



IGNORANTIA NOCET

# Adcetris<sup>®</sup> (brentuksymab vedotin) w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:  
Takeda Pharma Sp. z o.o.

Warszawa, 18.11.2021 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
cezary.pruszko@mahta.pl

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
michal.jachimowicz@mahta.pl

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 18 listopada 2021 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.48.2021.MPo.8 z dnia 4 listopada 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 kwietnia 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Takeda Pharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>14</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>15</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>15</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>16</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	16
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	17
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>17</b>
<b>7. Modelowanie.....</b>	<b>18</b>
7.1. Struktura modelu.....	18
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu .....	21
7.2.1. Proporcjonalność hazardu.....	21
7.2.2. Parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa.....	23
7.2.3. Modele z możliwością wyleczenia (ang. mixture cure models) – wariant analizy wrażliwości .....	27
7.2.4. Prawdopodobieństwo przeżycia w populacji generalnej .....	30
7.2.5. Czas trwania terapii.....	31
7.3. Jakość życia w modelu.....	31

---

---

7.4. Dyskontowanie.....	36
<b>8. Analiza kosztów.....</b>	<b>37</b>
8.1. Koszt leków.....	38
8.1.1. Dawkowanie leków.....	38
8.1.2. Ceny leków.....	39
8.1.3. Zestawienie kosztów leków.....	40
8.2. Koszty przepisania i podania leków.....	40
8.3. Koszty kwalifikacji do leczenia, monitorowania, diagnostyki i oceny skuteczności leczenia.....	41
8.3.1. Koszt monitorowania przed progresją choroby.....	41
8.3.2. Koszt monitorowania po progresji choroby.....	43
8.4. Koszty leczenia wspomagającego.....	45
8.5. Koszt II linii leczenia.....	46
8.6. Koszty SCT.....	49
8.6.1. Koszty alloSCT.....	49
8.6.2. Koszty autoSCT.....	55
8.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	56
8.7.1. Neutropenia.....	56
8.7.2. Anemia.....	57
8.7.3. Leukopenia.....	58
8.7.4. Trombocytopenia.....	58
8.7.5. Zapalenie płuc.....	59

---

---

8.7.6. Biegunka .....	59
8.8. Całkowity koszt różniący .....	60
<b>9. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>62</b>
<b>10. Wyniki analizy .....</b>	<b>66</b>
10.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	66
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	68
<b>11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>70</b>
11.1. Analiza wartości skrajnych .....	70
<b>12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>79</b>
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej .....	80
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) .....	81
<b>13. Walidacja modelu .....</b>	<b>82</b>
13.1. Walidacja wewnętrzna .....	82
13.2. Walidacja konwergencji .....	84
13.3. Walidacja zewnętrzna .....	84
<b>14. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>86</b>
<b>15. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>88</b>
<b>16. Dyskusja .....</b>	<b>89</b>
<b>17. Załączniki .....</b>	<b>92</b>
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	92
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	92

---

---

17.1.2. Strategia wyszukiwania .....	92
17.1.3. Selekcja badań.....	93
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	95
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	95
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	97
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	98
17.2.2. Strategia wyszukiwania .....	98
17.2.3. Selekcja badań.....	99
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	101
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	101
17.3. Modelowanie .....	102
17.3.1. Oszacowanie użyteczności .....	102
17.3.2. Wykresy kwantyl-kwantyl .....	105
17.4. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do obecnie istniejącej grupy limitowej .....	106
17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	106
<b>18. Spis tabel .....</b>	<b>109</b>
<b>19. Spis rysunków .....</b>	<b>114</b>
<b>20. Bibliografia.....</b>	<b>116</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	Analiza ekonomiczna
AFT	ang. <i>accelerated failure time</i> – modele klasy przyspieszonego czasu do niepowodzenia
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
alloSCT	ang. <i>allogeneic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
autoSCT	ang. <i>autologous stem cell transplant</i> – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BGD	schemat chemioterapii zawierający: gemcytabinę, deksametazon, cisplatynę
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BICR	ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> – niezależna komisja oceniająca
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
BV	brentuksymab vedotin
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CHOEP	schemat chemioterapii zawierający: cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, etopozyd i prednizon
CHOP	cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon
CHP	schemat chemioterapii zawierający: cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DHAP	schemat chemioterapii zawierający deksametazon, cisplatynę, cytarabinę
DLI	ang. <i>donor lymphocyte infusion</i> - pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach

Skrót	Rozwinięcie
EQ-VAS	ang. <i>European Quality of Life-Visual Analogue Scale</i> - europejski kwestionariusz do oceny jakości życia, wizualna skala analogowa
ESHAP	schemat chemioterapii zawierający: cisplatynę, metylopredyzon, etopozyd, cytarabinę
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
GDP	schemat chemioterapii zawierający: gemcytabinę, deksametazon, cisplatynę
GEMOX	schemat chemioterapii zawierający: gemcytabinę i oksaliplatynę
GSF	ang. <i>granulocyte stimulating factor</i> - czynniki wzrostu granulocytów
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GVHD	ang. <i>graft-versus-host disease</i> – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
HLA	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzkie antygeny leukocytarne
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICE	schemat chemioterapii zawierający: etopozyd, karboplatinę ifosfamid, mesna
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IRF	ang. <i>Independent Review Facility</i> – niezależna komisja oceniająca
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
j.	jednostka
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MCM	ang. <i>mixture cure models</i>
mg	milligram
ml	mililitr
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
n/o	nie osiągnięto
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.c.	powierzchnia ciała
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PC	ang. <i>physician's choice</i> – wybór lekarza
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna



Skrót	Rozwinięcie
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	polski złoty
PPS	ang. <i>post progression survival</i> – czas przeżycia po progresji choroby
PR	ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTCL	ang. <i>Peripheral T-cell Lymphoma</i> – chłoniak z obwodowych komórek T
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
pw	powikłania
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
sALCL	ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma</i> – układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
SCT	ang. <i>stem-cell transplantation</i> – przeszczepienie komórek macierzystych
SD	ang. <i>stable disease</i> – choroba stabilna
SMILE	schemat chemioterapii zawierający: etopozyd, ifosfamid, mesna, metotreksat, deksametazon
TA	ang. <i>technology appraisal</i> – raport oceny leków
TTO	ang. <i>time trade-off</i> – metoda handlowania czasem
USD	dolar amerykański
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od wartości dodanej

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce brentuksymabu vedotin (BV) (Adcetris®) w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (populacja docelowa).

Wskazana populacja chorych odznacza się niekorzystnym rokowaniem. Obecnie stosowane leczenie w postaci chemioterapii należy uznać za nieoptymalne, istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Stosowanie brentuksymabu vedotin ma na celu wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

### METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie brentuksymab vedotin w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP) porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. technologią medyczną CHOP, w skład której wchodzi cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon.

Do oceny opłacalności stosowania BV+CHP względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następującego badania klinicznego: *ECHELON-2* (publikacja *Horwitz 2019*, dokument *EMA 2020, Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*), przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

---

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia); koszty przepisania i podania leków; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty leczenia wspomagającego; koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

[Redacted text block]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w czterdziestopięcioletnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

## WYNIKI

### Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla BV+CHP vs CHOP

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

Wyniki porównań cechują się umiarkowaną wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.

[Redacted text block]

## **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

[Redacted text block]

---

---

Zastosowanie BV+CHP związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. [REDACTED]

Biorąc pod uwagę wskazanie do stosowania Adcetris®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem, finansowanie BV z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

Finansowanie BV+CHP u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

---

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce brentuksymabu vedotin (BV) (Adcetris®) w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.

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

Populacja:

- wcześniej nieleczeni dorośli chorzy z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.

Interwencja:

- brentuksymab vedotin (BV) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP).

Komparator:

- cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon (CHOP).

Wyniki:

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
  - lata życia,
  - lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla BV+CHP

---

---

względem CHOP stosowanych w Polsce w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

### 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

### 4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 45-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej.

---

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

**Ocena skuteczności BV+CHP vs CHOP na podstawie badania RCT: *ECHELON-2*:**

**Ocena pierwszorzędowego punktu końcowego PFS wg BICR<sup>1</sup> dowodzi o istotnej statystycznie przewadze BV+CHP w porównaniu z CHOP w populacji ogólnej.**

W grupie BV+CHP wykazano istotną statystycznie redukcję (o 29%) ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w porównaniu z grupą CHOP (HR=0,71 (95% CI: 0,54; 0,93); p=0,0110). W badaniu odnotowano ok. dwukrotne wydłużenie mediany czasu przeżycia w grupie badanej względem grupy kontrolnej. Mediana PFS w grupie BV+CHP wyniosła 48,20 mies. (95% CI: 35,15; n/o), z kolei w grupie CHOP 20,80 mies. (95% CI: 12,7; 47,57).

W populacji ITT<sup>2</sup> szacowany wskaźnik PFS w grupie BV+CHP oraz CHOP wyniósł kolejno 82,1% vs 70,8 (w 6 mies.), 71,7% vs 58,2% (w 12 mies.), 61,4% vs 47,4% (w 24. mies.), 57,1% vs 44,4% (w 36 mies.). Wyniki dla populacji sALCL były zbieżne z wynikami uzyskanymi dla populacji ITT.

**Należy podkreślić, iż różnice w prawdopodobieństwie PFS między grupami dla okresów  $\geq 1$  roku, gdzie krzywe Kaplana-Meiera spłaszczają się, wskazują na długoterminowe korzyści ze stosowania BV+CHP.**

**Analiza czasu przeżycia (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) w populacji ITT wykazała istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia BV+CHP w porównaniu z CHOP.**

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora wykorzystano następujące punkty końcowe:

<sup>1</sup> W publikacji *Horwitz 2019* niezależną komisję oceniającą określano jako BICR. Z kolei w dokumencie *EMA 2020* jako IRF (ang. *Independent Review Facility*).

<sup>2</sup> W badaniu uczestniczyło 452 chorych z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z obwodowych limfocytów T CD30+. Protokół badania zakładał włączenie 450 chorych, w tym 75% ( $\pm 5\%$ ) chorych z centralnie potwierdzonym sALCL. Ostatecznie chorzy z sALCL stanowili 72% chorych w grupie badanej oraz 68% chorych w grupie kontrolnej. Pozostałe typy histologiczne chłoniaka obejmowały PTCL-NOS, AITL, ATLL oraz EATL.



- OS;
- PFS

zaprezentowane w badaniu klinicznym *ECHELON-2*.

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* profil bezpieczeństwa w grupie BV+CHP określono jako zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa chorych leczonych brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z chemioterapią. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem brentuksymabu vedotin.

## 6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano bezpośrednio różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorem oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatora w zakresie przeżycia całkowitego (LYG), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt

uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 55 586 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **166 758 PLN**.

## 7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania BV+CHP vs CHOP w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich niejednorodny model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

### 7.1. Struktura modelu

*Wytyczne AOTMiT* wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w czterdziestopięcioletnim horyzoncie czasowym. Średni wiek chorych w momencie rozpoczęcia modelowania wynosi 52 lata. Tym samym najwyższy osiągnięty wiek w analizie podstawowej wynosi 97 lat (maksymalny wiek dla krzywych przeżycia w populacji generalnej wynosi 100 lat). Biorąc pod uwagę rokowania przeżycia chorych z sALCL<sup>3</sup> [PTOK

---

<sup>3</sup> Analiza danych z rejestrów wskazuje, że w podtypie ALCL 5-letni OS wynosi 34-70%. Rokowanie u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie drugiej linii jest złe, z odsetkami 1–3-letnich OS nieprzekraczającymi 10%

---

2020] przyjęty horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby odzwierciedlić wszystkie istotne różnice w kosztach i wynikach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami. Przemawia to za wysoką wiarygodnością przyjętego czasu modelowania.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

W modelu uwzględniono trzy stany:

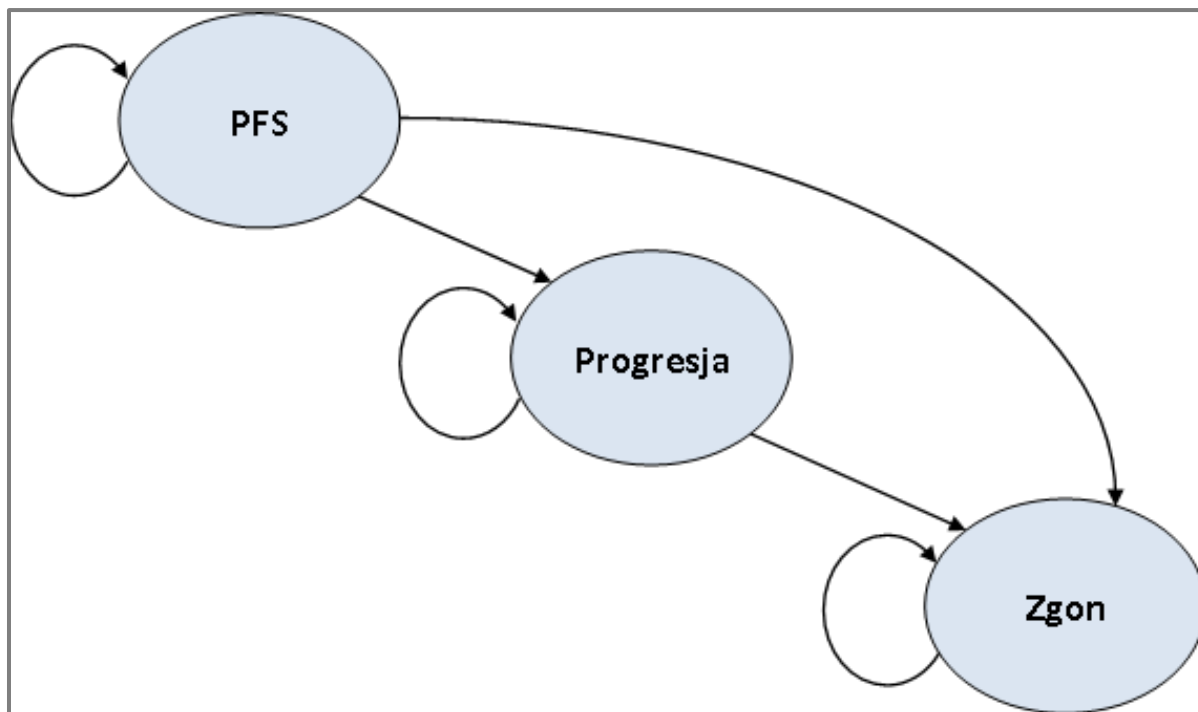
1. brak progresji choroby (PFS),
2. progresja choroby (PROG),
3. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 21-dniowych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia) w horyzoncie dożywnym. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

---

**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej**



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan PFS. W stanie PFS chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi do stanu PROG) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON).

