



IGNORANTIA NOCET

Poteligeo[®] (mogamulizumab) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego

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:
Swixx BioPharma Sp. z o.o.

Warszawa, 15.12.2023 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

W dniu 15.12.2023 r. Analiza ekonomiczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.42.2023.10.KD. Pierwotnie analiza została zakończona 14.07.2023 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Modelowanie; • Wnioski i dyskusja; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Analiza wrażliwości; • Opracowanie wyników; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jakości

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx BioPharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	23
2. Strategia analityczna.....	24
3. Perspektywa	26
4. Technika analityczna.....	26
5. Modelowanie.....	28
5.1. Struktura modelu.....	28
5.2. Charakterystyka chorych.....	33
5.3. Modelowanie efektów zdrowotnych, modelowanie przeżycia	35
5.3.1. Modelowanie przeżycia całkowitego OS.....	38
5.3.2. Modelowanie krzywych czasu wolnego od progresji PFS.....	49
5.3.3. Modelowane krzywych czasu wolnego od następnego leczenia NTFS (porównanie MOG vs. BEX / ECM).....	53
5.3.4. Modelowanie czasu leczenia ToT (porównanie MOG vs. BEX / ECM)	55
5.3.5. Modelowanie chorych z przeszczepieniem aSCT.....	57
5.3.6. Modelowanie prawdopodobieństw występowania działań niepożądanych.....	60
5.4. Jakość życia w modelu.....	62
5.5. Horyzont czasowy w modelu	68
5.6. Dyskontowanie.....	70

6. Analiza kosztów	70
6.1. Koszt leków oraz terapii	72
6.1.1. Dawkowanie leków oraz terapii	72
6.1.2. Ceny leków	78
6.1.1. Koszty pozostałych terapii stosowanych u chorych	86
6.1.2. Zestawienie kosztów leków i terapii	86
6.2. Koszty przepisania i podania leków.....	90
6.3. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	92
6.3.1. Program lekowy	92
6.3.2. Koszty diagnostyki i monitorowania poza programem lekowym	96
6.4. Koszty leczenia w kolejnych liniach	98
6.5. Koszty przeszczepienia aSCT	99
6.5.1. Kondycjonowanie	99
6.5.2. Procedura transplantacji.....	100
6.5.3. Monitorowanie po aSCT	101
6.5.1. Profilaktyka i leczenie GvHD	102
6.5.2. Podsumowanie kosztów aSCT	103
6.1. Koszty leczenia działań niepożądanych	104
6.2. Koszt opieki paliatywnej	106
6.3. Podsumowanie kosztów różniący.....	107
7. Założenia i dane wejściowe	111

8. Wyniki analizy	126
8.1. Analiza kosztów-użyteczności	126
8.1. Zestawianie kosztów i konsekwencji	134
8.2. Analiza CUR	138
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	140
9.1. Analiza wartości skrajnych	141
9.2. Analiza scenariuszy	184
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	206
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	208
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	209
11. Walidacja modelu	221
11.1. Walidacja wewnętrzna	221
11.2. Walidacja konwergencji	225
11.3. Walidacja zewnętrzna	225
12. Ograniczenia	228
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	234
14. Dyskusja	236
15. Załączniki	240
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	240
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	240
15.1.2. Strategia wyszukiwania	240

15.1.3. Selekcja badań.....	241
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	243
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	243
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	246
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	246
15.2.2. Strategia wyszukiwania	247
15.2.3. Selekcja badań.....	248
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	250
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	250
15.2.6. Wykresy log-skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz wykresy QQ.....	251
15.3. Wyniki <i>Badania kwestionariuszowego</i>	257
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	260
16. Spis tabel	263
17. Spis rysunków	271
18. Bibliografia.....	275

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AFT	ang. <i>accelerated failure-time</i> – przyspieszony czas do niepowodzenia
aGvHD	ang. <i>Acute Graft Versus Host Disease</i> – ostra postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi
aHSCT	ang. <i>allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aSCT	ang. <i>allogenic stem cell transplant</i> – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b/d	brak danych
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BEX	beksaroten
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
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
cGvHD	ang. <i>Chronic Graft Versus Host Disease</i> – przewlekła postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi
CHOP	schemat chemioterapii (Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin (vincristine sulfate), Prednisone)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CTCL	ang. <i>Cutaneous T-cell lymphoma</i> – chłoniaki skórne z komórek T
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DA EPOCH	schemat chemioterapii (Etoposide, Cyclophosphamide, Prednisone, Oncovin (vincristine sulfate), Hydroxydaunorubicin, DA – <i>dose adjusted</i>)
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
ECM	ang. <i>Established Clinical Management</i> – aktualna praktyka kliniczna

Skrót	Rozwinięcie
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według <i>Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej</i> pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EORTC	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> – Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ERG	ang. <i>Evidence Review Group</i> – grupa oceniająca submisje NICE
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
GvHD	ang. <i>Graft Versus Host Disease</i> – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
HCG	ang. <i>human chorionic gonadotrophin</i> – ludzka gonadotropina kosmówkowa
HES	ang. <i>Hospital Episode Statistics</i> – dane statystyczne leczenia szpitalnego
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – wirus niedoboru odporności
HLA	ang. <i>human leucyte antigens</i> – ludzkie antygeny leukocytarne
HR	ang. hazard ratio – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IPCW	ang. <i>inverse probability of censoring weighting</i> – metoda ważonego cenzurowania odwrotnego prawdopodobieństwa
IS	istotność statystyczna
ISCL	ang. <i>International Society for Cutaneous Lymphoma</i> – międzynarodowe towarzystwo ds. chłoniaków skórnych
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JGP	Jednородne Grupy Pacjentów
K-M	Kaplana-Meiera
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – metoda porównania pośredniego uwzględniająca korektę ze względu na charakterystykę analizowanych populacji
m.c.	masa ciała
mc	miesiąc
MF	ang. <i>mycosis fungoides</i> – ziarniniak grzybiasty
MOG	mogamulizumab
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NTFS	ang. <i>Next treatment-free survival</i> – przeżycie bez kolejnej terapii
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
pcALCL	ang. <i>primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma</i> – pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
PD / PROG	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PH	ang. <i>proportional hazard</i> – proporcjonalność hazardu
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PUVA	ang. <i>Psolaren Ultra Violet Activation</i> - leczenie światłem ultrafioletowym typu A z wykorzystaniem fotouczulacza – psolarenu
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
QQ	ang. <i>quantile-quantile plot</i> – wykresy kwantyl-kwantyl
QW	ang. <i>quaque week</i> – raz na tydzień
RDI	ang. <i>relative dose intensity</i> – relatywna intensywność dawki
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RTG	rentgen / badanie rentgenowskie
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SS	ang. <i>Sézary syndrome</i> – zespół Sézary'ego
TK	tomografia komputerowa
TNMB	klasyfikacja <i>tumor–nodes–metastasis–blood</i>
ToT	ang. <i>Time on treatment</i> – czas leczenia
TSE	ang. <i>two-stage estimation</i> – dwuetapowa estymacja, wykorzystana w metodzie korekty <i>cross-over</i>
TSEBT	ang. <i>Total Skin Electron Beam Therapy</i> - naświetlanie wiązką elektronów skóry całego ciała

Skrót	Rozwinięcie
TSI	ang. <i>Total Skin Irradiation</i> – naświetlanie całego ciała
USG	badanie ultrasonograficzne
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce mogamulizumabu (Poteligeo®) w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- dorośli chorzy na ziarniniaka grzybiastego w stadium IB lub powyżej, według stopnia zaawansowania TNMB (klasyfikacja ISCL i EORTC)¹, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego ziarniniaka grzybiastego.
- z zespołem Sézary'ego, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego zespołu Sézary'ego.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Chłoniaki – ziarniniak grzybiasty (MF, ang. *mycosis fungoides*) oraz zespół Sézary'ego (SS, ang. *Sézary syndrome*) stanowią choroby przewlekłe o nawracającym przebiegu. Chorzy w zaawansowanym stadium (powyżej IIB) najczęściej doświadczają szybkiego pogorszenia symptomów choroby i mają gorsze rokowania co do przeżycia. Ze względu na rzadki charakter choroby i ograniczoną liczbę badań klinicznych potwierdzających skuteczność opcji, które mogłyby być stosowane u chorych, brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i w praktyce klinicznej stosowane są różnorodne opcje o niezadowalającej skuteczności, które nie przynoszą trwałej remisji, prowadząc do nawrotów choroby. U chorych konieczne jest więc stosowanie kolejnych opcji terapeutycznych o niższej skuteczności, co wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, stresem oraz częstymi wizytami lekarskimi, wpływając na jakość

¹ TNMB – *klasyfikacja tumor–nodes–metastasis–blood*, ISCL – ang. *International Society for Cutaneous Lymphoma* – międzynarodowe towarzystwo ds. chłoniaków skórnych, EORTC - ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka

życia chorych i ich opiekunów, doświadczających wyczerpania zarówno fizycznego, jak i psychicznego.

Jedyną opcją, która może doprowadzić chorego do wyleczenia jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. By jednak móc zastosować tę opcję terapeutyczną, konieczna jest wcześniejsza terapia, która zapewni odpowiednią odpowiedź na leczenie. Przeszczepienie aSCT nie może przy tym jednak być zastosowane u znaczącego odsetka chorych ze względu na wysokie ryzyko toksyczności, śmierci oraz wznowy (zaleca się przeszczepienia u wybranych grup chorych). Najbardziej istotną rolą w terapii MF/SS jest przedłużenie remisji, uniknięcie toksyczności terapii oraz zmniejszenia obciążenia symptomami choroby. W związku z powyższym istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna na terapię w leczeniu CTCL (ang. *Cutaneous T-cell lymphoma*, chłoniaki skórne z komórek T), które będą ukierunkowane na wszystkie z miejsc potencjalnie zajętych chorobą oraz zapewnią trwałą odpowiedź na leczenie.

Dlatego tak bardzo obiecująca u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenia jest innowacyjna terapia mogamulizumabem, która w porównaniu z większością dostępnych opcji terapeutycznych wpływa na wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz odsuwa w czasie zastosowanie kolejnych linii leczenia. Terapia mogamulizumabem może wpływać na wydłużenie życia chorych. Ponadto, mogamulizumab jako jedyny wykazuje potwierdzenie skuteczności w leczeniu chorych z SS (inne stosowane w tej chorobie terapie, nie miały przeprowadzonych badań dla tej grupy pacjentów).

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 oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie mogamulizumab porównano z beksarotenem (BEX) oraz z komparatorem zbiorczym ECM (ang. *Established Clinical Management* – aktualna praktyka kliniczna), wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, uwzględniającym praktykę kliniczną leczenia chorych w omawianym wskazaniu [REDACTED] obejmującą terapię między innymi metotreksatem oraz innymi opcjami chemioterapeutycznymi.

Dodatkowo uwzględniono porównanie mogamulizumabu z dostępnym dla części chorych z analizowanego wskazania (podgrupy chorych z ziarniniakiem grzybiastym oraz z ekspresją antygenu CD30+) komparatorem, jakim jest brentuksymab vedotin.

W analizowanej populacji dwie wskazywane substancje, tj. beksaroten oraz brentuksymab vedotin dostępne są w ramach programu lekowego. Pozostałe opcje terapeutyczne wchodzące w skład komparatora zbiorczego ECM dostępne są w ramach katalogu chemioterapii bądź świadczeń szpitalnych.

Do oceny opłacalności stosowania mogamulizumabu względem komparatorów 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* oraz na danych otrzymanych od Wnioskodawcy tj. na wynikach badania *MAVORIC*, przy pomocy którego porównano wnioskowaną technologię z worinostatem oraz przeprowadzono porównanie pośredniego wykorzystujące badania *ALCANZA* (porównujące stosowanie brentuksymabu vedotin z aktualną praktyką kliniczną).

W *Analizie klinicznej* oraz niniejszej *Analizie ekonomicznej* założono, że efekt terapeutyczny osiągniany z wykorzystaniem worinostatu jest dobrym przybliżeniem efektu obserwowanego w ramach aktualnej praktyki klinicznej i może stanowić przybliżenie skuteczności oraz bezpieczeństwa uwzględnionego komparatora zbiorczego ECM i beksarotenu. Worinostat nie jest aktualnie refundowany w analizowanym wskazaniu w warunkach polskiej praktyki klinicznej. Jednak porównywalność worinostatu z komparatorem zbiorczym ECM oraz BEX została wsparta dowodami na podstawie porównania pośredniego z wykorzystaniem wyników z badania *ALCANZA*, w którym uwzględniono stosowanie brentuksymabu z ramieniem obejmującym leczenie uznawane za aktualną praktykę kliniczną. Ramię to uwzględniało stosowanie opcji terapeutycznej – leczenia beksarotenenem oraz metotreksatem (wchodzącym w skład ECM), które stosowane są w ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce. Przeprowadzone analizy porównania pośredniego wspierają założenie, że aktualna praktyka kliniczna (uwzględniająca stosowanie metotreksatu czy to beksarotenu) może być porównywalna ze skutecznością worinostatu. Ponadto, analogiczne postępowanie przedstawiane już było w literaturze, przede wszystkim w submisji złożonej w NICE, która

zakończyła się refundacją mogamulizumabu. Beksaroten oraz pozostałe opcje terapeutyczne wchodzące skład ECM dostępne są dla świadczeniobiorcy w ramach innej dostępności (program lekowy, chemioterapia, świadczenia szpitalne), jednak ze względu na brak innych dowodów do modelowania ich skuteczności wykorzystano jedno źródło danych, tj. badanie *MAVORIC* i ramię worinostatu, które może stanowić przybliżenie aktualnej praktyki klinicznej.

Do porównania mogamulizumabu z brentuksymabem vedotin wykorzystano dane z badania *MAVORIC* oraz *ALCANZA*, na bazie których przeprowadzono pośrednie porównanie MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison* – metoda porównania pośredniego uwzględniająca korektę ze względu na charakterystykę analizowanych populacji).

W niniejszej analizie dla przeprowadzonych porównań, wykorzystano dane jednostkowe z badania *MAVORIC* oraz dane zaczerpnięte z badania *ALCANZA*.

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności.

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, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty leczenia w kolejnych liniach, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty opieki paliatywnej oraz koszty aSCT. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

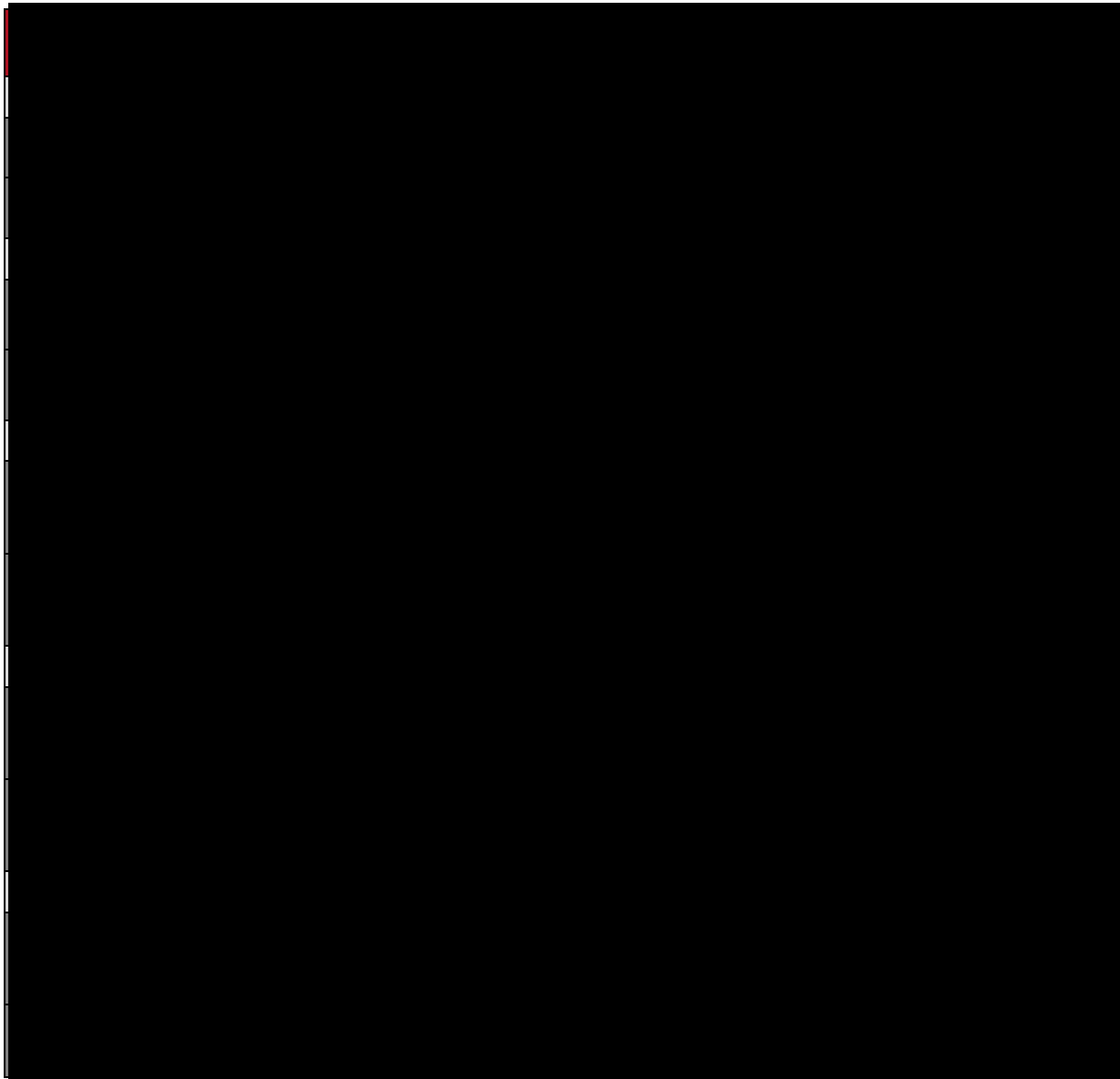
Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

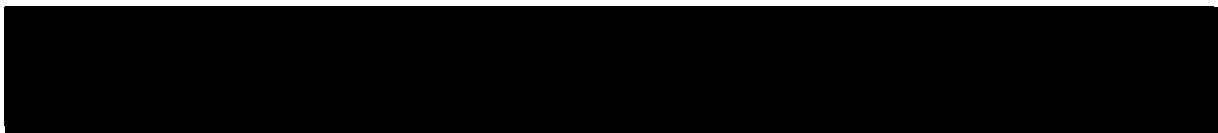
WYNIKI

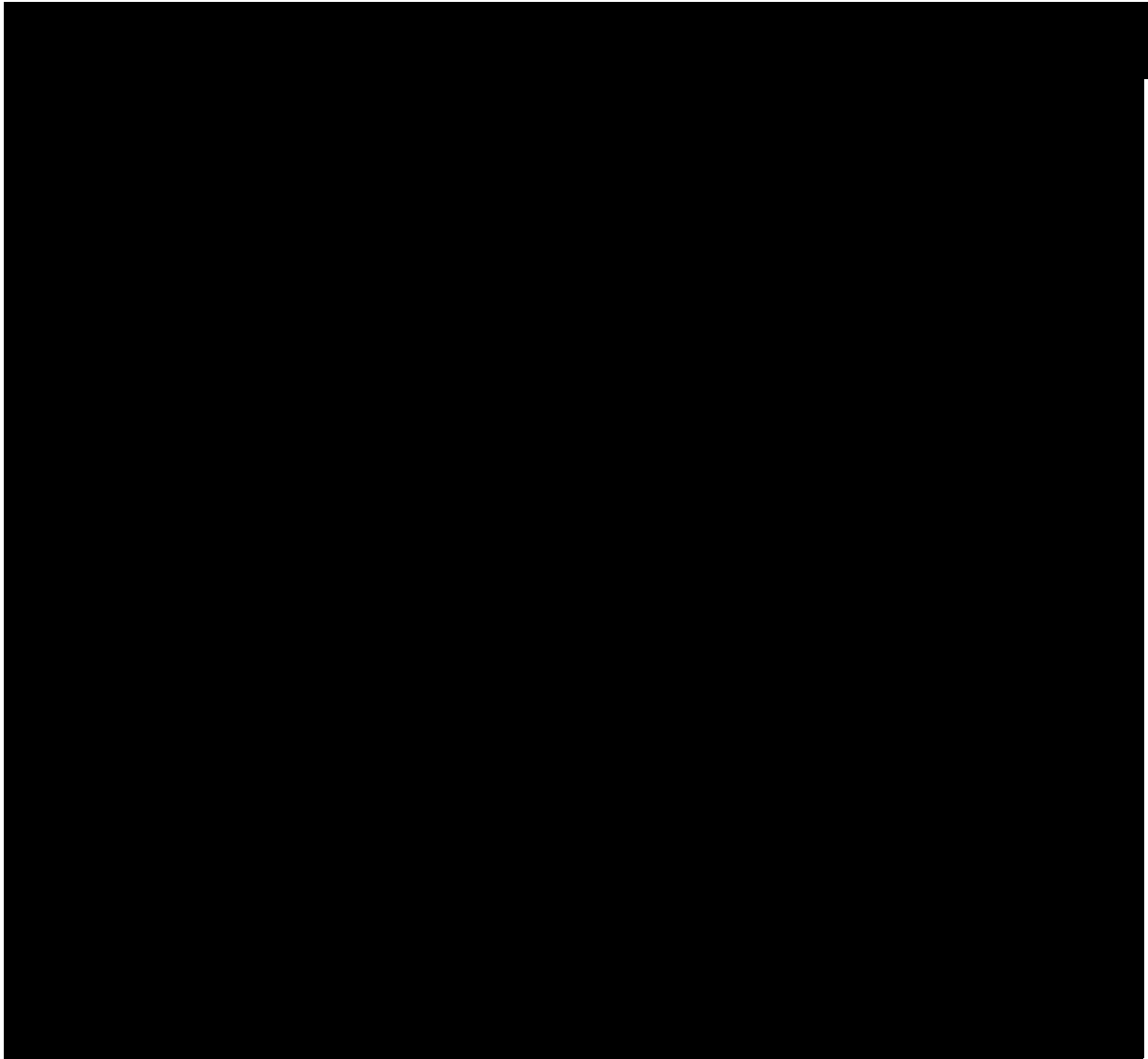
Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla MOG vs BEX

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

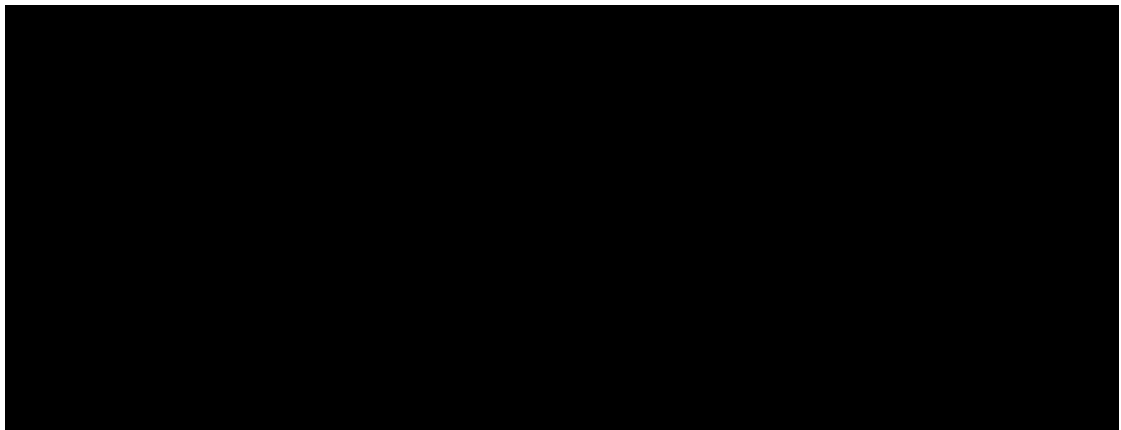


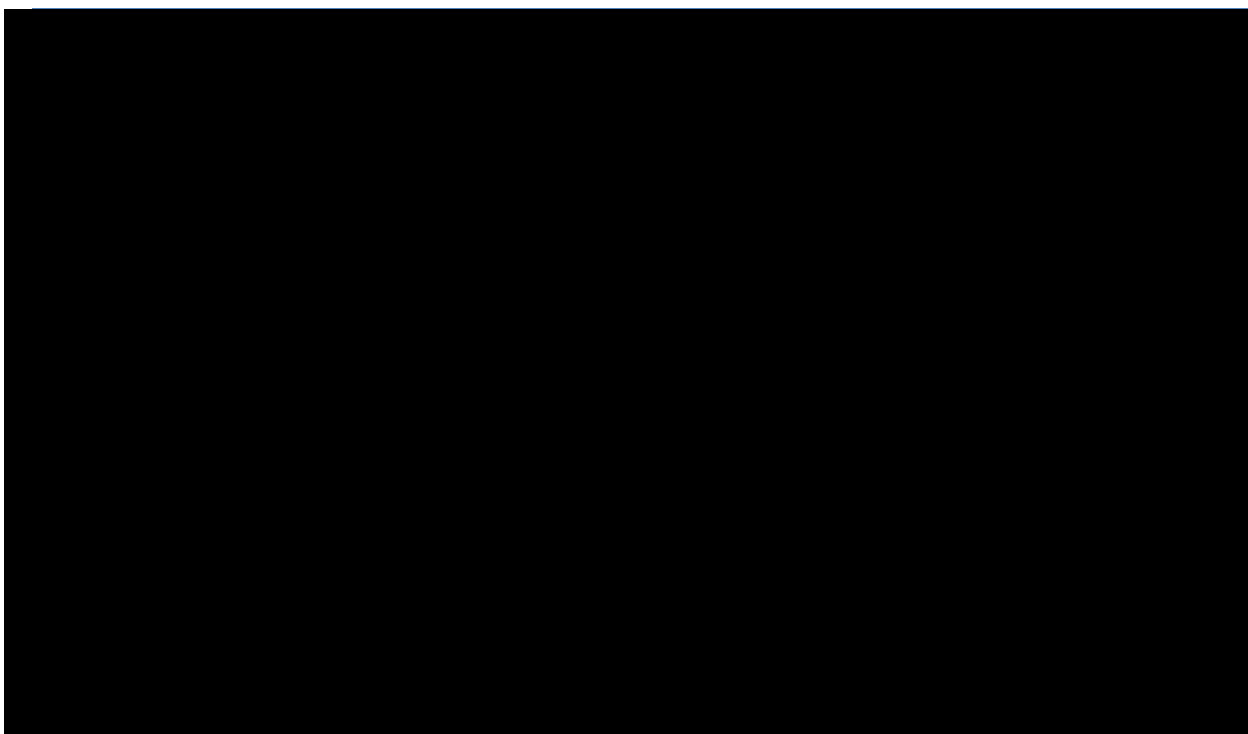
Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS





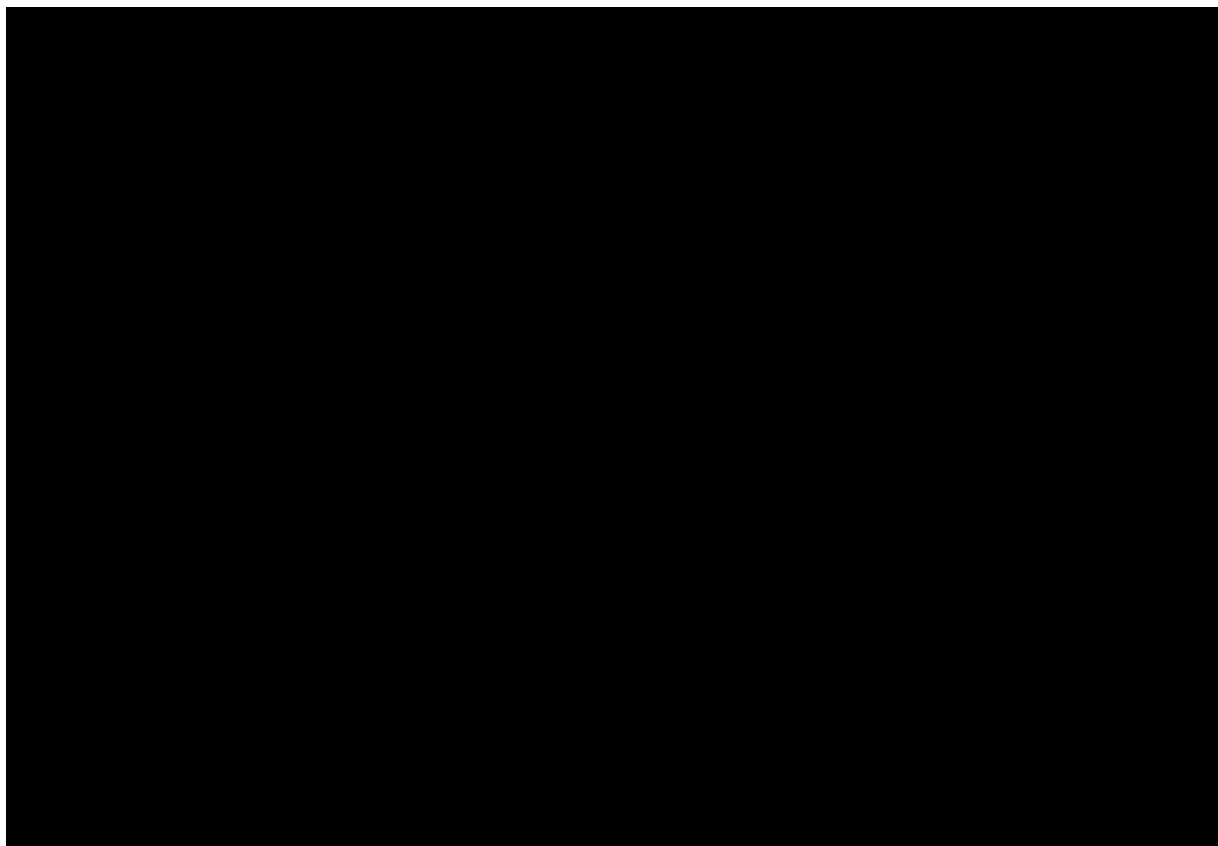
Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania mogamulizumabu z BEX mają następujące parametry / scenariusze:

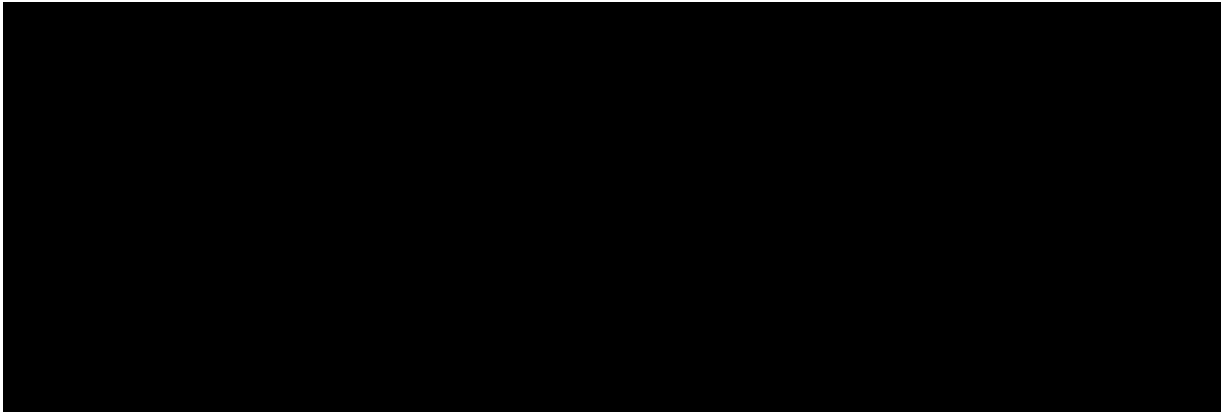




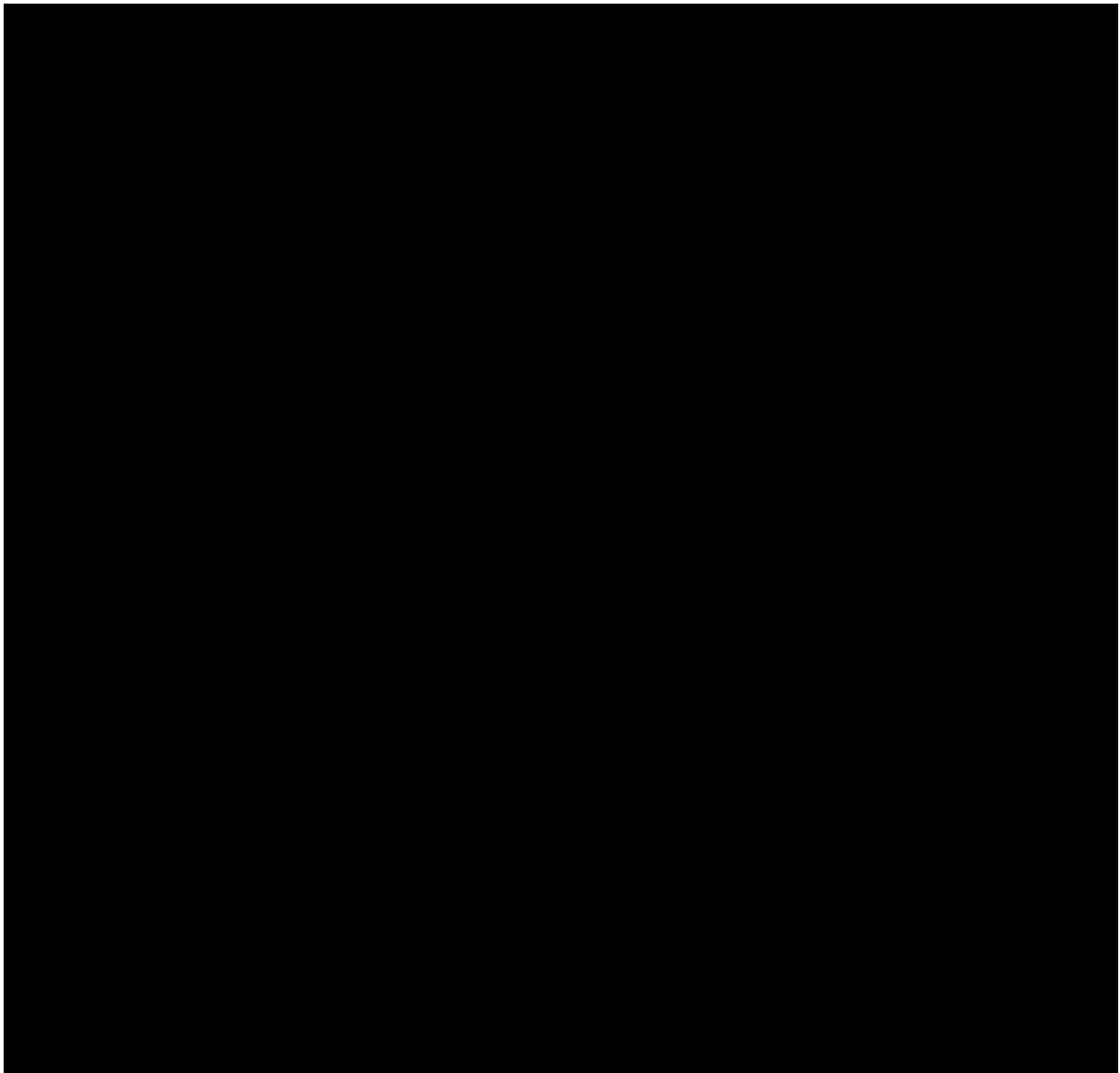
Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla MOG vs ECM

