTP – czas do progresji (ang. *time to progression*), ITT – ang. intention to treat, INV – badacz (ang. *investigator*), IRF – niezależna komisja (ang. *independent review facility*), KM – estymator Kaplana-Meiera (ang. *Kaplan-Meier estimator*), OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PFS – przeżycie od progresji (ang. *progression-free survival*), HL – chłoniak Hodgkina (chłoniak ziarniczny), rrHL – nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina, NIVO - niwolumab

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado. Wyniki odnoszą się do wariantu z RSS, z perspektywy płatnika publicznego.



W żadnym ze scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu RSS nie dochodzi do zmiany wnioskowania o opłacalności technologii ocenianej względem komparatora w porównaniu ze scenariuszem podstawowym.

Najwyższy wzrost wartości ICUR



Natomiast najwyższy spadek wartości

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Określona populacja jest węższa niż zawarta w PL, gdyż nie obejmuje dzieci.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent). Z powodu wnioskowanego sposobu finansowania wyniki analiz z obu perspektyw są praktycznie tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Kluczowym ograniczeniem jest brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (najdłuższy okres obserwacji to 40 miesięcy – ok. 3,3 lat), co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych. Analizując wpływ stóp dyskontowych na wyniki zdrowotne, można zauważyć ich duży wpływ, co sugeruje, że znaczna część inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie, dla którego brak jest danych klinicznych (bazowanie na estymacji danych), co ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

Brak jest jakichkolwiek danych dla populacji pediatrycznej. W analizie ekonomicznej wykorzystano dane dostępne dla populacji dorosłych.

W badaniu SG035-0003 nie odnaleziono informacji dotyczących danych wejściowych u pacjentów z nawrotem po przebytych ASCT w zakresie masy ciała () i powierzchni ciała (), które wnioskodawca przyjął w AE.

Interpretując wyniki niniejszej analizy należy mieć na uwadze ograniczenia danych klinicznych, które przedstawiono w rozdziale 4.1.5. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”.

Należy jednak zwrócić uwagę, że testowanie w ramach analizy wrażliwości wartości użyteczności nie ma znacznego wpływu na wyniki analizy

Najbardziej wrażliwe dane wejściowe,

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, konwergencji i zewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

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.”

Walidacja konwergencji

W ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego wnioskodawca odnalazł 3 dokumenty.

W publikacji *Hui 2017* przeprowadzono analizę kosztów-efektywności z zastosowaniem modelu Markowa (drzewo decyzyjne).

W publikacji *Ringkvist 2017* (autorzy pracują dla firmy Takeda Pharma AB Sweden) przeprowadzono analizę kosztów-efektywności z zastosowaniem modelu Markowa i zagnieżdżonego w nim modelu AUC, ang. *area under curve*.

Natomiast w publikacji kanadyjskiej agencji CADTH 2018 przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności/ kosztów-efektywności z zastosowaniem podzielonego modelu przeżycia (ang. *partitioned survival*).

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 analizie wnioskodawcy, dostosowanego do warunków szwedzkich (w obliczeniach przyjęto brytyjskie normy populacyjne dla użyteczności stanów zdrowia), w analizie *Hui 2017* wykorzystano model Markowa, natomiast w analizie *CADTH 2018 - 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 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*. Jednakże uwzględnione wartości użyteczności stanu zdrowia są odmienne od przyjętych w analizie wnioskodawcy, tj.:

w analizie *Hui 2017*:

- 0,82-0,90 w przypadku terapii konsolidacyjnej BV,
- 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 ,
- 0,67 w przypadku wystąpienia progresji,

w analizie wnioskodawcy:

- [redacted]

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 analizie wnioskodawcy (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. W III linii (po BV lub CTH) uwzględniono 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.

Poniżej przedstawiono wyniki z raportu *CADTH 2018* oraz analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 29. Porównanie wyniki AE wnioskodawcy z wynikami analizy *CADTH 2018*.

Komparator	Parametry dostosowane w ramach walidacji konwergencji	Kategoria	CADTH 2018	Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy
Obserwacja pacjenta	Dyskontowanie efektów zdrowotnych 1,5%. Śmiertelności u pacjentów z długoterminową remisją po ASCT zgodnie z populacją ogólną	Różnica LY	4,30	[redacted]
		Różnica QALY	4,33	[redacted]

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.

Poniżej przedstawiono wyniki z raportu *Hui 2017* oraz analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 30. Porównanie wyniki AE wnioskodawcy z wynikami analizy *Hui 2017*.

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

Wyniki LY uzyskane w obu analizach są zbieżne, natomiast rozbieżności w zakresie uzyskanych wyników QALY można uzasadnić różnicami w zakresie parametrów, których nie można było uzgodnić w ramach walidacji konwergencji między porównanymi analizami.

Poniżej przedstawiono wyniki z raportu *Ringkvist 2017* oraz analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 31. Porównanie wyniki AE wnioskodawcy z wynikami analizy *Ringkvist 2017*.

Komparator	Parametry dostosowane w ramach walidacji konwergencji	Kategoria	Ringkvist 2017	Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy
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 - <i>Kind 1999</i> Udziały poszczególnych schematów w kolejnej linii leczenia po nawrocie po ASCT – jak w <i>Ringkvist 2017</i>	Różnica QALY	1,41	

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*.

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych dokumentów.

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.”

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

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).

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest praktycznie tożsama perspektywie poszerzonej (NFZ+pacjent), w dożywnym horyzoncie czasowym. Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne różniące porównywane technologie: koszty BV i jego podania, diagnostyki, monitorowania i kwalifikacji do PL; koszty związane z obserwacją pacjentów (koszty leków i monitorowania terapii); koszty leczenia po nawrocie po ASCT (koszty terapii BV, NIVO, chemioterapii z/bez radioterapią, procedury alloSCT); koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Wnioskodawca zaproponował RSS.

Model został zaimplementowany w programie MS Excel jako model Markowa z zagnieżdżonym modelem AUC (ang. *area under curve*) umożliwiającym śledzenie rozwoju choroby w dożywnym horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu cyklu tygodniowego. Przyjęto długość cyklu 1 tydzień dla pierwszych 10 lat, a następnie długość cyklu wydłużono do 4 tygodni. Model uwzględnia korektę połowy cyklu.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości w ramach której testowano niepewne parametry analizy.

Wyniki

Z oszacowań wnioskodawcy wynika, że stosowanie brentuksymabu vedotin w miejsce komparatora (obserwacja pacjenta) [REDACTED], ICUR z perspektywy NFZ wynosi [REDACTED]

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności BV wynosi [REDACTED]

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „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. 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 naliczono 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 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.”