Stan PROG jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory może trafić do stanu PROG ze stanu PFS. W stanie PROG chory otrzymuje leczenie w postaci II linii leczenia i pozostaje w tym stanie do momentu śmierci (stan ZGON).

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. ze stanów PFS oraz PROG.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

## 7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

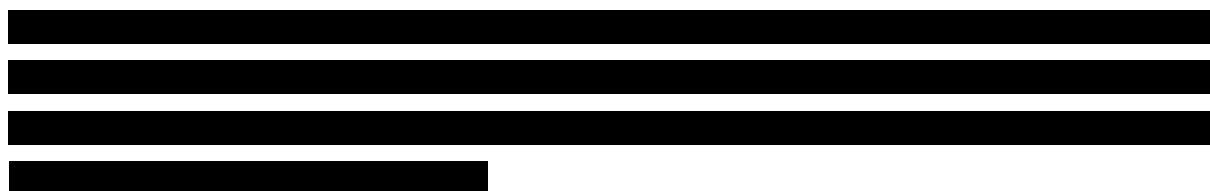
Liczbę chorych w każdym stanie modelu (patrz rozdział 7.1.) oszacowano na podstawie parametrycznych rozkładów prawdopodobieństwa dopasowanych do czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) do danych dla podgrupy sALCL z badania *ECHELON-2*. Wykorzystując dane jednostkowe pacjentów uczestniczących w badaniu opracowano:

- ekstrapolację krzywych przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS);
- czas trwania skuteczności i podania/ponownego podania BV+CHP;
- odsetek chorych otrzymujących terapię konsolidacyjną i allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (alloSCT) i inne formy przeszczepów komórek macierzystych.

Ze względu na fakt, że okres obserwacji w badaniu *ECHELON-2* był krótszy niż horyzont czasowy analizy ekonomicznej (patrz rozdział 4.) w analizie wystąpiła konieczność ekstrapolacji danych. Ekstrapolację przeprowadzono zgodnie z wytycznymi zespołu wspomaganie decyzji NICE [TSD 14]. Dopasowanie parametrycznych rozkładów prawdopodobieństwa poprzedzono analizą spełnienia założenia o proporcjonalności hazardu (patrz rozdział 7.2.1.).

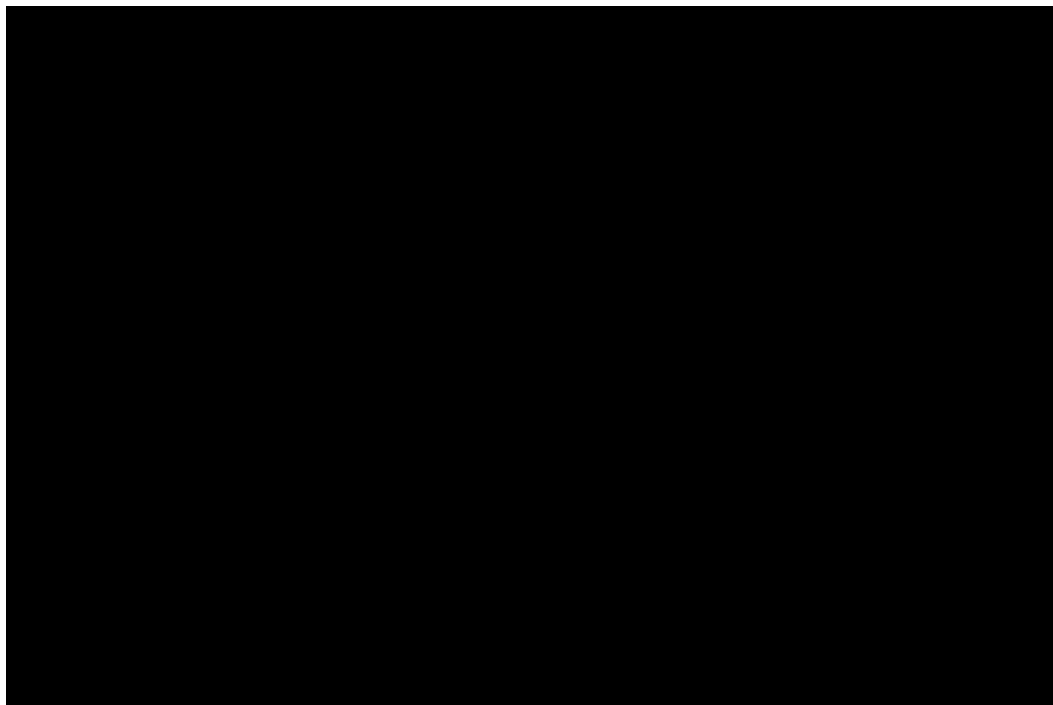
### 7.2.1. Proporcjonalność hazardu

Założenie proporcjonalnego hazardu oceniono za pomocą wykresów skumulowanego hazardu (patrz Rysunek 2., Rysunek 3.).

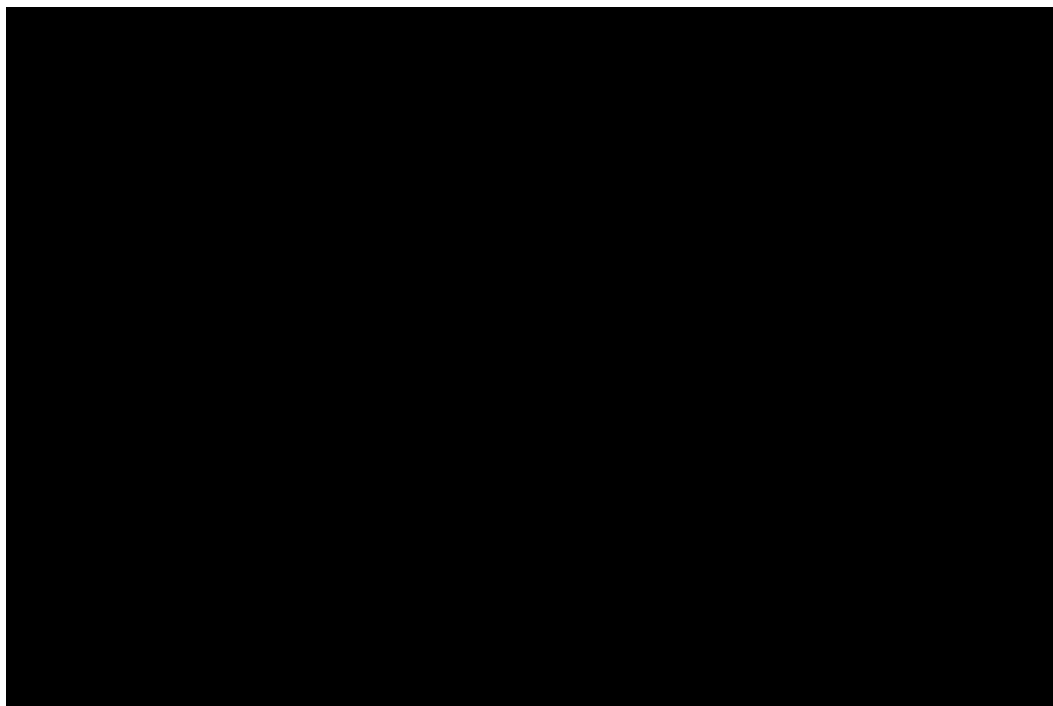


---

**Rysunek 2.**



**Rysunek 3.**



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **7.2.2. Parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa**

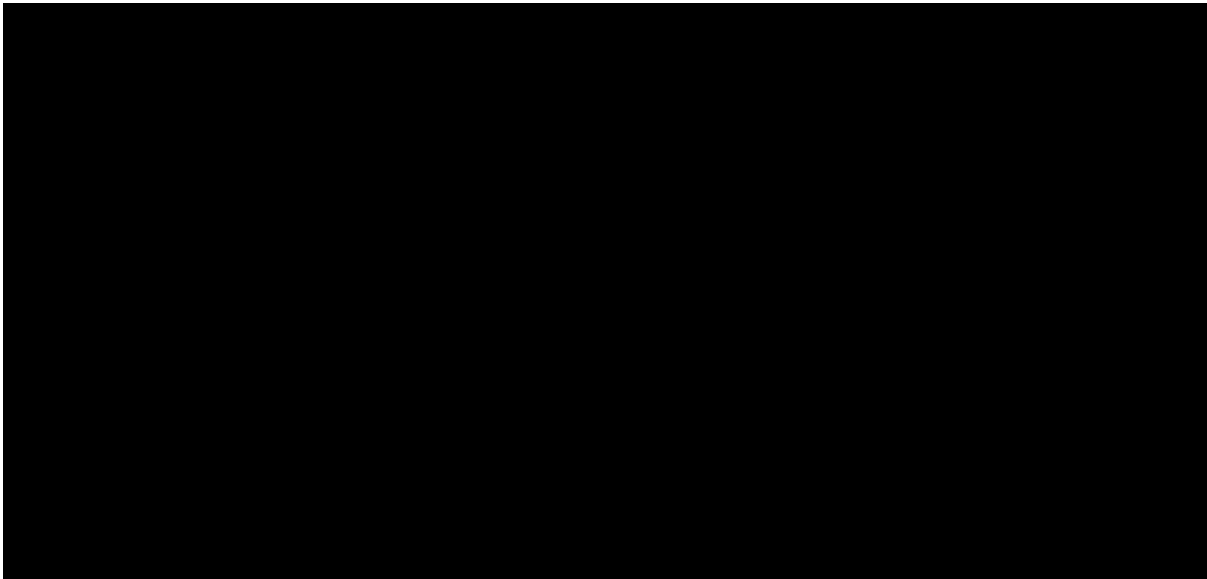
Do danych KM z badań dopasowano następujące rozkłady prawdopodobieństwa:

- rozkład wykładniczy;
- rozkład uogólniony gamma;
- rozkład Gompertza;
- log-normalny;
- log-logistyczny;
- Weibulla.