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

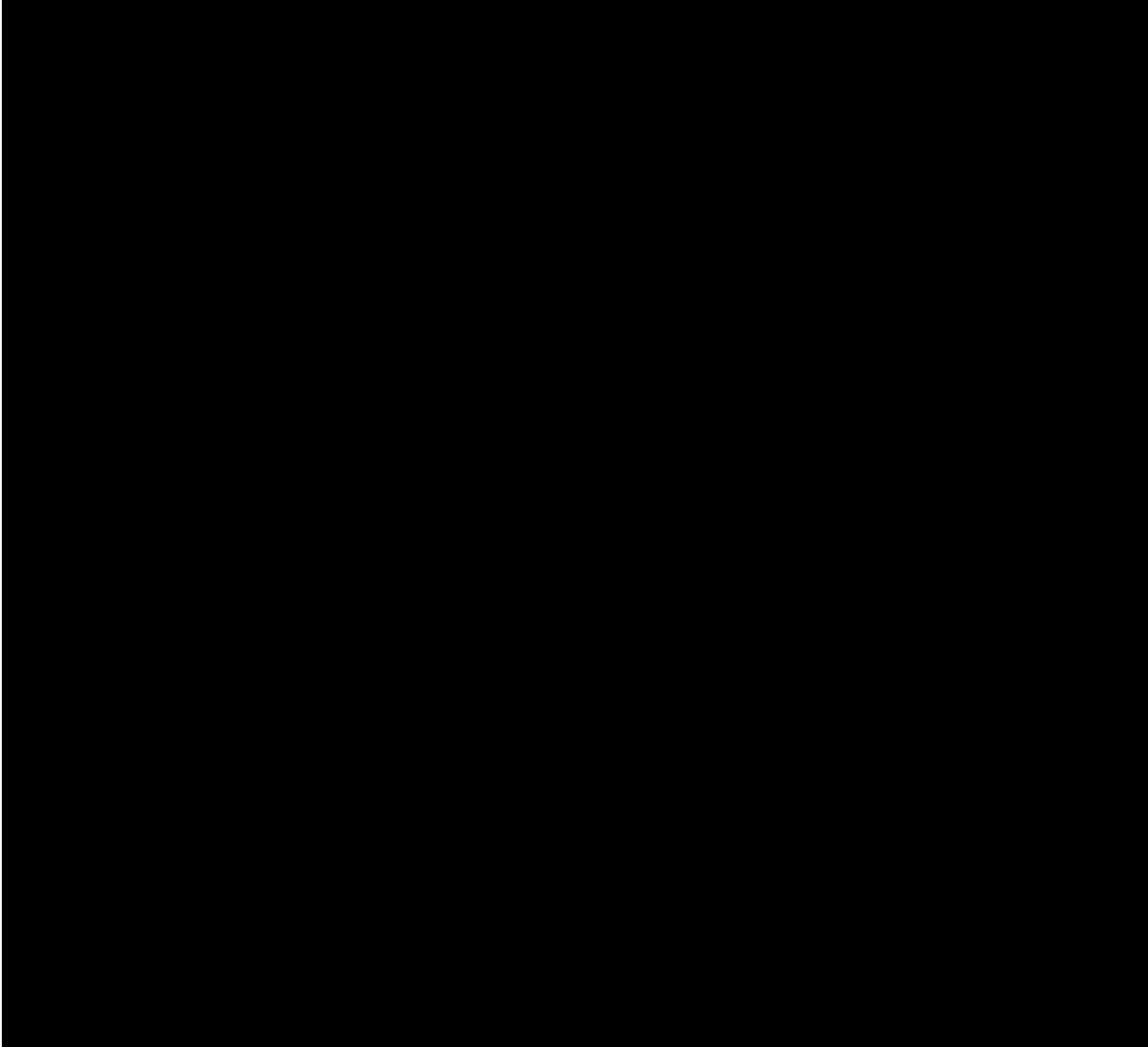




Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

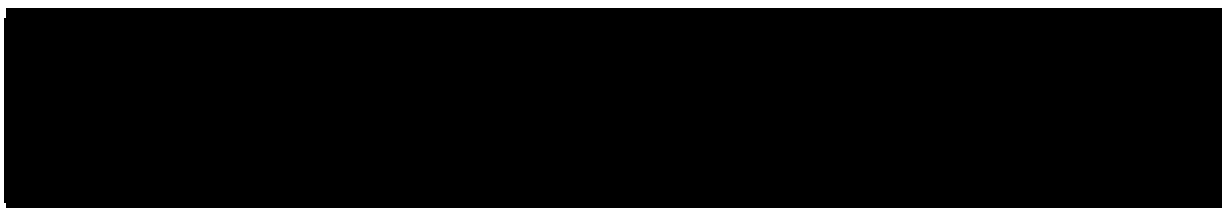


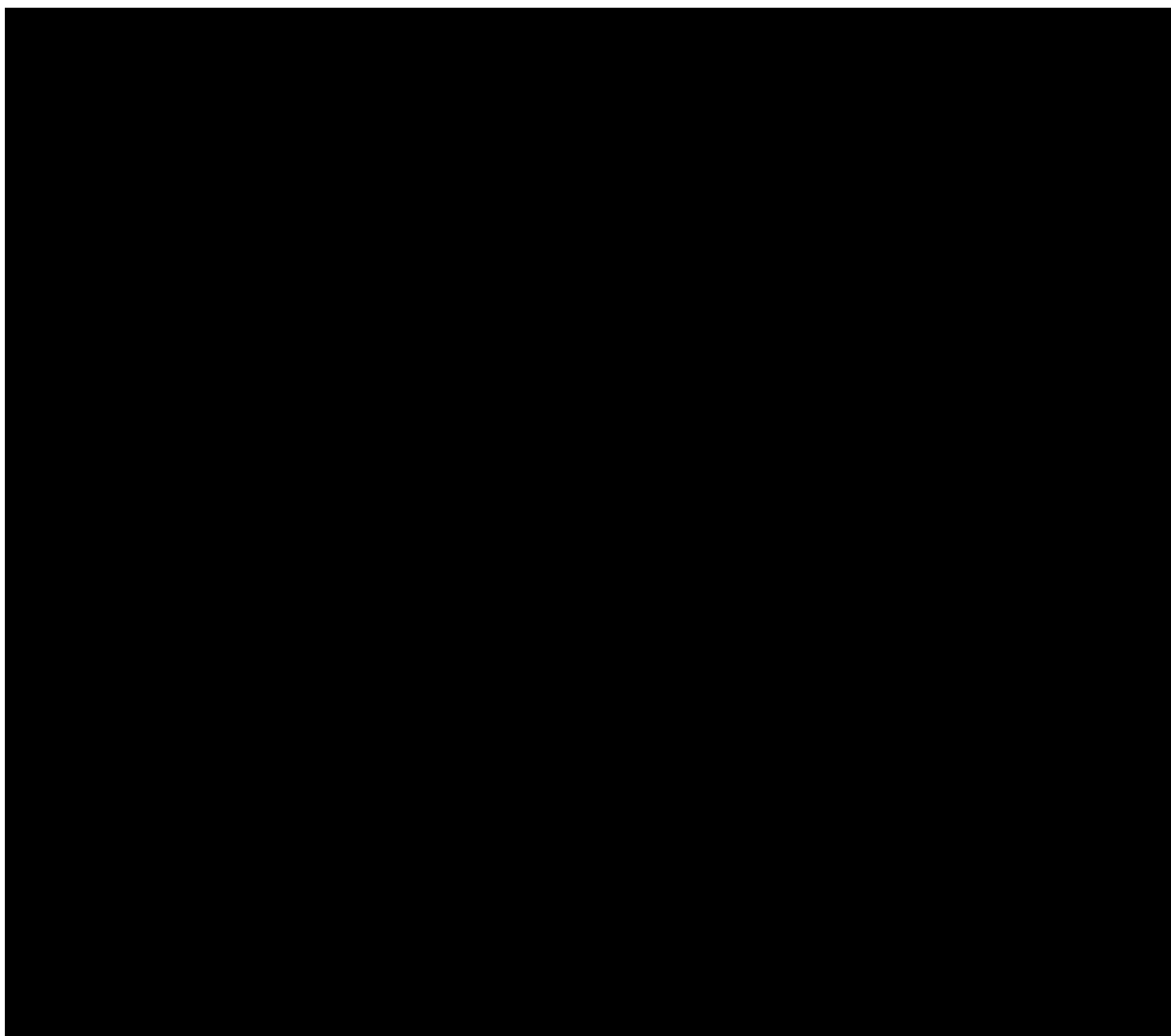
Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania mogamulizumabu z ECM mają następujące parametry / scenariusze:



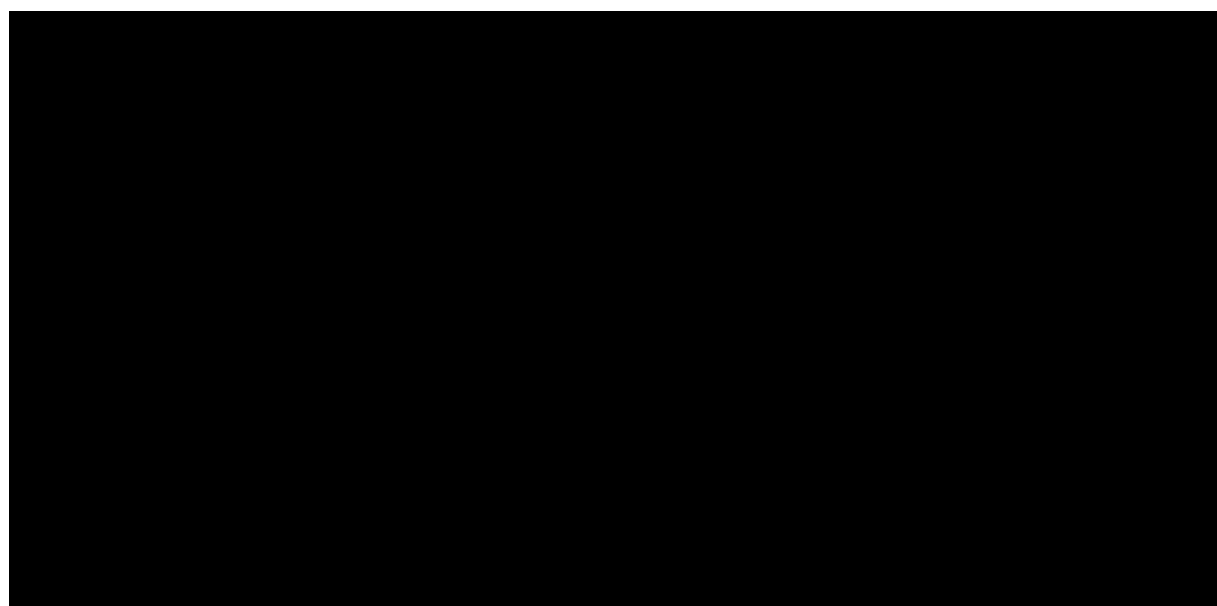
Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla MOG vs BV

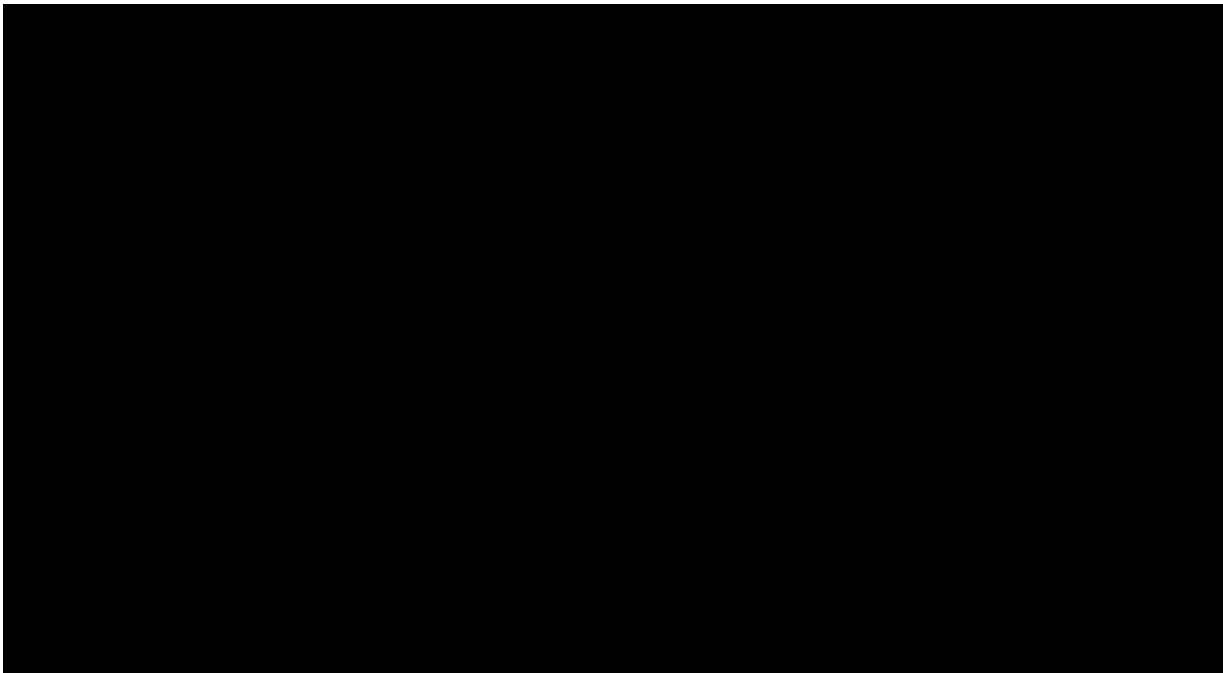
Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS



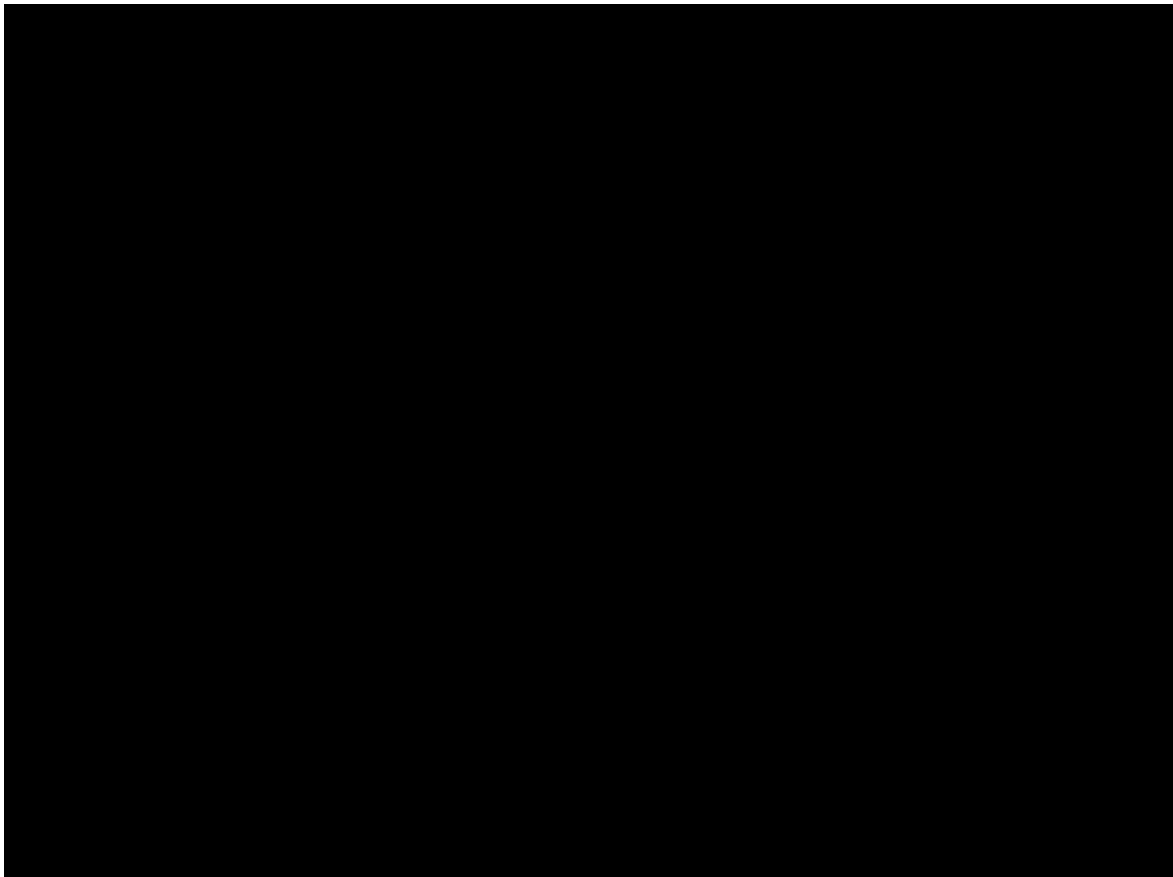


Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS





Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania mogamulizumabu z BV mają następujące parametry / scenariusze:



PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Mogamulizumab stanowi skuteczną alternatywę dla chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, wobec dostępnych w ramach programu lekowego terapii, jak również dla chorych, którzy po niepowodzeniu najlepszego leczenia dostępnego w ramach programu lekowego mają ograniczone opcje leczenia, opartego głównie na chemioterapii. [REDACTED]

W analizie udowodniono, że mogamulizumab jest skuteczniejszy od beksarotenu oraz komparatora zbiorczego ECM, dla którego przybliżenie stanowią dane dla worinostatu z badania MAVORIC. Zastosowanie terapii z wykorzystaniem MOG wiąże się ze znacznym wydłużeniem lat życia oraz lat życia w pełnym zdrowiu i stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną skutecznej terapii u pacjentów z chorobami rzadkimi jakimi są ziarniniak grzybiasty oraz zespół Sézary'ego [REDACTED]

Zastosowanie mogamulizumabu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania Poteligeo®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem (szczególnie wśród chorych z zespołem Sézary'ego, u których efektywność alternatywnych opcji terapeutycznych nie ma potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych i istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba terapeutyczna) oraz niewielką liczbę dostępnych opcji leczenia, które w większości charakteryzują się niższą skutecznością, finansowanie mogamulizumabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie mogamulizumabu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na ziarninika grzybiastego oraz chorych z zespołem Sézary'ego oraz wpłynie na poprawę 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 mogamulizumabu (Poteligeo[®]) w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego.

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

POPULACJA	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy na ziarniniaka grzybiastego w stadium IB lub powyżej (według kryterium TNMB), u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego ziarniniaka grzybiastego • dorośli chorzy z zespołem Sézary'ego, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego zespołu Sézary'ego
INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> • mogamulizumab (MOG)
KOMPARATORZY	<ul style="list-style-type: none"> • beksaroten (BEX) • aktualna praktyka kliniczna (ECM), w tym: metotreksat (MTX), peginterferonum alfa-2a (INF), gemcytabinę, terapię skojarzoną CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), doksorubicynę liposomalną, etopozyd, TSEBT/TSI (ang. <i>Total Skin Electron Beam Therapy / Total Skin Irradiation</i>), terapię skojarzoną DA-EPOCH (etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) oraz doksorubicynę.² • brentuksymab vedotin (BV)

²



- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN)
- efekty zdrowotne mierzone za pomocą:
 - lat życia,
 - lat życia skorygowanych o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego [Analiza kliniczna]. W modelowaniu uwzględniono jednak przede wszystkim dane jednostkowe z badania MAVORIC [Dane od Wnioskodawcy] oraz dane z badania ALCANZA wykorzystane do porównania mogamulizumabu z brentuxymabem vedotin, opracowane przez Wnioskodawcę [Dane od Wnioskodawcy].

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 mogamulizumabu (MOG) względem beksarotenu (BEX), aktualnej praktyki klinicznej (ECM), uwzględniającej przede wszystkim metotreksat (MTX) oraz innych opcje chemioterapeutyczne stosowane w Polsce wśród dorosłych chorych na ziarniniaka grzybiastego i chorych z zespołem Sézary'ego po niepowodzeniu przynajmniej jednej wcześniejszej terapii leczenia systemowego. Dodatkowo przeprowadzono również porównanie mogamulizumabu z brentuximabem vedotin (BV).

Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY) oraz lata życia (LY). W celu zmierzenia korzyści zdrowotnych wykorzystano dane dotyczące punktów końcowych: czasu przeżycia całkowitego (OS), czasu wolnego od następnego leczenia (NTFS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu wolnego od choroby po przeszczepieniu (DFS). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*, *Danych od Wnioskodawcy*, danych literaturowych dotyczących modelowania przeżycia i czasu wolnego od choroby [NICE TA577] oraz publikacji dotyczących jakości życia – *Stainthorpe 2020*, *NICE TA577*, *Van Agthoven 2001* oraz *Swinburn 2015*.

Substancje BV oraz BEX dostępne są w leczeniu chorych na MF oraz SS w ramach programu lekowego. W analizie zostały one uwzględnione jako oddzielne komparatory przy czym przyjęto taką samą skuteczność beksarotenu co komparatora zbiorczego ECM. Wiąże się to z pewnym ograniczeniem. Przyjęte podejście podyktowane jest jednak brakiem wystarczających dowodów pozwalających na oddzielne porównanie beksarotenu, metotreksatu i wszystkich pozostałych opcji terapeutycznych (poza BV) stosowanych w analizowanej populacji.

Worinostat nie jest stosowany w polskiej praktyce klinicznej, jednak badanie *MAVORIC* stanowi jedyne badanie potwierdzające skuteczność mogamulizumabu u chorych z MF/SS (i jedyne przeprowadzone randomizowane badanie dla chorych z SS), konieczne były dodatkowe założenia związane z modelowaniem dla uwzględnionych komparatorów. Ze względu na bardzo dużą różnorodność stosowanych opcji terapeutycznych w analizowanej populacji i rzadki charakter choroby (przy tym brak badań potwierdzających skuteczność stosowanego leczenia) założono modelowanie wspólnego efektu zdrowotnego dla zbiorczego komparatora, jakim jest ECM oraz BEX.

Ze względu na dostępność danych dla worinostatu z badania randomizowanego dla mogamulizumabu, postanowiono wykorzystać skuteczność tej substancji jako przybliżającą efektywność stosowanych aktualnie opcji terapeutycznych poza brentuksymabem vedotin. Zdecydowano się na takie założenie, ze względu na wyniki porównania pośredniego, które wskazują, że skuteczność ramienia *physician's choice* z badania ALCANZA (w którym można było stosować metotreksat lub beksaroten) porównywalna jest ze skutecznością worinostatu. Ponadto zarówno przebieg krzywych PFS, jak i uzyskane odpowiedzi ORR są zbliżone dla obu ramion. Dokładny opis tego porównania przedstawiono w *Analizie klinicznej*.

Podobne założenia dotyczące przybliżenia osiąganego efektu zdrowotnego przez terapię stanowiącą aktualną praktyką kliniczną poprzez skuteczność worinostatu zostały potwierdzone przez ekspertów wypowiadających się na potrzeby tworzenia modelu globalnego oraz zostały przedstawione agencji NICE w submisji dla mogamulizumabu. Odnosiły się one przy tym jednak do trochę innej populacji, tj. praktyki klinicznej u chorych zaawansowanych, u których zastosowany wcześniej był jedynie brenduksymab vedotin (w ramieniu komparatora możliwe było stosowanie beksarotenu). W niniejszym wniosku populacja obejmuje chorych o możliwym różnym stopniu zaawansowania choroby, jednak nie powinno to stanowić istotnego ograniczenia, gdyż dodatkowo przyjęte założenia dotyczące uwzględnienia komparatora zbiorczego uzasadniają opisywane we wcześniejszym wniosku

NICE w analizie dla brentuksymabu NICE TA577 odniesienia ramienia *physician's choice* do całej aktualnej praktyki klinicznej.

Natomiast porównanie mogamulizumabu z brentuksymabem vedotin przeprowadzono bazując na danych jednostkowych i wynikach porównania pośredniego, uwzględniającego oprócz badania *MAVORIC* dane z badania *ALCANZA*, tj. analizie MAIC opisaną ze szczegółami w *Analizie klinicznej*.

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

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym 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. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami 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 różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorem względem komparatora w zakresie przeżycia całkowitego (LYG, ang. *life years gained*), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*). 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).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorami refundowanymi w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatorów, a także skalkulowano urzędową cenę zbytu technologii wnioskowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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 53 460 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **190 380 PLN**.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania mogamulizumabu vs komparatora zbiorczego ECM oraz brentuksymabu vedotin w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy.

5.1. 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 dożywotnym horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 1 566 cyklom. W związku z tym przyjęto czas modelowania równy wskazanej liczbie cykli, co przekłada się na 30-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni³). W ramieniu mogamulizumabu przeżycie po tym okresie wyniosło 1%, zaś w ramieniu komparatora 0%.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

Struktura modelu oparta jest na analizie przeżycia (*ang. partitioned survival analysis*), podobnie jak uwzględniono w analizie NICE dla brentuksymabu [NICE TA577]. Przyjęta metodyka jest często stosowana w modelowaniu chorób onkologicznych i pozwala na analizę przewlekłych, progresywnych schorzeń, które opisywane są z wykorzystaniem punktów zdrowotnych zależnych od czasu, takich jak progresja choroby, czy śmierć.

W niniejszym modelowaniu, ze względu na nowatorski model działania mogamulizumabu oraz konsultacje z ekspertami mającymi doświadczenie w leczeniu chorych z MF/SS przyjęto pewne zmiany w tradycyjnym podejściu modelowania opartego na analizie przeżycia, tj. uwzględniono możliwość i potencjał przeszczepień aHCT wykonywanych u chorych (analogicznie do modelowania w analizie dla brentuksymabu *NICE TA577*).

³ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

Dodatkowo oprócz oparcia struktury na tradycyjnym rozkładzie stanów wykorzystującym PFS - czas leczenia bez progresji (ang. *Progression free survival*), uwzględniono modelowanie związane z kontrolą choroby. Stany związane z kontrolą choroby określone są z wykorzystaniem krzywych czasu wolnego od następnego leczenia NTFS (ang. *next-treatment-free survival*). W analizie podstawowej uwzględniono jednak modelowanie oparte na PFS, ze względu na możliwość zachowania spójności pomiędzy oboma porównaniami – MOG vs. ECM a MOG vs. BV. Niemożliwe było uwzględnienie krzywych NTFS w drugim porównaniu, ze względu na brak takich danych dla brentuksymabu vedotin z badania ALCANZA.

W analizie scenariuszy uwzględniono jednak alternatywną strukturę wykorzystującą dane NTFS, również ze względu na fakt, że poprzez specyficzny, nowatorski mechanizm działania mogamulizumabu, korzyści ze stosowania substancji mogą być widoczne po zaprzestaniu leczenia i progresji.

W modelu uwzględniono więc poniższe stany:

W ramach stanu przed progresją (ang. *Pre-progression*) / choroby kontrolowanej (ang. *Disease control*):

1. W trakcie leczenia ang. *Pre-progression / On current treatment*
2. Monitorowanie, ang. *Off-treatment / Surveillance*

W ramach terapii po progresji (ang. *Post-progression*) / kolejnych terapii (ang. *Subsequent treatments*):

3. Po progresji, ang. *Post-progression* (jedynie w przypadku struktury opartej na progresji)
4. W trakcie leczenia po progresji, ang. *Post progression: On treatment / kolejną terapią, ang. *Subsequent treatment**
5. Zakończenia leczenia, ang. *End stage care*

W ramach przeszczepienia po aktualnej praktyce klinicznej (ang. *aSCT after current treatment*):

6. Bez choroby, po otrzymaniu aSCT, ang. *Disease free after aSCT*
7. Wznowienie objawów choroby po otrzymaniu aSCT, ang. *Relapsed after aSCT*

W ramach przeszczepienia po kolejnych terapiach (ang. *aSCT after subsequent treatment*):

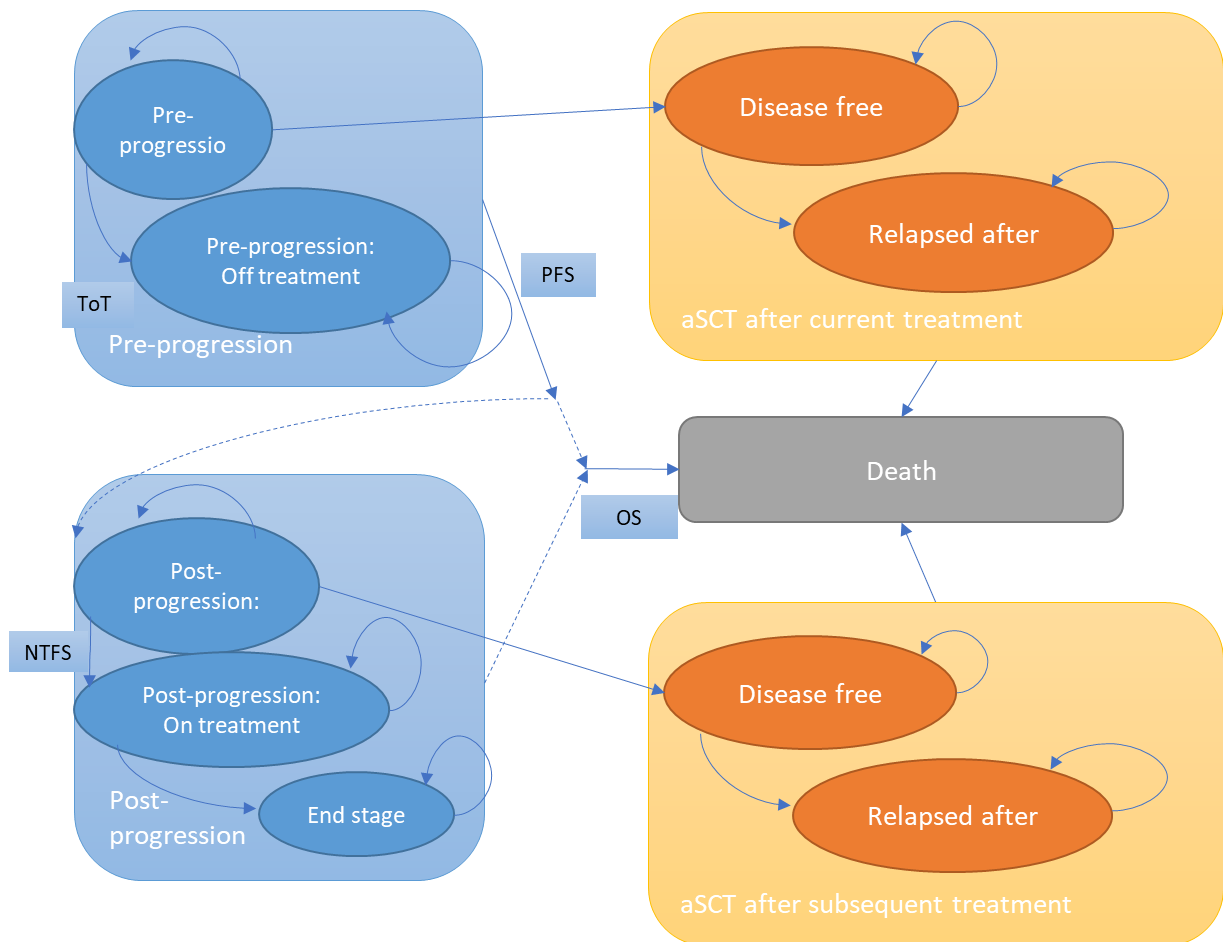
8. Bez choroby, po otrzymaniu aSCT, ang. *Disease free after aSCT*
9. Wznowienie objawów choroby po otrzymaniu aSCT, ang. *Relapsed after aSCT*

Oraz odrębny stan do którego w dowolnym momencie może przejść każdy chory:

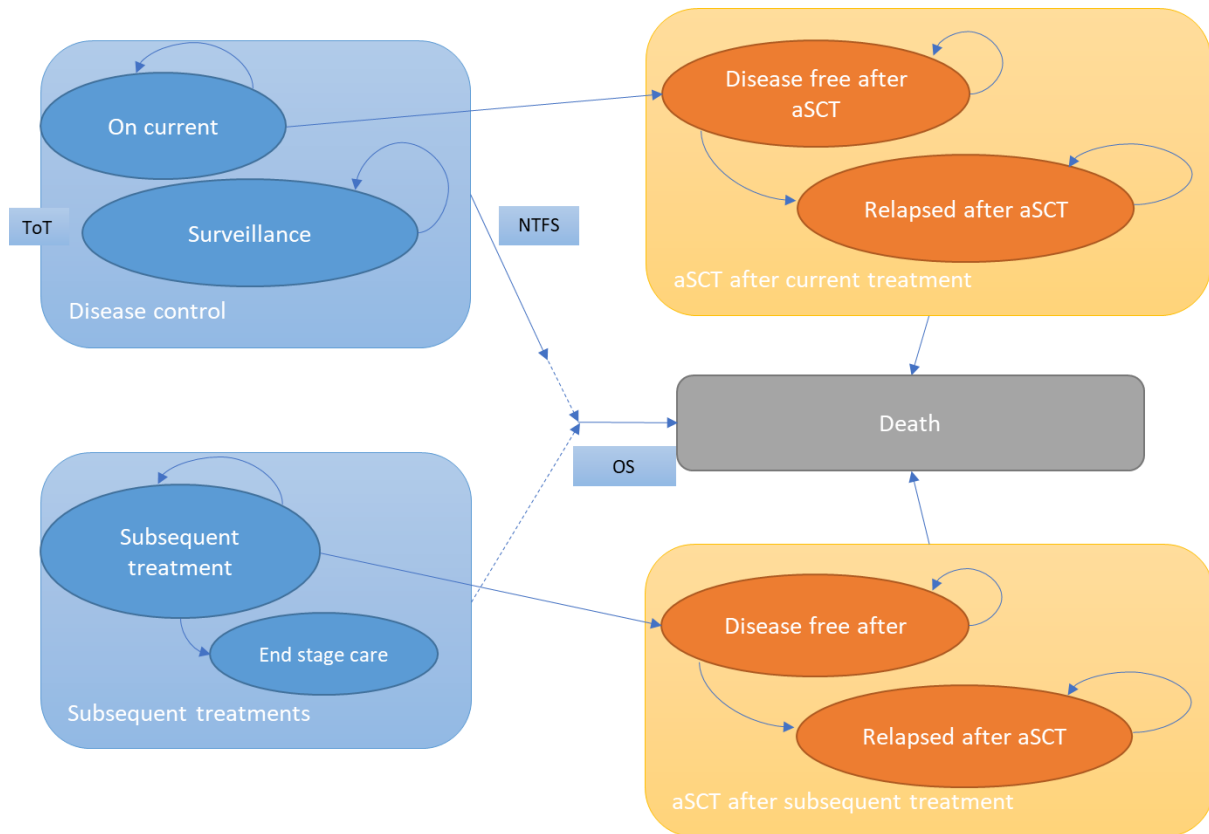
9. Zgon, ang. Death

Możliwe przejścia chorych pomiędzy opisywanymi stanami prezentują rysunku poniżej.