W opinii analityka Agencji ww. ograniczenia należy mieć na uwadze interpretując wyniki analizy ekonomicznej. Analityk nie zidentyfikował innych ograniczeń analizy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) w terapii pacjentów z chłoniakiem Hodgkina z obecnością ekspresji CD30, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent), a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na niewielkie różnice w wynikach dla tych rozważanych w perspektyw w dokumencie AWB wnioskodawcy przedstawiono wyłącznie wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego, a wyniki perspektywy wspólnej dostępne są w załączonym pliku obliczeniowym analizy.

Wnioskodawca opisuje, że różnice między perspektywami wynikają wyłącznie z uwzględnienia kosztów terapii BSC oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem porównanych opcji terapeutycznych, w przypadku których dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki (wariant H1 analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący przedział czasowy od 1 stycznia 2020 roku. Przyjęcie takiego horyzontu czasowego wnioskodawca uzasadnia wynikami analizy ekonomicznej.

Kluczowe założenia

Scenariusze

Przedstawiono dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący przedstawia obecną sytuację, w której produkt leczniczy Adcetris nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu, a wszyscy pacjenci po przebytych ASCT są poddani obserwacji która obejmuje wspomagającą terapię farmakologiczną (BSC) i monitorowanie stanu zdrowia pacjenta.

Scenariusz nowy zakłada, że oprócz obserwacji u pacjenta będzie możliwość zastosowania dodatkowego leczenia konsolidującego z wykorzystaniem preparatu Adcetris finansowanego w populacji docelowej w ramach istniejącego programu lekowego B.77. W analizie podstawowej przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla BV w ocenianym wskazaniu rozpowszechnienie terapii tym lekiem w populacji docelowej będzie kształtować się na poziomie [redacted].

Analiza wrażliwości

Dodatkowo w AWB przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością, takie jak: liczebność populacji docelowej; rozpowszechnienie BV w scenariuszu nowym; rozpowszechnienie BV, nivolumabu i alloSCT stosowanych w leczeniu pacjentów, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po ASCT; czas trwania terapii BV w leczeniu konsolidującym; masa i powierzchnia ciała pacjentów; dane z analizy ekonomicznej. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono również wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), [redacted].

Grupa limitowa

W analizie przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Adcetris preparat będzie finansowany w ramach istniejącego programu lekowego B.77 (a więc bezpłatnie dla pacjenta) o odpowiednio zmienionych zapisach, w ramach istniejącej grupy limitowej 1142.0 Brentuksymab vedotin.

6.1.2. Dane wejściowe do modeluPopulacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z HL CD30+ po przebytym ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT.

W tabeli poniżej przedstawiono źródła założeń przyjętych przez wnioskodawcę w szacowaniu liczebności populacji docelowej. Szczegółowy opis znajduje się w AWB wnioskodawcy w rozdz. 2.5 na str. 19-22.

Tabela 32. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5)

Etap oszacowania	Liczebność	Źródło danych/komentarz
Liczba pacjentów z HL u których wykonana będzie procedura ASCT	117	biuletyny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego do Spraw Transplantacji „Poltransplant” (Źródło: <i>Biuletyny 2012 – 2018</i>). Średnia liczba na podstawie danych dla przeszczepień wykonanych w latach 2012-2017
Liczba dorosłych pacjentów z HL u których wykonana będzie procedura ASCT	112	Na podstawie hospitalizacji związanych z ASCT ze statystyk Jednorodnych grup pacjentów dla lat 2009-2017 rozliczanych w ramach grupy S21 – <i>Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych</i> (w oparciu o statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów) Średni ważony liczbą hospitalizacji rozliczonych w latach 2009 - 2017 odsetek dorosłych wśród wszystkich biorców ASCT oszacowano na podstawie przytoczonych danych na 95,5%
Liczba dorosłych pacjentów z HL CD30+, u których wykonana będzie procedura ASCT	106	HL różni się dwa podtypy: klasyczny podtyp HL, który zawsze posiada ekspresję antygenu CD30; podtyp guzkowy z przewagą limfocytów, w którym ekspresja CD30 nie występuje. (Źródło: <i>ESMO 2018, PTOK 2013, PTOK 2013B</i>) Na podstawie danych literaturowych przyjęto, że klasyczny HL stanowi 95% przypadków HL w Polsce.
Liczba pacjentów z HL, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji po ASCT	50	W analizie podstawowej przyjęto, że odsetek pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji po ASCT wśród pacjentów z HL mieści się w przedziale 27%-67% i wynosi średnio 47%. Wartości skrajne 27% (odsetek pacjentów u których wystąpiły niekorzystne czynniki rokownicze przed pierwszym ASCT) i 67% (odsetek pacjentów z opornością na leczenie pierwszej linii, czyli brakiem całkowitej remisji) przetestowano w ramach analizy wrażliwości (Źródło: <i>PEX 2018</i>).

Udziały

W analizie podstawowej przyjęto rozpowszechnienie BV w okresie remisji u pacjentów z populacji docelowej na podstawie danych historycznego i obecnego rozpowszechnienia BV w ramach istniejącego programu lekowego B.77, który funkcjonuje od 1 maja 2016 roku. Założono, że pacjenci z populacji docelowej, u których nie zostanie zastosowany BV, poddani zostaną obserwacji zgodnie ze schematem uwzględnionym w scenariuszu istniejącym. Jak wskazuje wnioskodawca, ponieważ BV jest obecnie jedynym lekiem zalecanym przez wytyczne kliniczne w populacji pacjentów HL ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po przebytym ASCT, w analizie wrażliwości uwzględniono również wariant w którym

Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty BV (uzyskano od wnioskodawcy),
- koszty BSC,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane z leczeniem po wystąpieniu nawrotu lub progresji po ASCT.

Ze względu na fakt, że dane kosztowe kategorii uwzględnionych w AWB zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, wnioskodawca odsyła do danych źródłowych (rozdz. 2.8. AE wnioskodawcy). W niniejszym dokumencie opis ten znajduje się w rozdz. 5.1.2

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	50	50	50
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	154 (PL B.77)		