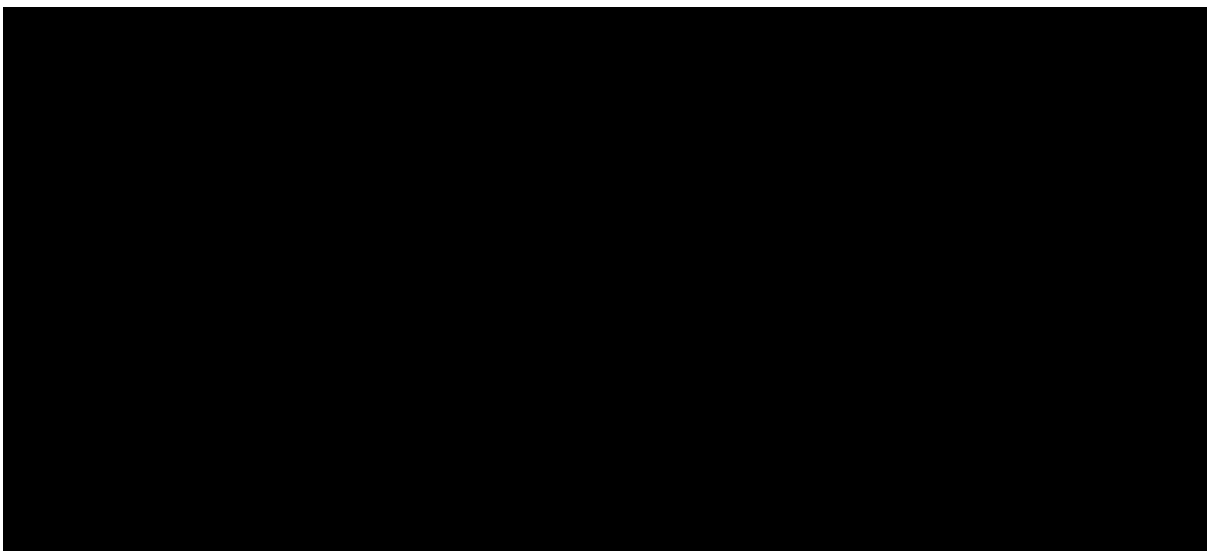
---

Na rysunkach poniżej przedstawiono dopasowanie łącznych modeli statystycznych do danych:

**Rysunek 4.**



**Rysunek 5.**





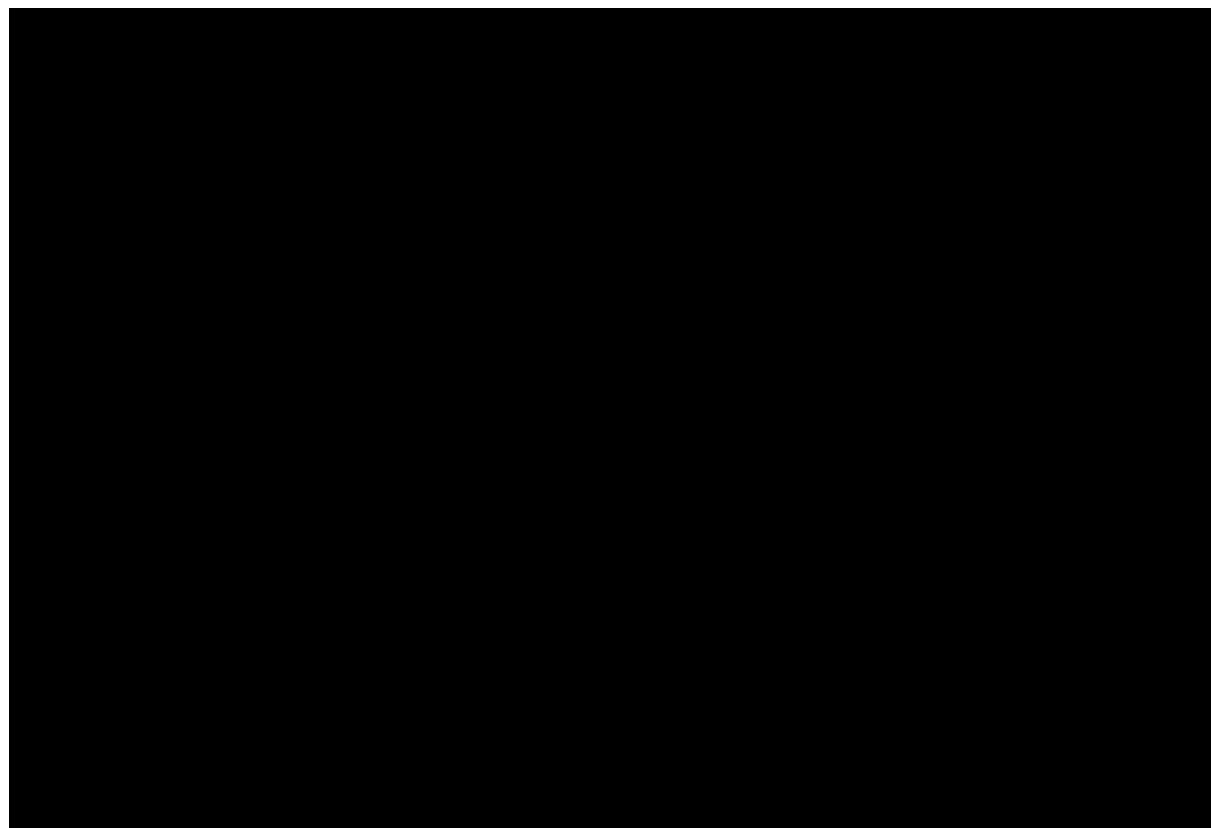
**Rysunek 6.**



**Rysunek 7.**



**Rysunek 8.**



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

**Tabela 1.**

[Redacted content]

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

**7.2.3. Modele z możliwością wyleczenia (ang. mixture cure models) – wariant analizy wrażliwości**

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

**Tabela 2.**

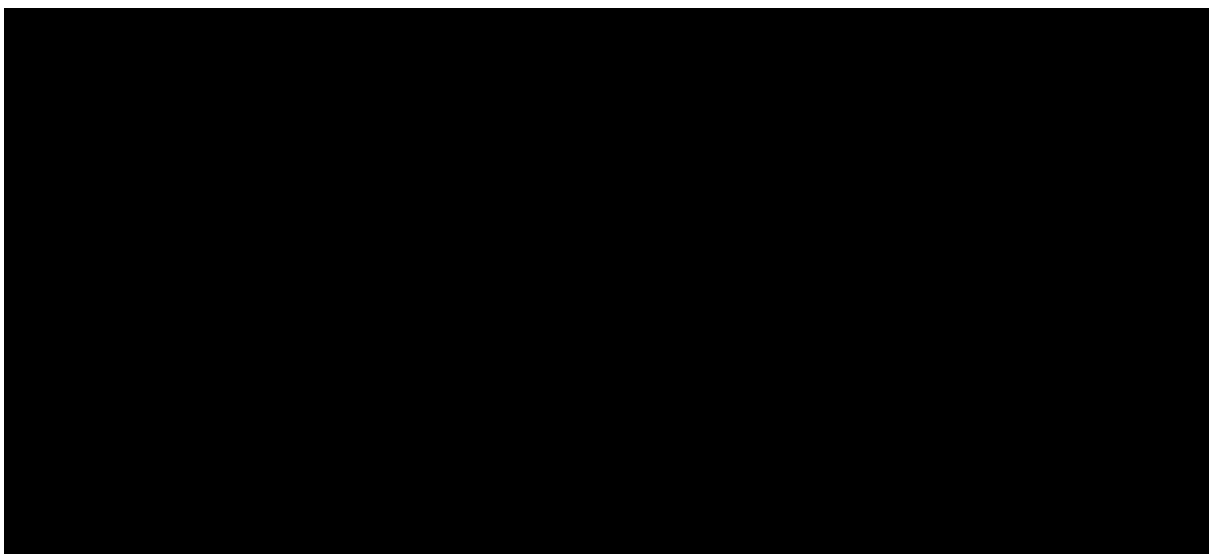
[Redacted text block]

[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 text block]

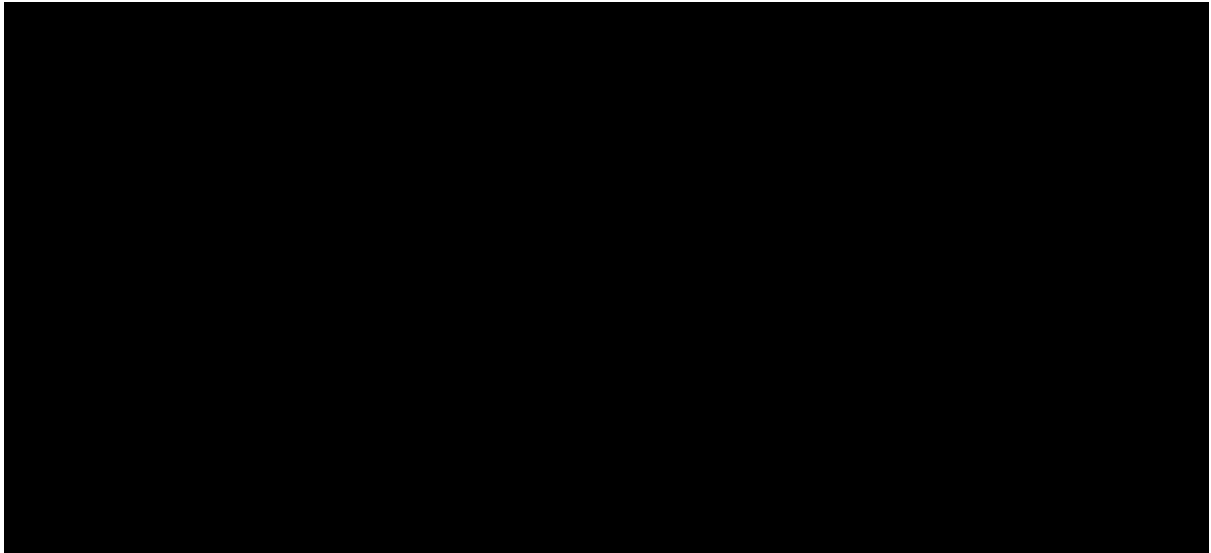
**Rysunek 9.**

[Redacted text block]



---

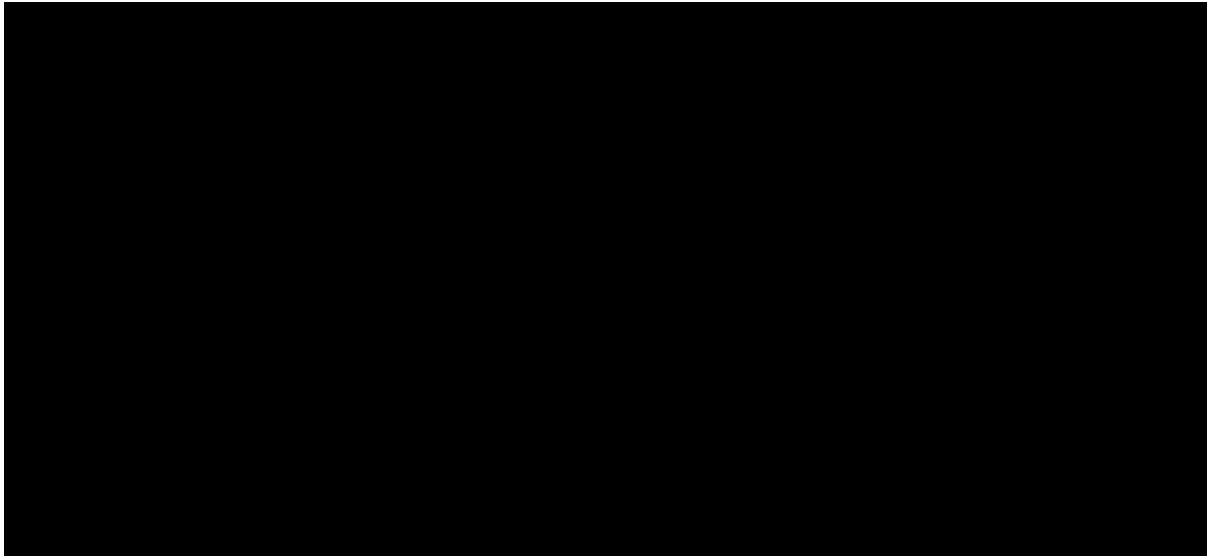
**Rysunek 10.**



**Rysunek 11.**




## Rysunek 12.



### 7.2.4. Prawdopodobieństwo przeżycia w populacji generalnej

W celu uzyskania realistycznych wyników w długim okresie i zapewnienia, że ogony OS i PFS nie przecinają się z krzywą przeżycia w populacji generalnej w modelu zastosowano ważenie liczby chorych w każdym stanie za pomocą prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej zaczerpnięto z tablic trwania życia z *Bazy demografia* Głównego Urzędu Statystycznego.

### 7.2.5. Czas trwania terapii

Planowany czas trwania terapii w badaniu *ECHELON-2* znajdował się w przedziale od 6 do 8 cykli. Na podstawie danych jednostkowych z badania obliczono skumulowany odsetek pacjentów w trakcie każdego cyklu leczenia. W analizie podstawowej chorzy otrzymują lek tak długo jak otrzymywali w badaniu *ECHELON-2* 

 W analizie rozpatrzono 3 alternatywne scenariusze:

- odsetek dyskontynuacji zgodny z badaniem *ECHELON-2*, do maksymalnie 6 cykli;
- wszyscy pacjenci otrzymują 6 cykli;
- wszyscy pacjenci otrzymują 8 cykli.