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



Rysunek 2.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej w analizie wrażliwości



Modelowanie dla stanu *W trakcie leczenia / Przed progresją* przeprowadzono z wykorzystaniem krzywych ToT, czyli krzywych określających czas leczenia – ang. *Time on treatment*. Natomiast obsada stanu monitorowania w chorobie kontrolowanej określona została z wykorzystaniem krzywej NTFS oraz TOT. W przypadku braku informacji o krzywych ToT bądź NTFS dla porównania z brentuksymabem vedotin, przyjęto, że krzywe te równe są krzywym PFS.

Część z chorych, u których leczenie daną opcją terapeutyczną pozwoli na osiągnięcie całkowitej odpowiedzi CR (ang. *complete response*) lub częściowej odpowiedzi PR (ang. *partial response*) może po określonym czasie od zakończenia terapii otrzymać przeszczepienie aSCT. Otrzymanie przeszczepienia możliwe jest po zastosowaniu mogamulizumabu, jak i komparatorów, oraz po zastosowaniu następujących po nich terapii (przy osiągnięciu tych samych warunków CR/PR oraz kwalifikacji do przeszczepienia). Dla chorych, którzy otrzymali przeszczepienie przeżycie modelowanie jest z wykorzystaniem krzywej DFS (ang. *disease-free survival*) oraz OS.

W związku z uwzględnieniem możliwości przeszczepienia, w modelowaniu uwzględniono 3 równoległe ścieżki pacjentów, rozdzielone wedle odsetków chorych otrzymujących aSCT:

- dla chorych, którzy nie otrzymują aSCT
- dla chorych, którzy otrzymują aSCT po terapii MOG/ECM/BEX/BV
- dla chorych, którzy otrzymują aSCT po terapii kolejnych linii

Wszyscy chorzy rozpoczynają więc modelowanie od identycznego etapu, tj. rozpoczęcia terapii i monitorowania w trakcie choroby kontrolowanej. Następnie w zależności od rozpatrywanej ścieżki leczenia chorzy mogą:

- w przypadku niepowodzenia terapii przejść do następnej linii leczenia i na tym zakończyć terapię;
- w przypadku powodzenia pierwszej terapii otrzymać przeszczepienie aSCT (i ewentualnie doświadczyć nawrotu objawów);
- w przypadku niepowodzenia pierwszej terapii przejść do następnej linii leczenia i następnie otrzymać przeszczepienia aSCT (i ewentualnie doświadczyć nawrotu objawów po otrzymanym przeszczepieniu).

W przypadku braku powodzenia ostatniej możliwej do zastosowania terapii, uwzględniono modelowanie opieki końca życia – ang. *end-stage care*, w którym naliczono odpowiednie użyteczności i związane z opieką koszty.

Chory może przejść do stanu zgonu w każdym momencie modelowania z każdego z uwzględnionych stanów. Śmiertelność chorych, czyli prawdopodobieństwo obsady stanu *Zgon* określone zostało z wykorzystaniem krzywej OS.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach tygodniowych w horyzoncie dożywoim. Wszystkie zdarzenia uwzględnione w modelowaniu, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Jednak ze względu na przyjęty krótki 7-dniowy cykl, w modelowaniu nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

Na podstawie badania *MAVORIC* uwzględniono również charakterystykę chorych, którą opisano w rozdziale 5.2.

Ponadto w modelowaniu wykorzystano dane z badania *MAVORIC* do określenia prawdopodobieństw występowania działań niepożądanych (ang. *adverse events, AE*) oraz

jakości życia chorych w uwzględnionych stanach dla porównania z BEX i ECM. W przypadku porównania mogamulizumabu z BV dodatkowo wykorzystano jako źródło danych dla jakości życia oraz działań niepożądanych brentuksymabu vedotin analizę NICE TA577. Dokładny opis modelowania dla poszczególnych parametrów został przedstawiony w rozdziałach .

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY).

[REDACTED]

5.2. Charakterystyka chorych


Populacja chorych w modelu odzwierciedla kohortę z badania klinicznego *MAVORIC* dla mogamulizumabu, które obejmowało chorych z ziarniniakiem grzybiastym oraz chorych z zespołem Sézary'ego.

Pełna populacja ITT z badania *MAVORIC* jest spójna z zapisami proponowanego programu lekowego w zakresie stadium zaawansowania leczonych pacjentów – uwzględniono chorych ze stadium od IB. Nie wszyscy chorzy z populacji ITT z badania stosowali wcześniej beksaroten i brentuksymab vedotin. [REDACTED]

[REDACTED]

W odniesieniu wybranej populacji ITT do kryteriów określających niepowodzenie przynajmniej jednej wcześniejszej terapii systemowych stosowanych przed kwalifikacją do terapii mogamulizumabem zapisanych w projekcie *Programu lekowego B.66*, możemy więc mówić o spójności.

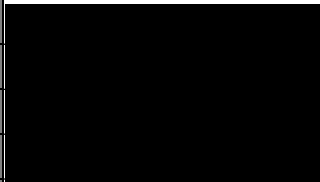
W przypadku rzadkich chorób, do których należą ziarniniak grzybiasty oraz zespół Sézary'ego, jak również dużej liczby możliwych do zastosowania terapii (przede wszystkim chemioterapii), znacznie ograniczone byłoby przeprowadzenie badania, które uwzględniałoby dokładnie ustaloną ścieżkę leczenia. Najbardziej istotne w kontekście określenia spójności wydają się być liczba stosowanych wcześniej terapii oraz aspekt zaawansowania objawów choroby. Większość chorych (ok. 62%) włączona do badania *MAVORIC* stanowiła chorych ze stadium III lub wyższym.

Wyniki dla populacji ITT z badania *MAVORIC* obejmują chorych zarówno z MF, jak i z SS. Według danych z badania chorych z MF było 54,8%, natomiast chorych z SS 45,2%. Dla takiej grupy przedstawiony jest wynik zdrowotny. 

Rozbieżność pomiędzy charakterystyką z badania *MAVORIC*, a realną praktyką stanowi oczywiście ograniczenie, jednak uwzględnienie porównań rozdzielnie dla MF i SS łączyłoby się z istotniejszymi ograniczeniami i znacznie niższą wiarygodnością oszacowań ze względu na rozważanie populacji o niskiej liczebności chorych (szczególnym problemem byłoby modelowanie dla ramienia komparatora ECM, w którym niewielka liczba chorych nie dokonała zmiany leczenia).

Dla porównania mogamulizumabu z brentuksymabem vedotin w celu przeprowadzenia analizy MAIC oraz późniejszego modelowania dokonano wyodrębnienia i korekty zbioru danych, by odpowiadały charakterystyce chorych z badania *ALCANZA*. W modelowaniu dla zachowania spójności dla obu porównań uwzględniono jednak jedną charakterystykę chorych, wedle pełnej populacji ITT z badania *MAVORIC*. Początkową charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek początkowy (lata)		Badanie <i>MAVORIC</i> – Dane od Wnioskodawcy
Odsetek płci żeńskiej [%]		
Średnia masa ciała (kg)		
BSA (m ²)		
Populacja	ITT	

Dodatkowo w analizie wrażliwości testowano wartości skrajne dla wskazywanych parametrów oraz dodatkowy scenariusz uwzględniający źródło danych dla populacji chorych zaawansowanych „Advanced”, tj. populacji w stadium zaawansowania IIb lub powyżej dla porównania z komparatorem ECM.

Uwzględnienie alternatywnej populacji chorych *Advanced* w analizie wrażliwości obejmuje zmiany danych dotyczących modelowania efektów zdrowotnych (krzywe przeżycia oraz skuteczności), nie odnosi się do pozostałych parametrów charakterystyki chorych.

5.3. Modelowanie efektów zdrowotnych, modelowanie przeżycia

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie parametrów klinicznych uwzględnionych w niniejszym modelowaniu wraz z ich źródłami.

Tabela 2.
Parametry kliniczne uwzględnione w modelowaniu wraz ze źródłami

Parametr modelowania	Ramię / Leczenie	Porównanie	Źródło
Krzywa przeżycia OS	MOG	MOG vs. BEX / ECM	Dane jednostkowe dla ramienia mogamulizumabu z badania <i>MAVORIC</i> wykluczające chorych z aSCT
	BEX / ECM*		Dane jednostkowe z badania <i>MAVORIC</i> dla ramienia worinostatu wykluczające chorych z aSCT, z korektą na możliwość zmiany leczenia (<i>cross-over</i>)
	MOG	MOG vs. BV	Dane jednostkowe dla ramienia mogamulizumabu z badania <i>MAVORIC</i> , skorygowane w celu odzwierciedlenia charakterystyki chorych z badania <i>ALCANZA</i>
	BV		Dane na podstawie krzywych KM z badania <i>ALCANZA</i>
	aSCT	MOG vs. BEX / ECM, MOG vs. BV	Dane z analizy dla brentuksymabu vedotin <i>NICE TA577</i>
PFS	MOG	MOG vs. BEX / ECM	Dane jednostkowe dla ramienia mogamulizumabu z badania <i>MAVORIC</i>
	BEX / ECM*		Dane jednostkowe dla ramienia worinostatu z badania <i>MAVORIC</i>
	MOG	MOG vs. BV	Dane jednostkowe dla ramienia mogamulizumabu z badania <i>MAVORIC</i> , skorygowane w celu odzwierciedlenia charakterystyki chorych z badania <i>ALCANZA</i>
	BV		Dane na podstawie krzywych KM z badania <i>ALCANZA</i>

Parametr modelowania	Ramię / Leczenie	Porównanie	Źródło
NTFS	MOG	MOG vs. BEX / ECM	Dane jednostkowe dla ramienia mogamulizumabu z badania <i>MAVORIC</i>
	BEX / ECM		Dane jednostkowe dla ramienia worinostatu z badania <i>MAVORIC</i>
	MOG	MOG vs. BV	Przyjęto jak dla PFS
	BV		
ToT	MOG	MOG vs. BEX / ECM	Dane jednostkowe dla ramienia mogamulizumabu z badania <i>MAVORIC</i>
	BEX / ECM		Dane jednostkowe dla ramienia worinostatu z badania <i>MAVORIC</i> i dane z <i>Badania kwestionariuszowego</i>
	MOG	MOG vs. BV	Przyjęto jak dla PFS
	BV		
DFS	aSCT	MOG vs. BEX / ECM, MOG vs. BV	Dane z analizy dla brentuksymabu vedotin <i>NICE TA577</i>
Działania niepożądane AE	MOG	MOG vs. BEX / ECM, MOG vs. BV	Dane jednostkowe dla ramienia mogamulizumabu na podstawie badania <i>MAVORIC</i>
	BV	MOG vs. BV	Dane na podstawie analizy <i>NICE TA577</i>
	BEX / ECM	MOG vs. BEX / ECM	Dane jednostkowe dla ramienia worinostatu na podstawie badania <i>MAVORIC</i> , założone jak dla worinostatu

*Ze względu na wykorzystanie tych samych danych dotyczących skuteczności dla beksarotenu oraz ECM, dane dotyczące tych porównań prezentowane są łączne. Porównania zróżnicowane są jedynie poprzez koszty komparatora

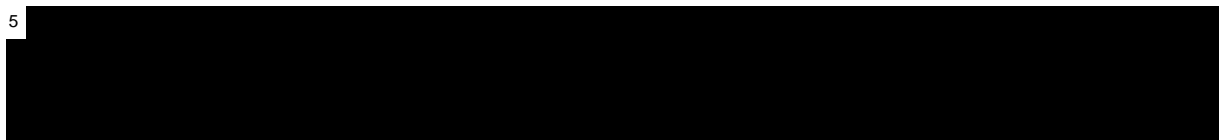
W celu określania przejść pomiędzy stanami w modelu, w modelowaniu dla parametrów uwzględniających określony czas do wystąpienia zdarzenia, tj. krzywych OS, NTFS/PFS, ToT na podstawie badania *MAVORIC* oraz danych dotyczących OS oraz PFS z badania *ALCANZA*.





W dopasowaniu krzywych dla uwzględnionych porównań rozpatrywano sześć alternatywnych krzywych dopasowania, tj. funkcje parametryczne: eksponencjalną, uogólnioną gamma, krzywą Gompertz, Weibull, log-logistyczną oraz log-normalną. Dopasowanie krzywych przeprowadzono bazując na wytycznych NICE [NICE TSD 14]. W analizie rozpatrywano krzywe dla daty odcięcia marzec 2019. W przypadku wskazywanych krzywych, określono, czy efekt będzie oddany prawidłowo przez uwzględnienie pojedynczego modelu parametrycznego odnoszącego się do obu ramion (ang. *joint model*), czy bardziej adekwatne będzie oddzielne modelowanie dla obu rozpatrywanych ramion (ang. *independent*). Standardowo zgodnie z wytycznymi NICE [NICE TSD 14], w dopasowaniu rozpatrywano kryteria:

- statystyczne współczynniki dopasowania do danych empirycznych (krzywych Kaplana-Meiera), tj. kryterium informacyjne Akaike (AIC) oraz kryterium informacyjnego Bayesowskiego (BIC);
- ocenę wizualną dopasowania krzywych parametrycznych do danych empirycznych Kaplana-Meiera;



- ocenę wizualną, inspekcję wykresów diagnostycznych, w tym wykresów log-skumulowanego hazardu w czasie, wykresów Schoenfelda oraz wykresów kwantyl-kwantyl, QQ (ang. *quantile-quantile plot*) w celu oceny uwzględnianych rozkładów.

Dodatkowo przeprowadzono ocenę i walidację ekstrapolacji krzywych poza okres dostępności danych empirycznych K-M w zestawieniu z opublikowanymi danymi, danymi statystycznymi ze szpitali brytyjskich oraz konsultacji z brytyjskimi ekspertami leczącymi chorych z MF/SS.

5.3.1. Modelowanie przeżycia całkowitego OS

W modelowaniu przeżycia całkowitego OS dla porównania MOG vs. BEX / ECM⁶ dla chorych bez wykonanego przeszczepienia aSCT wykorzystano dane z badania *MAVORIC*, z wyłączeniem chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie. Ze względu na konstrukcję badania umożliwiającą jednorazową zmianę terapii (ang. *cross-over*) po ocenie skuteczności zastosowanej opcji – worinostatu⁷, konieczne było uwzględnienie odpowiedniej korekty danych w celu uniknięcia zaburzeń związanych z wpływem zmiany terapii na przeżycie chorych.

Rozważano dwie metody korekty *crossover*, tj. analizę wykorzystującą metodykę odwrotnego prawdopodobieństwa cenzurowanych wag IPCW (ang. *inverse probability of censoring weights*) oraz metodę dwustopniowej estymacji TSE (ang. *two-stage estimation*). Obie metody dostarczają innych rozwiązań i łączą się z pewnymi ograniczeniami.



⁶ Zapis odnosi się do wszystkich szczegółów związanych z założeniami dotyczącymi modelowania skuteczności dla ramion BEX i ECM, które są jednakowe ze względu na przyjęte takie samo źródło danych

⁷Do daty odcięcia 72,6% chorych w ramieniu worinostatu zmieniło leczenie na terapię mogamulizumabem ze względu na progresję lub toksyczność leczenia worinostatem, mimo prób zmniejszenia dawki

W poniższych podrozdziałach ze szczegółami opisano modelowanie krzywych OS dla obu porównań.

5.3.1.1. Metodyka korekty OS dla porównania MOG vs. BEX / ECM

IPCW

W metodzie IPCW chorym przyjmującym worinostat przyporządkowano wagi według prawdopodobieństw zmiany leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

TSE

Metoda TSE zakłada zmianę, która nastąpiła po progresji choroby - tzw. drugi baseline (podczas gdy chorzy otrzymujący worinostat traktowani byli jako grupa obserwacyjna). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.3.1.1. Dopasowanie dla porównania MOG vs. BEX / ECM

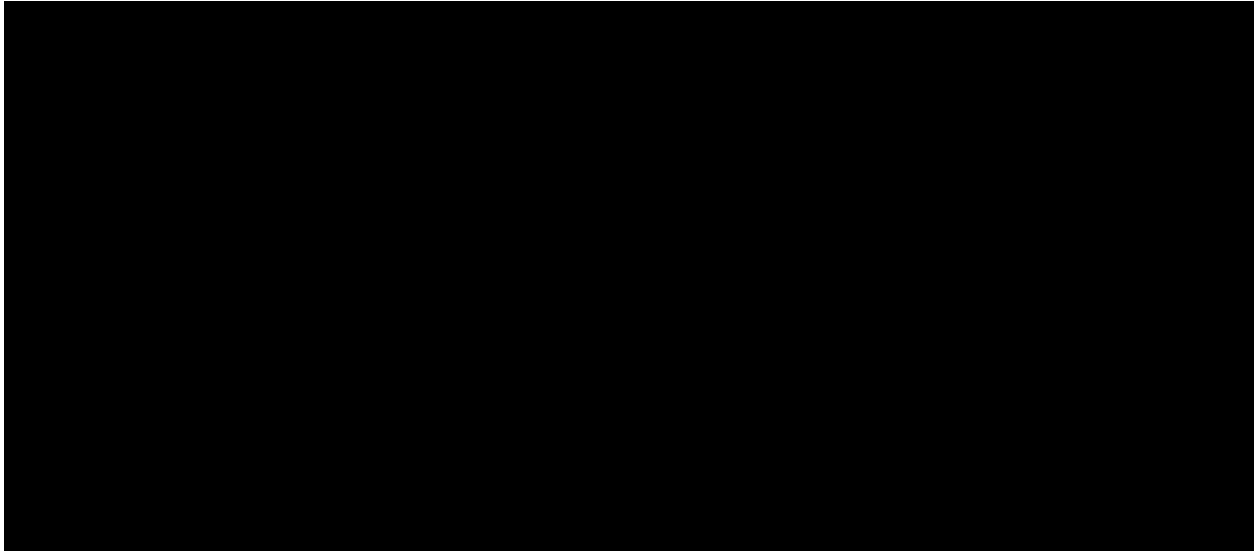
[REDACTED]

Poniżej przedstawiono krzywe dopasowane do surowych danych wraz ze współczynnikami dopasowania AIC/BIC dla obu metod. Dodatkowo w załączniku (rozdział 15.2.6) uwzględniono krzywe log-skumulowanego hazardu wraz z wykresami rozkładu rezydów Schoenfelda oraz wykresami QQ, których analiza nie potwierdziła jednolitej zależności wpływu leczenia w całym rozpatrywanym horyzoncie czasowym i możliwości potwierdzenia proporcjonalności hazardu PH (ang. *proportional hazard*), czy założeń związanych z wykorzystaniem modelowania przyspieszonego czasu do niepowodzenia – AFT (ang. *accelerated failure-time*). [REDACTED]

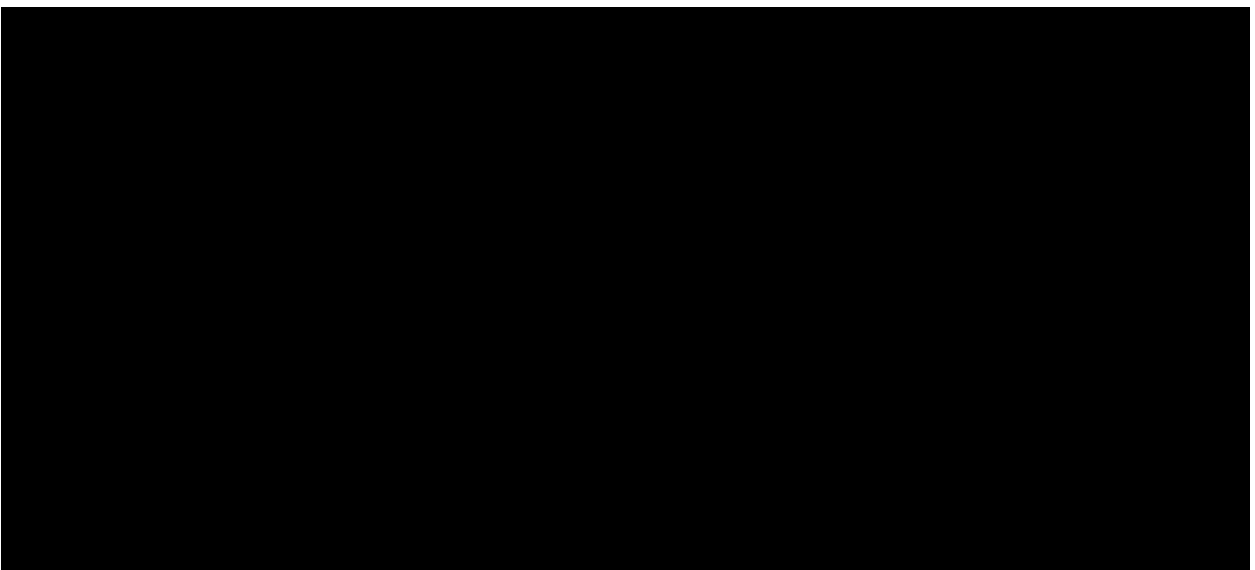
[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 3.
Dopasowanie krzywych OS do danych dla mogamulizumabu, w porównaniu MOG vs. BEX / ECM, metoda IPCW

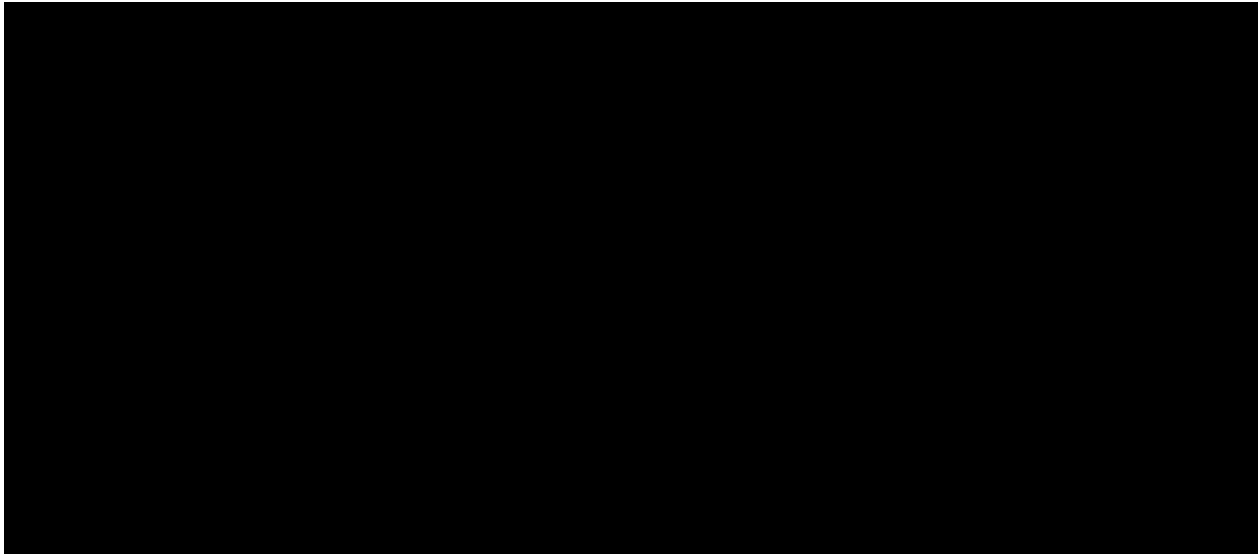


Rysunek 4.
Dopasowanie krzywych OS do danych dla BEX / ECM, metoda IPCW



Rysunek 5.

Dopasowanie krzywych OS do danych dla mogamulizumabu, w porównaniu MOG vs. BEX / ECM, metoda TSE



Rysunek 6.

Dopasowanie krzywych OS do danych dla BEX / ECM, metoda TSE

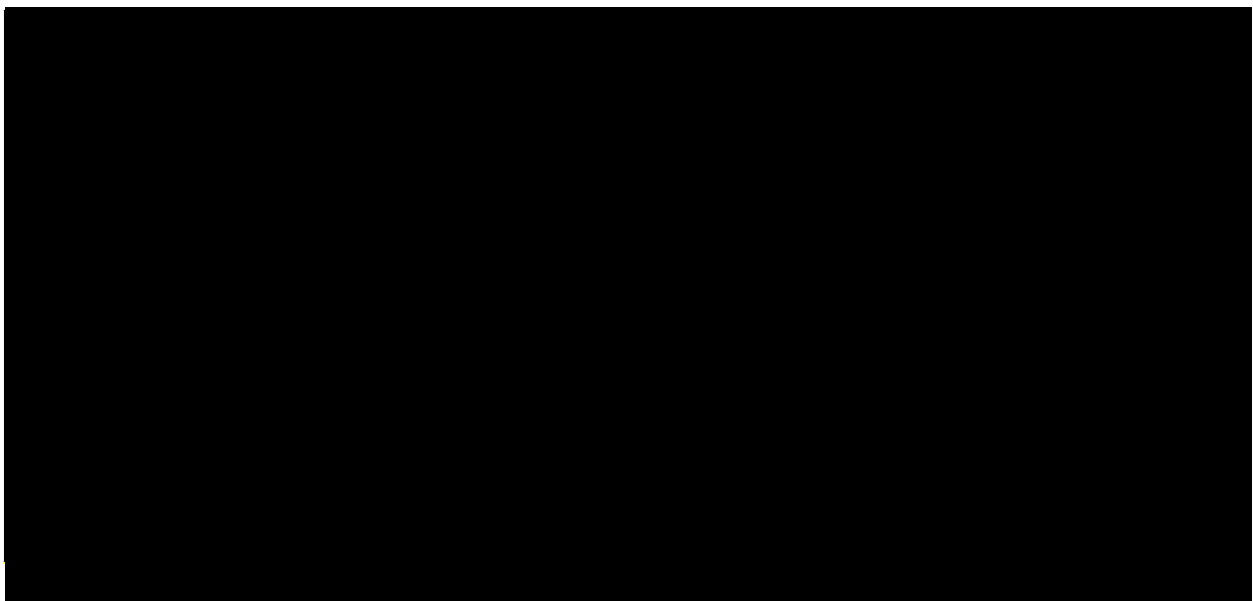


Tabela 3.

Współczynniki AIC/BIC dla dopasowanych rozkładów do obu ramion, przy uwzględnieniu obu metod *cross-over*

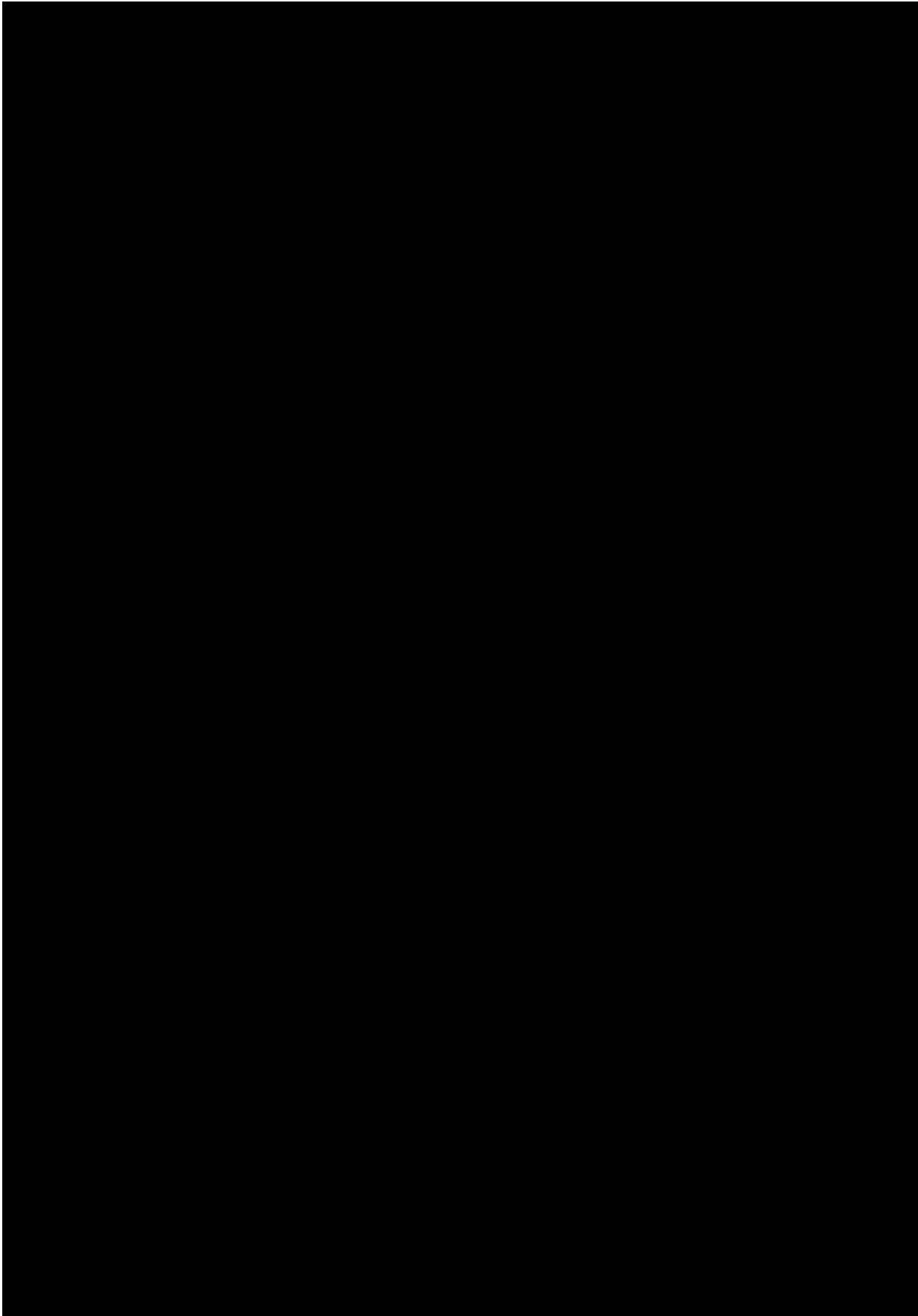


Tabela 4.
Zestawienie przeżycia całkowitego określonego z wykorzystaniem alternatywnych metod cross-over

Metoda dopasowania	Źródło	Przeżycie całkowite w określonym punkcie w czasie				
		1 rok	3 lata	5 lat	10 lat	20 lat
n/d	Talpur 2012 – stadium zaawansowania od IIB-IV (n = 349, mniejsza proporcja chorych z SS, chorych z IV stadium i leczonych wcześniej kilkoma terapiami)	91%	68%	51%	34%	18%
n/d	Kim 2003 (mniejszy odsetek chorych z SS, mniejszy odsetek chorych leczonych kilkoma opcjami terapeutycznymi)	67%	40%	32%	15%	3%
n/d	Agar 2010 (mniejszy odsetek chorych z SS, mniejszy odsetek chorych leczonych kilkoma opcjami terapeutycznymi)	b/d	b/d	37%	22%	14%

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowy opis analizy pozycji bibliograficznych potwierdzający poprawność wykorzystanych krzywych przeżycia i zastosowanej metody *cross-over* przedstawiono w rozdziale dotyczącym walidacji zewnętrznej modelu – rozdział 11.3.