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok (2020)	II rok (2021)	III rok (2022)	I rok (2020)	II rok (2021)	III rok (2022)
Scenariusz istniejący						
Koszty BSC	0,01 mln zł	0,02 mln zł	0,02 mln zł	0,01 mln zł	0,02 mln zł	0,02 mln zł
Koszty podania leków	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii	0,06 mln zł	0,14 mln zł	0,19 mln zł	0,06 mln zł	0,14 mln zł	0,19 mln zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	0,01 mln zł	0,01 mln zł	0,01 mln zł	0,01 mln zł	0,01 mln zł	0,01 mln zł
Koszty leczenia po nawrocie lub progresji choroby po ASCT	4,04 mln zł	13,07 mln zł	18,29 mln zł	2,88 mln zł	9,46 mln zł	13,17 mln zł
Scenariusz nowy						
Koszty BSC	0,01 mln zł	0,02 mln zł	0,02 mln zł	0,01 mln zł	0,02 mln zł	0,02 mln zł
Koszty podania leków	0,13 mln zł	0,26 mln zł	0,29 mln zł	0,13 mln zł	0,26 mln zł	0,29 mln zł
Koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii	0,08 mln zł	0,20 mln zł	0,28 mln zł	0,08 mln zł	0,20 mln zł	0,28 mln zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	0,03 mln zł	0,04 mln zł	0,04 mln zł	0,03 mln zł	0,04 mln zł	0,04 mln zł
Koszty leczenia po nawrocie lub progresji choroby po ASCT	1,72 mln zł	6,25 mln zł	8,52 mln zł	1,18 mln zł	4,40 mln zł	5,98 mln zł
Koszty inkrementalne						
Koszty BSC	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,01 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,01 mln zł
Koszty podania leków	0,13 mln zł	0,26 mln zł	0,29 mln zł	0,13 mln zł	0,26 mln zł	0,29 mln zł
Koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii	0,02 mln zł	0,06 mln zł	0,09 mln zł	0,02 mln zł	0,06 mln zł	0,09 mln zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	0,02 mln zł	0,03 mln zł	0,03 mln zł	0,02 mln zł	0,03 mln zł	0,03 mln zł

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok (2020)	II rok (2021)	III rok (2022)	I rok (2020)	II rok (2021)	III rok (2022)
Koszty leczenia po nawrocie lub progresji choroby po ASCT	-2,31 mln zł	-6,82 mln zł	-9,77 mln zł	-1,70 mln zł	-5,06 mln zł	-7,19 mln zł

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników AWB wnioskodawcy.

Wydatki inkrementalne na refundację w perspektywie NFZ oraz perspektywie wspólnej (NFZ+pacjent) są zbliżone.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W analizie podstawowej przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla BV w ocenianym wskazaniu rozpowszechnienie terapii tym lekiem w populacji docelowej będzie jednakowe jak dla BV stosowanego w ramach obowiązującego PL B.77. Ponieważ BV we wnioskowanym wskazaniu jest jedyną opcją terapeutyczną zalecaną przez najnowsze wytyczne, w analizie wrażliwości testowano wariant w

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Agencja nie zwracała się o dane do NFZ
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność parametrów w zakresie: liczebności populacji docelowej, rozpowszechnienia BV w scenariuszu nowym oraz w leczeniu nawrotu/progresji po ASCT, rozpowszechnienia niwolumabu/alloSCT stosowanego w leczeniu pacjentów, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po ASCT, czasu trwania terapii BV w leczeniu konsolidującym, masy oraz powierzchni ciała pacjentów, perspektywy NFZ + pacjent, efektywności interwencji

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie AWB,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji). Przyjęto, że lek zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej (grupa 1142.0 Brentuksymab vedotin) co jest zasadne, biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji. Agencja nie zgłasza uwag do założeń uwzględnionych w RSS.

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT. Wnioskodawca w dokumencie AWB przedstawia wyniki z perspektywy NFZ, ze względu na znikome różnice w zakresie wyników w porównaniu z perspektywą wspólną (załączony model uwzględnia opcję generowania wyników z perspektywy wspólnej). Dane kosztowe uwzględnione w analizie są zgodne z Obwieszczeniem MZ oraz komunikatem DGL NFZ aktualnym na dzień złożenia wniosku.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet. W niniejszej analizie ograniczenia AE przedstawiono w rozdz. 5.4.

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości. Zakres testowanych parametrów uznano za wystarczający.

Dodatkowo, oceniano wpływ pozytywnej decyzji refundacyjnej na aspekty etyczne i społeczne a także na organizację udzielania świadczeń i nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń wpływających na te aspekty,

dotatkowo wnioskodawca zaznacza, że „finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych u pacjentów z populacji docelowej.”

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „W analizie wpływu na budżet uwzględniono dane kliniczne i kosztowe wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej i klinicznej są także ograniczeniami niniejszej analizy.
- Z uwagi na brak informacji w biuletynach Poltransplantu na temat liczby wykonanych przeszczepień autologicznych z podziałem na biorców dorosłych i pediatrycznych, odsetek pacjentów dorosłych spośród wszystkich pacjentów z HL, u których wykonywane są te procedury, oszacowano na podstawie danych NFZ przedstawionych w statystykach JGP dla lat 2009 - 2017.
- Z uwagi na dobór przedziałów wiekowych, dla których raportowane są dane w statystykach JGP, w analizie przyjęto, że liczba pacjentów dorosłych odpowiada liczbie pacjentów w wieku 19 lat i powyżej. Założenie to nie ma wpływu na wyniki analizy.
- Na podstawie danych literaturowych przyjęto, że klasyczny HL stanowi 95% przypadków HL w Polsce. Odsetek ten odniesiono do prognozowanej liczby dorosłych pacjentów z HL w Polsce, u których wykonana zostanie procedura ASCT w latach 2020-2022. Tym samym przyjęto, że zmienna, jaką jest podtyp HL (klasyczny lub guzkowy), nie jest skorelowana z wiekiem i sposobem leczenia pacjentów z HL. Założenie to nie powinno mieć wpływu na wyniki analizy.
- Nie odnaleziono odpowiednich danych epidemiologicznych pozwalających określić wartość odsetka pacjentów z podwyższonym ryzykiem progresji lub nawrotu po przeprowadzeniu ASCT wśród pacjentów z HL, u których wykonano tę procedurę. Wartość tego parametru wyznaczono na podstawie wyników badania opierającego się na analizie danych dla 58 pacjentów. Wyniki badania są zgodne z opiniami ekspertów klinicznych.
- W analizie podstawowej przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla BV w ocenianym wskazaniu (w scenariuszu nowym) rozpowszechnienie terapii tym lekiem w populacji docelowej niniejszej analizy będzie jednakowe jak rozpowszechnienie BV stosowanego w ramach obowiązującego PL B.77. BV jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną stosowaną w populacji pacjentów z HL po przebytych ASCT, którzy mają zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, zalecaną przez najnowsze wytyczne NCCN 2018 oraz ESMO 2018. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, [REDACTED]

W analizie przyjęto, że rok ma 52 tygodnie, co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wynik analizy scenariuszy skrajnych

W analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne, tj. generujące największe i najmniejsze wydatki z perspektywy NFZ. Przyjęto, że warianty te dotyczą zmiany parametrów determinujących wielkość populacji docelowej, czyli odsetka pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji po ASCT. Wariant minimalny zakłada liczebność rocznej populacji docelowej na 28 pacjentów, natomiast maksymalny na 71 pacjentów.