[Redacted text block]

**Rysunek 13.**



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 4.**  
**Oszacowania parametrów modelu użyteczności**

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

**Tabela 5.**  
**Użyteczności stanów zdrowia oszacowane na podstawie badania *ECHELON-2***

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Tabela 6.**

[Redacted table content]

**Rysunek 14.**

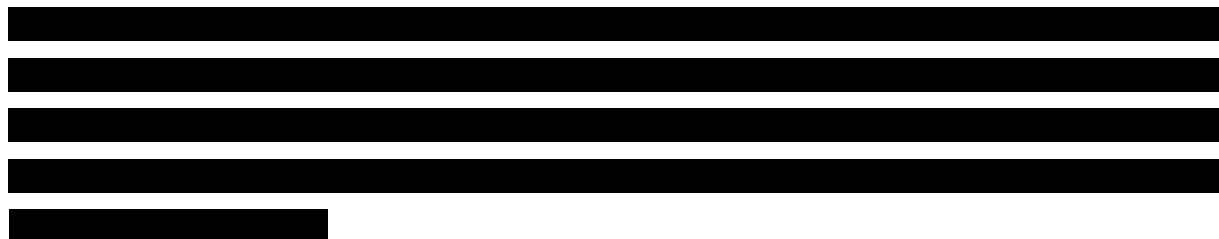




Tabela 7.







## 7.4. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.



---

## 8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Komunikatu DGL, Sprawozdania z działalności NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne (a), Zarządzenie leczenie szpitalne (b)*].

---

## 8.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

### 8.1.1. Dawkowanie leków

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcetris®* i proponowanego *Programu lekowego* określono, że w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek, BV podawany jest w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon, [CHP]) i zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg m.c. podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli.

W badaniu *ECHELON-2* dla chemioterapii stosowano następujące dawkowanie: cyklofosfamid (750 mg/m<sup>2</sup> p.c. dzień 1.), doksorubicyna (50 mg/m<sup>2</sup> p.c. dzień 1.), prednizon (100 mg dni 1.-5.). W schemacie CHOP otrzymywali dodatkowo winkrystynę (1,4 mg/m<sup>2</sup> p.c. dzień 1). W przypadku schematu CHOEP chorzy otrzymują dodatkowo etopozyd (100 mg/m<sup>2</sup> p.c. dni 1.-3.), zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości został przedstawiony w rozdziale 9. (Tabela 50.).

### ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

**Tabela 8.**  
**Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej**

Substancja	Jednorazowa dawka leku	Dawkowanie leku w cyklu (mg)
BV	1,8 mg/kg m.c.	1,8 mg/kg m.c.
cyklofosfamid	750 mg/m <sup>2</sup> p.c.	750 mg/m <sup>2</sup> p.c.
doksorubicyna	50 mg/m <sup>2</sup> p.c.	50 mg/m <sup>2</sup> p.c.
prednizon	100 mg	500 mg
winkrystyna	1,4 mg/m <sup>2</sup> p.c.	1,4 mg/m <sup>2</sup> p.c.
etopozyd	100 mg/m <sup>2</sup> p.c.	300 mg/m <sup>2</sup> p.c.

## 8.1.2. Ceny leków

### BRENTYKSYMAB VETODIN

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.4.

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 9.).

### ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 9.

[REDACTED]

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

### CYKLOFOSFAMID, DOKSORUBICyna, WINKRYSTYNA, PREDNIZON I ETOPOZYD

Cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i etopozyd są obecnie finansowane w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawane świadczeniobiorcy bezpłatnie. Prednizon jest

natomiast refundowany w ramach katalogu A1. W tabeli poniżej (Tabela 10.) przedstawiono ceny leków w przeliczeniu na 1 mg opracowane zgodnie z *Komunikatem DGL* lub *Wykazem leków refundowanych* (jeśli substancja nie była dostępna w *Komunikacie DGL*).

**Tabela 10.**  
**Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)**

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

### 8.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków [Redacted] wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na cykl leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**  
**Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)**

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

## 8.2. Koszty przepisania i podania leków

W analizie przyjęto, że koszt podania interwencji będzie rozliczany w ramach świadczenia: *Hospitalizacja związana w wykonaniem programu*, natomiast komparatora w ramach świadczenia: *Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie*. Wyceny dokonano odpowiednio na podstawie *Zarządzenia programy lekowe* oraz *Zarządzenia chemioterapii*. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 12.**

**Koszty przepisania i podania interwencji oraz komparatora (PLN)**

Świadczenie	Koszt jednostkowy (PLN)
Hospitalizacja związana w wykonaniem programu	486,72
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	557,00

### 8.3. Koszty kwalifikacji do leczenia, monitorowania, diagnostyki i oceny skuteczności leczenia

#### 8.3.1. Koszt monitorowania przed progresją choroby

W ramach niniejszej analizy przyjęto, że koszt kwalifikacji chorych do leczenia w proponowanym Programie lekowym będzie spójny z kosztem kwalifikacji do leczenia w ramach istniejącego *Programu lekowego leczenia chłoniaków CD30+*. Zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* obecnie nie ma możliwości rozliczania takiego świadczenia dla chorych leczonych w ramach *Programu lekowego leczenia chłoniaków CD30+*, zatem odstąpiono od szacowania tego kosztu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Tabela 13.**

[REDACTED]	+	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Świadczenia realizowane w ramach monitorowania w czasie follow-up wyceniono na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 14.**

[REDACTED]	+	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]				

### 8.3.2. Koszt monitorowania po progresji choroby

W celu oszacowania kosztu monitorowania chorych po progresji najpierw oszacowano średni czas, w którym chorzy będą leczeni terapiami w ramach kolejnej linii, a następnie wyznaczono koszty monitorowania w tym stanie z uwzględnieniem czasu, w którym chorzy pozostają w tym stanie.

#### 8.3.2.1. Czas stosowania terapii w kolejnej linii leczenia

[Redacted content]

Tabela 15.

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

**Tabela 16.**



[Redacted text block]

**Tabela 17.**



**8.3.2.1. Kosz monitorowania w kolejnej linii leczenia**

[Redacted text block]

**Tabela 18.**

## 8.4. Koszty leczenia wspomagającego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Tabela 19.**  
**Dawkowanie leków BSC**

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

W poniższych tabelach podsumowano koszty leczenia BSC w perspektywie NFZ i wspólnej.

**Tabela 20.**  
**Koszt leków BSC w perspektywie NFZ (PLN)**



**Tabela 21.**  
**Koszt leków BSC w perspektywie wspólnej (PLN)**



## 8.5. Koszt II linii leczenia


**Tabela 22.**




Tabela 23.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 24.

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 25.

[REDACTED]

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



[Redacted text block]

## 8.6. Koszty SCT

[Redacted text block]

Tabela 26.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Tabela 27.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

### 8.6.1. Koszty alloSCT

Zgodnie z *HTA Adcetris 2019* koszty związane z przeprowadzeniem procedury alloSCT obejmują:

- koszt diagnostyki potencjalnego dawcy;
- koszt schematów chemioterapii kondycjonujących;
- koszt przeszczepienia allogenicznego;
- koszt leczenia immunosupresyjnego;
- koszt leczenia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi;
- koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy.

### 8.6.1.1. Koszt diagnostyki potencjalnego dawcy

Koszt diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzenia alloSCT oszacowano w oparciu o *Zarządzenie leczenie szpitalne (b)*. Szczegóły kosztowe zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 28.**

**Koszt diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzenia alloSCT (PLN)**

Świadczenie	Koszt jednostkowy (PLN)
Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I	1 805,00

### 8.6.1.2. Koszt schematów chemioterapii kondycjonujących

W oparciu o informacje z publikacji *Genadieva-Stavrik 2016* oraz *Robinson 2009* określono dwa najczęściej wykorzystywane schematy chemioterapii kondycjonujących oraz udział chorych stosujących każdy z nich. W obu schematach stosuje się fludarabinę, która uzupełniana jest odpowiednio melfalanem lub busulfanem. Wielkość dawkowania i liczbę dni stosowania poszczególnych terapii zaczerpnięto z *ChPL Fludara Oral®*, *ChPL Alkeran®* oraz *ChPL Myleran®*. W tabeli poniżej przedstawiono koszt leczenia poszczególnymi substancjami z uwzględnieniem liczby dni stosowania.

**Tabela 29.**

**Koszt leczenia poszczególnymi substancjami (PLN)**

Z kolei w poniższej tabeli przedstawiono średni ważony udziałami chorych koszt stosowania poszczególnych schematów chemioterapii kondycjonujących.

**Tabela 30.**



### 8.6.1.3. Koszt przeszczepienia allogenicznego

Koszt przeszczepienia allogenicznego komórek macierzystych od dawcy spokrewnionego oraz niespokrewnionego oszacowano w oparciu o wycenę grupy JGP S22 oraz S23 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (a)*. Jako ostateczny koszt przyjęto średnią z wyceny grupy S22 i S23 ważoną liczbą hospitalizacji wykonanych w 2019 roku w ramach danej grupy JGP, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31.**



### 8.6.1.4. Koszt leczenia immunosupresyjnego

Zgodnie z publikacją *Robinson 2009* założono, iż aby zapobiegać chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi po przeprowadzeniu przeszczepienia allogenicznego stosuje się profilaktykę w następującej postaci: cyklosporyna, cyklosporyna + metotreksat oraz cyklosporyna + mykofenolan mofetylu. Na podstawie publikacji *Robinson 2009* określono

również wielkość udziałów poszczególnych terapii. Wielkość dawkowania oraz liczbę dni stosowania poszczególnych terapii zaczerpnięto z publikacji *Bolwell 2004* oraz *Ruutu 1997*. Zgodnie z *Ruutu 1997* założono, iż cyklosporynę stosuje się przez 6 miesięcy, tj. około 183 dni, gdzie przez pierwsze 20 dni substancja ta podawana jest w postaci wlewu dożylnego, a przez pozostałe 163 dni w postaci tabletek.

Podanie substancji występujących w postaci dożylniej odbywa się w trakcie trwania hospitalizacji związanej z przeszczepieniem allogenicznym. Zgodnie ze *Statystykami JGP* mediana długości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP S22 w 2019 roku wyniosła 39 dni, a grupą JGP S23 w tym samym roku 40 dni, podczas gdy leki dożylnie stosuje się maksymalnie przez 20 dni. Z kolei leki występujące w formie tabletek chorzy przyjmują w domu, tym samym dodatkowe koszty wynikające z podawania schematów immunosupresyjnych nie będą ponoszone. Szczegóły kosztowe przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 32.**



**Tabela 33.**

### 8.6.1.5. Koszt leczenia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi

Koszt związany z leczeniem choroby przeszczep przeciw gospodarzowi oszacowano w oparciu o następujące grupy hospitalizacji z katalogu świadczeń odrębnych: *Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu), Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu oraz Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu.* Koszt poszczególnych grup hospitalizacji wyznaczono na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne (b).* Jako iż koszty leczenia ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi znacznie się różnią, parametry te zostały uwzględnione w analizie niezależnie. Zgodnie z *HTA Adcetris 2019* założono, iż czas trwania przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi wynosi 272 dni, tj. około 9 miesięcy, przy czym leczenie wymaga hospitalizacji odbywającej się raz w miesiącu. Szczegóły kosztowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.

**Koszt hospitalizacji związany z wystąpieniem choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (PLN)**

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

#### 8.6.1.6. Koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy

Przetoczenie limfocytów dawcy stosuje się aby zapobiegać nawrotowi choroby u chorych po przeszczepieniu allogenicznym. Przyjęto założenie, iż przetoczenie limfocytów dawcy odbywać się będzie w trakcie hospitalizacji związanej z procedurą przeszczepienia allogenicznego i jest do niej doliczane. Koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy oszacowano na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne (b)*. Szczegóły dotyczące kosztu zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 35.**

**Koszt przetoczenia i pobrania limfocytów dawcy w ramach leczenia powikłań po przeszczepieniu allogenicznym (PLN)**

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia	Całkowity koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy
Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	1 437,00	1 438,00
Pobranie limfocytów dawcy (DLI)	1,00	

### 8.6.1.7. Podsumowanie kosztów

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie kosztów związanych z przeprowadzeniem procedury alloSCT.

**Tabela 36.**

**Podsumowanie kosztów związanych z przeprowadzeniem procedury alloSCT (PLN)**



### 8.6.2. Koszty autoSCT

Koszty związane z przeprowadzeniem procedury autoSCT obejmują:

- koszt schematów chemioterapii kondycjonujących;
- koszt przeszczepienia autogenicznego.

#### 8.6.2.1. Koszt schematów chemioterapii kondycjonujących

W przypadku kosztu schematów chemioterapii kondycjonujących przyjęto taki sam koszt jak w przypadku alloSCT. Tym samym średni ważony koszt stosowania schematów chemioterapii

kondycjonujących w [REDACTED]

### 8.6.2.2. Koszt przeszczepienia autogenicznego

Koszt przeszczepienia autogenicznego komórek macierzystych oszacowano w oparciu o wycenę grupy JGP S21 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (a)*. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 37.**  
**Koszt przeszczepienia autogenicznego (PLN)**

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna
S21	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	55 702,00

### 8.6.2.3. Podsumowanie kosztów

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie kosztów związanych z przeprowadzeniem procedury autoSCT.