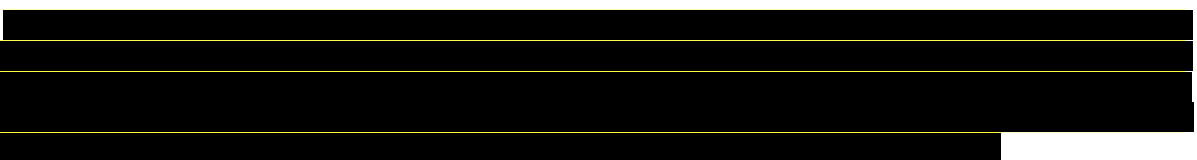
Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym w ramach modelowania dla komparatora wykorzystano alternatywne, wskazywane powyżej dane HES dla analizy przeżycia, tj. dane z rzeczywistej praktyki szpitalnej z Wielkiej Brytanii. Dane te w modelowaniu, odniesione są jednak do populacji *Advanced*, tj. do danych dla

mogamulizumabu dobrano specjalne wagi by oddawały proporcje zbliżone do danych HES¹⁰. W niniejszym opisie nie przedstawiono ze szczegółami dokładnego dopasowania krzywych dla tego scenariusza (wykresów, dopasowania parametrów itd.), metodyka wyboru krzywych była jednak taka sama jak w przypadku analizy podstawowej. Ponadto, wszystkie dane i parametry znajdują się w załączonym modelu, a dodatkowo również szczegółowy opis danych HES przedstawiono w analizie *NICE TA754* dla mogamulizumabu, która wykorzystywała dane z brytyjskiej praktyki szpitalnej.

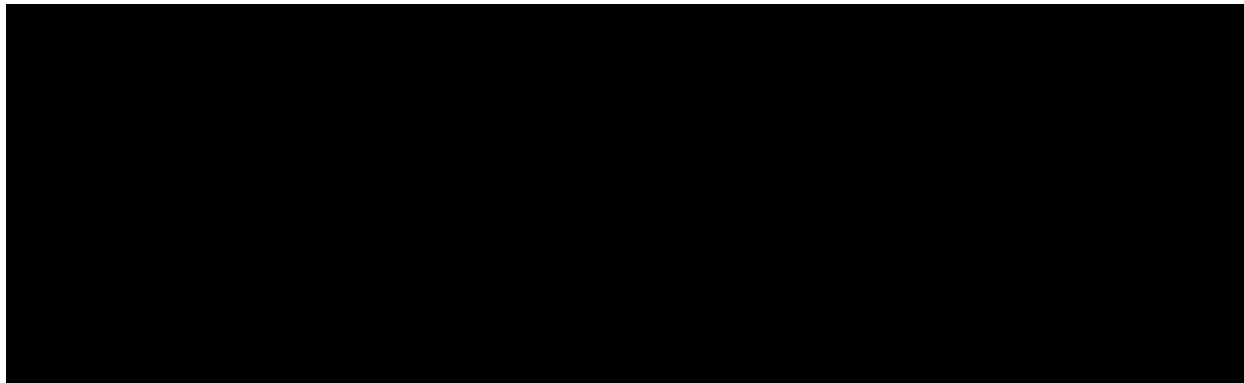
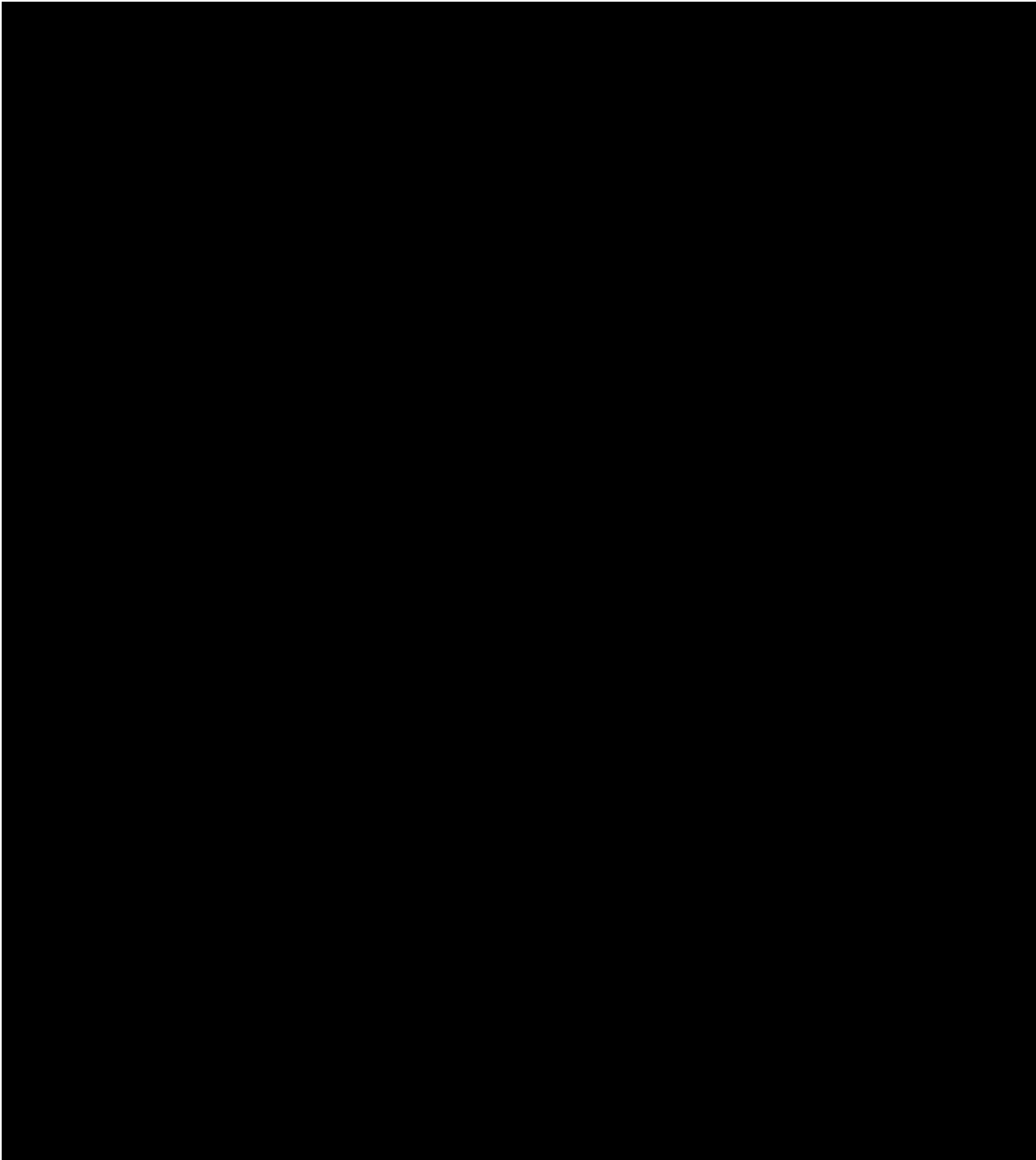
5.3.1.1. Dopasowanie dla porównania MOG vs. BV

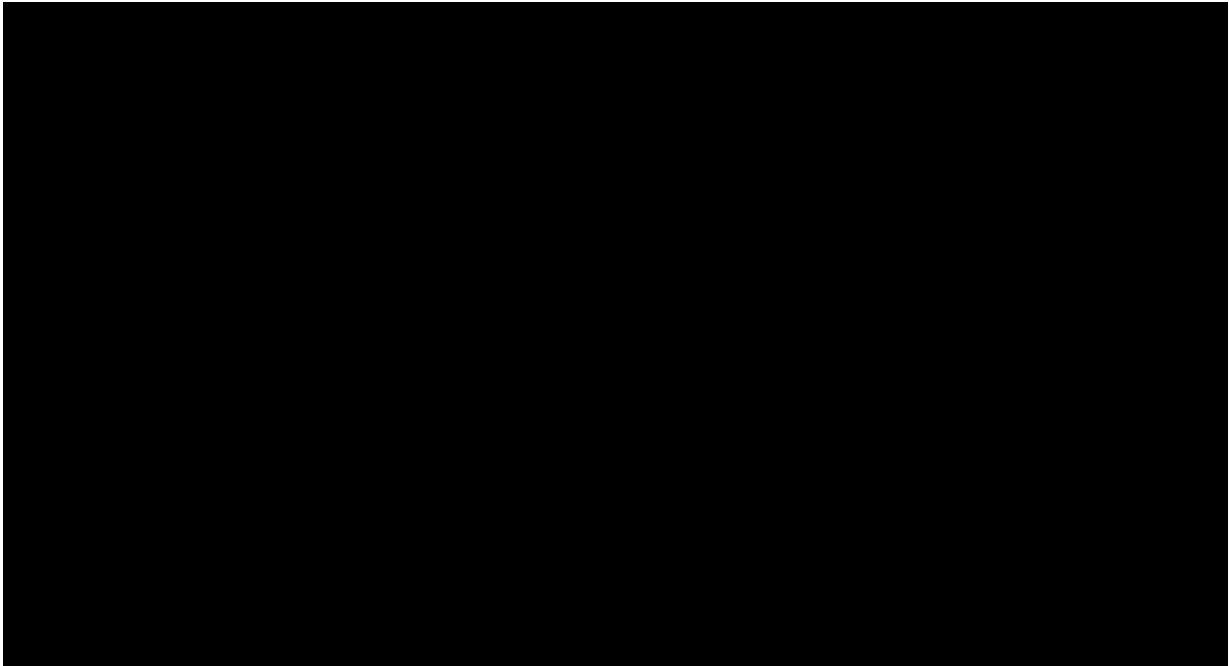


Poniżej przedstawiono krzywe dopasowane do surowych danych wraz ze współczynnikami dopasowania AIC/BIC dla obu metod. Dodatkowo w załączniku (rozdział 15.2.6) uwzględniono krzywe log-skumulowanego hazardu wraz z wykresami rozkładu rezyduów Schoenfelda oraz wykresami QQ.

10 

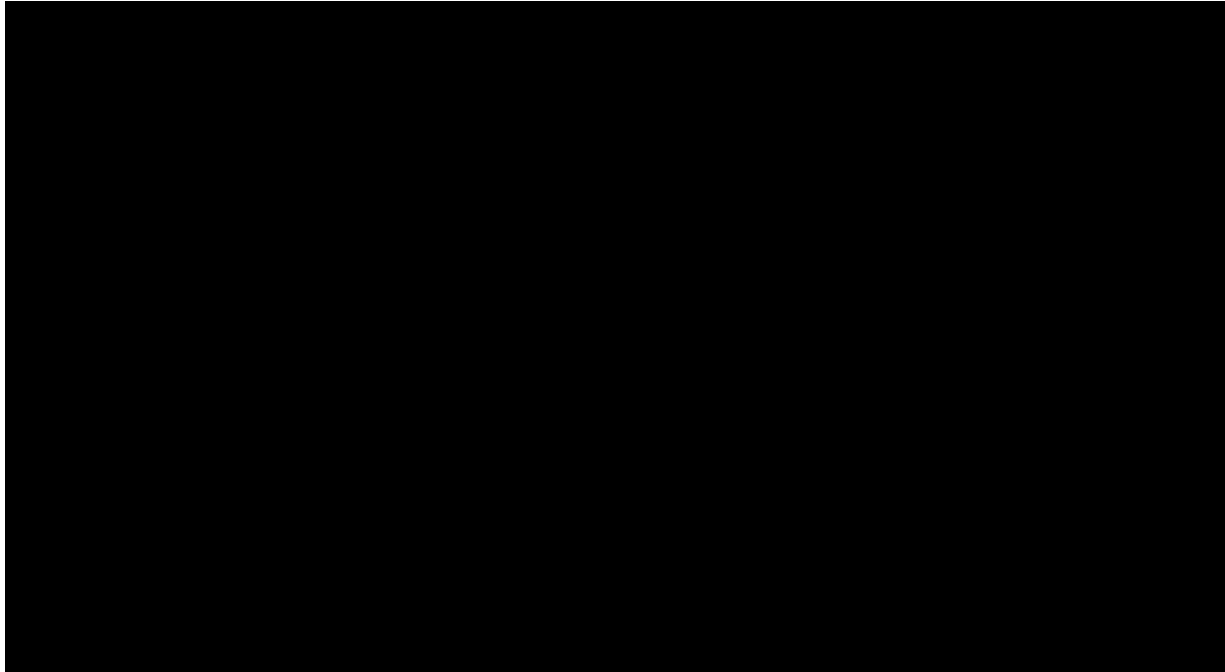
11 





W poniższej tabeli przedstawiono odsetki przeżycia chorych określone z modelowaniem wyróżnionych krzywych dla ramienia komparatora.

Tabela 6.
Zestawienie przeżycia całkowitego określonego dla komparatora BV w zestawieniu z opiniami ekspertów



5.3.2. Modelowanie krzywych czasu wolnego od progresji PFS

W niniejszej analizie uwzględniono również modelowanie krzywych czasu wolnego od progresji – PFS. W przypadku porównania mogamulizumabu z BEX / ECM wykorzystano dane jednostkowe z badania *MAVORIC*. Natomiast dla porównania MOG z BV odpowiednio skorygowane dane z badania *MAVORIC* dla populacji ITT wraz z danymi z badania *ALCANZA*, analogicznie do analizy dla przeżycia całkowitego.

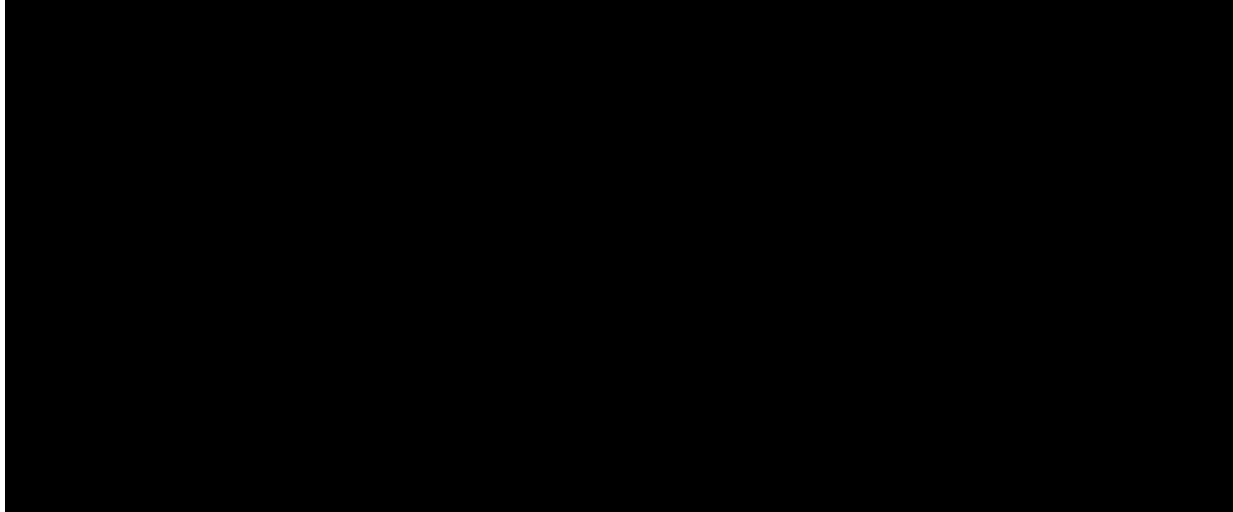
W poniższych podrozdziałach ze szczegółami opisano modelowanie krzywych PFS dla obu porównań.

5.3.2.1. Dopasowanie dla porównania MOG vs. BEX / ECM

Poniżej przedstawiono krzywe dopasowane do surowych danych wraz ze współczynnikami dopasowania AIC/BIC. Dodatkowo w załączniku (rozdział 15.2.6) uwzględniono krzywe log-skumulowanego hazardu wraz z wykresami rozkładu rezydów Schoenfelda



Rysunek 9.
Dopasowanie krzywych PFS do danych dla mogamulizumabu, dla porównania MOG vs. BEX / ECM



Rysunek 10.
Dopasowanie krzywych PFS do danych dla BEX / ECM

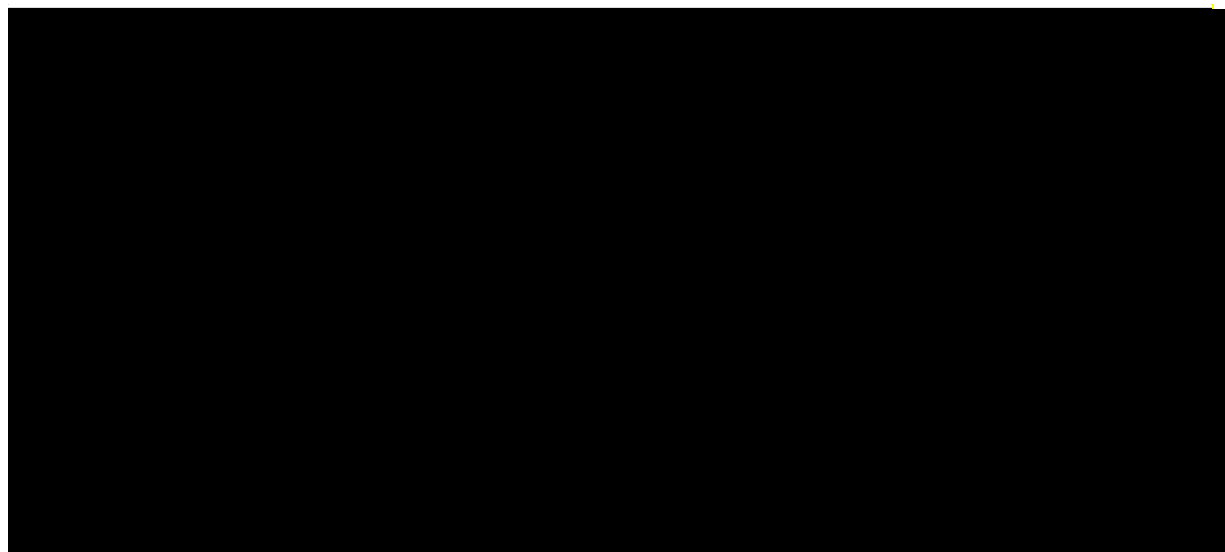
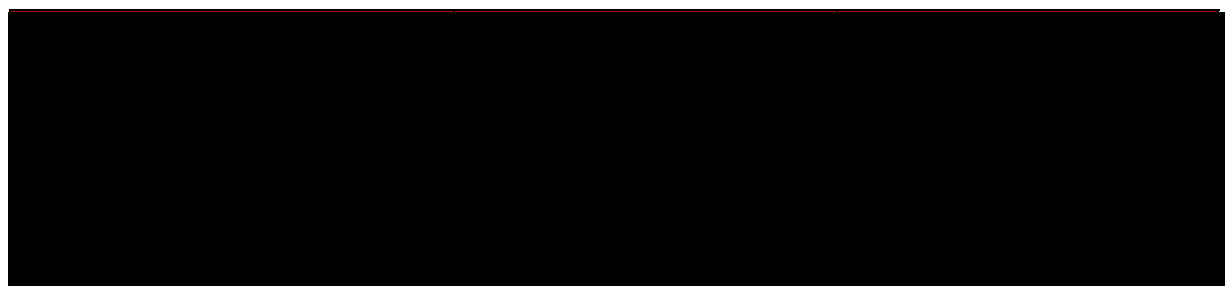
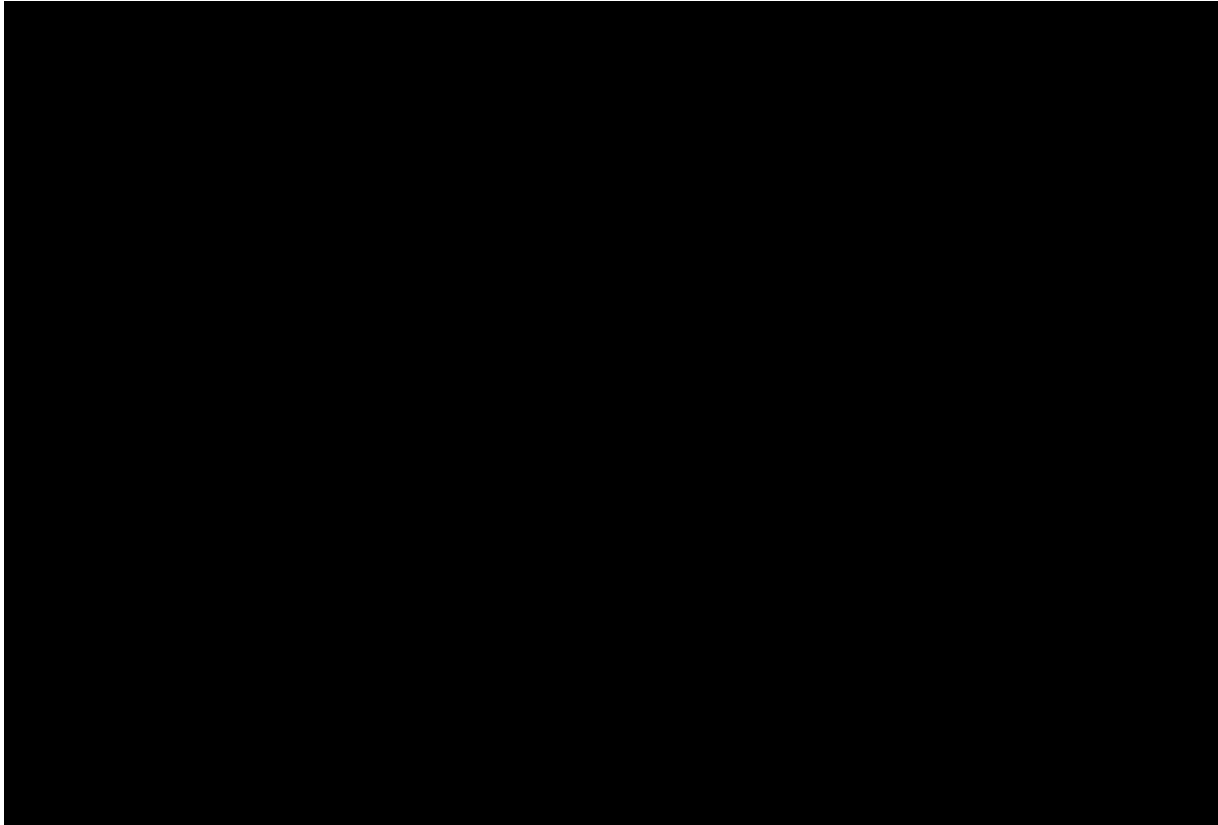
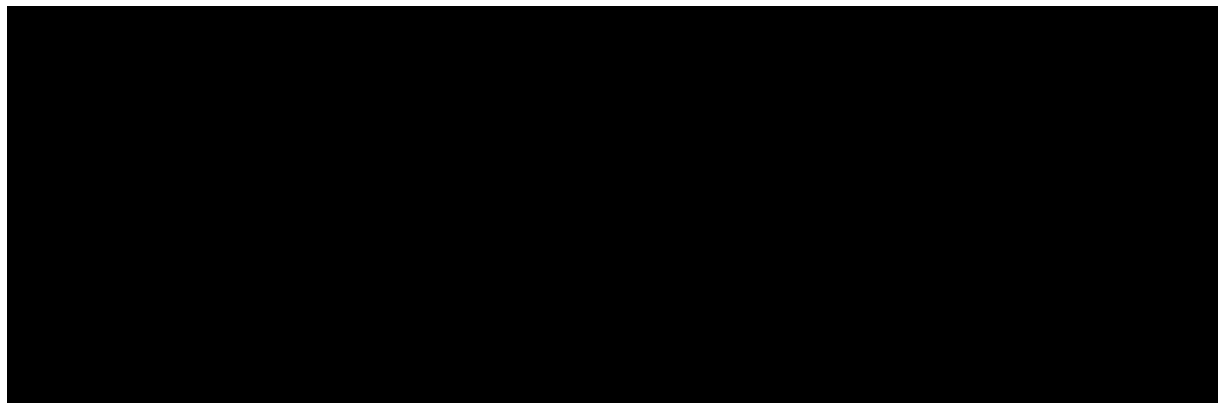


Tabela 7.
Współczynniki AIC/BIC dla dopasowanych rozkładów PFS do obu ramion





5.3.2.1. Dopasowanie dla porównania MOG vs. BV

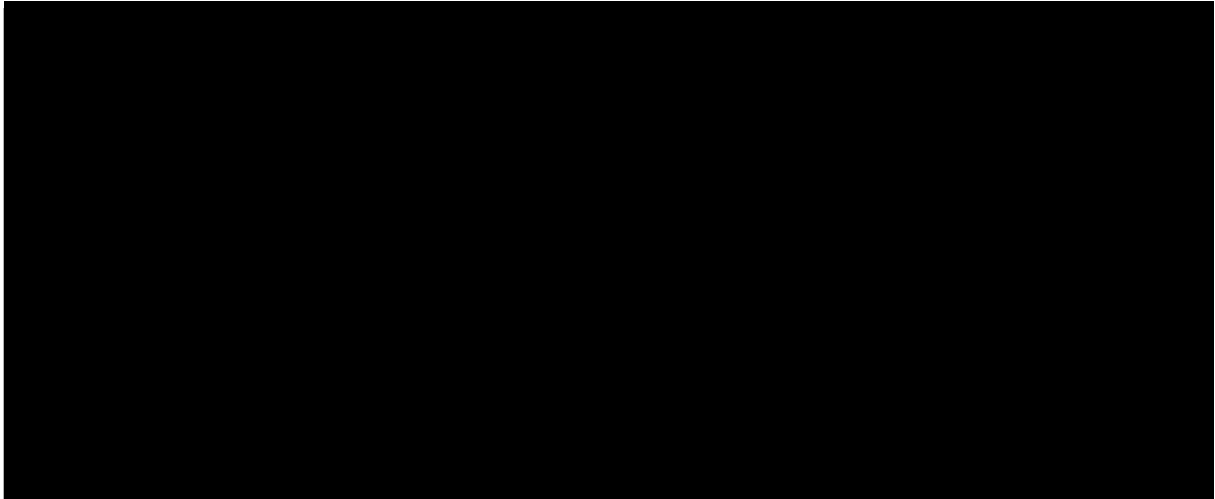


Poniżej przedstawiono krzywe dopasowane do surowych danych wraz ze współczynnikami dopasowania AIC/BIC dla obu metod. Dodatkowo w załączniku (rozdział 15.2.6) uwzględniono krzywe log-skumulowanego hazardu wraz z wykresami rozkładu rezyduów Schoenfelda oraz wykresami QQ.



Rysunek 11.

Dopasowanie krzywych PFS do danych dla mogamulizumabu, dla porównania MOG vs. BV



Rysunek 12.

Dopasowanie krzywych PFS do danych dla BV

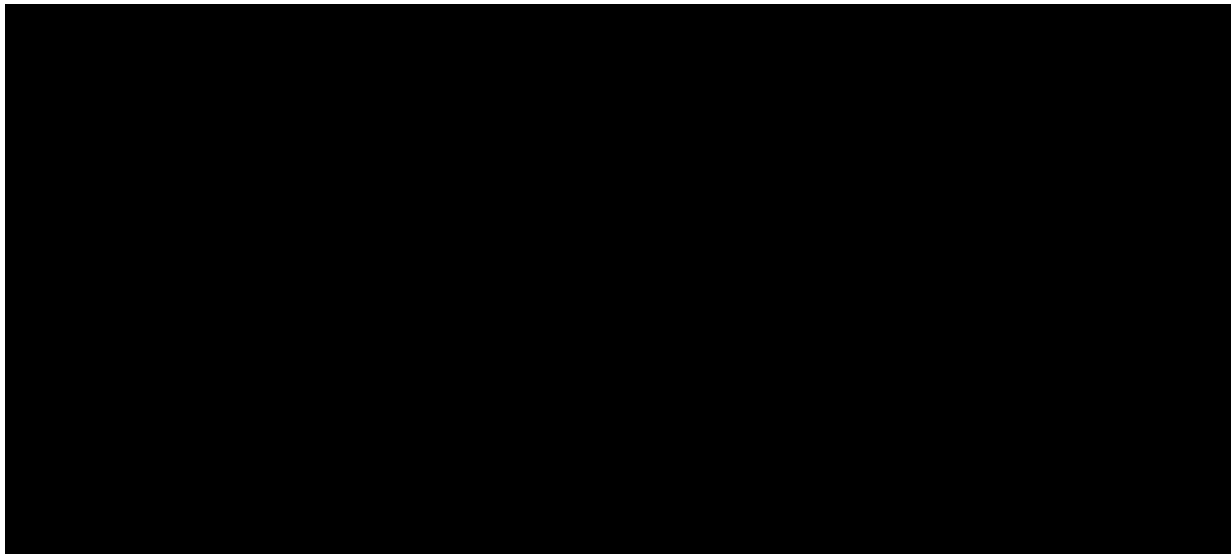
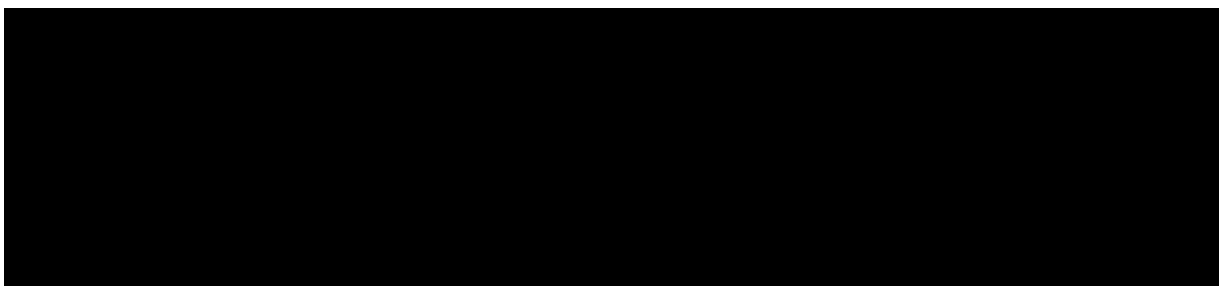
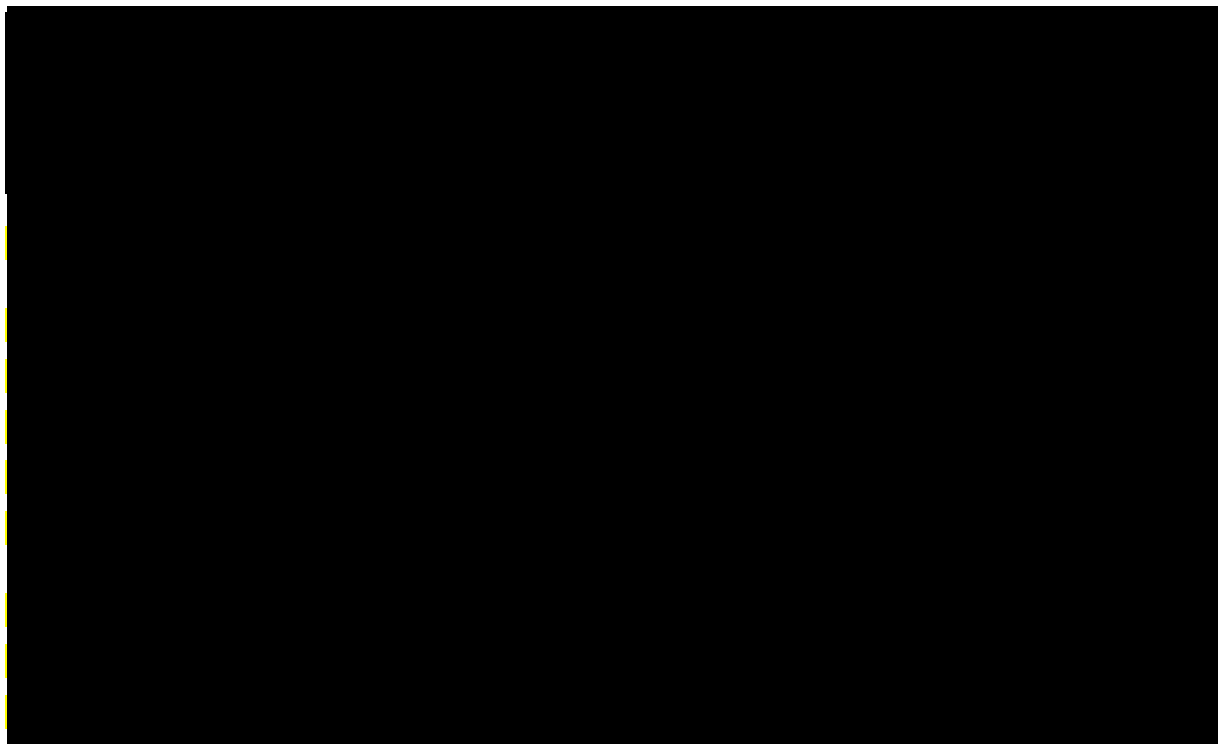


Tabela 8.