Wyniki analizy wrażliwości

W ramach AWB wnioskodawcy przedstawiono analizę wrażliwości z uwzględnieniem możliwych zmian parametrów których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością. [REDACTED]

[Redacted text block]

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

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli powyżej. Pozostałe wyniki znajdują się w AWB wnioskodawcy w Aneksie A, na str. 57-61.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznym w ramach programu lekowego preparatu Adcetris (brentuksymab vedotin) w populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina z obecnością ekspresji CD30, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) i wspólnej (NFZ+pacjent), przy czym wyniki z obu perspektyw są zbliżone. W analizie uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, a za moment rozpoczęcia finansowania przyjęto rok 2020.

[Redacted text block]

Głównym parametrem mającym wpływ na wyniki analizy wrażliwości są oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej.

Ze względu na fakt, iż w Agencji dotychczas nie oceniano innej technologii lekowej w docelowym wskazaniu, oraz brak jest farmakoterapii ukierunkowanej na utrzymanie remisji lub niwelowanie ryzyka nawrotu choroby (wybrany komparatorem jest obserwacja i monitorowanie pacjenta), nie zidentyfikowano innych analiz AWB, z którymi można porównać niniejszą analizę.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR) proponowane źródła oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać mają:

1. Z obniżenia wysokości limitu finansowania w następujących grupach limitowych:

[REDACTED]

W związku z wprowadzeniem do refundacji odpowiedników biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych [REDACTED] oraz wygaśnięciem wyłączności rynkowej [REDACTED]. Wejście do refundacji tańszych odpowiedników spowoduje obniżenie wydatków płatnika publicznego w rozważanych grupach limitowych przy jednoczesnym neutralnym wpływie na wydatki ponoszone przez świadczeniobiorców. W związku z zapisami ustawy refundacyjnej urzędowa cena zbytu odpowiednika nie może być wyższa niż 75% tej ceny dla jednego leku refundowanego w danym wskazaniu, w analizie wnioskodawcy założono konserwatywnie, że obniżka ta będzie wynosić dokładnie 25%.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników AR wnioskodawcy. Szczegółowy opis oszacowań znajduje się w rozdz. 3 AR wnioskodawcy na str. 6-11.

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

[REDACTED]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

❖ Porównanie zapisów projektu programu lekowego z zapisami ChPL

Tabela 39. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
[Redacted]	<p>ADCETRIS jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplant, ASCT).</p> <p>ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym CD30+:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. po ASCT lub 2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. 	[Redacted]
[Redacted]	<p><i>Chłoniak ziarniczy u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby</i> Leczenie produktem leczniczym ADCETRIS należy rozpocząć na podstawie oceny stanu klinicznego, po zakończeniu okresu rekonwalescencji po ASCT. Pacjenci z tej grupy powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia.</p> <p><i>Chłoniak ziarniczy nawrotowy lub oporny na leczenie</i> Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu, powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie do 16 cykli leczenia (w ciągu około roku).</p>	Brak uwag.

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
<p>[Redacted]</p>	<p>W ChPL Adcetris wskazano, że przeciwwskazaniami do leczenia są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. • Jednoczesne podawanie bleomycyny i produktu ADCETRIS powoduje toksyczność płucną. <p>W ChPL Adcetris dodatkowo można znaleźć informację, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produktu ADCETRIS nie stosować w okresie ciąży z wyjątkiem, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Jeśli zachodzi potrzeba leczenia kobiety w ciąży, należy wyraźnie poinformować ją o potencjalnym ryzyku dla płodu. • zaleca się, aby mężczyźni leczeni tym produktem leczniczym zamrozili próbki nasienia przed rozpoczęciem leczenia. Wskazane jest, aby mężczyźni leczeni tym produktem powstrzymali się od reprodukcji podczas leczenia i do 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki. • Brak danych dotyczących przenikania brentuksymabu vedotin lub jego metabolitów do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. 	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>„Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności stosowania brentuksymabu vedotin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednak nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.”</p>	<p>[Redacted]</p>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.09.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *brentuximab vedotin*, *Adcetris* i *hodgkin*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów odnoszących się do rekomendacji refundacyjnych, w których oceniano lek Adcetris we wskazaniach tożsamych lub zbliżonych do wnioskowanego. Pięć rekomendacji były pozytywnych, jedną negatywną oraz w jednym dokumencie wskazano, że rekomendacja nie może zostać wydana z uwagi na nie złożenie wniosku w przedmiotowym wskazaniu.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę, że BV jest bardziej skutecznym i mniej toksycznym leczeniem w porównaniu do chemioterapii. W rekomendacji negatywnej wskazano, że nie ma bezpośrednich dowodów, że BV ma wyższy odsetek przeżycia lub bardziej poprawia jakości życia w porównaniu do obecnego standardu opieki oraz że terapia BV nie jest kosztowo-efektywna. Należy mieć jednak na uwadze, że wytyczna została wydana w 2014 roku, tj. przed datą zarejestrowania wnioskowanego wskazania (24.06.2016 r.).

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Adcetris (brentuximab vedotin)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018	„Leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+”	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> BV jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina CD30+: <ul style="list-style-type: none"> • po ASCT lub • po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. Stosowanie BV u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina CD30+ po ASCT jest zalecane jako kosztowo-efektywne rutynowe leczenie.
SMC 2018	„Leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ u dorosłych pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po ASCT”	Rekomendacja: brak. <u>Uzasadnienie:</u> Nie wydano rekomendacji, gdyż nie złożono wniosku w tym wskazaniu.
HAS 2017	„Leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ u dorosłych pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po ASCT”	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - SMR (rzeczywista korzyść kliniczna) na poziomie: ważny (important), - ASMR (poprawa korzyści rzeczywistej/innowacyjność) na poziomie IV - możliwe finansowanie przy cenie wyższej niż komparator, - Komisja rekomenduje finansowanie BV w leczeniu chłoniaka Hodgkina CD30+ u dorosłych pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po ASCT, gdyż BV zapewnia poprawę w porównaniu do placebo.
PBAC 2016	„Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina CD30+ po ASCT”	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> PBAC rekomenduje finansowanie BV w leczeniu pacjentów z nawrotowym chłoniakiem Hodgkina po ASCT, gdyż uznano, że BV jest bardziej skutecznym i mniej toksycznym leczeniem w populacji pacjentów po ASCT w porównaniu do ratunkowej chemioterapii.