**Tabela 38.**

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

## 8.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

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

### 8.7.1. Neutropenia

Koszt leczenia neutropenii oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP S07 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (a)*. Ponadto w oparciu o informacje zawarte w publikacji



Potemski 2013 określono, iż u chorych cierpiących na neutropenię wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów GSF (ang. *granulocyte stimulating factor*) oraz czynników wzrostu granulocytów i makrofagów. Na podstawie *ChPL Accofil*® oraz *ChPL Neulasta*® wyznaczono wielkość dawkowania oraz liczbę podań filgrastymu. Z kolei liczbę podań pegfilgrastymu oszacowano [redacted]. Koszty poszczególnych substancji przyjęto na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Szczegóły kosztowe przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 39.**  
**Koszt leczenia z zastosowaniem czynników stymulujących granulopoezę (PLN)**

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Tabela 40.**  
**Wycena grupy JGP S07 (PLN)**

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00

**Tabela 41.**  
**Podsumowanie kosztów leczenia neutropenii (PLN)**

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 8.7.2. Anemia

Koszt leczenia anemii oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP S05, S06 oraz S07 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (a)*. Jako ostateczny koszt przyjęto średnią z wyceny grupy S05, S06 i S07 ważoną liczbą hospitalizacji wykonanych w 2019 roku w ramach danej grupy JGP, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 42.**  
**Koszt leczenia anemii (PLN)**

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji – 2019 rok	Średni ważony koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna
S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	9 862,00	11 904	3 790,95
S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988,00	22 640	
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00	16 032	

### 8.7.3. Leukopenia

Koszt leczenia leukopenii oszacowano na podstawie wartości wyceny świadczenia: *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*. Zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* koszt tego świadczenia wynosi 75,00 PLN. Tym samym koszt leczenia leukopenii zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 75,00 PLN.

### 8.7.4. Trombocytopenia

W oparciu o publikację *Potemski 2013* stwierdzono, że u chorych cierpiących na trombocytopenię zalecane jest przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych. Koszt tego zabiegu oszacowany został na podstawie wyceny świadczenia: *Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej*. Ponadto w ramach wyceny kosztu leczenia trombocytopenii uwzględnia się również koszt hospitalizacji związany z wykonaniem tego świadczenia. Kosz ten wyznaczono w oparciu o wycenę grupy JGP S04. Koszty określono na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne (b)* oraz *Zarządzenia leczenie szpitalne (a)*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 43.**  
**Koszt leczenia trombocytopenii (PLN)**

Nazwa świadczenia/grupy	Koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Całkowity koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna
Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	558,60	1 753,60

Nazwa świadczenia/grupy	Koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Całkowity koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna
S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	1 195,00	

### 8.7.5. Zapalenie płuc

Koszt leczenia zapalenia płuc oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP D18, D47 oraz D48 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (a)*. Jako ostateczny koszt przyjęto średnią z wyceny grupy D18, D47 i D48 ważoną liczbą hospitalizacji wykonanych w 2019 roku w ramach danej grupy JGP, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 44.**  
**Koszt leczenia zapalenia płuc (PLN)**

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji – 2019 rok	Średni ważony koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna
D18	Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	4 252,00	45 790	3 234,98
D47	Zapalenie płuc z pw	2 370,00	8 365	
D48	Zapalenie płuc bez pw	1 602,00	24 087	

### 8.7.6. Biegunka

W przypadku leczenia biegunki koszt leczenia tego zdarzenia niepożądanego wyznaczono w zależności od stopnia nasilenia.

Koszt leczenia biegunki 1.-2. stopnia wyznaczono na podstawie wartości wyceny świadczenia: *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*. Zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* koszt tego świadczenia wynosi 75,00 PLN. Tym samym koszt leczenia biegunki 1.-2. stopnia zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej, wynosi 75,00 PLN.

Z kolei koszt leczenia biegunki 3.-4. stopnia oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP F46 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (a)*. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 45.**  
**Koszt leczenia biegunki 3.-4. stopnia (PLN)**

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna
F46	Choroby jamy brzusznej	1 830,00

## 8.8. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić.

**Tabela 46.**

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

**Tabela 47.**

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



---

## 9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 50.

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





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

## 10. Wyniki analizy

### 10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej [REDACTED]

**Tabela 51.**  
**Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora**

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

Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-żyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 52.**  
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności i cena progowa leku

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

## 10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta<sup>4</sup>. Parametry te określono w rozdziale 9.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 9.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu [REDACTED]

<sup>4</sup> przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

**Tabela 53.**  
**Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem**

Technologia wnioskowana	Technologia komparatorska	Technologia komparatorska	Technologia komparatorska	Technologia komparatorska	Technologia komparatorska	Technologia komparatorska
Koszty całkowite						
Konsekwencje						
Koszty całkowite						
Konsekwencje						

---

## 11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9.

### 11.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, [REDACTED], zebrano w poniższych tabelach.

---





















[Redacted text block]

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

## 12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały [Redacted]



Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 59.**  
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

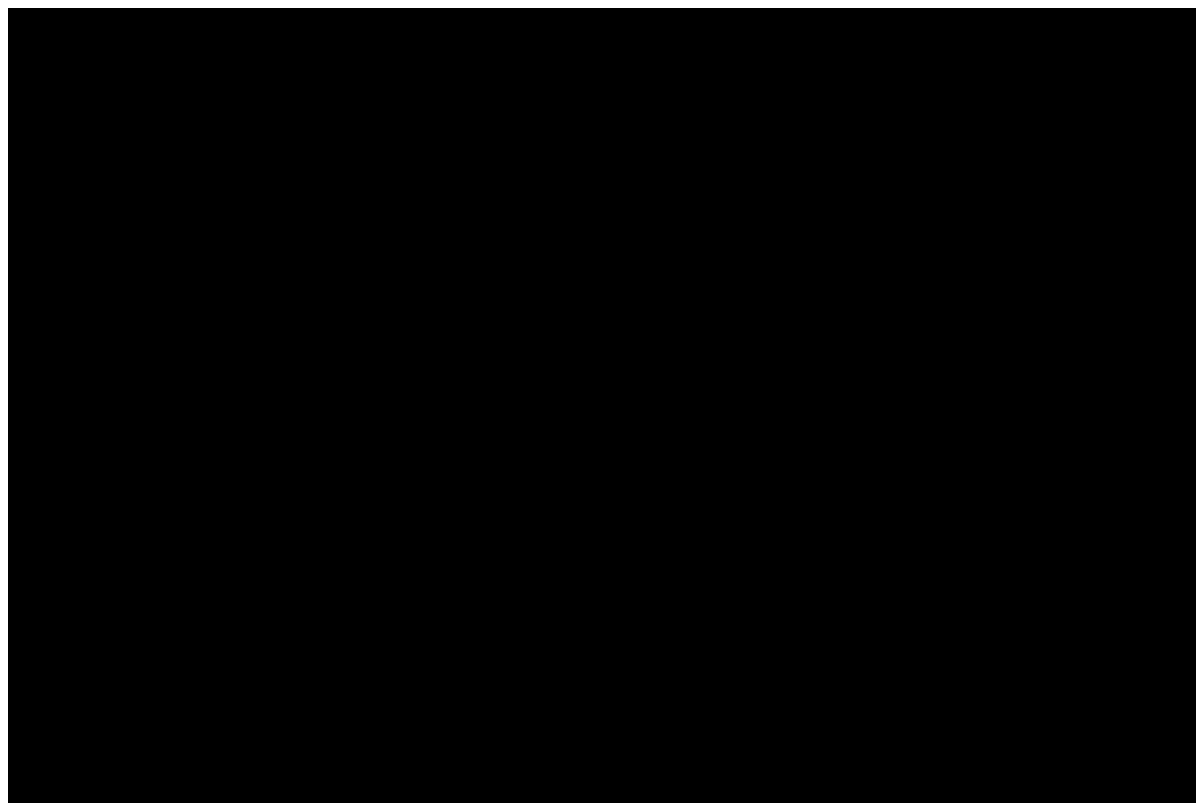



## 12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższym wykresie widać, że terapia BV+CHP   


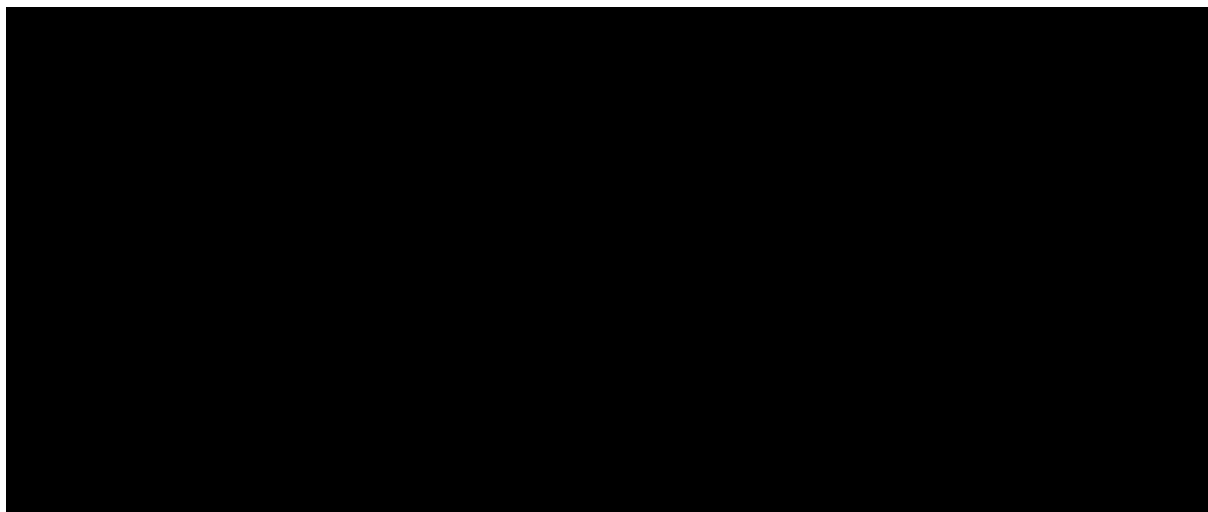
Rysunek 15.  

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego  Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie

kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 166 758 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi [REDACTED]

**Rysunek 16.**  
**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora**



## 13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

### 13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.



W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

- odsetek chorych w stanie PFS + odsetek chorych po progresji + skumulowany odsetek zgonów = 1;
- odsetek nowych chorych w stanie zgon w cyklu t = odsetek chorych w stanie zgon w cyklu t - odsetek chorych w stanie zgon w cyklu t-1

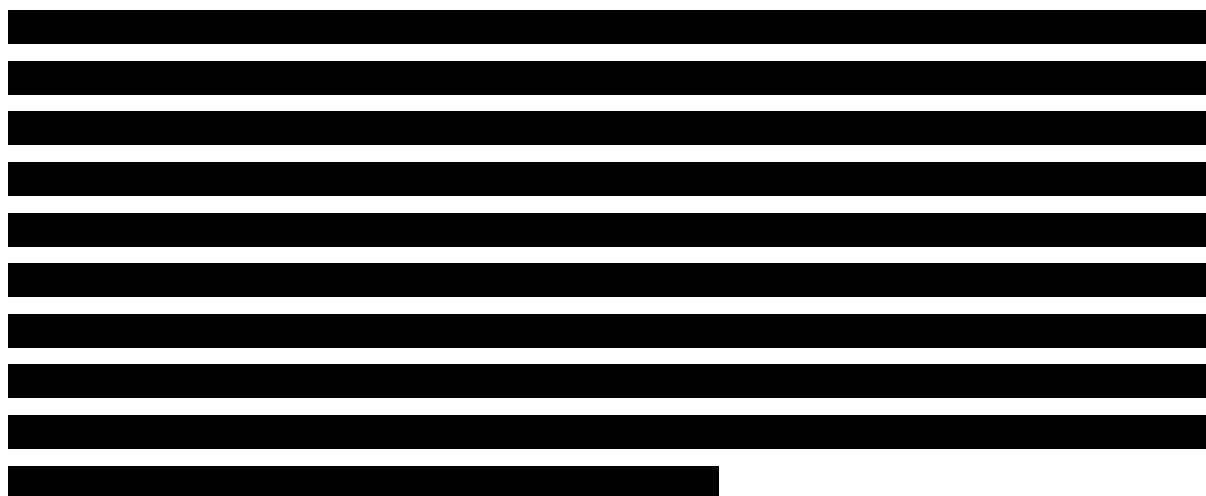
W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

## 13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 2 analizy ekonomiczne w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Opis i wyniki przedstawiono w rozdziale 16.