Współczynniki AIC/BIC dla dopasowanych rozkładów dla zagregowanego ramienia





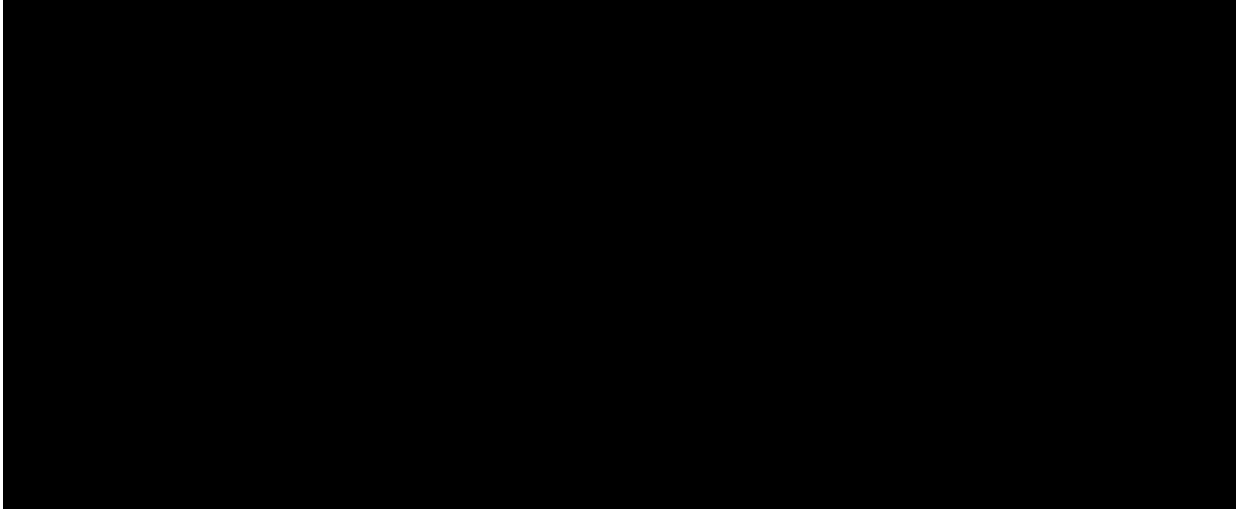
5.3.3. Modelowane krzywych czasu wolnego od następnego leczenia NTFS (porównanie MOG vs. BEX / ECM)

W niniejszej analizie uwzględniono również modelowanie krzywych określających czas do rozpoczęcia następnej terapii, tj. NTFS.

Poniżej przedstawiono krzywe dopasowane do surowych danych wraz ze współczynnikami dopasowania AIC/BIC. Dodatkowo w załączniku (rozdział 15.2.6) uwzględniono krzywe log-skumulowanego hazardu wraz z wykresami rozkładu rezyduów Schoenfelda 



Rysunek 13.
Dopasowanie krzywych NTFS do danych dla mogamulizumabu,



Rysunek 14.
Dopasowanie krzywych NTFS do danych dla BEX / ECM

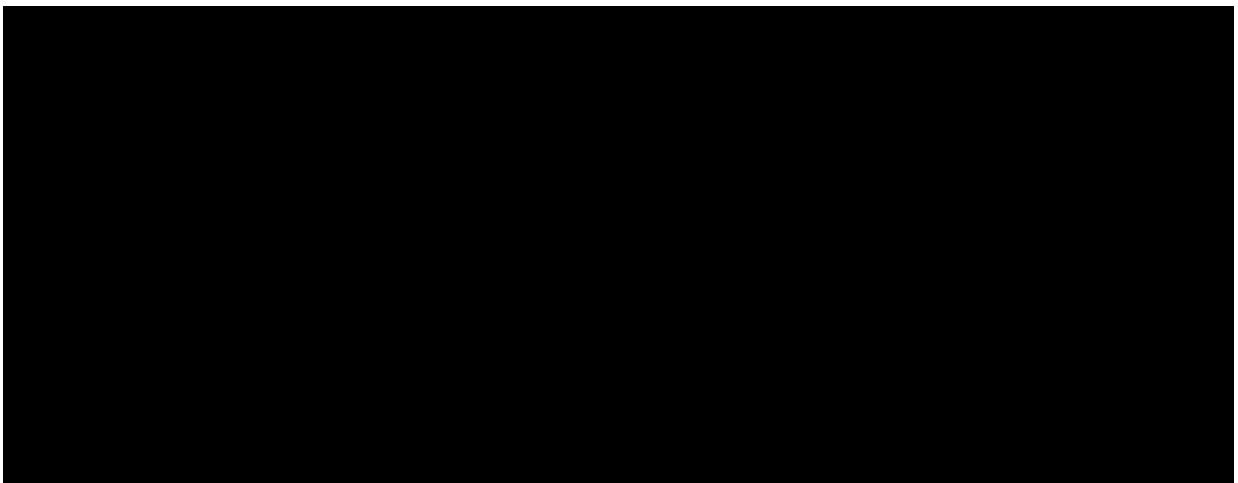
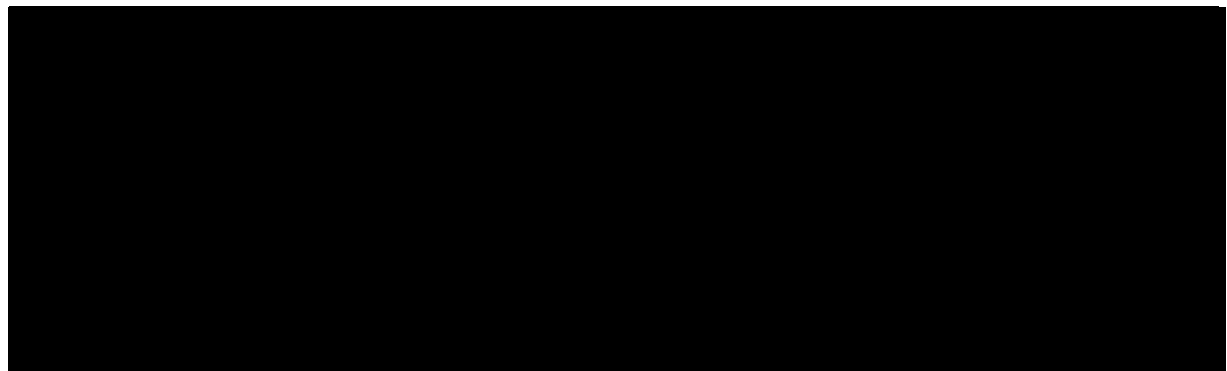


Tabela 9.
**Współczynniki AIC/BIC dla dopasowanych rozkładów do obu ramion, przy
uwzględnieniu obu metod *cross-over***



[Redacted text block]

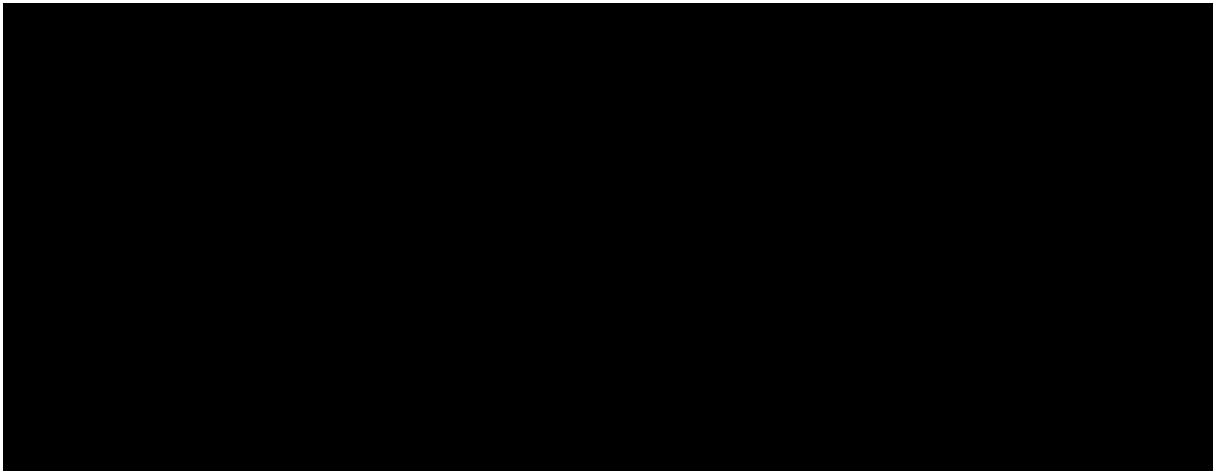
5.3.4. Modelowanie czasu leczenia ToT (porównanie MOG vs. BEX / ECM)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 15.
Dopasowanie krzywych ToT do danych dla mogamulizumabu



Rysunek 16.
Dopasowanie krzywych ToT dla BEX / ECM

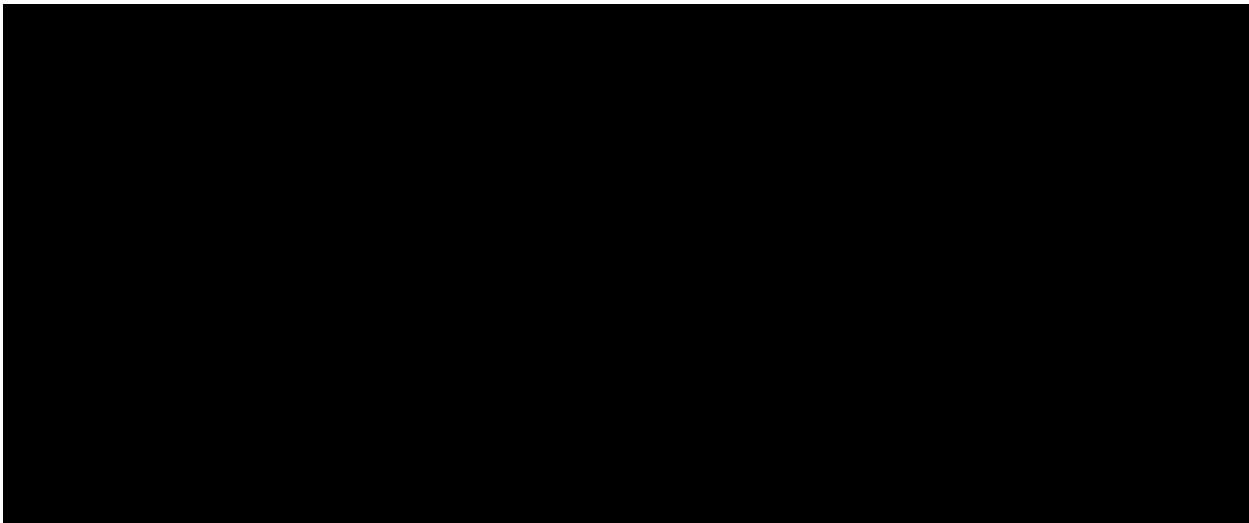
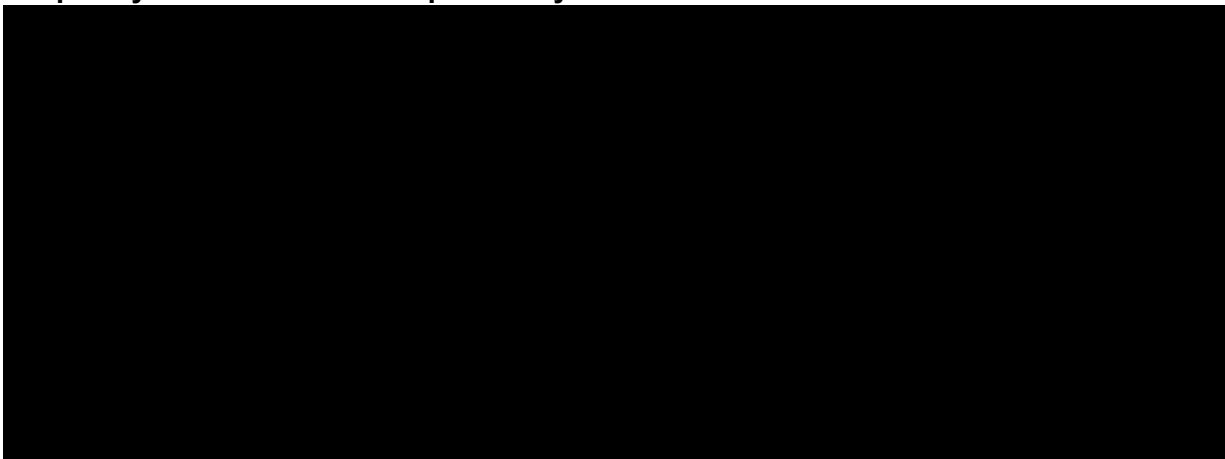


Tabela 10.
Współczynniki AIC/BIC dla dopasowanych rozkładów do obu ramion



5.3.5. Modelowanie chorych z przeszczepieniem aSCT

Po skutecznej terapii (osiągnięcie odpowiedniej odpowiedzi CR lub PR), czy to w przypadku mogamulizumabu, czy po niektórych terapiach z ramienia komparatora możliwe jest wykonanie u chorych przeszczepienia aSCT.

Tak jak opisano w strukturze modelu, przeszczepienia możliwe są u chorych po aktualnej praktyce klinicznej (interwencji lub komparatorze) lub po kolejnej skutecznej terapii. Odsetki chorych, u których zostanie przeprowadzone aSCT zostały określone na podstawie ankiety wśród ekspertów klinicznych [Badanie kwestionariuszowe] oraz danych zebranych w ramach badania klinicznego *MAVORIC* (przy czym dane z badania dotyczą tylko odsetków przeszczepień po kolejnej terapii¹³). W przypadku porównania z brentuksymabem vedotin uwzględniono dodatkowe dostępne dane dotyczące przeszczepień na podstawie analizy - wniosku do agencji NICE dla brentuksymabu vedotin *NICE TA577*.

Czas do wykonania przeszczepienia aSCT został określony na podstawie literatury, wniosku NICE dla BV – przyjęta wartość wynosiła 18 tygodni [NICE TA577]. Wartość ta, przekracza określony minimalny czas tzw. *wash-out period*, czyli okresu bez leczenia, który trzeba odczekać po zastosowaniu mogamulizumabu przed wykonaniem przeszczepienia. Przyjęta wartość jest więc spójna z zapisami *ChPL Poteligeo*®. Czas do wykonania przeszczepienia po kolejnej terapii określono na podstawie danych z badania *MAVORIC*.



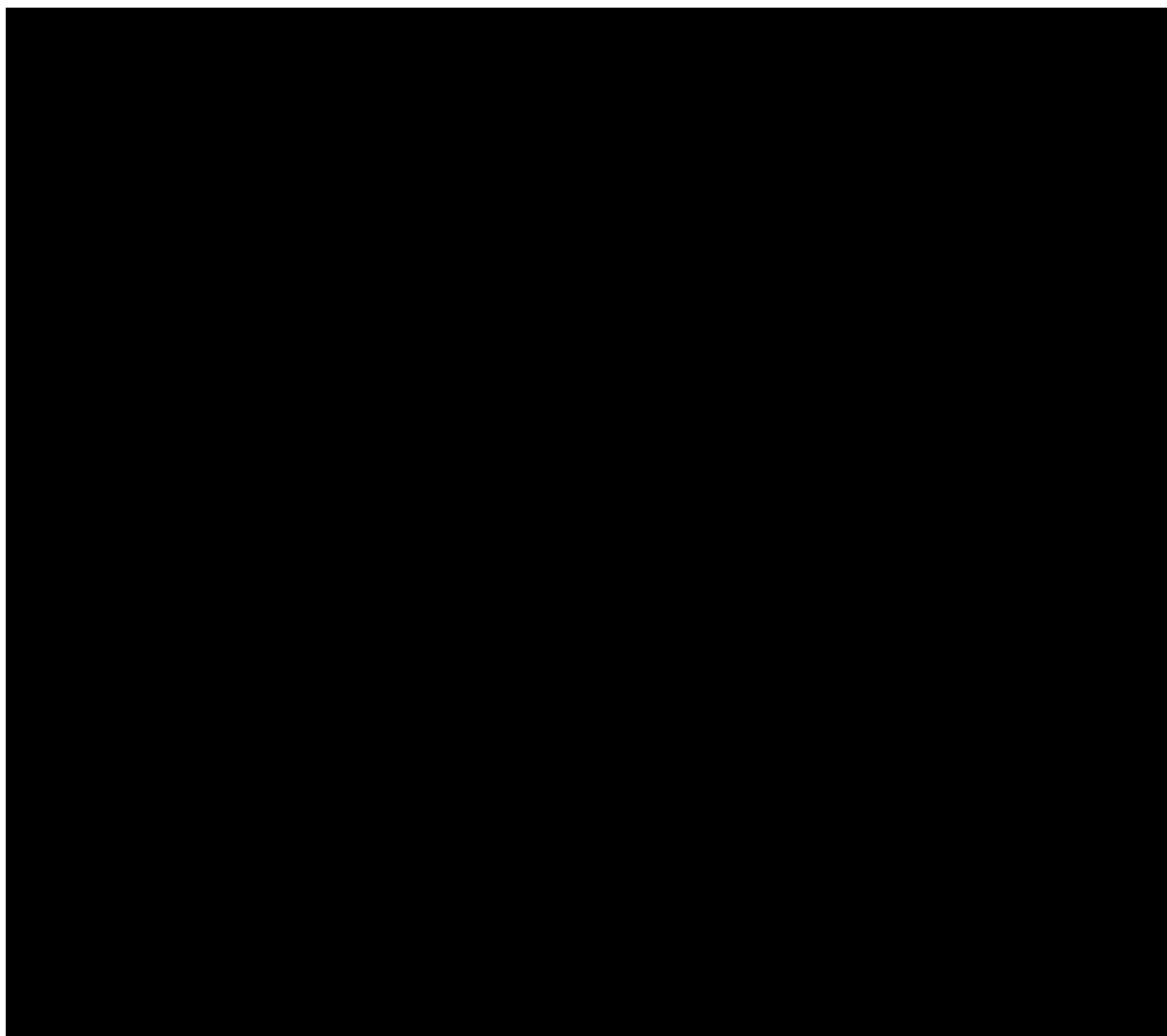
W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące odsetków chorych oraz przyjętego czasu do przeszczepień aSCT w niniejszej analizie.

Tabela 11.

Dane dotyczące odsetka chorych, u jakiego przeprowadzone jest aSCT w zależności od ramienia i wcześniejszej terapii oraz czas od zakończenia wcześniejszej terapii do aSCT



¹³ Protokół badania nie uwzględniał wykonania aSCT przed progresją leczenia



W poniższych rozdziałach opisano modelowanie przeżycia dla chorych po przeszczepieniu aSCT. Dane do oszacowania przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od choroby po przeszczepieniu zostały określone na podstawie danych z londyńskiego centrum chorych, wykorzystane w analizie dla BV złożonej do agencji NICE [NICE TA577].

5.3.5.1. Przeżycie całkowite OS

Dane na podstawie analizy dla brentuksymabu vedotin zawarte w *NICE TA577* zostały zdigitalizowane (wykorzystano je do stworzenia wtórnych danych pacjenckich) i wykorzystane do dopasowania odpowiednich krzywych.

Poniżej przedstawiono dopasowano krzywe oraz współczynniki dopasowania AIC/BIC.

Rysunek 17.

Dopasowanie krzywych OS do danych dla chorych po przeszczepieniu aSCT, na podstawie NICE TA577

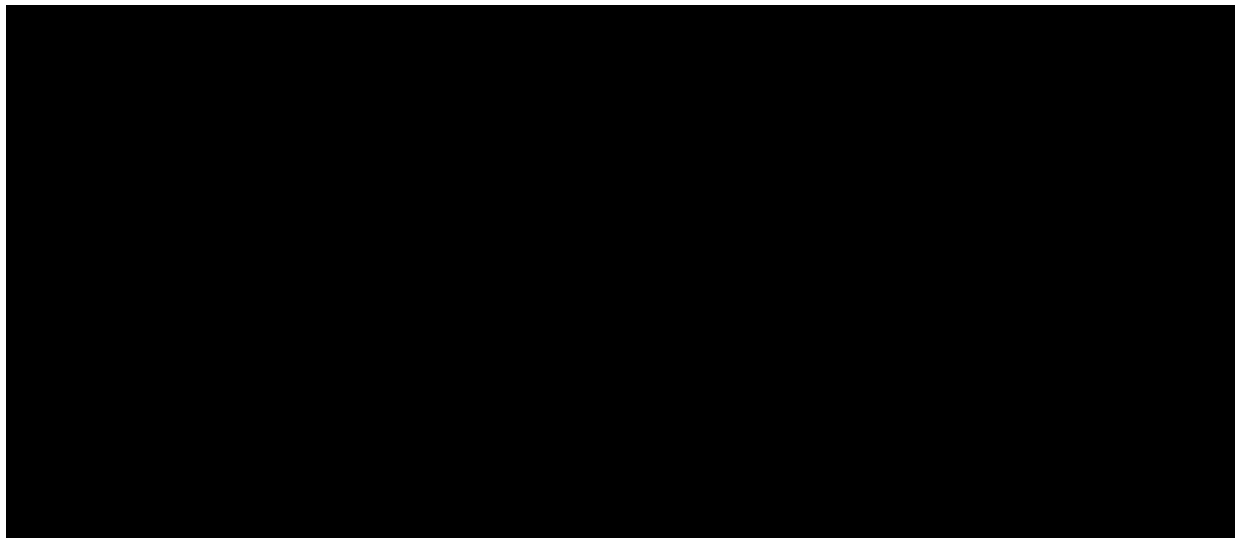


Tabela 12.

Współczynniki AIC/BIC dla krzywych dopasowanych do danych OS po przeszczepieniu aSCT

5.3.5.2. Przeżycie wolne od choroby DFS

Poniżej przedstawiono krzywe dopasowane do surowych danych wraz ze współczynnikami dopasowania AIC/BIC dla obu metod.

Rysunek 18.

Dopasowanie krzywych DFS do danych dla chorych po przeszczepieniu aSCT, na podstawie NICE TA577

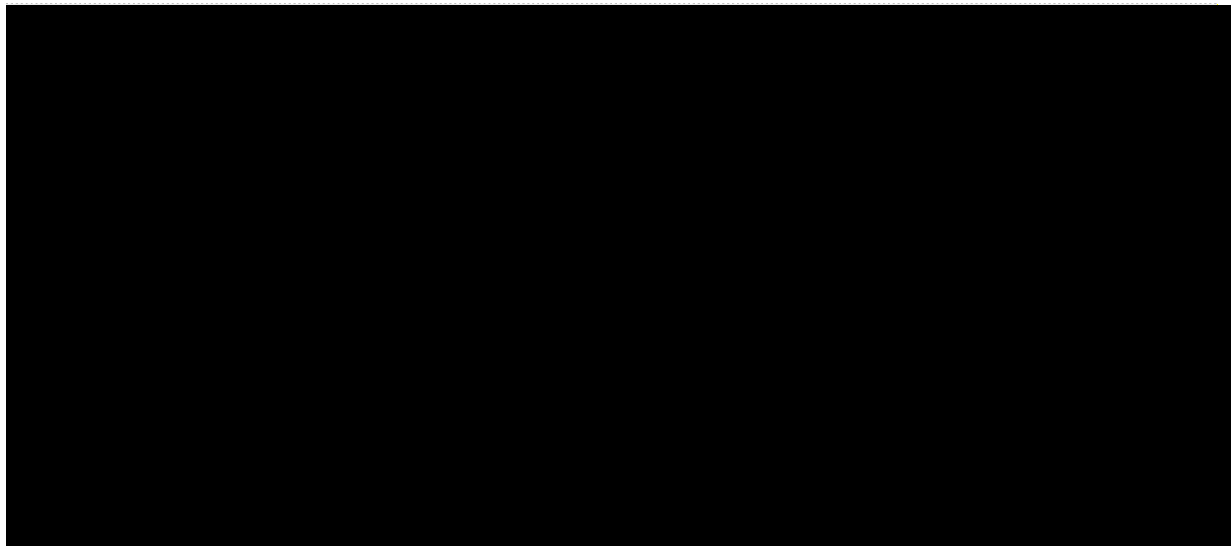


Tabela 13.

Współczynniki AIC/BIC dla krzywych dopasowanych do danych OS po przeszczepieniu aSCT

5.3.6. Modelowanie prawdopodobieństw występowania działań niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono jedynie działania niepożądane stopnia 3. i 4., jako znaczące dla kosztu oraz jakości życia chorych. Występowanie działań niepożądanych określono na podstawie badania *MAVORIC* dla MOG oraz BEX / ECM, i oddzielnie dla BV na

podstawie analizy *NICE TA577*. Prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych przeliczono następnie na cykl modelowania. W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione działania niepożądane wraz z prawdopodobieństwem ich występowania w przeliczeniu na cykl, które zostały oszacowane z wykorzystaniem średniego czasu leczenia oraz liczby chorych dla danego ramienia [Dane od Wnioskodawcy].

Tabela 14.
Działania niepożądane uwzględnione w niniejszej analizie



5.4. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 5.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisals*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego do jakości życia odnaleziono 6 publikacji – *Elsa 2023, Muszbek 2023, Dummer 2020, Holahan 2018, Stainthorpe 2020* oraz *Williams 2020*. W badaniu *MAVORIC* zebrano użyteczności bezpośrednio z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L. Postanowiono więc wykorzystać w modelowaniu te użyteczności, jako mogące najbardziej wiarygodnie oddać jakość życia analizowanych chorych. W publikacji *Muszbeck 2023* również zostały uwzględnione wartości na podstawie badania *MAVORIC*. Dostępne dane odnoszą się jednak do twardych wartości dla stanów, a dane źródłowe uwzględnione od *Wnioskodawcy* pozwalają na rozpatrywanie użyteczności z rozdziałem na większą liczbę cykli, pozwalając tym samym na określenie użyteczności z większą dokładnością.

W analizie podstawowej dla porównania z komparatorami BEX / ECM uwzględniono dane na podstawie badania *MAVORIC*. Jednak w przypadku porównania z brentuksymabem vedotin wykorzystanie danych dla ECM (worinostatu) mogłoby prowadzić do obniżenia jakości życia

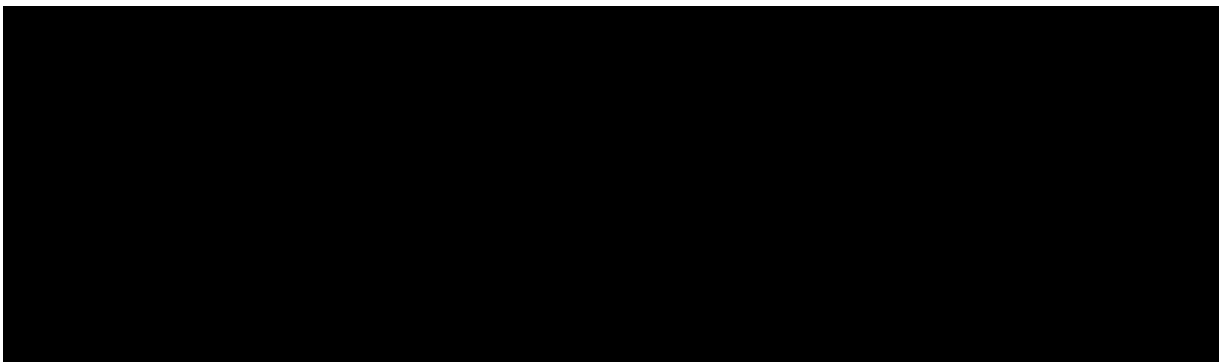
chorych, którzy potencjalnie leczeni są skuteczniejszą terapią¹⁴. W przypadku porównania MOG z BV zdecydowano się więc konserwatywnie uwzględnić jedno pełne źródło danych dla brentuksymabu – publikację *Stainthorpe 2020*, opisującą wniosek dla BV przedłożony NICE [NICE TA577].

W modelowaniu nie uwzględniono dodatkowych wartości jakości życia z publikacji odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, ze względu na fakt, że żadna z odnalezionych publikacji nie zaopatruje wszystkich cykli/stanów dla których przypisano użyteczności w modelowaniu, na podstawie pomiarów jakości życia na podstawie badania *MAVORIC*. Ponadto większość dostępnych wartości odnosiła się do konkretnych terapii i była zbliżona do użyteczności obserwowanych w badaniu *MAVORIC*, uznano więc za wystarczające uwzględnienie w analizie wrażliwości wartości skrajnych dla użyteczności wynikających z bezpośrednich pomiarów z badania oraz danych z badania *ALCANZA*.

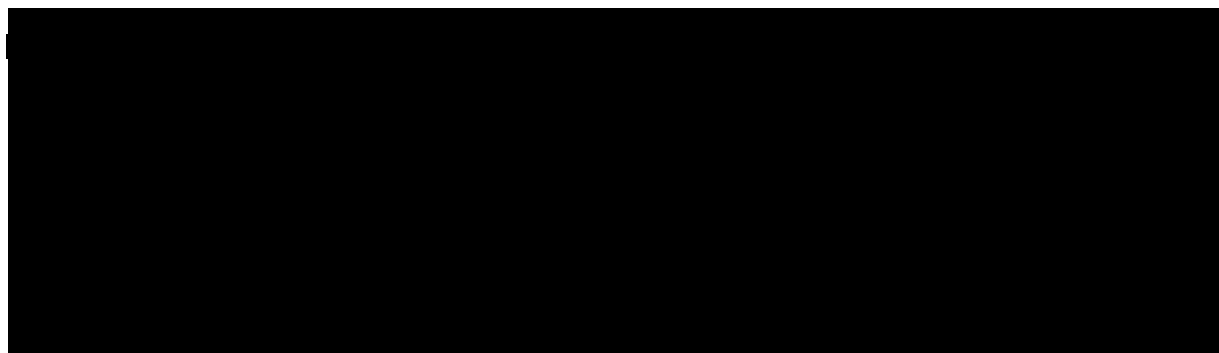
W części odnalezionych publikacji dotyczących jakości życia, skupiających się na ocenie opłacalności dla interwencji stosowanych w CTCL, uwzględniono również publikacje pozwalające przyporządkować użyteczności związane z przeszczepieniami aSCT oraz opieką terminalną, tj. *Van Agthoven 2001* oraz *Swinburn 2015*. Te same publikacje zostały wykorzystane w niniejszej analizie.

W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

W analizie dla porównania z ECM przyjęto oddzielnie użyteczności dla pierwszych 12 cykli i wartości średnie dla kolejnych cykli leczenia w ramieniu interwencji oraz komparatora ECM.



¹⁴ Biorąc pod uwagę zbliżoną skuteczność pomiędzy worinostatem a ramieniem *physician's choice* z badania *ALCANZA* (w którym dowiedziono wyższości BV nad PC)



Dodatkowo rozpatrywano również scenariusz, w którym uwzględniono użyteczności opiekunów chorych z analizowanymi problemami zdrowotnymi.

W zaawansowanym stadium choroby, chorzy przestają być samodzielni i zdani są na profesjonalną opiekę zdrowotną oraz opiekę swoich opiekunów. Ma to istotny wpływ na jakość życia osób zajmujących się chorymi. By wskazać jak istotnie zostaje obniżona jakość życia opiekunów chorych przeprowadzono specjalne badania winietowe [Dane od Wnioskodawcy].