Organizacja, rok		Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PTAC	2016	m.in.: <ul style="list-style-type: none"> „Nawrotowy oporny na leczenie chłoniak Hodgkna (HL) po 2 lub więcej cyklach chemioterapii, u pacjentów z przeciwwskazaniami do ASCT.; Nawrotowy oporny na leczenie HL po ASCT, 	<p>Rekomendacja pozytywna Uzasadnienie: Wskazano, że w oparciu o dostępne dowody BV zapewni największe korzyści jako leczenie pacjentów z nawrotowym opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina lub układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek, którzy mieli ASCT lub nie zareagowali na standardową chemioterapię. Wskazano, że istnieją dowody relatywnie wysokiej jakości (randomizowane badanie kontrolne III fazy – AETHERA, szczegółowy opis badania patrz rozdz. 4 AWA) dotyczące leczenia pacjentów z nawrotowym opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina. Dodatkowo zauważono, że obecnie brak jest dowodów na zastosowanie BV w leczeniu chłoniaków CD30+, w tym w nawrotowym opornym na leczenie chłoniaku Hodgkina lub układowym chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek: przed ASCT, łącznie auto/allo-SCT lub po allo-SCT.</p>
	2018 (Aktualizacja)	<ul style="list-style-type: none"> Nawrotowy oporny na leczenie HL po allo-SCT; Nawrotowy oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek” 	<p>Rekomendacja pozytywna Uzasadnienie: BV rekomendowany w leczeniu: - chłoniaka Hodgkina CD30+, po wznowie po 2 lub więcej liniach chemioterapii u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT, - nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ (pacjenci, którzy przeszli ASCT otrzymują finansowanie o wysokim priorytecie po spełnieniu specjalnych kryteriów, szczegóły patrz publikacja PTAC 2018), - układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek w drugiej linii. Dane z badania klinicznego dotyczącego leczenia nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina po ASCT wskazują, że 5-letnie OS wynosi 41 m-cy, a PFS = 9,3 m-ca. Dodatkowo 33% pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź a 5-letni PFS w tej grupie wyniósł 52%. Ponadto, zauważono, że leczenie BV ponad 16 cyklami może nie przynieść korzyści dla pacjentów, dlatego nie zaleca się ponownego leczenia BV.</p>
NCPE 2014		„Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina CD30+, po niepowodzeniu co najmniej jednego ASCT.”	<p>Rekomendacja negatywna Uzasadnienie: Wskazano, że nie ma bezpośrednich dowodów, że BV ma wyższy odsetek przeżycia lub bardziej poprawia jakości życia w porównaniu do obecnego standardu opieki. Dodatkowo terapia BV nie jest rekomendowana jako kosztowo-efektywna.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Nie wskazano.	Nie
Belgia	100%	Nie wskazano.	Tak
Bułgaria	100%	Nie wskazano.	Tak
Chorwacja	100%	Nie wskazano.	Nie
Cypr	Nie jest dostępny w obrocie.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Czechy	Nie jest refundowany.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Dania	100%	Nie wskazano.	Nie
Estonia	100%	Nie wskazano.	Tak
Finlandia	100%	Nie wskazano.	Nie
Francja	Nie jest refundowany.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Grecja	100%	Nie wskazano.	Tak
Hiszpania	Nie jest refundowany.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Holandia	100%	Nie wskazano.	Nie
Irlandia	100%	Nie wskazano.	Tak
Islandia	100%	Nie wskazano.	Nie
Liechtenstein	Nie jest dostępny w obrocie.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Litwa	Nie jest refundowany.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Luksemburg	Nie jest dostępny w obrocie.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Łotwa	Nie jest refundowany.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Malta	Nie jest dostępny w obrocie.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Niemcy	Nie jest refundowany.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Norwegia	100%	Nie wskazano.	Nie
Portugalia	100%	Nie wskazano.	Tak
Rumunia	Nie jest refundowany.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Słowacja	100%	Nie wskazano.	Tak
Słowenia	100%	Nie wskazano.	Nie
Szwajcaria	100%	Nie wskazano.	Nie
Szwecja	100%	Nie wskazano.	Nie
Węgry	100%	Nie wskazano.	Tak
Wielka Brytania	Nie jest refundowany.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Włochy	100%	Nie wskazano.	Tak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Adcetris jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). We wszystkich przypadkach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym przypadku nie wskazano warunków / ograniczeń refundacji. W 9 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.07.2019 r., znak PLR.4600.166.2019.13.AP (data wpływu do AOTMiT 30.07.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1, fiol, proszku, kod EAN: 5909991004545,

w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.08.2019 r., znak OT.4331.43.2019.TG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.09.2019 r. pismem z dnia 16.09.2019 r.

Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina (dawniej: ziarnica złośliwa) jest nowotworem układu chłonnego wywodzącym się z komórek linii B, charakteryzującym się występowaniem nieprawidłowych komórek Hodgkina oraz komórek Reed i Sternberga, otoczonych komórkami odczynowymi zrębu tkankowego mikrośrodowiska. Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych z tendencją do szerzenia się początkowo przez ciągłość na inne węzły chłonne, a w bardziej zaawansowanych stadiach drogą naczyń krwionośnych.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 chłoniakowi Hodgkina przypisany jest kod: C 81.

Progresja lub nawrót choroby są silnie skorelowane z obecnością i liczbą obecnych czynników ryzyka progresji, które są obecne w momencie rozpoznania choroby lub na dalszych jej etapach. Są to np.: pierwotnie oporny na leczenie chłoniak Hodgkina, nawrotowy chłoniak Hodgkina z remisją trwającą krócej niż 12 miesięcy, umiejscowienie pozawęzłowe w momencie stosowania terapii ratunkowej, obecność objawów nieswoistych choroby („objawów B”).

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią dr. hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. hematologii aktualnie stosowaną metodą u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem jest brak aktywnego leczenia, obserwacja i monitorowanie pacjenta mające na celu wykrycie wznowy jak najwcześniej.

Zgodnie z opinią dr. n. med. Wojciecha Homendy, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. hematologii aktualnie, u około 20% pacjentów z wnioskowanym wskazaniem stosowanymi terapiami są: DHAP, ESHAP oraz ICE. Co do pozostałego odsetka pacjentów nie wskazano żadnego schematu postępowania.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, ekspertów klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, wybór komparatora uznano za zasadny. Komparatory przyjęte dla AKL, AE i AWB są spójne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Porównanie skuteczności stosowania brentuksymabu vedotin (BV) i placebo (PLC) przeprowadzono z wykorzystaniem danych z randomizowanego badania klinicznego AETHERA.

Przeżycie wolne od progresji choroby

Stosowanie BV w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji oraz ocenie badacza. Terapia BV porównana z PLC wiązała się z 48-procentowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu ocenianym w aktualnie najdłuższym dostępnym, 5-letnim okresie obserwacji przez badacza.

W ocenie niezależnej komisji mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była prawie dwukrotnie dłuższa w grupie BV w porównaniu do grupy kontrolnej PLC, podczas gdy w ocenie przeprowadzonej przez badacza grupa pacjentów leczonych BV nie osiągnęła mediany PFS w aktualnie dostępnym najdłuższym 5-letnim okresie obserwacji, a w grupie PLC mediana ta wyniosła 15,8 mies.

W ocenie badacza po 5 latach od randomizacji w grupie BV estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby wyniósł 59%, a w grupie PLC 41%.

Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu AETHERA w momencie przeprowadzenia analizy (data odcięcia: 18.08.2014 r.) nie została osiągnięta w obu ramionach badania. Autorzy publikacji zaznaczyli, że kolejna analiza przeżycia całkowitego nie jest planowana do 2020 roku.