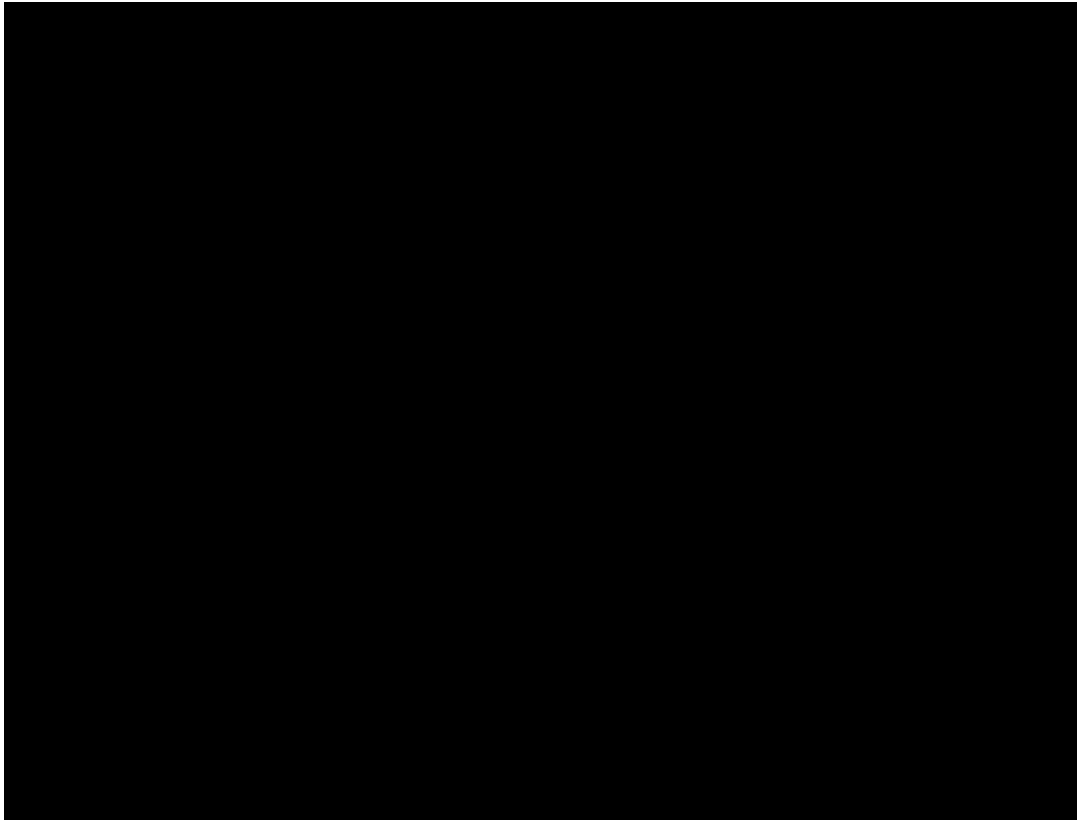
## 13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

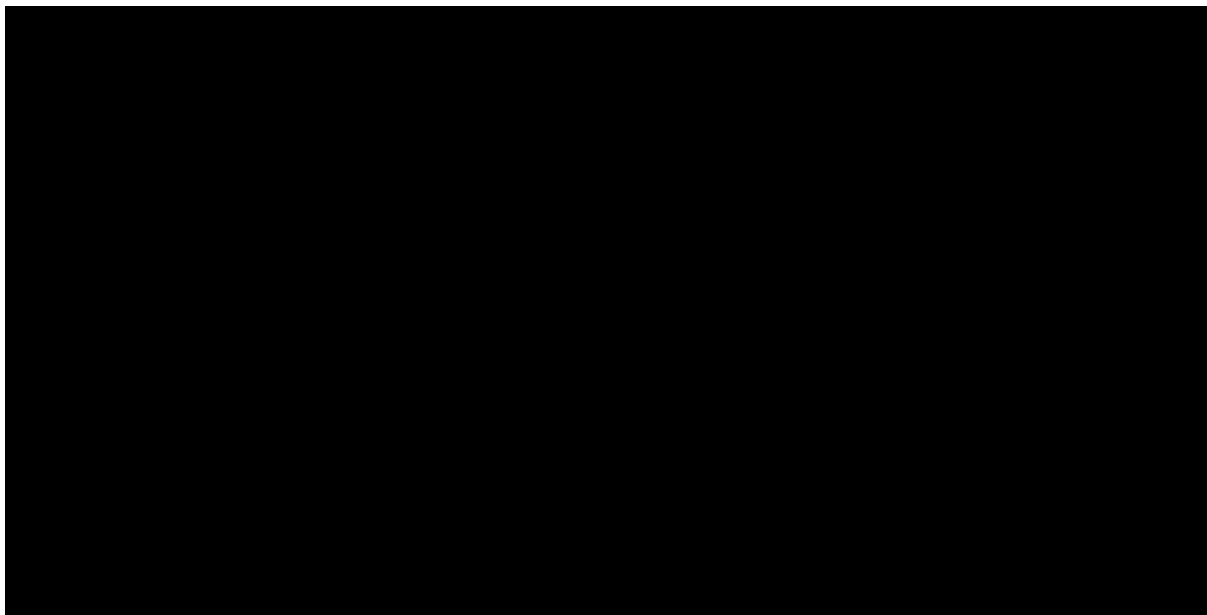


---

**Rysunek 17.**



**Rysunek 18.**



Analizując powyższe wykresy można zauważyć, że trend ogonów krzywych na obu wykresach jest spójny co gwarantuje spójność dopasowanych krzywych parametrycznych.

Podsumowując, dane z publikacji *EMA 2020* potwierdzają słuszność trendów modelowanych krzywych parametrycznych w niniejszej analizie.

## 14. Ograniczenia i założenia

### ZAŁOŻENIA

Przyjęcie parametrów klinicznych (masa ciała, powierzchnia ciała) dla chorych na podstawie badania *ECHELON-2* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Zgodnie z *ChPL Adcetris®* oraz proponowanym *Programem lekowym* zaleca się podawanie technologii wnioskowanej we wlewie dożylnym – w związku z tym uwzględniono możliwość podawania leku w ramach świadczenia *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu*.

[REDACTED]

Do kategorii kosztowych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy zaliczono: koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia); koszty przepisania i podania leków; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty leczenia wspomagającego; koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych.

Przyjęto, że uwzględnione w modelu druga i trzecia linia leczenia nie będą miały wpływu na PFS i OS prezentowany w *Analizie klinicznej* (jedynie dane z badań klinicznych uwzględnionych w *Analizie klinicznej* posłużyły do modelowania wyników zdrowotnych w modelu).

[REDACTED]

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości.

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla porównania bezpośredniego wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem (*Analiza kliniczna*).

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

## OGRANICZENIA

Modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni) wiąże się z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Przyjęto, że uwzględnione w modelu druga i trzecia linia leczenia nie będą miały wpływu na PFS i OS prezentowany w *Analizie klinicznej* (jedynie dane z badań klinicznych uwzględnionych w *Analizie klinicznej* posłużyły do modelowania wyników zdrowotnych w modelu). Dzięki temu, wyniki modelu są bardziej elastyczne (możliwa jest łatwa modyfikacja kolejnych linii leczenia) oraz nie podlegają dodatkowemu ograniczeniu, jakie wiąże się z syntezą wyników zdrowotnych dla poszczególnych linii leczenia.

Założenie to nie powinno stanowić istotnego ograniczenia analizy, a ewentualna inna wycena tego kosztu ma znikomy wpływ na wyniki analizy.

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla porównania bezpośredniego wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem (*Analiza kliniczna*). Zatem wszystkie ograniczenia

wskazane w *Analizie klinicznej* związane z analizowanym porównaniem bezpośrednim przekładają się na niniejszą analizę ekonomiczną. Należy jednak podkreślić, że porównanie bezpośrednie wiąże się z najmniejszym ograniczeniem w zakresie wiarygodności uzyskiwanych rezultatów.

Zatem to ograniczenie nie powinno mieć istotnego wpływu na wiarygodność wyników przedstawianych w analizie.

## 15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania BV+CHP względem CHOP w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Komunikatu DGL, Sprawozdania z działalności NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu BV+CHP zamiast CHOP obowiązuje obecnie progu opłacalności. Zastosowanie BV+CHP zamiast CHOP jest



opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia i przeżycia skorygowanego o jakość. [REDACTED]

Finansowanie BV+CHP u chorych w pierwszej linii leczenia przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r.*).


## 16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono dwie publikacji: *Feldman 2020, TA641*.

Publikacja *Feldman 2020* miała na celu oszacowanie opłacalności brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z cyklofosfamidem, dokсорubicyną oraz prednizonem (A+CHP)<sup>5</sup> w leczeniu chłoniaka z obwodowych komórek T. Model został wykonany w oparciu o informacje z badania klinicznego *ECHELON-2*, w którym w grupie chorych stosujących terapię A+CHP wykazano znaczną poprawę w przeżyciu wolnym od progresji choroby oraz przeżyciu całkowitym chorych w porównaniu z grupą chorych, którzy stosowali technologię medyczną CHOP. Model podzielonego przeżycia składał się z 3 stanów zdrowia: przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie po progresji choroby oraz zgon. Analiza wykonana została w dożywotnim horyzoncie czasowym. W ramieniu interwencji uzyskano wynik QALY o 1,79 wyższy w porównaniu z komparatorem. Całkowity koszt inkrementalny wyniósł 159 388,00 USD<sup>6</sup>

<sup>5</sup> W niniejszej analizie autorzy posługiwali się skrótem A+CHP („A” od nazwy handlowej Adcetris®), zatem jest to równoznaczne ze skrótem BV+CHP

<sup>6</sup> Kurs dolara amerykańskiego wyznaczono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego, <https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a063z210401>, 1 USD = 3,9428 PLN

(628 435,01 PLN). Natomiast współczynnik ICUR przyjął wartość 89 217,00 USD (351 764,79 PLN). Metodyka tej analizy (stany zdrowia w modelu, wybór komparatora, źródło danych dla skuteczności terapii, horyzont czasowy) są zgodne z metodyką niniejszej analizy wykonanej w warunkach polskich. Zgodne są również wyniki wskazujące na przewagę w zakresie uzyskiwanych wyników zdrowotnych QALY 

W raporcie *TA641* opisano wyniki porównania brentuksymabu vedotin stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem w porównaniu z technologią medyczną CHOP w grupie wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. W analizie podstawowej dla 45-letniego horyzontu czasowego współczynnik ICUR przyjął wartość 22 074,00 GBP<sup>7</sup> (119 897,14 PLN). Uznano, iż leczenie za pomocą brentuksymabu vedotin stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną oraz prednizonem stanowi technologię medyczną efektywną pod względem kosztów w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. Metodyka i wyniki tej analizy również są spójne z metodyką i wynikami analizy wykonanej w warunkach polskich.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR, jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

W przypadku porównania BV+CHP vs CHOP na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności ma:







<sup>7</sup> Kurs funta brytyjskiego wyznaczono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego, <https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a063z210401>, 1 GBP = 5,4316 PLN

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki analizy  
wrażliwości wielokierunkowej [REDACTED]  
prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej. Jest to wysoki wynik, który uwiarygadnia  
wnioskowanie w zakresie opłacalności kosztowej BV+CHP vs CHOP .