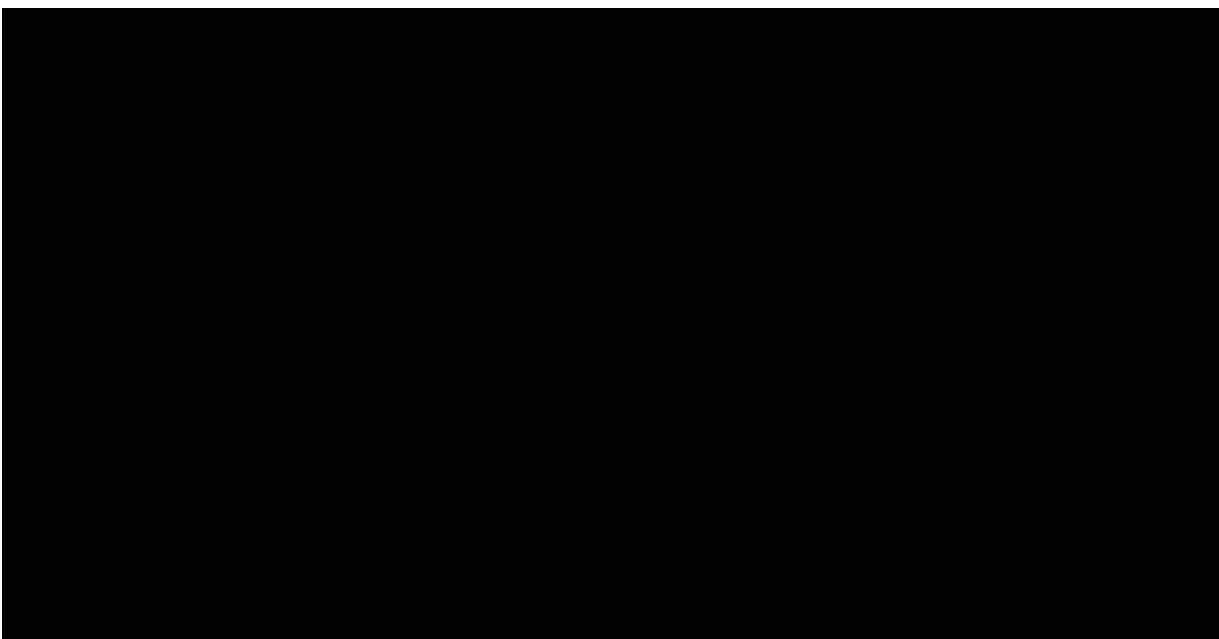
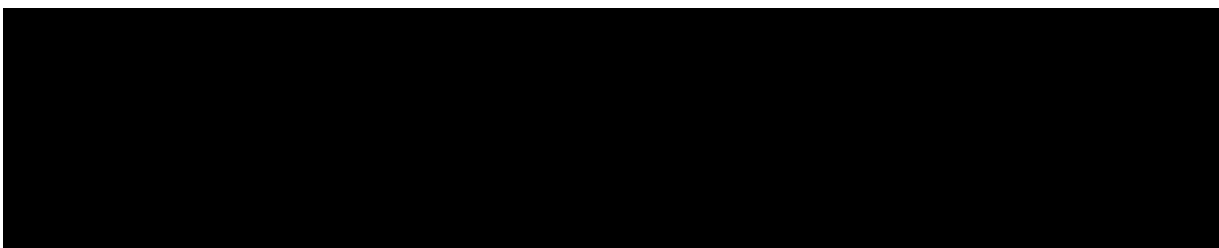


Tabela 15.
Użyteczności dla opiekunów chorych określone w badaniu winietowym





W poniższej tabeli zestawiono użyteczności uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 16.

Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu

Stan zdrowia	Użyteczność w ramieniu MOG			Użyteczność w ramieniu BEX / ECM			Źródło
	Użyteczność	(95 CI)	N*	Użyteczność	(95% CI)	N^	
Użyteczności w trakcie leczenia i po leczeniu, na podstawie badania <i>MAVORIC</i> , porównanie MOG vs. ECM							
Cykl 1-2*							Badanie <i>MAVORIC</i> – Dane od Wnioskodawcy
Cykl 3-4							
Cykl 5-6							
Cykl 7-8							
Cykl 9-10							
Cykl 11-12							
Kolejne cykle przed kolejną terapią**							
W trakcie kolejnej terapii***							
Użyteczności dla porównania MOG vs. BV							
Przed progresją / Choroba kontrolowana (w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia)^	0,690						<i>Stainthorpe 2020, NICE TA577</i>
Po progresji – po zakończeniu leczenia^^	0,495						
Progresja / Kolejne terapie^^	0,640						
Pozostałe użyteczności							
Opieka terminalna	0,38						<i>Swinburn 2015</i>
SCT (0-14 dni)	0,42						<i>Van Agthoven 2001</i>
SCT (14 dni – 3 miesiące)	0,60						<i>Van Agthoven 2001</i>
SCT (powyżej 3 miesięcy)	0,77						<i>Van Agthoven 2001</i>
Analiza wrażliwości – uwzględnienie jakości życia opiekunów chorych							

Stan zdrowia	Użyteczność w ramieniu MOG			Użyteczność w ramieniu BEX / ECM			Źródło
	Użyteczność	(95 CI)	N*	Użyteczność	(95% CI)	N^	
Przed progresją ^{^^^}	[REDACTED]						Badanie winietowe 2019 - Dane od Wnioskodawcy

*W modelowaniu odnoszą się do 2 kolejnych cykli, w odniesieniu do badania stanowią wartość określoną dla pierwszego wskazanego cyklu

**W odniesieniu do stanów *W trakcie leczenia* oraz *Monitorowane*, w ramach choroby kontrolowanej, czy stanu przed progresją.

^N - wskazuje liczebności chorych wykorzystane do określenia użyteczności

^^ W zależności od rozpatrywanej struktury w modelowaniu

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7. (Tabela 48).

5.5. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *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, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 30-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną w modelu krzywą OS. Oceniono, że krzywe przeżycia dla rozpatrywanych technologii są wygasające dla długości projekcji bliskiej 1 566 cyklom, w związku z czym przyjęto czas modelowania równy takiej ilości cykli.

Wobec powyższego przyjęcie 30-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione. W analizie wrażliwości testowany horyzont 10-letni oraz w ramach oceny poprawności funkcjonowania modelu horyzont roczny (szczegóły przedstawiono w rozdziale dotyczącym walidacji wewnętrznej - 11.1).

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza Wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są

niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej), to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatora będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie). Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty. Dla skuteczniejszej terapii (z dłuższym okresem odpowiedzi, a więc i podawania leku) utrzymującym się efektem terapeutycznym (pomimo progresji choroby) jest np. wydłużone przeżycie. Jeżeli chory później progresuje, to także później umiera (w badaniu klinicznym wykazano przewagę w zakresie OS wnioskowanej technologii względem komparatora).

Podsumowując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że wyniki ewentualnego testowania w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie mogą być należycie interpretowane, gdyż nie ma możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii.

5.6. 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.

6. 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 we wszystkich uwzględnionych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia w kolejnych liniach;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty przeszczepienia aSCT;
- koszty opieki paliatywnej.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego uznano za nieróżniący, jako niemający wpływu na wyniki analizy. W programie lekowym B.66 w ramach, którego ma być dostępny mogamulizumab nie jest rozliczany oddzielnie koszt *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności*, który dostępny jest dla niektórych programów lekowych [Zarządzenie programu lekowego]. Przyjęto więc, że zgodnie z brakiem dostępności tego świadczenia dla innych leków dostępnych dla chorych z MF oraz SS w ramach programu lekowego, w niniejszej analizie nie będzie dodatkowo naliczany wskazywany koszt. Założono przy tym, że wszystkie koszty związane z badaniami wykonywanymi w ramach kwalifikacji do programu lekowego będą rozliczane w ramach wyceny diagnostyki.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z *Badania kwestionariuszowego* oraz danych z literatury [Analiza ekonomiczna Adcetris 2015, Czyż 2015, Domingo-Domenech 2020, Lechowicz 2020, Masson 2014, Poltransplant 2023].

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane od Wnioskodawcy*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ, 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 leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie opieka paliatywna*].

Wycenę punktów dla uwzględnionych świadczeń przeprowadzono w oparciu o *Informator o umowach*. W poniższej tabeli uwzględniono podsumowanie wyceny punktowej dla uwzględnionych w analizie świadczeń.

Tabela 17.
Wycena punktowa dla uwzględnionych w analizie świadczeń

Nazwa świadczenia	Koszt punktu (PLN)
Porada w poradni medycyny paliatywnej	81,92
Świadczenia w hospicjum domowym	80,20
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	83,65
Hematologia – Hospitalizacja – Świadczenia diagnostyki i leczenia onkologicznego – poza pakietem onkologicznym	1,44

Nazwa świadczenia	Koszt punktu (PLN)
Choroby wewnętrzne - hospitalizacja	1,59
Świadczenia w zakresie hematologii - ambulatorium	1,58
Chemioterapia - hospitalizacja z zakresem skojarzonym	1,39
Chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym	1,41
Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym	1,40
Program lekowy – leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe	1,38
Badanie zgodności tkankowej	704,01

6.1. Koszt leków oraz terapii

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

6.1.1. Dawkowanie leków oraz terapii

MOGAMULIZUMAB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Poteligeo®* i proponowanego *Programu lekowego leczenia B.66* określono, że mogamulizumab podawany powinien być w dawce 1 mg/kg m.c.. w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 60 minut. Lek podaje się raz w tygodniu w dniach 1, 8., 15. i 22. pierwszego cyklu trwającego 28 dni, a następnie co dwa tygodnie w dniach 1. i 15. każdego następnego 28-dniowego cyklu, aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych objawów toksyczności.

Przed podaniem pierwszej infuzji leku zaleca się zastosowanie premedykacji środkami przeciwgorączkowymi i przeciwhistaminowymi. W przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją, premedykację należy zastosować przed kolejnymi infuzjami¹⁵.

Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

¹⁵ Nie naliczono kosztu premedykacji ze względu na brak danych dotyczących odsetka chorych, u których mogłyby występować reakcja na wlew oraz nikły wpływ na wyniki analizy ze względu na niski koszt jednorazowych dawek leków przeciwbólowych i antyhistaminowych przy jednorazowym podaniu

BRENTUKSYMAB VEDOTIN – BV

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcetris®* i *Programu lekowego leczenia B.66* określono, że u chorych w leczeniu ziarniaka grzybiastego zalecana dawka brentuksymabu vedotin wynosi 1,8 mg/kg mc. podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie.

BEKSAROTEN – BEX

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Targretin®* i *Programu lekowego leczenia B.66* określono, że zalecana dawka początkowa beksarotenu to 300 mg/m² pc./dobę. Obliczenie dawki początkowej zgodne z *ChPL Targretin®* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela18.

Rozkład dawkowania beksarotenu przedstawiony w *ChPL Targretin®* i wykorzystany w niniejszej analizie

BSA (m ²)	Całkowita dawka dobową	Ilość kapsułek leku, 75 mg
0,88 - 1,12	300	4
1,13 - 1,37	375	5
1,38 - 1,62	450	6
1,63 - 1,87	525	7
1,88 - 2,12	600	8
2,13 - 2,37	675	9
2,38 - 2,62	750	10

Tabela 19.

Dawkowanie schematów/terapii uwzględnionych w niniejszej analizie w ramieniu komparatorów

Komparator	Terapia / Schemat	Dawka	Jednostka	Częstość stosowania	Czas leczenia / liczba cykli**	% chorych MF+SS stosujących terapię^	Źródło
BV	Brentuksymab vedotin	1,8	mg/kg mc.	1x 3 tygodnie	16 cykli	n/d	Program lekowy B.66, ChPL Adcetris®
BEX	Beksaroten	300	mg/m ²	1x dobę	Do progresji	n/d	Program lekowy B.66, ChPL Targretin®, ToT – Dane od Wnioskodawcy

Komparator	Terapia / Schemat	Dawka	Jednostka	Częstość stosowania	Czas leczenia / liczba cykli**	% chorych MF+SS stosujących terapię^	Źródło

*W opisie programu lekowego przyjęta jest możliwość modyfikacji dawkowania, rozpoczynając terapię od zmniejszonej dawki podawanej przez okres 14 dni, z wyrównaniem do wskazywanej standardowej dawki 300 mg/m² dawki po tym okresie. Ze względu na brak danych o chorych przyjmujących zmniejszoną dawkę uwzględniono, że wszystkich chorym otrzymującym BEX naliczana będzie standardowa dawka

**Dla dawkowania substancji/schematów określonego poprzez „Do progresji” przyjęto modelowanie czasu leczenia z wykorzystaniem krzywej ToT dla ECM

^Wskazywane odsetki chorych odnoszą się do jednego komparatora ECM. Brentuksymab vedotin stanowi komparator jedynie dla wyodrębnionej podgrupy chorych, tj. chorych z MF, z obecnością antygenu CD30.

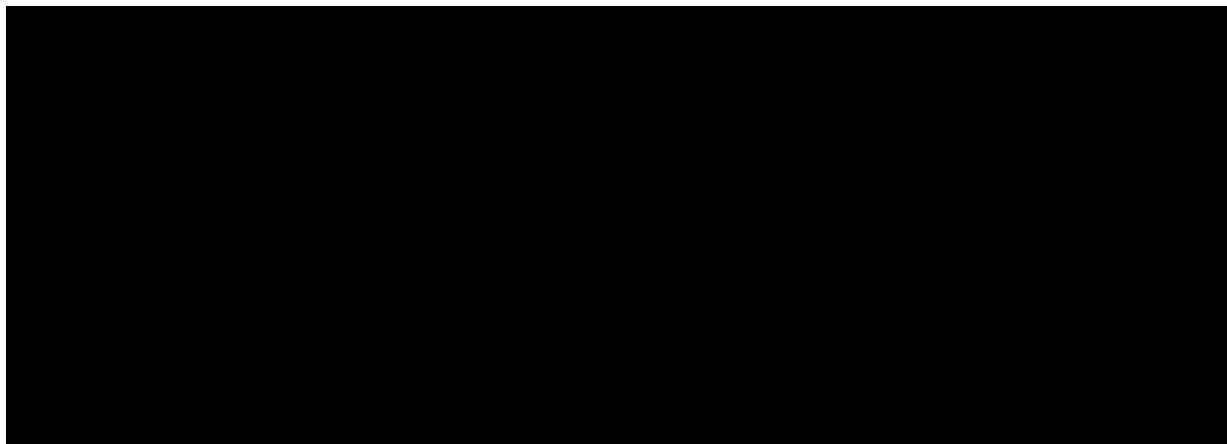
TERAPIE PO PROGRESJI



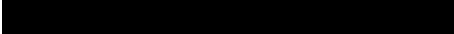
Dla uproszczenia przyjęto, że dla każdego z rozważanych komparatorów możliwe będzie jednego zbioru terapii po progresji.


Tabela 20.

Terapie uwzględnione w ramach leczenia kolejnych linii, po progresji pierwszej opcji terapeutycznej



ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Wagę oraz powierzchnię chorych konieczną do określenia dokładnego dawkowania leku, jak również substancji stosowanych w ramach komparatorów oraz kolejnych terapii oparto na danych z badania *MAVORIC* [Dane od wnioskodawcy] i przedstawiono w rozdziale dotyczącym charakterystyki chorych (5.2) w Tabela 1 

Dodatkowo dla wszystkich leków uwzględnionych w ramach stosowanych terapii w niniejszej analizie przyjęto względną intensywność dawki – RDI (ang. *relative dose intensity*) (faktycznie stosowaną dawkę leków) na podstawie badania *MAVORI* 

W analizie wrażliwości testowano również warianty przyjmowanie pełnych uwzględnionych dawek leku dla poszczególnych terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie dla substancji, które zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy w postaci samodzielnych terapii bądź schematów, przy przeliczeniu przyjętej wagi / powierzchni chorych.

Tabela 21.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Terapia samodzielna / Schemat
Mogamulizumab	Terapia samodzielna
Brentuksymab vedotin	Terapia samodzielna
Beksaroten	Terapia samodzielna
Metotreksat	Terapia samodzielna
Prednizon	CHOP
Interferon alfa-2a	Terapia samodzielna
Gemcytabina	Terapia samodzielna
Cyklofosfamid	CHOP / DA EPOCH
Dokсорubicyna	Terapia samodzielna / CHOP
Winkrystyna	CHOP
Dokсорubicyna liposomalna	Terapia samodzielna
Etopozyd	Terapia samodzielna
Prednizon	DA EPOCH
Winkrystyna	DA EPOCH
Dokсорubicyna	DA EPOCH
Etopozyd	DA EPOCH

6.1.2. Ceny leków

MOGAMULIZUMAB

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 oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Dostępna jest jedynie jedna prezentacja leku, w związku z czym będzie ona wyznaczała podstawę limitu.



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 22.).

BEX, BV, ECM ORAZ TERAPIE PO PROGRESJI

Substancje stosowane w ramach komparatora i kolejnych terapii są obecnie finansowane w ramach programu lekowego – BEX i BV lub katalogu leków dostępnych w aptece na receptę oraz w ramach katalogu leków stosowanych w chemioterapii. Leki te wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie lub bezpłatnie do limitu finansowania. Część z uwzględnionych leków dostępna jest w ramach importu docelowego [Zarządzenie chemioterapia].

Dodatkowo w niniejszej analizie uwzględniono leki stosowane w związku z przeszczepieniami aSCT (rozdział 6.5.). Leki te stosowane są w ramach kondycjonowania oraz profilaktyki GvHD. Uwzględnione leki dostępne są podobnie w katalogu leków dostępnych w aptece na receptę lub w ramach katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, w ramach odpłatności ryczałtowej lub z odpłatnością 30%.

Tabelaryczne zestawienie cen leków zgodne z aktualnym *Wykazem leków refundowanych* oraz *Zarządzeniem chemioterapii* przedstawiono poniżej (Tabela 22.).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 22.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Prezentacja wnioskowana							
Mogamulizumab (bez RSS)	Poteligeo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 4 mg/ml, 5 ml						
Mogamulizumab (z RSS)							
Wykaz leków refundowanych							
Bexarotenum	Targretin, kaps. miękkie, 75 mg	n/d	3 844,80	4 075,49	n/d	4 075,49	n/d
Brentuximabum vedotinum	Adcetris, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	n/d	13 068,00	13 852,08	n/d	13 852,08	n/d
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	b/d	237,6	251,86	271,44	271,44	3,20
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	b/d	53,95	57,19	68,57	67,97	3,80
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	b/d	113,72	120,55	135,93	135,93	3,20
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	b/d	237,6	251,86	271,44	271,44	3,20
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	b/d	268,37	284,47	305,50	305,5	3,20
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	b/d	268,38	284,48	305,51	305,51	3,20

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	b/d	277,02	293,64	314,67	314,67	3,20
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	b/d	53,95	57,19	68,57	67,97	3,80
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	b/d	113,72	120,55	135,93	135,93	3,20
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	b/d	46,72	49,53	57,22	32,62	27,80
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	b/d	245,01	259,71	279,29	271,86	10,63
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	b/d	307,3	325,74	346,77	314,67	35,30
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	b/d	61,19	64,86	76,24	67,97	11,47
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	b/d	122,18	129,51	144,89	135,93	12,16
Mycophenolas mofetil	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	b/d	209,24	221,79	235,83	110,63	128,40
Mycophenolas mofetil	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	b/d	107,68	114,13	126,18	79,02	50,36
Mycophenolas mofetil	CellCept, tabl., 500 mg	b/d	107,68	114,13	126,18	79,02	50,36
Mycophenolas mofetil	Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	b/d	63,18	66,97	79,02	79,02	3,20
Mycophenolas mofetil	Mycofit, tabl. powł., 500 mg	b/d	63,18	66,97	79,02	79,02	3,20
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg	b/d	62,64	66,4	78,45	78,45	3,20
Mycophenolas mofetil	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	b/d	70,2	74,41	86,46	79,02	10,64
Mycophenolas mofetil	Myfenax, tabl. powł., 500 mg	b/d	66,8	70,8	82,85	79,02	7,03
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	b/d	66,8	70,8	82,85	79,02	7,03

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	b/d	16,18	17,15	22,65	19,6	2,57
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	b/d	9,29	9,85	10,62	1,5	7,02
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	b/d	20,2	21,41	25,74	15,03	8,50
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	b/d	27	28,62	35,54	30,06	4,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt.	b/d	28,08	29,76	37,57	37,57	0,00
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg, 20 szt.	b/d	12,2	12,94	15,37	7,51	6,17
Busulfanum	Myleran, tabl. powl., 2 mg	330	356,4	377,78	n/d	377,78	n/d
Ciclosporinum	Sandimmun , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	110	118,8	125,93	n/d	125,93	n/d
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	50,89	54,96	58,26	n/d	58,26	n/d
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	13,5	14,58	15,45	n/d	11,65	n/d
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	67,15	72,52	76,87	n/d	76,87	n/d
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	34	36,72	38,92	n/d	38,92	n/d
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	10,12	10,93	11,59	n/d	7,78	n/d
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	8	8,64	9,18	n/d	7,78	n/d
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	76	82,08	87,00	n/d	77,85	n/d

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	152	164,16	174,01	n/d	155,69	n/d
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	38	41,04	43,50	n/d	38,92	n/d
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	112	120,96	128,22	n/d	128,22	n/d
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	6,2	6,7	7,24	n/d	7,24	n/d
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	57	61,56	65,25	n/d	65,25	n/d
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	28	30,24	32,05	n/d	32,05	n/d
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	3315	3580,2	3795,01	n/d	3795,01	n/d
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	19	20,52	21,75	n/d	16	n/d
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	38	41,04	43,50	n/d	32	n/d

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	76	82,08	87,00	n/d	63,99	n/d
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	11,4	12,31	13,05	n/d	8	n/d
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	27,9	30,13	31,94	n/d	31,94	n/d
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	55,9	60,37	63,99	n/d	63,99	n/d
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	19	20,52	21,75	n/d	16	n/d
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg				n/d		n/d
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	75	81	85,86	n/d	85,86	n/d
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	16,5	17,82	18,89	n/d	18,89	n/d
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	150	162	171,72	n/d	171,72	n/d
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	95	102,6	108,76	n/d	94,45	n/d

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	25	27	28,62	n/d	18,89	n/d
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	190	205,2	217,51	n/d	188,89	n/d
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	100	108	114,48	n/d	114,48	n/d
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml	495,18	534,79	566,88	n/d	553,83	n/d
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml	655,55	707,99	750,47	n/d	738,44	n/d
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml	322,52	348,32	369,22	n/d	369,22	n/d
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiołka 1 ml	22,95	24,79	26,28	n/d	26,28	n/d
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiołka po 5 ml	114,75	123,93	131,37	n/d	131,37	n/d
Substancje dostępne w ramach importu docelowego*							
Etoposidum, p.o.	5.08.05.0000178, 100,00 mg	n/d	n/d	120,00	n/d	n/d	n/d

*Prezentacja odnosi się do kodu substancji oraz wyceny za daną ilość mg zgodnie z *Zarządzeniem chemioterapii*

6.1.1. Koszty pozostałych terapii stosowanych u chorych

[REDACTED] części chorych mogą również być stosowane terapia wiązką elektronów skóry całego ciała (TSEBT/TSI – ang. *Total Skin Electron Beam Therapy / Total Skin Irradiation*). Świadczenia te wyceniono z wykorzystaniem *Zarządzenia leczenie szpitalne* oraz wyceny punktowej na podstawie *Informatora o umowach NFZ* i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Świadczenia terapii związanych z naświetlaniem uwzględnione w niniejszej analizie

Terapia	Nazwa świadczenia	Kod	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
TSEBT	Teleradioterapia 3D - całego ciała (TBI) lub połowy ciała (HBI) lub skóry całego ciała	5.07.01.0000058	19 768,00	28 465,92

6.1.2. Zestawienie kosztów leków i terapii

W niniejszej analizie podstawowej uwzględniono ceny na podstawie danych refundacyjnych (jeśli były dostępne), tj. średniego kosztu za miligram substancji [Komunikaty o średniej cenie za miligram substancji], sprawozdań NFZ [Sprawozdania NFZ], katalogu refundowanych substancji czynnych¹⁶ [Zarządzenie chemioterapia] lub danych refundacyjnych NFZ [Dane refundacyjne NFZ]¹⁷. W analizie wrażliwości rozważano również oficjalne ceny dla substancji zgodne z *Wykazem leków refundowanych* lub katalogiem refundowanych substancji czynnych.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie koszty leków za mg na podstawie wspomnianych źródeł danych.

¹⁶ W przypadku etopozydu podawanego doustnie, który nie znajduje się w aktualnym *Wykazie leków refundowanych*, uwzględniono wycenę kosztu substancji na podstawie wyceny punktowej i przyjętej wartości punktu o wartości 1 PLN na podstawie Katalogu refundowanych substancji czynnych zawartych w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP, zawartego w *Zarządzeniu chemioterapia*.

¹⁷ W analizie w pierwszej kolejności brano pod uwagę średni koszt za miligram substancji lub dane refundacyjne. W przypadku braku takich aktualnych danych dla rozważanych substancji w oszacowaniach uwzględniano koszty wyceny punktowej z katalogu refundowanych substancji czynnych lub ostatnie dostępne dane refundacyjne dla 2019 r. Przy czym w przypadku wykorzystywania ostatnich dostępnych danych refundacyjnych, jeśli szacowany koszt za mg przewyższał koszty za mg na podstawie *Wykazu leków refundowanych* uwzględniano niższy koszt dla substancji.

Tabela 24.

Koszty leków uwzględnione w niniejszej analizie w przeliczeniu na miligram (PLN)

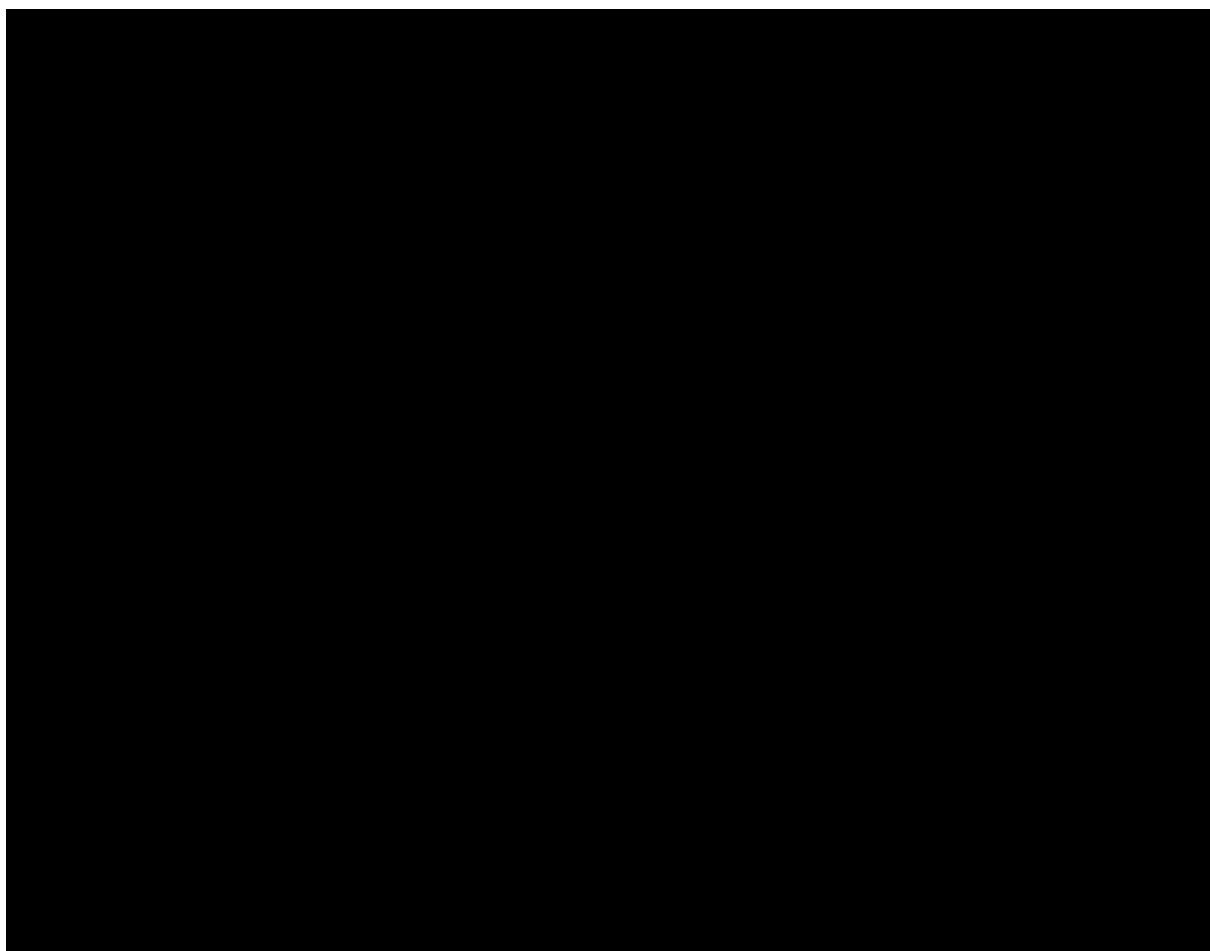
Substancja	Analiza podstawowa – dane NFZ/dane od Wnioskodawcy		Analiza wrażliwości - Obwieszczenie MZ	
	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna
Technologia wnioskowana				
Mogamulizumab bez RSS			n/d	n/d
Mogamulizumab z RSS			n/d	n/d
Wykaz A1				
Ciclosporinum	0,05	0,05	0,06	0,06
Mycophenolate Mofetil	0,00	0,00	0,00	0,00
Methotrexatum	0,04	0,04	0,08	0,09
Prednisolonum	0,05	0,07	0,06	0,20
Wykaz B				
Bexarotenum	0,39	0,39	0,54	0,54
Brentuximabum vedotinum	175,15	175,15	277,04	277,04
Wykaz C				
Busulfanum	1,89	1,89	1,89	1,89
Ciclosporinum	0,25	0,25	0,25	0,25
Cyclophosphamidum i.v.	0,06	0,06	0,07	0,07
Cyclophosphamidum p.o.	0,29	0,29	0,31	0,31
Doxorubicinum	0,60	0,60	0,81	0,81
Doxorubicinum liposomal	37,95	37,95	37,95	37,95
Etoposidum i.v.	0,15	0,15	0,21	0,21
Etoposidum p.o.	1,20	1,20	1,20	1,20
Fludarabine	8,24	8,24	8,24	8,24
Gemcitabinum	0,05	0,05	0,09	0,09
Melphalanum	2,29	2,29	2,29	2,29
Peginterferonum alfa-2a	3 942,81	3 942,81	4 156,94	4 156,94
Vincristini sulfas	25,19	25,19	26,28	26,28

Koszty substancji zaprezentowano w dwóch wariantach. W analizie podstawowej przyjęto brak możliwości dzielenia fiolek leków stosowanych do infuzji dożylnych lub wstrzyknięć podskórnych ze względu na fakt, że większość leków przygotowanych dla chorych leczonych chemioterapeutycznie nie może być dzielona pomiędzy różnych pacjentów/dawki, w tym również w przypadku mogamulizumabu – zgodnie z *ChPL Poteligeo®*. Koszty oszacowano więc po mg substancji wynikających z oszacowanego dawkowania i uwzględnienia relatywnej intensywności dawki.

W poniższej tabeli zestawiono oszacowane koszty interwencji oraz uwzględnionych substancji w ramach komparatorów.

Tabela 25.

Oszacowane koszty za dawkę, wedle przyjętego dawkowania i kosztu za mg uwzględnione w analizie podstawowej



*Dawkowanie jednego podania, z uwzględnieniem relatywnej intensywności dawki

^Uwzględnia relatywną intensywność dawki oraz koszt za mg

W analizie wrażliwości rozważano wariant uwzględniający zaokrąglania opakowań, z uwzględnieniem możliwości zaokrąglenia dawek (o 10%) dla interwencji i głównego komparatora – BV, bazujących na szacowanych na powierzchnię ciała lub masę dawkach.

W przypadku wnioskowanej interwencji oraz brentuksymabu vedotin określono rozkład opakowań wedle rozkładu wagi chorych na podstawie danych z badania MAVORIC. W poniższych tabelach przedstawiono koszt dawek uwzględnione w analizie.

Tabela 26.

Średni koszt leczenia na dawkę mogamulizumabu oszacowany wedle rozkładu chorych

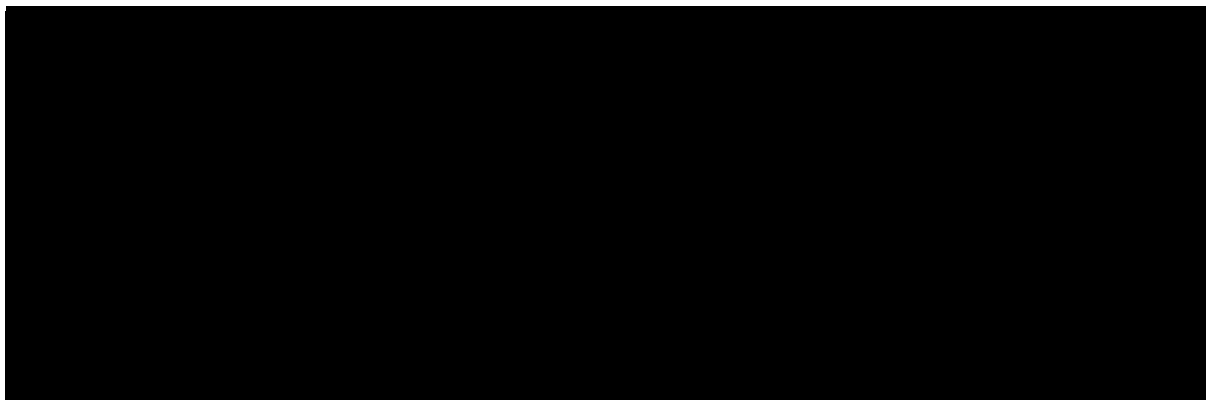
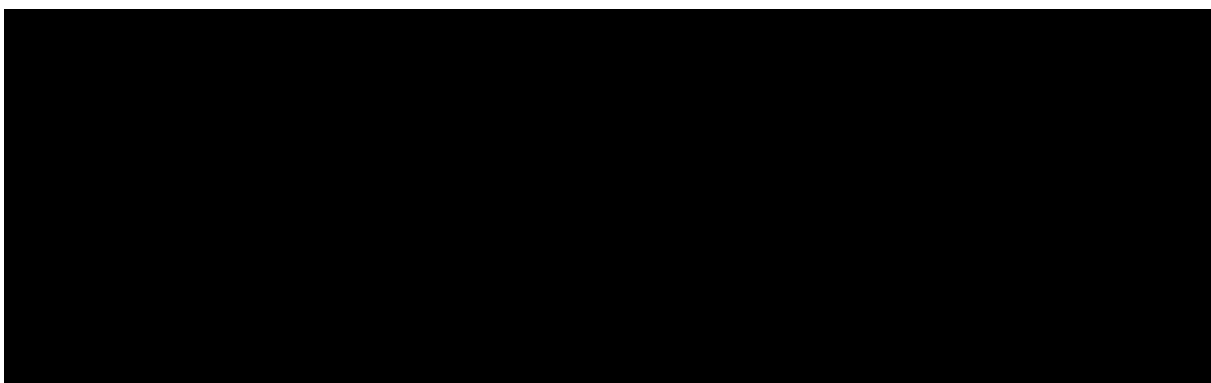


Tabela 27.