Kolejne terapie i czas do ich zastosowania

W ramach analizy *post-hoc* wykazano, że stosowanie BV w porównaniu z PLC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności zastosowania pierwszej kolejnej oraz drugiej kolejnej terapii po wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby.

W 5-letnim okresie obserwacji jakąkolwiek kolejną terapię w przebiegu choroby Hodgkina otrzymało o 22% mniej pacjentów stosujących BV w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali PLC.

Jakość życia (kwestionariusz EQ-5D)

Wyniki oceny w populacji ITT pomiędzy grupami BV i PLC nie przekroczyły minimalnej istotnej klinicznie różnicy (wynoszącej 0,08) w żadnym z analizowanych okresów, w tym także na koniec badania (24 miesięcy), oprócz oceny przeprowadzonej w 15 miesiącu od momentu randomizacji. Analiza szczegółowych skali włączonych do kwestionariusza EQ-5D nie wykazała znaczących różnic pomiędzy ramionami badania w żadnej ze skali (sprawność fizyczna, ból/dyskomfort, troska o siebie, codzienna aktywność, lęk/depresja). Średnia różnica dla wyników w skali wizualno-analogowej nie przekroczyła minimalnej istotnej klinicznie różnicy (8 pkt.) we wszystkich punktach czasowych oceny.

Nie zidentyfikowano badań odnoszących się do skuteczności praktycznej zastosowania wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpieczeństwa stosowania brentuksymabu vedotin (BV) i placebo (PLC) przeprowadzono z wykorzystaniem danych z randomizowanego badania klinicznego AETHERA.

W grupie pacjentów otrzymujących BV w porównaniu z grupą PLC nie odnotowano znamienych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka zgonu oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W grupie pacjentów otrzymujących BV w porównaniu z grupą PLC istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym tych uznanych za związane z leczeniem, zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym tych uznanych za związane z leczeniem. Natomiast istotnie statystycznie rzadziej występowały zdarzenia niepożądane 1. i 2. stopnia ciężkości. W grupie pacjentów leczonych BV w porównaniu z grupą PLC istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia: obwodowej neuropatii czuciowej i ruchowej, w tym także stopnia 3., neutropenii, w tym także stopnia 3., nudności, biegunki.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W 2,5-letnim okresie obserwacji ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej było istotnie statystycznie większe w grupie BV w porównaniu do PLC. W obu porównywanych grupach najczęściej miała 1–2. stopień ciężkości (ryzyko jej wystąpienia było wyższe w grupie BV, natomiast wynik osiągnął istotność statystyczną tylko dla neuropatii obwodowej 2. stopnia ciężkości). Ryzyko neuropatii obwodowej 3. stopnia ciężkości było istotnie statystycznie większe w grupie BV w porównaniu do PLC. W żadnej z badanych grup nie stwierdzono przypadków wystąpienia neuropatii obwodowej 4. stopnia. W momencie przeprowadzenia ostatniej oceny (mediana okresu obserwacji 5 lat) u przeważającej większości pacjentów (90%) leczonych BV ze stwierdzoną neuropatią obwodową zaobserwowano jej ustąpienie lub poprawę, a mediana czasu do ustąpienia lub poprawy wyniosła 25,9–37,6 tyg. w zależności od źródła danych (w odnalezionych publikacjach do badania AETHERA nie zidentyfikowano danych z zakresu neuropatii obwodowej dla dłuższych okresów obserwacji niż 2,5-letni, stąd nie było możliwości przeprowadzenia porównania BV z PLC).

Do zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w terapii BV należy także neutropenia, która u 22% pacjentów leczonych BV spowodowała opóźnienie w otrzymaniu dawki (ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było istotnie statystycznie większe w grupie BV w porównaniu do grupy PLC), jednak w żadnym z przypadków nie była powodem zaprzestania terapii lub modyfikacji dawki. W grupie BV w porównaniu do PLC odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko konieczności podania czynników wzrostu.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania tj. kardiotoxyczność, hepatotoksyczność, toksyczność płucna, infekcje i występowanie nowotworów wtórnych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest praktycznie tożsama perspektywie poszerzonej (NFZ+pacjent), w dożywotnym horyzoncie czasowym w której porównał brentuksymab vedotin w monoterapii z obserwacją pacjenta (rozumianej jako BSC).

Populacja została określona zgodnie z wnioskiem, jednak należy podkreślić, istotne różnice pomiędzy kryteriami włączenia do programu lekowego a kryteriami włączenia do badania *AETHERA*. W badaniu tym zawężono populację tylko do osób dorosłych.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne różniące porównywane technologie: koszty BV i jego podania, diagnostyki, monitorowania i kwalifikacji do PL; koszty związane z obserwacją pacjentów (koszty leków i monitorowania terapii); koszty leczenia po nawrocie po ASCT (koszty terapii BV, NIVO, chemioterapii z/bez radioterapią, procedury alloSCT); koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Wnioskodawca zaproponował RSS.

Model został zaimplementowany w programie MS Excel jako model Markowa z zagnieżdżonym modelem AUC (ang. *area under curve*) umożliwiającym śledzenie rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu cyklu tygodniowego. Przyjęto długość cyklu 1 tydzień dla pierwszych 10 lat, a następnie długość cyklu wydłużono do 4 tygodni. Model uwzględnia korektę połowy cyklu.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie brentuksymabu vedotin w miejsce obserwacji pacjenta jest:

- [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania BV vs obserwacja pacjenta [redacted] bez uwzględnienia RSS.

- [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania BV vs obserwacja pacjenta [redacted] z uwzględnieniem RSS.

Wartość ICUR [redacted] znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, a zatem brentuksymab vedotin [redacted] refundacji.

Z uwagi na fakt, że do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne *AETHERA*, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (BV) nad komparatorem (obserwacja pacjenta), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W przyjętym horyzoncie czasowym, wartość ceny zbytu netto dla opakowania BV, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania BV zamiast komparatora jest równy progowi², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [redacted]

Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto leku Adcetris [redacted]

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości w ramach której testowano niepewne parametry analizy.

Z analizy PSA wynika, że [redacted]

Ponadto, w żadnym ze scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu RSS nie dochodzi do zmiany wnioskowania o opłacalności technologii ocenianej względem komparatora w porównaniu ze scenariuszem podstawowym.