## 17. Załączniki

### 17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

#### 17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

##### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** wcześniej nieleczeni chorzy z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

##### Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

#### 17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 61.****Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**





Zakładaniem wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

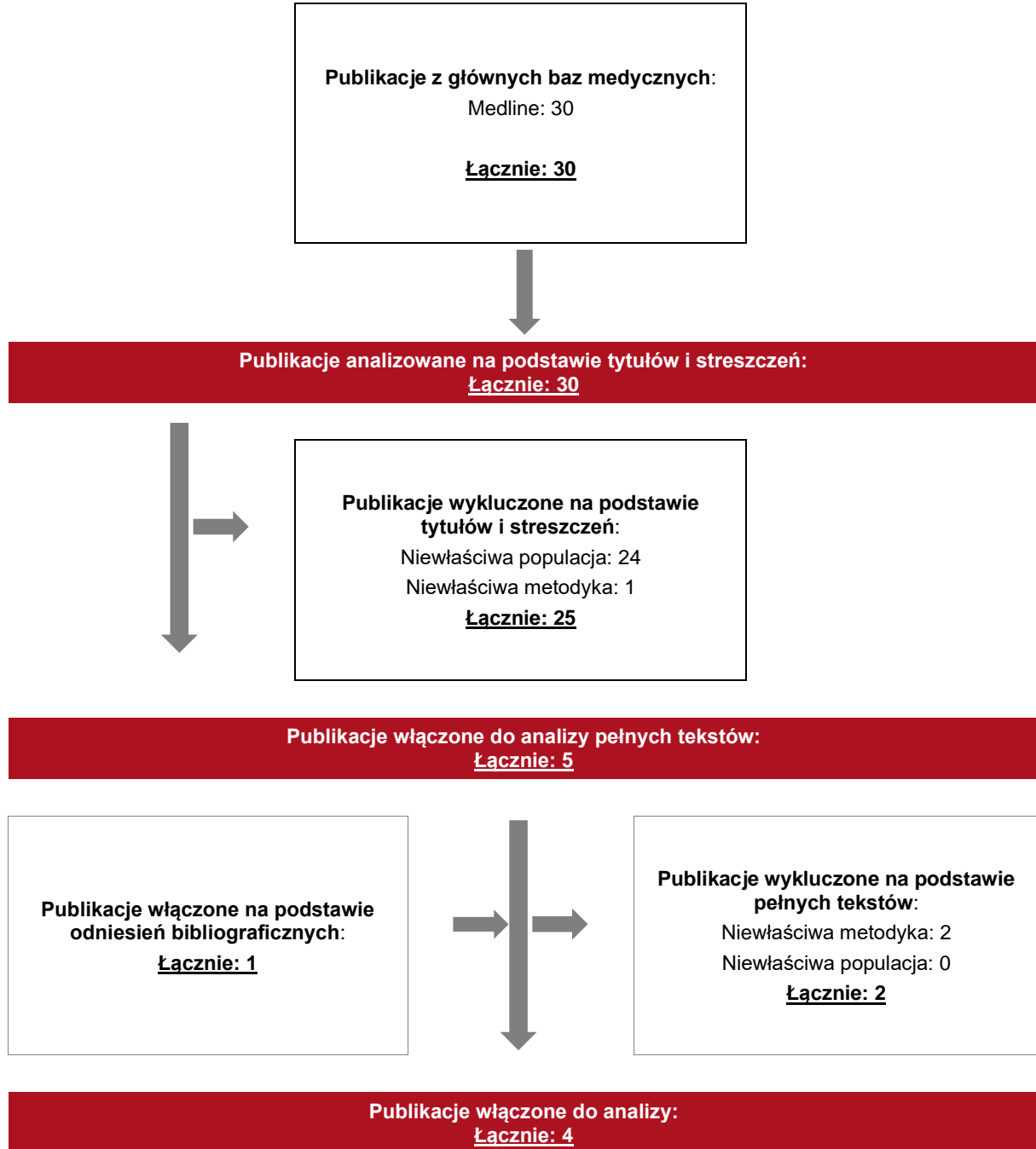
### 17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 19.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



#### **17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy**

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 30 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 5 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych.

#### **17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych**

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Dummer 2020*, *Feldman 2020*, *Swinburn 2014*, *Kang 2015*.

Wartości pomiaru jakości życia (QoL – ang. *quality of life*) w publikacji *Dummer 2020* zostały wyznaczone w oparciu o badanie ALCANZA, w którym użyto m.in. kwestionariusza European QoL 5-dimension (EQ-5D). Publikacja porównywała wartości uzyskane w dwóch grupach, jednej stosującej brentuksymab vedotin (BV) oraz drugiej stosującej najczęściej wybierane przez lekarzy (PC – ang. *physician's choice*) substancje metotreksat lub beksaroten, do wyników bazowych z USA oraz Wielkiej Brytanii. Badanie wykazało, że zmierzone wartości QoL w obu grupach nie odbiegają znacząco od punktów odniesienia.

W publikacji *Feldman 2020* użyto danych uzyskanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D zebranych w badaniu *ECHELON-2*. Skonstruowany model skupia się wokół 3 stanów zdrowotnych: przed progresją (PFS – ang. *progression-free survival*), po progresji (PPS – ang. *post-progression survival*) oraz przeżycie całkowite (OS – ang. *overall survival*). Po rozpoczęciu terapii BV w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną oraz prednizonem (A+CHP) wśród wcześniej nieleczonych chorych, zaobserwowano znaczną różnicę na korzyść terapii A+CHP w porównaniu z terapią bez BV (CHOP).

W publikacji *Swinburn 2014* przedstawiono wartości użyteczności dla chłoniaka Hodgkina oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Uwzględniono następujące stany zdrowia: odpowiedź na leczenie (całkowita CR – ang. *complete response* lub częściowa

PR – ang. *partial response*), stabilna choroba (SD – ang. *stable disease*) lub postępująca choroba (PD – ang. *progressive disease*) oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Użyteczności stanów zdrowia wyznaczono za pomocą metody handlowania czasem (TTO – ang. *time trade-off*). Najniższa wartość użyteczności została odnotowana dla stanu choroby postępującej (0,30) oraz dla stanu całkowitej odpowiedzi na leczenie, podczas której wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (0,34). Najwyższe wartości użyteczności zaobserwowano w grupie chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie (0,78) oraz częściową odpowiedzią na leczenie (0,68).

W ramach publikacji *Kang 2015* określono użyteczności chorych z chłoniakiem z obwodowych komórek T za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS – ang. *visual analog scale*) i metody handlowania czasem, czego celem było zbadanie wpływu wieku na wartości TTO oraz oszacowanie krzywej potęgowej do konwersji wyników uzyskanych za pomocą VAS na wyniki TTO. Analizowane stany zdrowia obejmowały: całkowitą remisję, częściową odpowiedź, stabilną oraz postępującą chorobę oraz zdarzenia niepożądane takie jak stan zapalny błony śluzowej jamy ustnej czy neutropenia. Przeprowadzona analiza wykazała, iż wiek nie wpływał znacząco na wartości użyteczności.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

**Tabela 62.**

**Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych**

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Dummer 2020</i>	EQ-5D UK	Leczenie BV	0,68	64
		Leczenie PC	0,63	
	EQ-5D USA	Leczenie BV	0,78	
		Leczenie PC	0,75	
<i>Feldman 2020</i>	EQ-5D	PFS	0,825	b.d.
		PPS	0,795	
<i>Swinburn 2014</i>	TTO	CR	0,78	601
		PR	0,68	
		SD	0,59	
		SD + symptomy B	0,51	



Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Liczba pacjentów w badaniu
		CR + ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	0,34	
		CR + przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	0,42	
		CR + obwodowa neuropatia czuciowa stopnia I/II	0,64	
		CR + obwodowa neuropatia czuciowa stopnia III	0,42	
		PD	0,30	
Kang 2015	TTO	Całkowita remisja	0,885	125
		Częściowa odpowiedź	0,784	
		Stabilna choroba	0,746	
		Postępująca choroba	0,567	
		Stan zapalny błony śluzowej jamy ustnej	-0,075	
		Neutropenia	-0,107	

## 17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

## 17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączone badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek wcześniej nieleczeni;
- **interwencja:** brentuksymab vedotin;
- **komparatory:** cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

### Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

## 17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 63.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2021

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 64.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	[REDACTED]	1

Data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2021

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

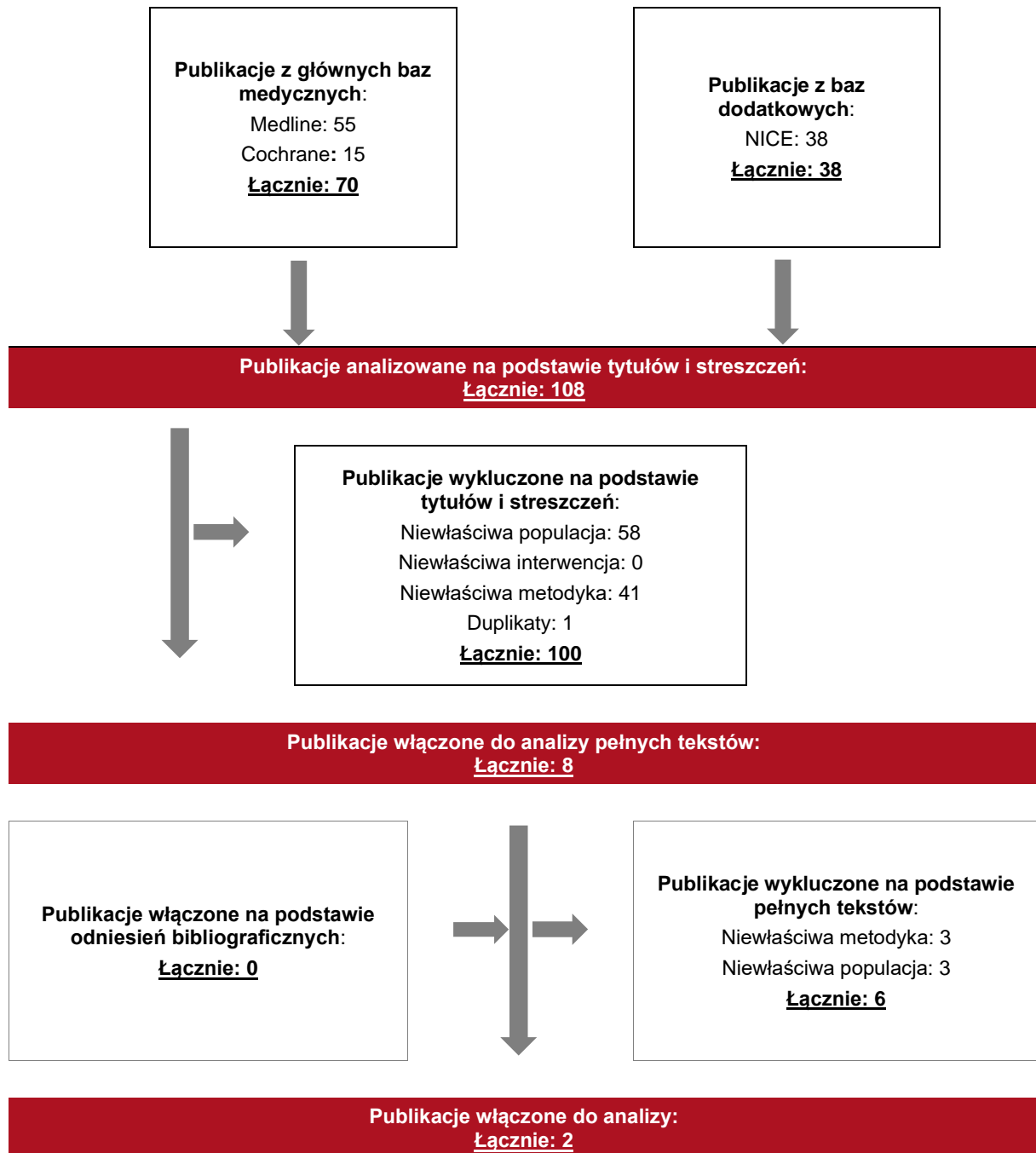
### 17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 20.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



---

### **17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 108 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 55 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 15 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 38 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje: *Feldman 2020, TA641*, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

### **17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania BV+CHP w porównaniu z technologią medyczną CHOP w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

---

---

## **17.3. Modelowanie**

### **17.3.1. Oszacowanie użyteczności**



---

Uwagi: \*\*\*,  $p < 0.01$ ; \*\*,  $p < 0.05$ ; \*,  $p < 0.1$ , #p nie oszacowane