Najwyższy wzrost wartości ICUR [redacted]

Natomiast najwyższy spadek wartości [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

² 139 953 zł

[Redacted text block]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Porównanie zapisów projektu programu lekowego z zapisami ChPL

[Redacted text block]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.09.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *brentuximab vedotin*, *Adcetris* i *hodgkin*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów odnoszących się do rekomendacji refundacyjnych, w których oceniano lek Adcetris we wskazaniach tożsamych lub zbliżonych do wnioskowanego. Pięć rekomendacji było pozytywnych, jedną negatywną oraz w jednym dokumencie wskazano, że rekomendacja nie może zostać wydana z uwagi na nie złożenie wniosku w przedmiotowym wskazaniu.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę, że BV jest bardziej skutecznym i mniej toksycznym leczeniem w porównaniu do chemioterapii. W rekomendacji negatywnej wskazano, że nie ma bezpośrednich dowodów, że BV ma wyższy odsetek przeżycia lub bardziej poprawia jakości życia w porównaniu do obecnego standardu opieki oraz że terapia BV nie jest kosztowo-efektywna. Należy mieć jednak na uwadze, że wytyczna została wydana w 2014 roku, tj. przed datą zarejestrowania wnioskowanego wskazania (24.06.2016 r.).

Uwagi dodatkowe

Analicy Agencji zidentyfikowali rozbieżność w nazewnictwie programu lekowego (PL). We wniosku refundacyjnym nazwa PL brzmi „B.77. Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, natomiast nazwa programu zamieszczonego w załączonym do wniosku pliku brzmi „B.77. Leczenie chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W analizie racjonalizacyjnej w rozdziale „oszczędności wynikające ze zmiany ceny BV w ramach PL B.77” szacowano liczbę sprzedanych opakowań leku na podstawie danych DGL o liczbie zrefundowanych opakowań leków w okresie 01.2017-12.2017 r. Na dzień złożenia wniosku dostępne były aktualniejsze dane (do października 2018, komun kat DGL z dnia 22.01.2019) (§2 Rozporządzenia).	TAK	Bez uwag.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Definicja populacji docelowej w przeglądzie wskazuje m.in. na wykluczanie badań, gdzie populację stanowili dzieci i młodzież, natomiast zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego do leczenia brentuksymabem vedotin kwalifikować się będą pacjenci zarówno dorośli, jak i pediatryczni.	?	Kryteria włączenia i wykluczenia zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, przy czym zapisy proponowanego programu lekowego (jak i obecnie refundowanego) nie zawężają populacji tylko do osób dorosłych.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne aktualnych na dzień złożenia wniosku (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia). Nie przedstawiono wszystkich danych ze strony <i>Food and Drugs Administration</i> (https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-boxed-warning-and-contraindication-adcetris-brentuximab-vedotin data dostępu: 23.08.2019 r.) – dane dotyczące toksyczności płucnej.	TAK	Bez uwag.
Dane bibliograficzne wykorzystanych publikacji nie są zapisane z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia). Pozycja 11. oraz 17. z rozdziału 11. <i>Bibliografia</i> w AKL wnioskodawcy nie zawierają szczegółowych danych odnośnie czasopisma gdzie zostały opublikowane.	TAK	Bez uwag.
Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach takich jak: dane osobowe autorów opinii eksperckich. W analizie problemu decyzyjnego oraz analizie ekonomicznej nie podano danych osobowych ekspertów, na których opinie się powołano (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).	TAK	Wskazano, że skorzystano z opublikowanych wyników badania ankietowego, w którym nie podano danych osobowych ekspertów.
Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1., tj. brak jest uzasadnienia dla przyjętych wartości parametrów m.in. w scenariuszach: CH-1 i CH-2, RRHL_BV_PFS-1, RRHL_BV_PFS-2, RRHL_BV_OS-2 czy RRHL_BV_OS-3 (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).	NIE	Nie uzasadniono wystarczająco zakresów zmienności.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.:

- W modelu ekonomicznym wnioskodawcy nie ma możliwości dokonania zmiany długości horyzontu czasowego.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne		
AETHERA	Brak autora 2016	(2016) Updated Efficacy and Safety Data From the AETHERA Trial of Consolidation With Brentuximab Vedotin After Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma Patients at High Risk of Relapse. Clin Adv Hematol Oncol 14(2 Suppl 1):17–18
	EMA 2016	European Medicines Agency, Assessment report, Invented name: Adcetris, International non-proprietary name: brentuximab vedotin, 26 May 2016, Procedure No. EMEA/H/C/002455/II/0025
	Gautam 2018	Gautam A, et al., (2018) Brentuximab vedotin consolidation post-autologous stem cell transplant in Hodgkin lymphoma patients at risk of residual disease: number needed to treat. Leukemia & Lymphoma 59(1):69–76
	Moskowitz 2015	Moskowitz CH et al., (2015) 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. The Lancet 385(9980):1853–1862
	Moskowitz 2015a	Moskowitz CH, Analysis of primary-refractory hodgkin lymphoma PTS in a randomized, placebo-controlled study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant. Hematological Oncology 33(S1):100–180
	Moskowitz 2016	Moskowitz CH, Brentuximab vedotin after autologous stem cell transplant yields the strongest benefit in Hodgkin lymphoma patients with >2 risk factors: results of a multivariate analysis. Conference: 10th international symposium on hodgkin lymphoma, ISHL 2016. Germany; 2016
	Moskowitz 2018	Moskowitz CH et al., (2018) Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. Blood
	Nademanee 2018	Nademanee A et al., (2018) Safety Analysis of Brentuximab Vedotin from the Phase III AETHERA Trial in Hodgkin Lymphoma in the Post-Transplant Consolidation Setting. Biol. Blood Marrow Transplant. 24(11):2354–2359
	Ramsey 2016	Ramsey SD et al., (2016) Quality of life results from a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation following autologous haematopoietic stem cell transplant for persons with Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 175(5):860–867
	Sureda 2015	Sureda A, Subgroup analysis of patients participating in the AETHERA trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of brentuximab vedotin in patients at risk of progression following autologous stem cell transplant for hodgkin lymphoma. 2015; 50:65–66
	Sweetenham 2015	Sweetenham J et al., (2015) Updated Efficacy and Safety Data from the AETHERA Trial of Consolidation with Brentuximab Vedotin after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma Patients at High Risk of Relapse. Blood 126(23):3172–3172
	Sweetenham 2016	Sweetenham JW et al., (2016) Updated Efficacy and Safety Data from the AETHERA Trial of Consolidation with Brentuximab Vedotin after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma Patients at High Risk of Relapse. Biology of Blood and Marrow Transplantation 22(3):S36–S37
	Walewski 2015	Walewski JA et al., (2015) Multivariate analysis of PFS from the AETHERA trial: A phase III study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant for HL
Taverna 2016	Taverna JA et al., (2016) Role of Maintenance Therapy after High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Aggressive Lymphomas: A Systematic Review. Biology of Blood and Marrow Transplantation 22(7):1182–1196	
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne		
ASBMT/CIBMTR/EBMT 2019	Kanate AS et al., Maintenance Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas After Autologous Transplantation A Consensus Project of ASBMT, CIBMTR, and the Lymphoma Working Party of EBMT, JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2018.6278, Published online February 28, 2019.	
ESMO 2018	Eichenauer DA et al., Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv19–iv29, 2018, doi:10.1093/annonc/mdy080, Published online 23 May 2018	
HAS 2017	HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 3 mai 2017. Brentuximab vedotin DCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion B/1 flacon (CIP : 34009 583 971 8 9). HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique Avis 3 modifié le 09/05/2017 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15701_ADCETRIS_PIC_EI_Avis3_modifiele09052017_CT15701.pdf (dostęp: 27.09.2019 r.)	
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hodgkin Lymphoma, Version 2.2019 – July 15, 2019	
NCPE 2017	National Centre for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin (Adcetris) for the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30 positive Hodgkin Lymphoma who have failed at least one autologous stem cell transplant. April 2014 http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/12/Brentuximab-Adcetris-summary.pdf (dostęp: 27.09.2019 r.)	
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence. Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma. Technology appraisal guidance, Published: 13 June 2018, www.nice.org.uk/guidance/ta524 (dostęp: 27.09.2019 r.)	
PBAC 2016	The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Guidelines. BRENTUXIMAB VEDOTIN, Powder for I.V. infusion 50 mg, Adcetris®, Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/brentuximab-vedotin-psd-november-2018.pdf (dostęp: 27.09.2019 r.)	
PTAC 2018	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Cancer Treatments Subcommittee of PTAC (CaTSoP) meeting held at PHARMAC on 21 September 2018 (minutes for web publishing). https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-cancer-treatment-subcommittee-minutes-2018-09.pdf (dostęp: 27.09.2019 r.)	

PTOK 2013	Wróbel T., Chłoniak Hodgkina, Zalecenia terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, 2013 r.
SMC 2018	Scottish Medicines Consortium. brentuximab vedotin 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Adcetris ©) SMC2085. Takeda UK Ltd., 6 April 2018 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3403/brentuximab-vedotin-adcetris-non-sub-final-april-2018-for-website.pdf (dostęp: 27.09.2019 r.)
Pozostałe	
AE Adcetris 2015	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_AE_16.10.2015.pdf (dostęp: 27.09.2019 r.)
AWB Adcetris 2015	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 (dostęp: 27.09.2019 r.)
AE Opdivo	Analiza ekonomiczna. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Health Quest. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/064/AW/064_AW_OT_4351_20_OPDIVO_ch%C5%82oniak_Hodgkina_CEA_30.06.2017.pdf (dostęp: 27.09.2019 r.)
AWB Opdivo	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Health Quest. 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 (dostęp: 27.09.2019 r.)
Anderlini 2008	Anderlini P. et al. 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. <i>Haematologica</i> . 2008; 93(2):257–264.
Biuletyn 2012	Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2012. (http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2012/Biuletyn_2012.pdf .) (dostęp: 24.09.2019)
Biuletyn 2013	Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2013 (http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2013/Biuletyn_2013.pdf) (dostęp: 24.09.2019)
Biuletyn 2014	Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2014 (http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2014/Biuletyn_2014_web.pdf), (dostęp: 24.09.2019)
Biuletyn 2015	Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2015 (http://www.poltransplant.pl/Download/biuletyn2015_www.pdf), (dostęp: 24.09.2019)
Biuletyn 2016	Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2016 (http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2016_www.pdf), (dostęp: 24.09.2019)
Biuletyn 2017	Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2017 (http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2017.pdf), (dostęp: 24.09.2019)
Biuletyn 2018	Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2018 (http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2018.pdf), (dostęp: 24.09.2019)
ChPL Adcetris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris , data dostępu: 23.08.2019 r.)
APD wnioskodawcy	[REDAKOWANE], Analiza problemu decyzyjnego, Brentuksymab vedotin (Adcetris) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (chłoniakiem ziarniczym) CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, Kraków, styczeń 2019
Bolwell 2004	Bolwell B. et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 2004; 34(7):621–625.
CADTH 2018	Brentuximab (Adcetris) for Hodgkin Lymphoma – Resubmission. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_brentuximab_adcetris_hl_post-asct_resub_fn_eqr.pdf (dostęp: 27.09.2019 r.)
Chen 2012	Chen R. et al. Brentuximab vedotin is associated with improved progression-free survival after allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation</i> . 2014; 20(11):1864–1868.
Genadieva-Stavrik 2016	Genadieva-Stavrik S. et al. 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. <i>Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology</i> . 2016; 27(12):2251–2257.
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej</i> . 2015; 125(1–2):18–26.
Hui 2017	Hui L. et al. Cost-effectiveness analysis of consolidation with brentuximab vedotin for high-risk Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. <i>Cancer</i> . 2017; 123(19):3763–3771.
PEX 2018	PEX PharmaSequence. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u pacjentów z HL po ASCT. Warszawa 2018. https://www.pexps.pl/files/upload/files/PEX_TAKEDA_Raport_Pacjenci-z-HL-po-ASCT.pdf (dostęp: 23.09.2019)
PTOK 2013B	Monika Prochorec-Sobieszek. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego, w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r.

Ringkvist 2017	Ringkvist J, Engstrom A. The cost-effectiveness of brentuximab vedotin as consolidation treatment after autologous stem-cell transplantation in patients with hodgkin lymphoma and increased risk of relapse. https://tools.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/76271?pdfid=52924 (dostęp: 25.09.2019 r.)
Robinson 2009	Robinson SP. et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. <i>Haematologica</i> . 2009; 94(2):230–238.
Ruutu 1997	Ruutu T. et al. A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). <i>Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplantation</i> . 1997; 19(8):759–764.
Sarina 2010	Sarina B et al. 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. <i>Blood</i> . 2010; 115(18):3671–3677.
SG035-0003	Younes A. et al., Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology</i> . 2012; 30(18):2183–2189
Swinburn 2015	Swinburn P. et al., Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. <i>Leukemia & Lymphoma</i> . 2015; 56(6):1839–1845.
Szczeklik 2017	Warzocha K., Robak T., Meder J., Dmoszyńska A., Nowotwory limfoproliferacyjne. W: Gajewski P. red. <i>Prowadzący, Interna Szczeklika 2017</i> . Kraków: Medycyna Praktyczna; 2017: 1793-1843
Zarządzenie Nr 7/2019/DGL	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. https://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-72019dgl.6868.html (dostęp: 27.09.2019 r.)
Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ	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. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-642018dsoz.6786.html (dostęp: 27.09.2019 r.)
Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ	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. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1272017dsoz.6708.html (dostęp: 27.09.2019 r.)
Strony internetowe	
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris (data dostępu: 09.09.2019 r.)	
https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/adcetris-epar-all-authorised-presentations_pl.pdf (data dostępu: 09.09.2019 r.)	
https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf (data dostępu: 09.09.2019 r.)	
http://ikarpro.pl/ (dostęp: 27.09.2019 r.)	
https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/ (dostęp: 27.09.2019 r.)	
https://statystyki.nfz.gov.pl/ (dostęp: 27.09.2019 r.)	

15. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego.