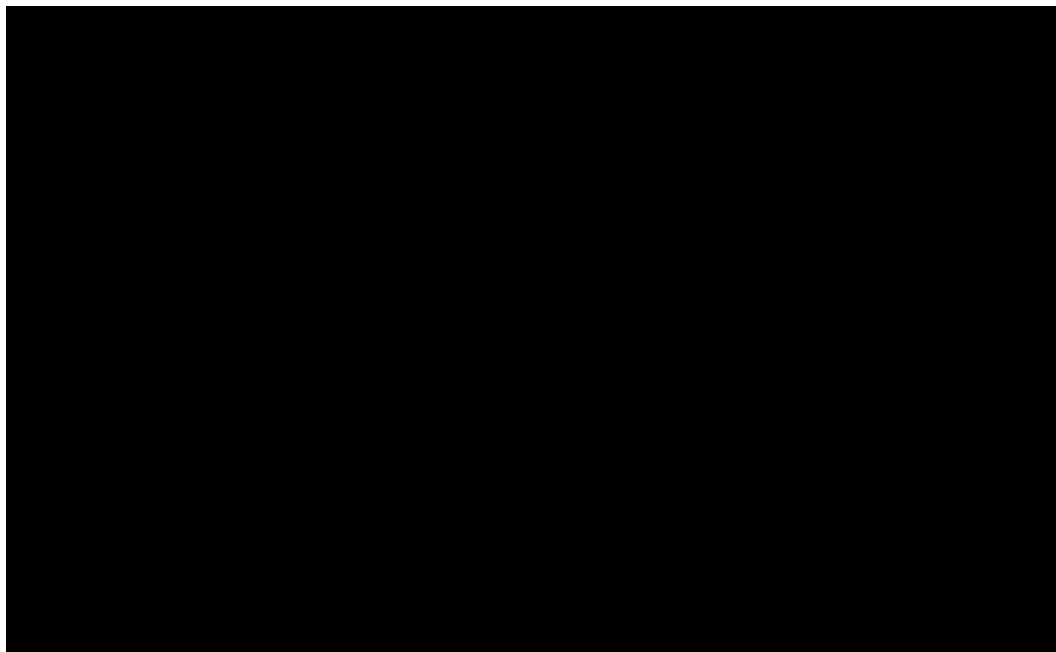
---



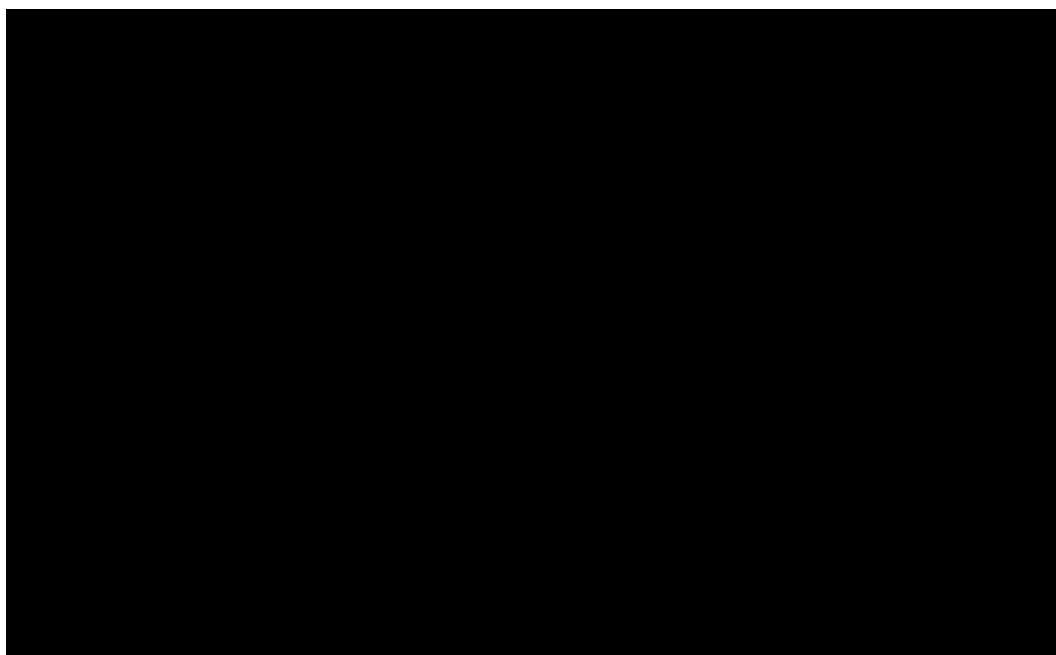
---

### 17.3.2. Wykresy kwantyl-kwantyl

Rysunek 21.



Rysunek 22.



## 17.4. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do obecnie istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Adcetris® można zakwalifikować do obecnie istniejącej grupy limitowej 1142.0, *Brentuksymab vedotin*. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji*, tj.: wystąpienie tej samej nazwy międzynarodowej.

Objęcie refundacją brentuksymabu vedotin powinno zatem nastąpić w drodze włączenia do istniejącej grupy limitowej 1142.0, ze względu na taką samą nazwę międzynarodową, gdyż będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji*. Ponadto lek jest już refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, w związku z czym nie istnieje potrzeba tworzenia nowej grupy limitowej.


## 17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 66.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11. – rozdział 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 10.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dotatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	n/d
8.2.	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych	n/d
8.3.	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

## 18. Spis tabel

Tabela 1. [REDACTED] .....	27
Tabela 2. [REDACTED] .....	28
Tabela 3. Odsetek chorych kontynuujących leczenie zgodnie z badaniem <i>ECHELON-2</i> .....	31
Tabela 4. Oszacowania parametrów modelu użyteczności.....	33
Tabela 5. Użyteczności stanów zdrowia oszacowane na podstawie badania <i>ECHELON-2</i> ..	34
Tabela 6. [REDACTED] .....	35
Tabela 7. [REDACTED] .....	36
Tabela 8. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	38
Tabela 9. [REDACTED] .....	39
Tabela 10. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	40
Tabela 11. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	40
Tabela 12. Koszty przepisania i podania interwencji oraz komparatora (PLN).....	41
Tabela 13. [REDACTED] .....	42
Tabela 14. [REDACTED] .....	42
Tabela 15. [REDACTED] .....	43
Tabela 16. [REDACTED] .....	44
Tabela 17. [REDACTED] .....	44
Tabela 18. [REDACTED] .....	44

---

Tabela 19. Dawkowanie leków BSC .....	45
Tabela 20. Koszt leków BSC w perspektywie NFZ (PLN) .....	45
Tabela 21. Koszt leków BSC w perspektywie wspólnej (PLN) .....	46
Tabela 22. [REDACTED] .....	46
Tabela 23. [REDACTED] .....	46
Tabela 24. [REDACTED] .....	47
Tabela 25. [REDACTED] .....	48
Tabela 26. [REDACTED] .....	49
Tabela 27. [REDACTED] .....	49
Tabela 28. Koszt diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzenia alloSCT (PLN) .....	50
Tabela 29. Koszt leczenia poszczególnymi substancjami (PLN).....	50
Tabela 30. [REDACTED] .....	51
Tabela 31. [REDACTED] .....	51
Tabela 32. [REDACTED] .....	52
Tabela 33. [REDACTED] .....	52
Tabela 34. Koszt hospitalizacji związany z wystąpieniem choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (PLN) .....	53
Tabela 35. Koszt przetoczenia i pobrania limfocytów dawcy w ramach leczenia powikłań po przeszczepieniu allogenicznym (PLN) .....	54
Tabela 36. Podsumowanie kosztów związanych z przeprowadzeniem procedury alloSCT (PLN).....	55





---

---

Tabela 37. Koszt przeszczepienia autogenicznego (PLN) .....	56
Tabela 38. [REDACTED] .....	56
Tabela 39. Koszt leczenia z zastosowaniem czynników stymulujących granulopoezę (PLN).....	57
Tabela 40. Wycena grupy JGP S07 (PLN) .....	57
Tabela 41. Podsumowanie kosztów leczenia neutropenii (PLN).....	57
Tabela 42. Koszt leczenia anemii (PLN) .....	58
Tabela 43. Koszt leczenia trombocytopenii (PLN) .....	58
Tabela 44. Koszt leczenia zapalenia płuc (PLN).....	59
Tabela 45. Koszt leczenia biegunki 3.-4. stopnia (PLN).....	60
Tabela 46. [REDACTED] .....	60
Tabela 47. [REDACTED] .....	60
Tabela 48. [REDACTED] .....	61
Tabela 49. [REDACTED] .....	61
Tabela 50. [REDACTED] .....	63
Tabela 51. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	66
Tabela 52. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku .....	67

---



---

Tabela 53. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem.....	69
Tabela 54. 	71
Tabela 55. 	73
Tabela 56. 	75
Tabela 57. 	77
Tabela 58. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości .....	79
Tabela 59. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości .....	80
Tabela 60. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	83
Tabela 61. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	93
Tabela 62. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych .....	96
Tabela 63. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	98

---


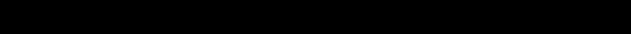














---





Tabela 64. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	99
Tabela 65.   .....	103
Tabela 66. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	106

---

## 19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	20
Rysunek 2.  .....	22
Rysunek 3.  .....	22
Rysunek 4.  .....	24
Rysunek 5.  .....	24
Rysunek 6.  .....	25
Rysunek 7.  .....	25
Rysunek 8.  .....	26
Rysunek 9.  .....	29
Rysunek 10.  .....	29
Rysunek 11.  .....	30
Rysunek 12.  .....	30
Rysunek 13.  .....	32
Rysunek 14.  .....	35
Rysunek 15.  .....	81
Rysunek 16. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora .....	82

---

Rysunek 17. 	85
Rysunek 18. 	85
Rysunek 19. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	94
Rysunek 20. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	100
Rysunek 21. 	105
Rysunek 22. 	105

---

## 20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	[REDACTED], Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. Analiza kliniczna, MAHTA 2021
Analiza problemu decyzyjnego	[REDACTED] Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2021
Baza Demografia	Główny Urząd Statystyczny, Baza Demografia, <a href="https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/StartIntro.aspx">https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/StartIntro.aspx</a> (dostęp online: 22.03.2021)
Bolwell 2004	Bolwell B., Sobecks R., Pohlman B. i in., <i>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. 2004; 34(7):621-625
ChPL Accofil®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Accofil®
ChPL Adcetris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris®
ChPL Alkeran®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alkeran®
ChPL Allupol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Allupol®
ChPL Biseptol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Biseptol®
ChPL Fludara Oral®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fludara Oral®
ChPL Myleran®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myleran®
ChPL Neulasta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Neulasta®
ChPL Ondansetron Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ondansetron Accord®
ChPL Panadol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Panadol®
ChPL Prazol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Prazol®
[REDACTED]	[REDACTED]
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Dolan 1997	Dolan P., <i>Modeling valuations for EuroQol health states</i> , Medical Care, 1997; 35(11):1095-108
Dummer 2020	Dummer R., Prince H.M., Whittaker S. i in., <i>Patient-reported quality of life in patients with relapsed/refractory cutaneous T-cell lymphoma: Results from the randomised phase III ALCANZA study</i> , Eur J Cancer, 2020; 133:120-130
EMA 2020	European Medicines Agency, Assessment report, Adcetris International non-proprietary name: brentuximab vedotin, 2020
Feldman 2020	Feldman T., Zou D., Rebeira M. i in., <i>Cost-effectiveness of brentuximab vedotin with chemotherapy in treatment of CD30-expressing PTCL</i> , The American Journal of Managed Care, 2020; 26(2):41-49

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Genadieva-Stavrik 2016	Genadieva-Stavrik S., Boumendil A., Dreger P. i in., <i>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> . <i>Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology</i> . 2016; 27(12):2251-2257
Horwitz 2019	Horwitz S., O'Connor O.A., Pro B. i in., <i>ECHELON-2 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial</i> . <i>Lancet</i> . 2019 Jan 19;393(10168):229-240
HTA Adcetris 2019	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 wraz z materiałami <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6207-167-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6207-167-2019-zlc</a> (dostęp online: 24.03.2021)
Kang 2015	Kang H.N., Choi I., Song H., <i>Measurement of Health State Utilities For Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma By using time trade-off And Visual Analog Scale Method</i> , <i>Value in Health</i> , 2015; 18(3):A208
Komunikat DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2021 r.; <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8080.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8080.html</a>
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals</i> . 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019
Potemski 2013	Potemski P., Krzakowski M. (red.), <i>Leczenie wspomagające, Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</i>
Pro 2012	Pro B., Advani R., Brice P. i in., <i>Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study</i> , <i>J Clin Oncol.</i> , 2012; 30(18):2190-6
Program lekowy leczenia chłoniaków CD30+	Program lekowy „Leczenie chorych na chłoniaki CD30+” (ICD–10: C 81, C 84.5) regulowany załącznikiem B.77 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia
PTOK 2020	Warzocha K. <i>Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (w Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory)</i> . Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2020
[REDACTED]	[REDACTED]
Robinson 2009	Robinson S.P., Sureda A., Canals C. i in., <i>Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome</i> . <i>Haematologica</i> . 2009; 94(2):230-238

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Ruutu 1997	Ruutu T., Niederwieser D., Gratwohl A. i in., <i>A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow, Transplantation (EBMT). Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplantation. 1997; 19(8):759-764</i>
Sprawozdanie z działalności NFZ	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 roku, <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-262021iv,6575.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-262021iv,6575.html</a>
Statystyki JGP	Strona internetowa NFZ zawierająca dane dotyczące poszczególnych grup JGP: <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a">https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a</a>
Swinburn 2014	Swinburn P., Shingler S., Acaster S. i in., <i>Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma, Leuk Lymphoma, 2014; 56(6):1839-45</i>
TA478	National Institute for Health and Clinical Excellence. Brentuximab vedotin for treating relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma, Technology appraisal guidance [TA478] <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta478">https://www.nice.org.uk/guidance/ta478</a> (dostęp online: 23.03.2021)
TA641	National Institute for Health and Clinical Excellence. Brentuximab vedotin in combination for untreated systemic anaplastic large cell lymphoma, Technology appraisal guidance [TA641] <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta641">https://www.nice.org.uk/guidance/ta641</a> (dostęp online: 31.03.2021)
TSD 14	National Institute for Health and Clinical Excellence, TSD 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data (last updated March 2013) <a href="http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/survival-analysis-tds/">http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/survival-analysis-tds/</a> (dostęp online: 23.03.2021)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 lipca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie nr 171/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 14 października 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia – tekst ujednolicony wraz z późniejszymi aktualizacjami
Zarządzenie leczenie szpitalne (a)	Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie leczenie szpitalne (b)	Zarządzenie nr 131/2021/DSOZ z dnia 9 lipca 2021 oraz 177/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 października 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie nr 162/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 października 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe – tekst ujednolicony wraz z późniejszymi aktualizacjami