Średni koszt leczenia na dawkę brentuksymabu vedotin oszacowany wedle rozkładu chorych



W przypadku różnorodnych opcji komparatora w analizie zaokrąglano zużycie leków do pełnych opakowań substancji (zgodnie z *Wykazem leków refundowanych*), wykorzystując przy tym koszt substancji w przeliczeniu na miligram dla danej wielkości opakowań. Opakowania dobrano wedle dostępności na rynku do średnich dawek oszacowanych dla chorych, zgodnie z uwzględnioną w analizie charakterystyką. Koszty oparto na danych refundacyjnych lub na danych na podstawie *Wykazu leków refundowanych* i przedstawiono je w poniższej tabeli.

Koszt leków przyjmowanych doustnie oszacowano według zużycia za mg, jako średnia lub średnia ważona¹⁸ cena za miligram dla wszystkich refundowanych opakowań danych substancji dostępnych na rynku.

¹⁸ Średnią ważoną uwzględniano w przypadku dostępności danych dotyczących zrefundowanych opakowań

Tabela 28.
Koszty leków uwzględnione w analizie wrażliwości – wedle danych NFZ i Obwieszczenia MZ

Substancja	Dawka	Dawka z RDI (mg)*	Fiolka (mg)	Koszt p. NFZ/wspólna na podstawie danych NFZ		Koszt p. NFZ/wspólna na podstawie Obwieszczenia MZ	
				za opakowanie (PLN)	za dawkę (PLN)	za opakowanie (PLN)	za dawkę (PLN)
Cyclophosphamidum i.v.	1 432,50	1 352,42	1 000	56,49	79,08	58,26	89,16
			200	11,30		15,45	
Doxorubicinum	95,50	90,16	100	60,41	54,37	76,13	76,13
	19,10	18,03	10	6,04	12,08	9,34	18,67
Doxorubicinum liposomal	38,20	36,06	50	1 897,51	1 879,61	1 897,51	1 897,51
Etoposidum	95,50	90,16	100	15,39	15,39	21,75	21,75
Gemcitabinum	2 292,00	2 163,88	2 000	91,20	100,32	136,04	164,66
			200	9,12		28,62	
Peginterferonum alfa-2a	0,18	0,17	0,18	709,71	709,71	750,47	750,47
Vincristini sulfas	2,00	1,89	1	25,19	50,38	26,28	52,56
	0,76	0,72			25,19		26,28

*Przedstawione z uwzględnieniem relatywnej intensywności dawki

6.2. Koszty przepisania i podania leków

W analizie rozważano również koszty podania uwzględnionych technologii medycznych.

W przypadku wyceny kosztu podania mogamulizumabu założono, że ze względu na charakter podania – wlew dożylny oraz wnioskowany sposób refundacji, podanie będzie odbywać się zgodnie z wyceną świadczenia *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu*, o określonej wartości punktowej 486,72 na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Analogicznie rozliczany będzie koszt podania brentuksymabu vedotin, który również podawany jest w iniekcji dożylny.

W przypadku beksarotenu, który również dostępny dla świadczeniobiorców w ramach programu lekowego przyjęto, że jego podanie rozliczane będzie jedynie jednorazowo (forma doustna) w ramach świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*, o określonej wartości punktowej 108,16 na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*.

Koszty podania leków w ramach samodzielnych terapii lub pozostałych schematów w ramach komparatora ECM oraz leczenia po progresji określono na podstawie *Zarządzenia chemioterapia*. W zależności od formy podania (doustna lub w ramach wlewu dożylnego) oraz czasu administracji (w przypadku schematów) rozważano różne koszty. Dla leków podawanych doustnie oraz podskórnie uwzględniono jedynie koszt pierwszego podania.

W poniższych tabelach przedstawiono wyceny kosztów świadczeń na podstawie wskazywanych wcześniej zarządzeń i *Informatora o umowach NFZ* dla podań uwzględnionych terapii i schematów.

Tabela 29.
Koszt podania leków uwzględniony w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Kategoria kosztowa	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (PLN)
Koszty podania i.v. w ramach PL – MOG/BV, analiza podstawowa	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	669,85
Koszty podania i.v. w ramach PL – MOG/BV, min	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	148,86
Koszt podania p.o. w ramach PL - BEX	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	148,86
Koszty podania poza PL (i.v./s.c.*), analiza podstawowa	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313,00	438,20
Koszty podania poza PL (i.v.), max	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	686,00	965,55
Koszty podania poza PL (p.o*) analiza podstawowa	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00	253,40
Koszty podania poza PL (p.o.), max	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	548,93

*Dla podań p.o. oraz s.c. rozważano jedynie koszt pierwszego podania

Tabela 30.
Koszty podania dla schematów rozpatrywanych w analizie

Schemat	Liczba dni hospitalizacji w ramach schematu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (PLN)
CHOP	1	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313,00	438,20

Schemat	Liczba dni hospitalizacji w ramach schematu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (PLN)
DA EPOCH	5	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie – 1-3 dni	686,00	4 551,70
		hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie – 4 dzień i kolejne	612,73	

Oprócz wskazywanych alternatywnych wycen kosztów świadczeń w analizie wrażliwości rozpatrywano również brak kosztów podania dla niektórych terapii. Zebrane parametry wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem zebrano rozdziale dotyczącym danych wejściowych w Tabeli 48.

6.3. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

6.3.1. Program lekowy

Zgodnie z aktualną wyceną ryczałtu za diagnostykę w ramach *Programu lekowego B.66* koszt dla chorych wynosi 1 949 pkt [Zarządzenie programu lekowe]. Taki też koszt został przypisany monitorowaniu w terapiach dostępnych w ramach programu lekowego, czyli przy leczeniu beksaroteniem oraz brentuksymabem vedotin.

Zakres badań, których wykonanie konieczne jest w związku z innymi terapiami różni się jednak od badań dla mogamulizumabu. Największe różnice dotyczą częstotliwości badań, a szczególnie badań koniecznych dla obserwacji chorych, u których występuje ryzyko zespołu rozpadu guza (TLS) – pacjentów z szybko proliferującym guzem i dużą masą guza. W analizie podstawowej uwzględniono więc wycenę diagnostyki na podstawie listy badań koniecznych do kwalifikacji i monitorowania leczenia mogamulizumabem (zgodnie z proponowanymi zapisami *Programu lekowego B.66*) wedle świadczeń ambulatoryjnych, na podstawie *Zarządzenia opieka ambulatoryjna*.

Do wyceny na podstawie *Zarządzenia opieka ambulatoryjna* wybrano świadczenia *w12 – Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* o wycenie punktowej 75 pkt oraz *w13 – Świadczenie specjalistyczne 3-go typu* o wycenie punktowej 133 pkt.

W poniższych tabelach przedstawiono wycenę świadczeń wykorzystaną w analizie wrażliwości – listę badań z przyporządkowanymi im świadczeniami.

W analizie wrażliwości rozpatrywano jednak wariant minimalny, w którym przyjęto wycenę wedle istniejącego ryczałtu za diagnostykę w *Programie lekowym B.66*.

Tabela 31.
Wycena badań diagnostycznych - kwalifikacja

Badanie	Nazwa świadczenia	Lista świadczeń	Grupa świadczeń	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
Morfologia krwi z rozmazem	C55 Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)	w1	w13	133,00	183,04
Stężenie kreatyniny	M37 Kreatynina	w1			
AST	I19 Aminotransferaza asparaginianowa (AST)	w1			
ALT	I17 Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT)	w1			
Bilirubina całkowita	I89 Bilirubina całkowita	w1			
Stężenie kwasu moczowego	M45 Kwas moczowy	w1			
Test ciążowy	L47 Gonadotropina kosmówkowa (HCG)	w2			
RTG klatki	87.440 Rtg klatki piersiowej	w2	w12	75,00	369,29
USG jamy brzusznej	88.761 USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej	w2	w12	75,00	
Tomografia komputerowa	TK	n/d	n/d	386,67	
Poziom antygenów HbsAg i przeciwciał HbcAB	V44 Wirus zapalenia wątroby typu B HBs Antygen + HBc IgM	w2	w13	133	183,04
WZW C	V48 Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) Przeciwciała (anty-HCV)	w2			
Poziom przeciwciał przeciwko wirusowi HIV	F91 Wirus/ przeciwciała nabytego niedoboru odporności (HIV) Antygen/ Przeciwciała	w1			
Poziom sodu	O35 Sód (Na)	w1			
Poziom potasu	N45 Potas (K)	w1			
Poziom wapnia	O77 Wapń całkowity (Ca)	w1			
Poziom fosforu	L23 Fosforan nieorganiczny	w1			
Suma				534,33	735,38

Tabela 32.
Wycena badań diagnostycznych w monitorowaniu skuteczności leczenia

Badanie	Nazwa świadczenia	Częstotliwość podań	Lista świadczeń	Grupa świadczeń	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
Morfologia krwi z rozmazem	C55 Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)	Przed każdym podaniem	w1	w12	75	103,22
Stężenie kreatyniny	M37 Kreatynina		w1			
ALT	I19 Aminotransferaza asparaginianowa (AST)		w1			
AST	I17 Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT)		w1			
Bilirubina	I89 Bilirubina całkowita		w1			
Sód	O35 Sód (Na)	Pierwszy miesiąc przed i po podaniu	w1	w12	75	103,22
Potas	N45 Potas (K)		w1			
Wapń	O77 Wapń całkowity (Ca)		w1			
Fosfor	L23 Fosforan nieorganiczny		w1			
Stężenie kwasu moczowego	M45 Kwas moczowy		w1			
Stężenie kreatyniny	M37 Kreatynina		w1			
Suma					2 700,00	3 715,88

Oszacowana roczna wycena diagnostyki uwzględnia badania kwalifikacyjne oraz badania w monitorowaniu. Część z badań w monitorowaniu (związana z monitorowaniem ryzyka rozpadu guza TLS) powinna odbywać się w pierwszym miesiącu podawania leku. Przyjęto jednak konserwatywnie taki sam roczny koszt diagnostyki na wszystkie lata analizy. Dodatkowo, w zapisach dotyczących monitorowania uwzględniono, że badania diagnostyczne powinny być wykonywane wedle potrzeb. Przyjęto konserwatywnie taki sam roczny ryczałt diagnostyki na wszystkie lata analizy, powinien takie ewentualne koszty diagnostyki uwzględniać.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyceny punktowej wraz z uwzględnionym kosztem (wedle wyceny punktowej zgodnej z *Informatorem o umowach NFZ*) oraz w przeliczeniu na cyklu modelowania.

Tabela 33.

Koszty monitorowania w ramach programu lekowego uwzględnione w niniejszej analizie

Świadczenie	Nazwa świadczenia	Wycena	Koszt (PLN)	Koszt na cykl (PLN)
Koszt diagnostyki oraz monitorowania w ramach PL dla MOG – analiza podstawowa	Wycena według świadczeń ambulatoryjnych	3 234,33	4 451,25	85,31
Koszt diagnostyki oraz monitorowania w ramach PL dla BEX/BV oraz wartość min dla MOG	Diagnostyka w programie leczenia chorych na pierwotne chłoniaki skórne T – komórkowe	1 674,80	2 304,94	44,17

6.3.2. Koszty diagnostyki i monitorowania poza programem lekowym

Założono również, że poza programem lekowym będą rozliczane świadczenia związane z diagnostyką, czy monitorowaniem skuteczności terapii.

Na początku terapii w ramieniu komparatorów (dostępnych poza programem lekowym) oraz przy rozpoczęciu kolejnych terapii po progresji (również w ramieniu MOG) założono, że naliczany będzie koszt świadczenia *Z01 Kompleksowa diagnostyka onkologiczna* zgodnie z wyceną na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne* oraz wyceną punktową na podstawie *Informatora o umowach NFZ*.

Dodatkowo założono, że w trakcie trwania terapii w ramieniu komparatora ECM (poza terapią BEX dostępną w PL) oraz po zakończeniu terapii, chorzy będą monitorowani i ich wizyty będą

wyceniane zgodnie ze świadczeniem *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* na podstawie *Zarządzenia chemioterapia* i wyceny punktowej na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. Przy czym w zależności od tego, czy chorzy będą w trakcie terapii, czy po jej zakończeniu świadczenie to, będzie rozliczane z inną częstotliwością (w stanach choroby kontrolowanej/przed progresją).

Ze względu na różną dostępność tych terapii, tj. w ramach chemioterapii bądź programu lekowego, zróżnicowaną długość ich trwania (ograniczona liczba cykli bądź progresja) oraz ograniczoną możliwość dokładnego modelowania w ramach kolejnych terapii, przyjęto uproszczone założenie o naliczaniu kosztów monitorowania wedle uwzględnionych kosztów poza programem lekowym – koszty monitorowania w ramach chemioterapii i koszty jednorazowej diagnostyki onkologicznej. Przyjęte założenie stanowi pewne ograniczenie, jednak ze względu na zbliżone koszty monitorowania w ramach chemioterapii (w trakcie leczenia i po jej zakończeniu) oraz koszty monitorowania w programie lekowym, nie powinno mieć to znaczącego wpływu na wyniki analizy.

Również po wznowie po wykonanych przeszczepieniach założono naliczanie analogicznego kosztu monitorowania.

W poniższych tabelach zebrano uwzględnione w analizie świadczenia związane z diagnostyką oraz monitorowaniem poza programem lekowym.

Tabela 34.

Świadczenia diagnostyki oraz monitorowania poza programem lekowym uwzględnione w niniejszej analizie

Świadczenie	Nazwa świadczenia	Wycena	Koszt (PLN)	Częstotliwość świadczeń	Koszt na cykl (PLN)
Diagnostyka onkologiczna	Z01 Kompleksowa diagnostyka onkologiczna	3 517,00	5 064,48	Świadczenie jednorazowe na początku terapii	n/d
Koszt monitorowania w ramach chemioterapii	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	378,56	1 raz na 2 miesiące (6 razy w roku)	43,53
Koszt monitorowania po zakończeniu chemioterapii / po wznowie po aSCT				1 raz na 3 miesiące (4 razy w roku)	29,02

Oprócz wskazywanych alternatywnych wycen kosztów świadczeń w analizie wrażliwości rozpatrywano również brak kosztów monitorowania i diagnostyki. Zebrane parametry wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem zebrano w rozdziale dotyczącym danych wejściowych w Tabeli 48.

6.4. Koszty leczenia w kolejnych liniach



Do terapii przyporządkowano odpowiednie koszty podania zgodnie z opisem z rozdziału 6.2.

W trakcie kolejnych terapii przypisano również koszty monitorowania i diagnostyki zgodnie z opisem przedstawionym w powyższym rozdziale.

W poniższej tabeli przedstawiono zebrane ostateczne koszty leczenia terapiami po progresji uwzględnione dla ramienia MOG i komparatorów (przyjęto ten sam rozkład odsetkowy stosowanych terapii).

Tabela 35.

Terapie uwzględnione w ramach leczenia kolejnych linii, po progresji pierwszej opcji terapeutycznej

*Koszty terapii określono uwzględniając odpowiedni czas trwania. Dla beksarotenu wyróżniono długość terapii na podstawie publikacji *Duvic 2001*.



W niniejszej analizie uwzględniono możliwość wykonywania przeszczepień aSCT, których wycena kosztowa opisana jest w poniższym rozdziale. Dodatkowo założono, że po wznowie po wykonanym przeszczepieniu naliczane będą koszty terapii.

Zgodnie z założeniami globalnymi przyjęto, że naliczane będzie 41%¹⁹ kosztów terapii wskazywanych w powyższej tabeli (kosztu kolejnych terapii w ramieniu MOG/ECM/BV).

6.5. Koszty przeszczepienia aSCT

W celu oszacowania średniego kosztu przeszczepienia krwiotwórczych komórek szpiku przeanalizowano dane literaturę, dane NFZ oraz dane Poltransplantu.

Przyjęto, iż na koszty związane z aSCT składają się następujące koszty:

- kondycjonowania;
- procedury transplantacji (w tym koszty doboru niespokrewnionych dawców szpiku dla pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepienia oraz badania zgodności tkankowej);
- monitorowania po przeszczepieniu;
- profilaktyki oraz leczenia GvHD (ang. *Graft versus host disease*, choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi).

Poniżej zestawiono koszty jednostkowe dla poszczególnych świadczeń i oszacowano średni koszt całkowity związany z aSCT.

6.5.1. Kondycjonowanie

Przed procedurą przeszczepienia konieczne jest wykonanie kondycjonowania mającego na celu trwałe zniszczenia komórek szpiku biorcy. Polega ono na zastosowaniu chemioterapii lub chemio- i radioterapii.

Substancje wykorzystane w oszacowaniu kosztów kondycjonowania oraz ich dawkowanie wybrano na podstawie najczęściej występujących w badaniu *Masson 2014* opisującego przeszczepienia u chorych z chłoniakami skórnymi T-komórkowymi (w tym u chorych z MF oraz SS).

¹⁹ Założone na podstawie analizy NICE TA577, w której określono stosunek kosztów kolejnych terapii z uwzględnieniem aSCT do terapii bez aSCT – 2 415 GBP / 5 891 GBP

W dawkowaniu uwzględniono parametry charakterystyki chorych na podstawie badania *MAVORIC*. Koszty substancji oparto na kosztach leków przedstawionych w rozdziale 6.1.2. Ostateczny koszt kondycjonowania oszacowano jako średnią ważoną z wagami w postaci liczności chorych stosujących dany schemat na podstawie publikacji *Masson 2014*.

Uwzględnione koszty kondycjonowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Koszty kondycjonowania uwzględnione w niniejszej analizie

Schemat kondycjonowania	Substancja	Dawka	L. chorych	L. mg	Koszt terapii (PLN)	Średni koszt kondycjonowania (PLN)
Busulfanum + Fludarabine	Fludarabine*	120 mg/m ²	13	229,20	2 815,92	2 515,82
	Busulfanum	6,4 mg/kg		491,31		
Fludarabine + melphalanum	Fludarabine*	90 mg/m ²	8	171,90	2 028,15	
	Melphalanum	140 mg/m ²		267,40		

*W ramach *Wykazu leków refundowanych* dostępna jest jedynie postać doustna fludarabiny, wykorzystano więc koszt dla tej prezentacji

6.5.2. Procedura transplantacji

Koszt przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych oszacowano na podstawie wyceny punktowej świadczeń (*S22 - Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA* oraz *S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego**) z *Zarządzenie leczenie szpitalne* oraz wycenie punktowej na podstawie *Informatora o umowach NFZ*.

W niniejszej analizie przyjęto, iż w sytuacji, gdy dawcą przeszczepu jest osoba spokrewniona z chorym, wykonuje się badanie zgodności tkankowej, natomiast w sytuacji, gdy dawcą przeszczepu jest osoba niespokrewniona z chorym, realizowane są procedury doboru dawcy niespokrewnionego lub dawcy haploidentycznego. Uwzględniając wycenę z *Informatora o umowach NFZ* wyznaczono średni koszt świadczenia obejmującego badanie zgodności tkankowej.

Na podstawie danych *Poltransplant 2023* opisujących zasady rozliczania tych świadczeń, określono koszty związane z poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego oraz dawcy haploidentycznego.

Koszty oraz uwzględnienie świadczeń dotyczących zgodności tkankowej bądź poszukiwania dawcy zostały zważone odsetkami odpowiednich przeszczepień na podstawie publikacji *Masson 2014*.

W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty.

Tabela 37.
Koszty przeszczepienia – wycena punktowa z Zarządzeń Prezesa NFZ

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt (PLN)	% chorych z daną procedurą	Średni ważony koszt przeszczepu (PLN)
S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	131 068,00	188 737,92	46%	290 714,05
S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	262 079,00	377 393,76	54%	
Badania zgodności tkankowej	1,00	704,01	46%	8 431,57
Poszukiwania i Dobór Niepokrewnionych / Haploidentycznych Dawców Komórek Krwiotwórczych	15 000,00	15 000,00	54%	
Wycena kosztu aSCT				299 145,62

6.5.3. Monitorowanie po aSCT

W ramach monitorowania efektów leczenia oraz opieki nad chorym po aSCT założono, że chory odbędzie w roku 14 wizyt lekarskich. Harmonogram monitorowania oparto na danych z literatury [Czyż 2015]. Przyjęto, że wizyty będą rozliczane w ramach świadczenia monitorowania skutków leczenia u chorego po przeszczepie na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i wyceny punktowej zgodnie z *Informatorem o umowach NFZ*. Wyceną przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Wycena monitorowania po aSCT

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt (PLN)	Koszt roczny (PLN)
Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki	287,00	453,87	6 354,18

6.5.1. Profilaktyka i leczenie GvHD

Chorzy, u których wykonano przeszczepienie aSCT muszą liczyć się z możliwością odrzucenia przeszczepu. W celu uniknięcia odrzucenia stosuje się profilaktykę GvHD. W niniejszej analizie wyceniono dwa schematy profilaktyki biorąc pod uwagę najczęściej stosowane u chorych z chłoniakami skórnymi T-komórkowymi na podstawie publikacji *Masson 2014*. Czas dawkowania w ramach uwzględnionej profilaktyki określono na podstawie analizy *Analizy ekonomicznej Adcetris 2015*.

W dawkowaniu uwzględniono parametry charakterystyki chorych na podstawie badania *MAVORIC*. Koszty substancji oparto na kosztach leków przedstawionych w rozdziale 6.1.2. Ostateczny koszt kondycjonowania oszacowano jako średnią ważoną z wagami w postaci liczebności chorych stosujących dany schemat na podstawie publikacji *Masson 2014*. W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione koszty profilaktyki.

Tabela 39.
Koszty profilaktyki GvHD uwzględnione w niniejszej analizie

Terapia	Substancja	Dawka	Czas dawkowania (dni)	Liczba chorych	Koszt terapii (PLN)	Ważony koszt profilaktyki GvHD (PLN)
Cyklosporyna + mykofenol mofetylu	Ciclosporinum i.v.	300 mg/m ²	20	20	9 894,52	9 749,56
	Ciclosporinum p.o.	10 mg/kg	163			
	Mycophenolate Mofetil	1 500 mg	100			
Cyklosporyna + metotreksat	Ciclosporinum i.v.	300 mg/m ²	20	10	9 459,63	
	Ciclosporinum p.o.	10 mg/kg	163			
	Methotrexatum	5 mg/m ²	4			

W przypadku wystąpienia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD), koszty leczenia chorych wyznaczono przyjmując średnią ważoną wycenę świadczeń na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne* oraz *Informatora o umowach NFZ*. Odsetki występowania konkretnych typów GvHD określono na podstawie dwóch publikacji dotyczących przeszczepień u chorych z MF oraz SS [Domingo-Domenech 2020, Lechowicz 2020], które uwzględniały próbę przynajmniej 100 chorych.

Tabela 40.
Koszty leczenia GvHD uwzględnione w analizie

Typ GvHD ²⁰	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt (PLN)	Liczba hospitalizacji, Statystyki NFZ	% chorych z GvHD	Koszt leczenia GvHD na chorego (PLN)	Średni koszt leczenia GvHD (PLN)
cGvHD	Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	3 342	4 812,48	n/d	46%	2 189,68	7 737,65
aGvHD	Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	20 610	29 678,40	541	44%	13 474,75	
	Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	24 620	35 452,80	106			

6.5.2. Podsumowanie kosztów aSCT

Całkowite koszty związane z zabiegiem przeszczepienia uwzględnione w niniejszej analizie zestawiono w poniższej tabeli.

W analizie wrażliwości dla każdej z kategorii kosztu rozważano wartości skrajne brane pod uwagę przy szacowaniu średniej.

Tabela 41.
Koszty przeszczepienia

Kategoria kosztowa	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości – min	Analiza wrażliwości - max
Kondycjonowanie	2 515,82	2 028,15	2 815,92

²⁰ aGvHD – ang. *Acute Graft Versus Host Disease* – ostra postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, cGvHD – ang. *Chronic Graft Versus Host Disease* – przewlekła postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi

Kategoria kosztowa	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości – min	Analiza wrażliwości - max
Procedura aSCT	299 145,62	189 441,93	392 393,76
Monitorowanie po aSCT	6 354,18	n/d	n/d
Profilaktyka GvHD	9 749,56	9 459,63	9 894,52
Leczenie GvHD	7 737,65	2 189,68	13 474,75
Suma	325 502,83	209 473,57	424 933,13

6.1. Koszty leczenia działań niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono występowanie działań niepożądanych zgodnie z przedstawionymi w rozdziale 5.3.6 prawdopodobieństwami. Wycenę pojedynczego kosztu uwzględnionych w niniejszej analizie działań niepożądanych przeprowadzono na podstawie *Zarządzenia chemioterapia* i *Zarządzenia leczenie szpitalne*. Mniej poważnym działaniom, które mogą wystąpić w niedługim czasie od terapii przypisano koszty świadczenia *Leczenie działań niepożądanych 3. stopnia/ Leczenie działań niepożądanych 4. stopnia* [Zarządzenie chemioterapia] oraz wyceną punktową na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. Poważniejszym, długotrwałym działaniem niepożądanym przypisano odpowiednie koszty na podstawie *Zarządzenia leczenia szpitalne*, przypisując do danego AE odpowiednią grupę JGP.

W analizie wrażliwości uwzględniono warianty skrajne, tj. minimalny w którym nie uwzględniano kosztów działań niepożądanych oraz maksymalny, w którym dla wszystkich AE przyjęto koszt wyceny grupy *J39 Duże choroby dermatologiczne* o wycenie punktowej 1 949 [Zarządzenie leczenie szpitalne] (z uwzględnieniem wyceny punktowej w koszcie 3 118,40 PLN). Chyba, że wycena poważnego działania przewyższała koszt dla wskazanej grupy.

W poniższej tabeli zebrano uwzględnione do działań niepożądanych świadczenia i ich wycenę kosztową.

Tabela 42.
Wycena kosztów działań niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie

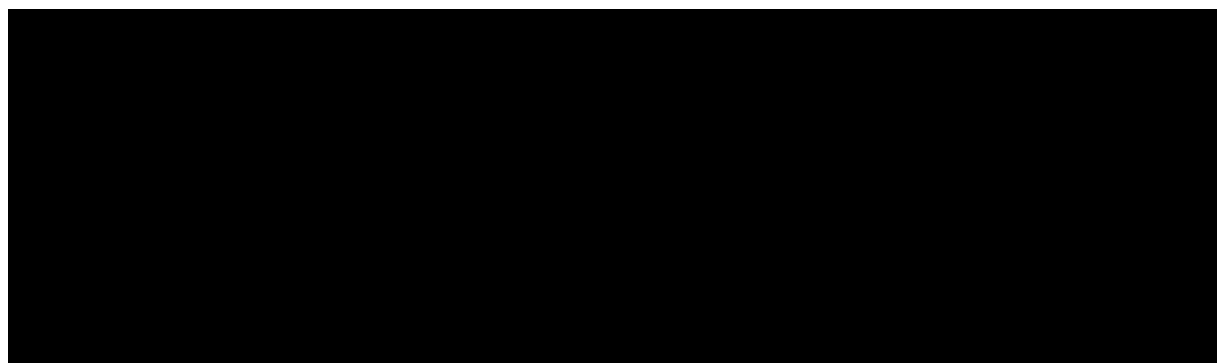
Działanie niepożądane	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
Podwyższony poziom AspAT	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54	74,97
Astenia	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54	74,97
Zapalenie tkanki łącznej	H87 Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej	3 737	5 941,83

Działanie niepożądane	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
Zaparcie	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54	74,97
Zmniejszenie apetytu	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54	74,97
Biegunka	F46 Choroby jamy brzusznej	1 830	2 909,70
Wysypka po zastosowaniu leku	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54	74,97
Dysgeuzja	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54	74,97
Zmęczenie	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54	74,97
Ból głowy	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54	74,97
Nadciśnienie	E88 Nadciśnienie tętnicze >17r.ż	2 867	4 558,53
Reakcja związana z wlewem	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54	74,97
Skurcz mięśni	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54	74,97
Mdłości	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54	74,97
Obrzęk obwodowy	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54	74,97
Zapalenie płuc	D48 Zapalenie płuc	1 602	2 547,18
Zatorowość płucna	D16 Zator płucny	4 724	7 511,16
Gorączka	S55E Gorączka niejasnego pochodzenia >65 r.ż.	2 206	2 736,00
	S55E Gorączka niejasnego pochodzenia <66 r.ż.	1 594	
Sepsa	S56 Posocznica o ciężkim przebiegu	8 266	11 903,04
Trombocytopenia	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417	600,48
Infekcja górnych dróg oddechowych	D46 POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego	2 306	3 666,54
Wymioty	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54	74,97
Spadek wagi	K25 Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	2 957	4 701,63
AE w ramach analizy wrażliwości	J39 Duże choroby dermatologiczne	1 949,00	3 098,91

Uwzględniając częstość występowania działań niepożądanych przedstawioną w rozdziale 5.3.6 oraz wycenę przedstawionych kosztów określono koszty leczenia działań niepożądanych na cykl, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnione w niniejszej analizie (PLN)



6.2. Koszt opieki paliatywnej



wykorzystano Zarządzenie opieka paliatywna, Zarządzenia opieka ambulatoryjna oraz Informator o umowach NFZ.

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty opieki paliatywnej wraz z uwzględnionymi odsetkami wykorzystania świadczeń na podstawie



Tabela 44.

Wycena świadczeń realizowanych w ramach opieki paliatywnej (terminalnej)

Zasób	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt (PLN)	Koszt na cykl (PLN)	% chorych korzystający ze świadczenia	Koszt opieki paliatywnej na cykl (PLN)*
Pobyt w hospicjum stacjonarnym	osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	6,1	510,25	3 571,72		
Pobyt w hospicjum domowym	osobdzień w hospicjum domowym	1	80,20	561,38		
Porada w poradni medycyny paliatywnej	porada w poradni medycyny paliatywnej	0,99	81,10	67,58		

Zasób	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt (PLN)	Koszt na cykl (PLN)	% chorych korzystający ze świadczenia	Koszt opieki paliatywnej na cykl (PLN)*
Porada w domowej opiece paliatywnej i hospicyjnej (liczba wizyt)	porada w domu świadczeniobiorcy	1,36	111,41	176,20		
Wizyty u specjalistów (dermatolog / onkolog)	Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu	44	69,58	25,68		

6.3. Podsumowanie kosztów różniący

Koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli oddzielnie dla obu porównań. 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. Część z kosztów stanowi również koszty jednorazowe.

Tabela 45.

Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu, dla porównania MOG vs. BEX (PLN)

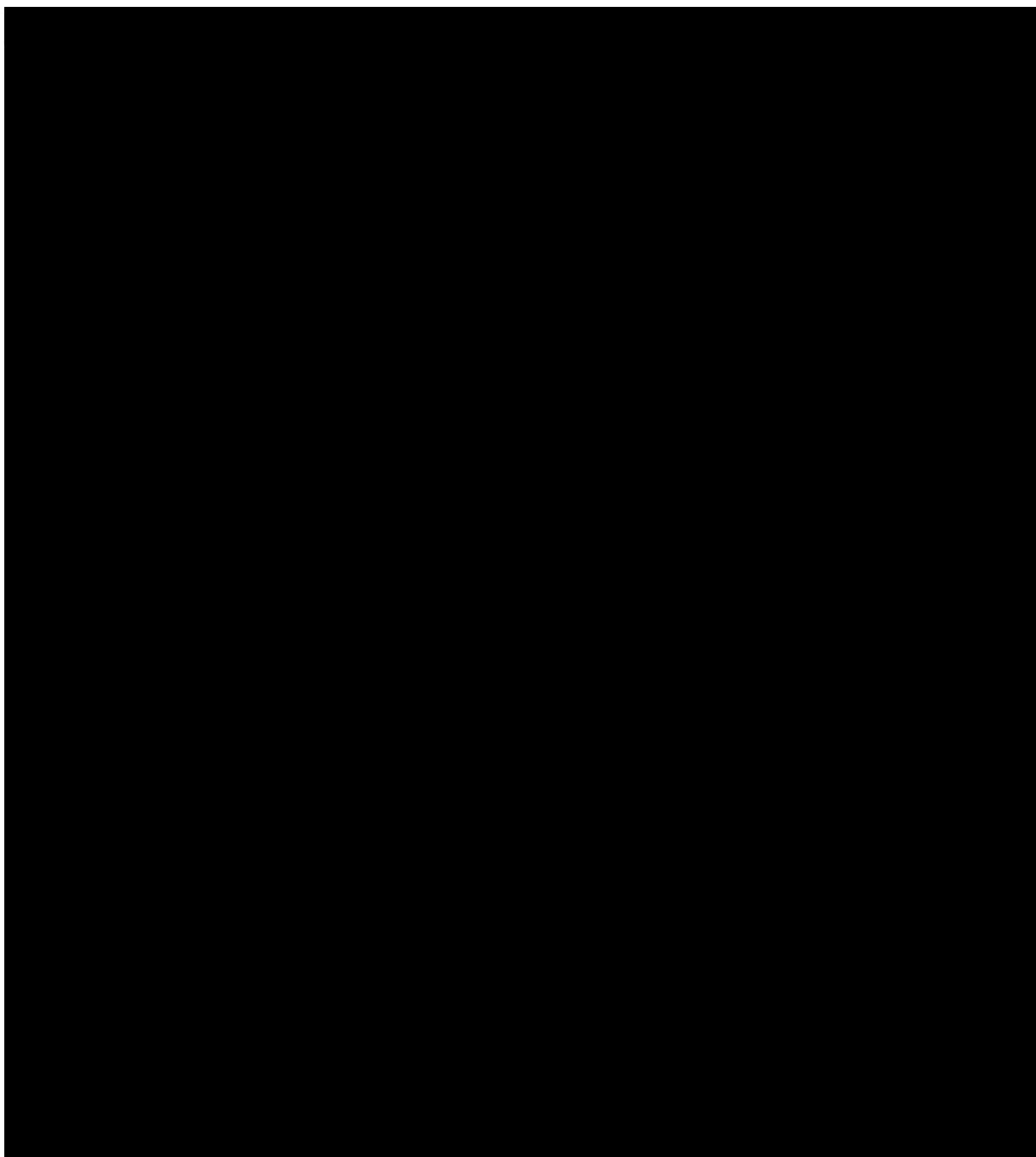


Tabela 46.
Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu, dla porównania MOG vs. ECM (PLN)

Kategoria kosztowa	MOG	ECM
Perspektywa płatnika publicznego		
[Redacted content]		

Kategoria kosztowa	MOG	ECM

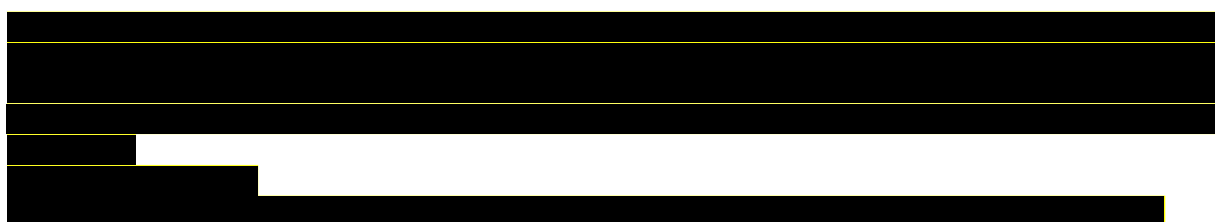


Tabela 47.

Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu, dla porównania MOG vs. BV (PLN)

Kategoria kosztowa	MOG	■
Perspektywa płatnika publicznego		
[Redacted content]		

Kategoria kosztowa	MOG	BV
[Redacted content]		

7. 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 48.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Dni w miesiącu	30,44	n/d	n/d	n/d	Założenie
Próg opłacalności (PLN/QALY)	190 380	n/d	n/d	n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Horyzont czasowy	Dożywotni	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu (tygodnie)	1	n/d	n/d	Założenie modelu od Wnioskodawcy	Założenie modelu od Wnioskodawcy

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
Odsetek chorych z MF					
Odsetek chorych z SS					
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Źródło danych dla komparatora BEX / ECM	Badanie MAVORIC	alter	HES data	Uwzględnienie alternatywnego źródła danych dla komparatora, z uwzględnieniem populacji zaawansowanej (dla komparatora ECM)	
Populacja dla porównania MOG vs. BEX / ECM	Populacja ITT	alter	Populacja Advanced	Uwzględnienie populacji o zaawansowanych objawach choroby (dla komparatora ECM)	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>
Źródło danych dla komparatora BV	Badanie MAVORIC/ALCANZA	n/d	n/d	n/d	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych	
Użyteczności dla pierwszych 12 cykli	Uwzględnione, Tabela 16	alter	Nieuwzględnione	Uwzględnienie alternatywnego scenariusza, w którym brano pod uwagę użyteczności w podziale na cykle	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>
Użyteczności stanów Przed progresją / Po progresji dla porównania MOG vs. BV	Badanie ALCANZA, Tabela 16	alter	Badanie MAVORIC	Testowanie alternatywnego źródła użyteczności	<i>Dane od Wnioskodawcy, Stainthorpe 2020</i>
Użyteczność w trakcie opieki paliatywnej	0,38	min	0,31	Testowanie skrajnych wartości z uwzględnieniem arbitralnego błędu standardowego SE = 0,1	<i>Swinburn 2015</i>
		max	0,46		
Użyteczność SCT (0-14 dni)	0,42	min	0,34		<i>Van Agthoven 2001</i>
		max	0,50		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
Użyteczność SCT (14 dni - 3 miesiące)	0,60	min	0,48		
		max	0,71		
Użyteczność SCT (> 3 miesiące)	0,77	min	0,60		
		max	0,90		
Użyteczność opiekunów	Nieuwzględniona	alter	Uwzględniona	Uwzględnienie alternatywnego scenariusza, w którym wzięto pod uwagę użyteczność opiekunów chorych	<i>Dane od Wnioskodawcy, założenie</i>
Parametry kosztowe					
Szacowane zużycie leku	Rzeczywiste zużycie leku	alter	Brak możliwości dzielenia fiolek (zaokrąglenie zużycia leku)	Uwzględnienie alternatywnego podejścia, które pozwala na dzielenie fiolek pomiędzy chorymi	<i>Założenie</i>
Skład komparatora ECM	Tabela 19	n/d	n/d	n/d	
Skład kolejnych terapii	Tabela 20	n/d	n/d	n/d	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
Uwzględnienie RDI dla MOG i komparatora	Tak	alter	Nie	Uwzględnienie pełnego dawkowania dla obu ramion	Założenie, Dane od Wnioskodawcy
Koszt diagnostyki oraz monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w ramach programu lekowego - MOG / na cykl (PLN)	85,31	Min	44,17	Uwzględnienie aktualnej wyceny ryczałtu za diagnostykę dostępnego w programie lekowym	Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach
Koszt diagnostyki oraz monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w ramach programu lekowego - BEX/BV / na cykl (PLN)	44,17	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach
Koszt diagnostyki poza programem lekowym, w trakcie terapii (PLN)	43,53	max	87,06	Uwzględnienie alternatywnej maksymalnej wyceny diagnostyki poza programem lekowym	Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie opieka ambulatoryjna, Informator o umowach NFZ

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
Koszt diagnostyki poza programem lekowym, po zakończeniu terapii (PLN)	29,02	min	0,00	Uwzględnienie braku monitorowania po zakończonej terapii oraz maksymalnej wyceny diagnostyki wedle porady ambulatoryjnej	<i>Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie opieka ambulatoryjna, Informator o umowach NFZ</i>
		max	43,53		
Koszt diagnostyki w ramach chemioterapii, koszt jednorazowy	5 064,48	min	0,00	Nieuwzględnienie jednorazowego kosztu	Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt podania MOG (PLN)	669,85	min	148,86	Uwzględnienie alternatywnego kosztu podania w ramach porady ambulatoryjnej	<i>Zarządzenie programy lekowe</i>
Koszt podania p.o. w ramach PL - BEX (PLN)	148,86	n/d	n/d	n/d	<i>Zarządzenie programy lekowe</i>
Koszt podania chemioterapii p.o. (PLN)	253,40	min	0,00	Uwzględnienie zerowego podania oraz wyceny maksymalnej według dostępnych świadczeń	<i>Zarządzenie chemioterapia</i>
		max	548,93		
Koszt podania chemioterapii i.v. (PLN)	438,20	min	0,00	Uwzględnienie zerowego podania oraz wyceny maksymalnej według dostępnych świadczeń	<i>Zarządzenie chemioterapia</i>
		max	965,55		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
				Uwzględnienie alternatywnej wyceny świadczeń na podstawie porady ambulatoryjnej dla wariantu minimalnego oraz leczenia szpitalnego w ramach grupy JGP J39	Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie chemioterapia, Dane od Wnioskodawcy
Koszt działań niepożądanych, BV na cykl (PLN)	16,70	min	0,00		NICE TA577
Koszt aSCT, persp. NFZ	325 502,83	min	209 453,01	Uwzględnienie minimalnych oraz maksymalnych kosztów związanych z aSCT	Masson 2014, ChPL Fludara, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie opieka ambulatoryjna, Informator o umowach NFZ, Poltransplant 2022, Opieka transplantacyjna 2015, Adcetris AE 2015, Domingo-Domenech 2020, Lechowicz 2015
		max	424 897,98		
Koszt aSCT, persp. wspólna	325 502,83	min	209 623,78		
		max	425 193,39		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
Koszt kolejnych terapii po aSCT, persp. NFZ (PLN)	53 917,24	min	43 349,65	W wariancie minimalnych nieuwzględnienie leczenia po aSCT, w wariancie maksymalnym uwzględnienie kosztów terapii jak w przypadku kolejnych terapii po MOG/ECM	
		max	64 484,82		
Koszt kolejnych terapii po aSCT (PLN), persp. wspólna	53 918,91	min	43 351,00		
		max	64 486,82		
Koszt monitorowania po nawrocie po aSCT (PLN)	29,02	min	0,00	Nieuwzględnienie kosztów monitorowania po nawrocie aSCT	Zarządzenie chemioterapia, Założenie

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości

Scenariusz	Wartość parametru z analizy podstawowej	Scenariusz alternatywny	Uzasadnienie dla scenariusza alternatywnego	Źródła danych
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy	Dożywni	10 lat	Założenie	Założenie
Szacowane zużycie leku	Rzeczywiste zużycie leku	Zaokrąglenie zużycia leku	Uwzględnienie alternatywnego podejścia, które pozwala na dzielenie fiolek pomiędzy chorymi	Założenie
Populacja, porównanie z komparatorem BEX / ECM	Populacja ITT	Populacja Advanced	Uwzględnienie wyników dla populacji o zaawansowanych objawach (od IIB)	Założenie
Populacja, dane dla komparatora BEX / ECM	Populacja ITT / Dane z badania MAVORIC	Populacja Advanced / Dane HES	Uwzględnienie wyników dla populacji o zaawansowanych objawach choroby oraz danych dla komparatora na podstawie statystyk z opieki szpitalnej w Wielkiej Brytanii	Dane od Wnioskodawcy
Struktura modelu	Struktura oparta na progresji	Struktura oparta na krzywych NTFS (choroba kontrolowana)	Przyjęcie alternatywnych źródeł danych	Dane od Wnioskodawcy
Relatywna intensywność dawki	Uwzględniona	Nieuwzględniona	Scenariusz uwzględnienia pełne stosowanie do zapisanych dawek leków	Założenie
Źródło danych kosztowych	Dane refundacyjne	Dane z Obwieszczenia MZ	Uwzględnienie alternatywnego źródła danych kosztowych	Obwieszczenie MZ

Scenariusz	Wartość parametru z analizy podstawowej	Scenariusz alternatywny	Uzasadnienie dla scenariusza alternatywnego	Źródła danych
[Redacted content]				

Scenariusz	Wartość parametru z analizy podstawowej	Scenariusz alternatywny	Uzasadnienie dla scenariusza alternatywnego	Źródła danych
[Redacted content]				

Scenariusz	Wartość parametru z analizy podstawowej	Scenariusz alternatywny	Uzasadnienie dla scenariusza alternatywnego	Źródła danych
Użyteczności opiekunów	Nieuwzględnione	Uwzględnione	Uwzględnienia scenariusza, w którym rozpatrywane są użyteczności opiekunów chorych	<i>Założenie, Dane od Wnioskodawcy</i>
Użyteczności wyodrębnione dla pierwszych 12 cykli	Uwzględnione	Nieuwzględnione	Uwzględnienie scenariusza, w którym uwzględniane użyteczności przyporządkowane są jedynie stanom	<i>Założenie, Dane od Wnioskodawcy</i>
Źródło danych dotyczących użyteczności MOG vs. BV	Badanie MAVORIC	Badanie ALCANZA	Testowanie alternatywnego źródła danych	<i>Dane od Wnioskodawcy, Staintrope 2020</i>
Źródło danych dotyczących użyteczności MOG vs. BV	Badanie ALCANZA	Badanie MAVORIC	Testowanie alternatywnego źródła danych	<i>Dane od Wnioskodawcy, Staintrope 2020</i>

8. Wyniki analizy

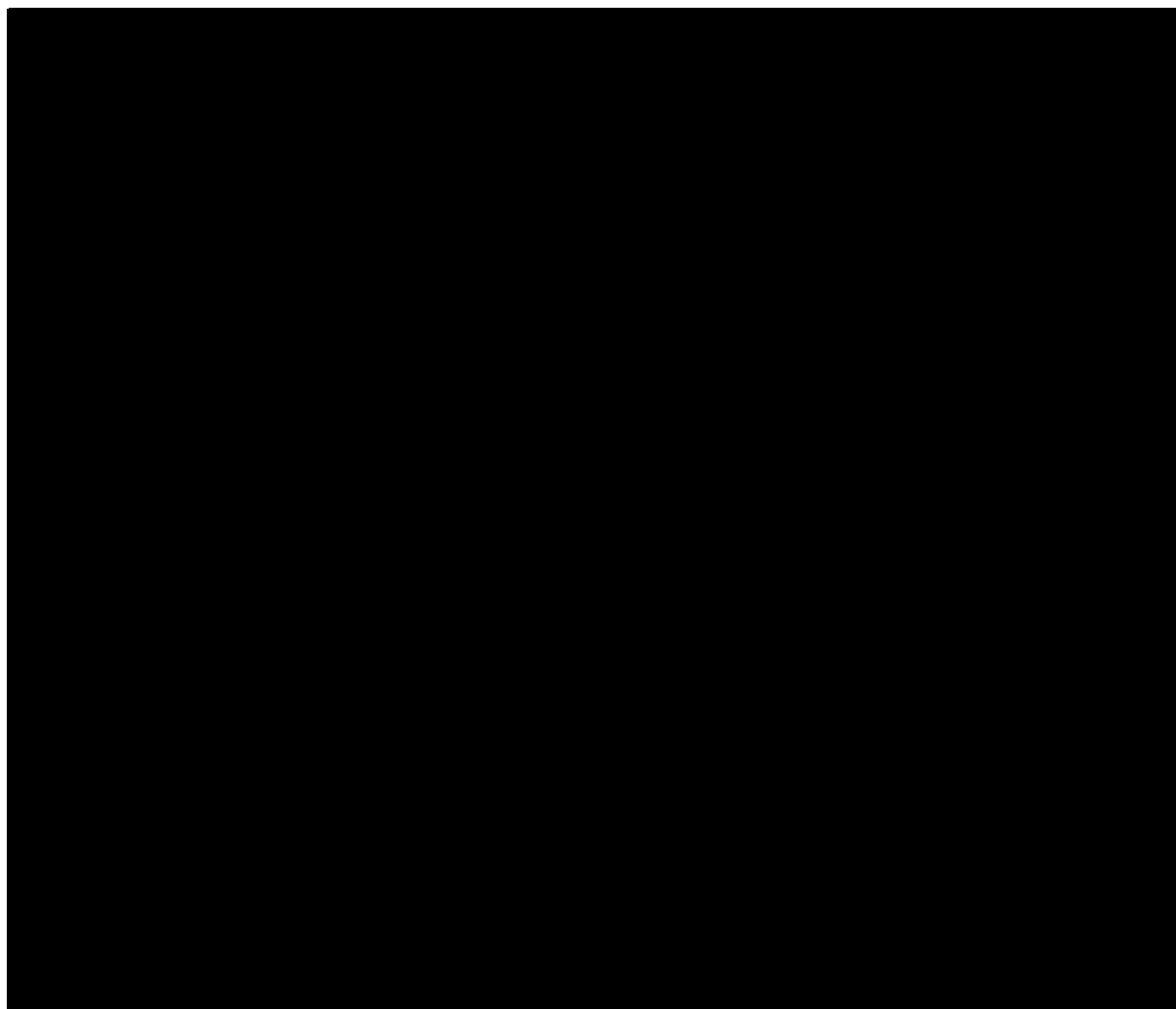
8.1. Analiza kosztów-użyteczności

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 w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 50.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora BEX



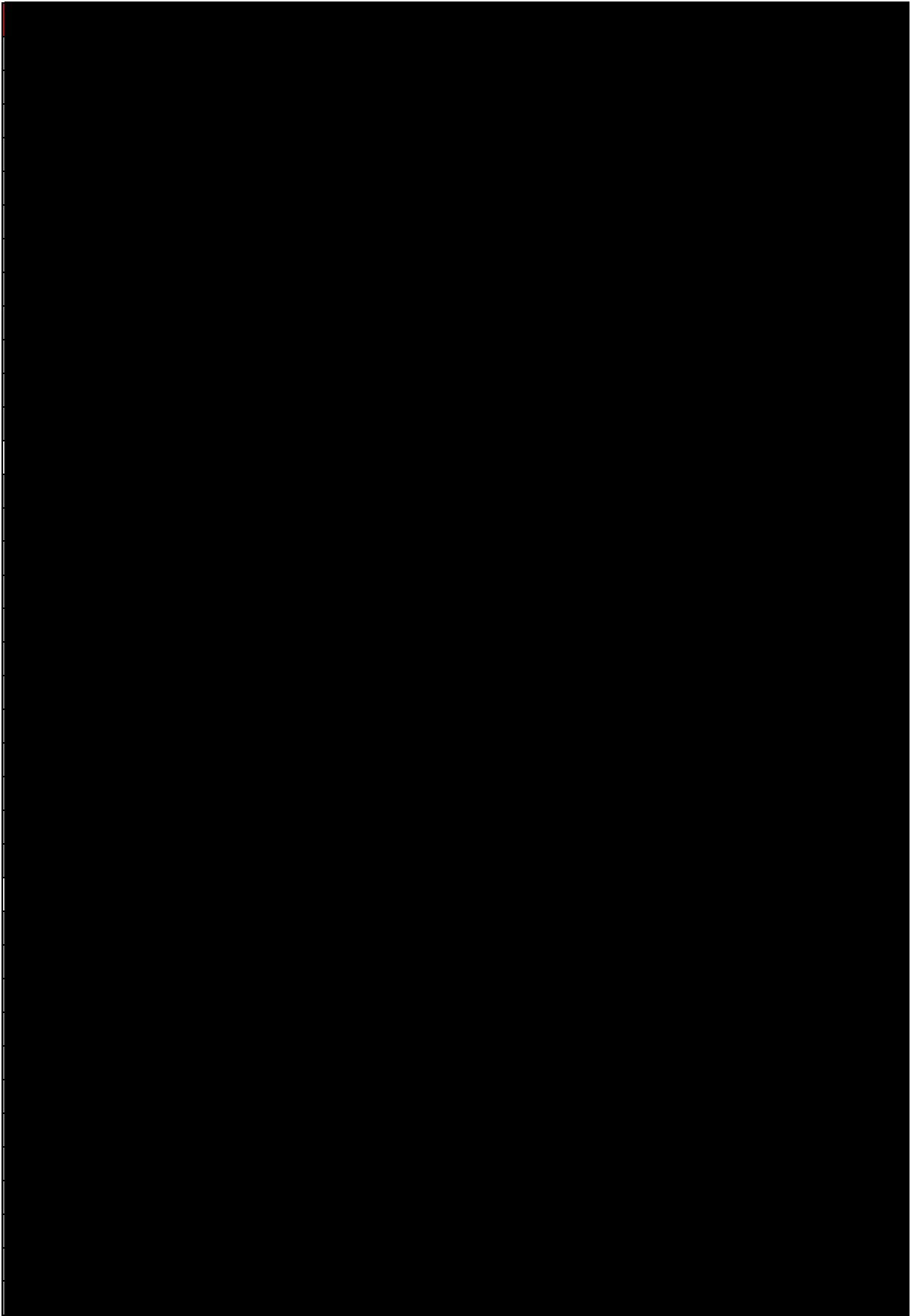
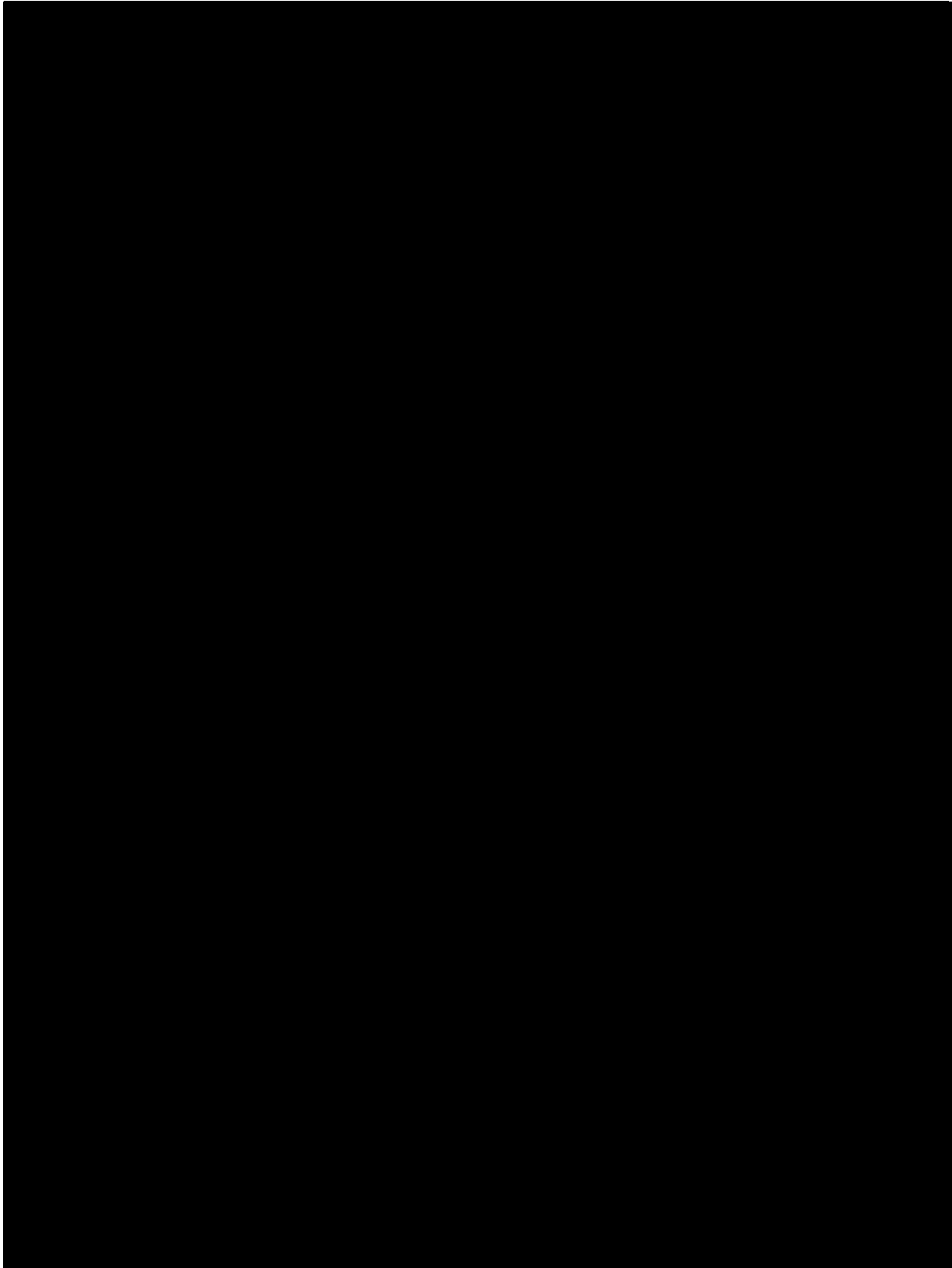


Tabela 51.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora ECM



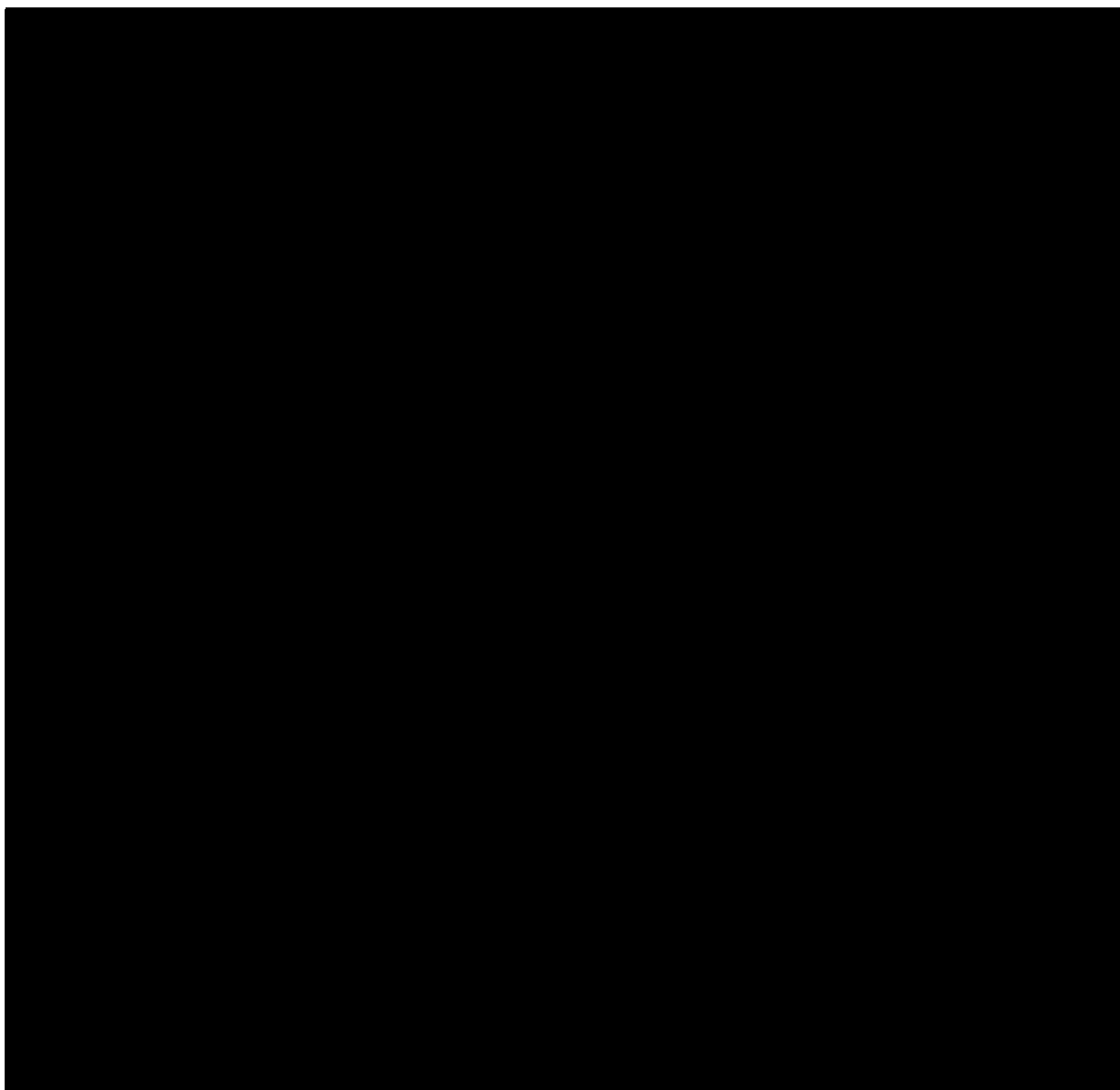
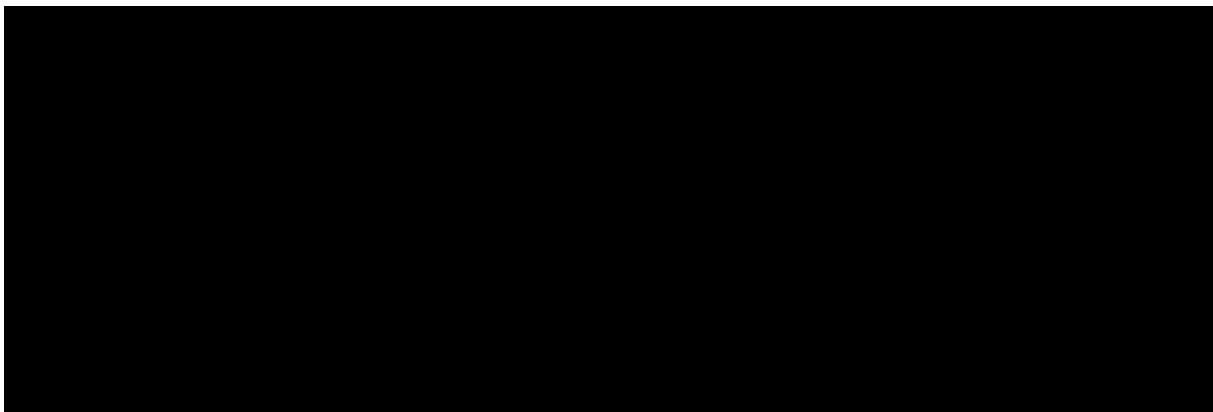
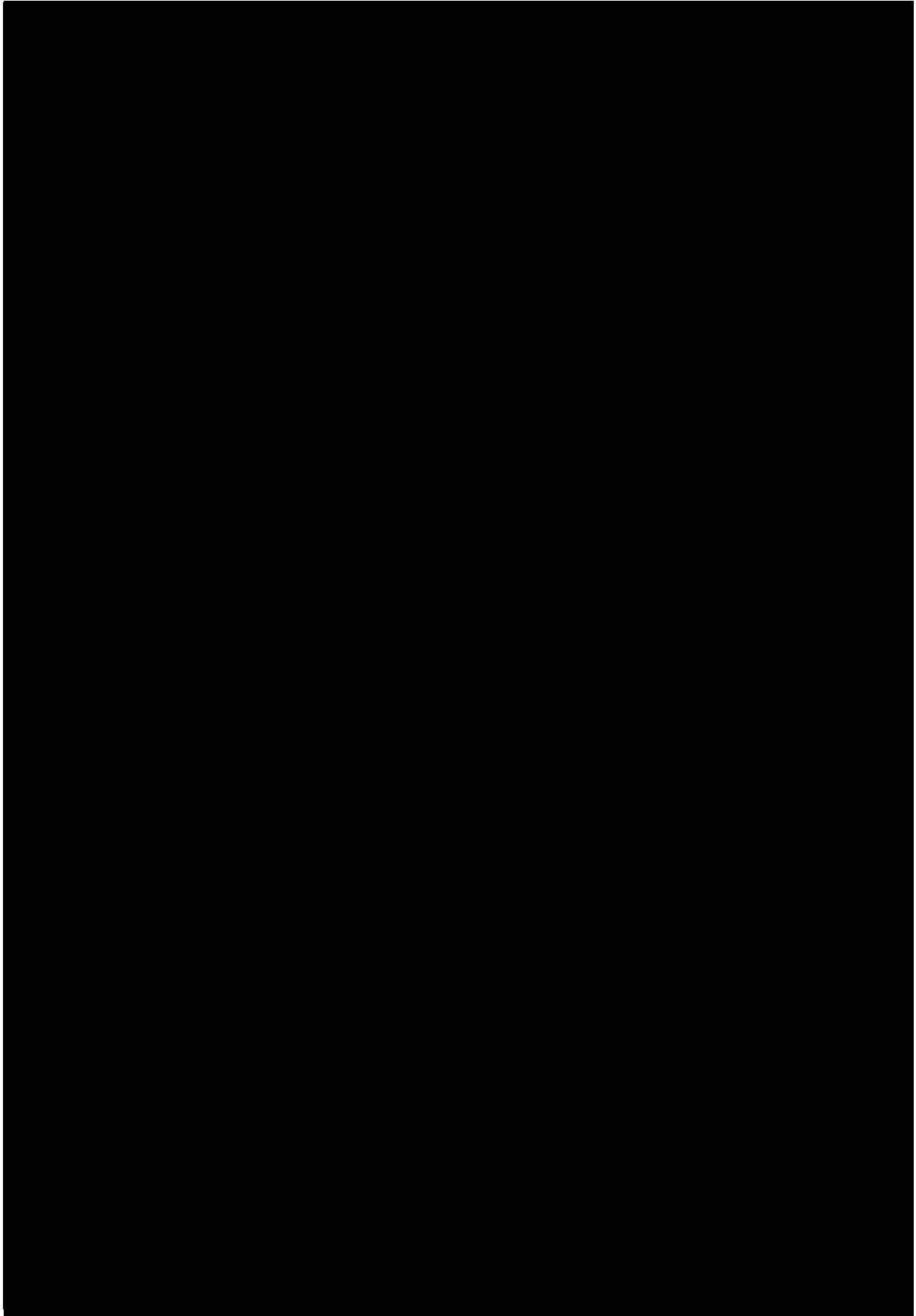
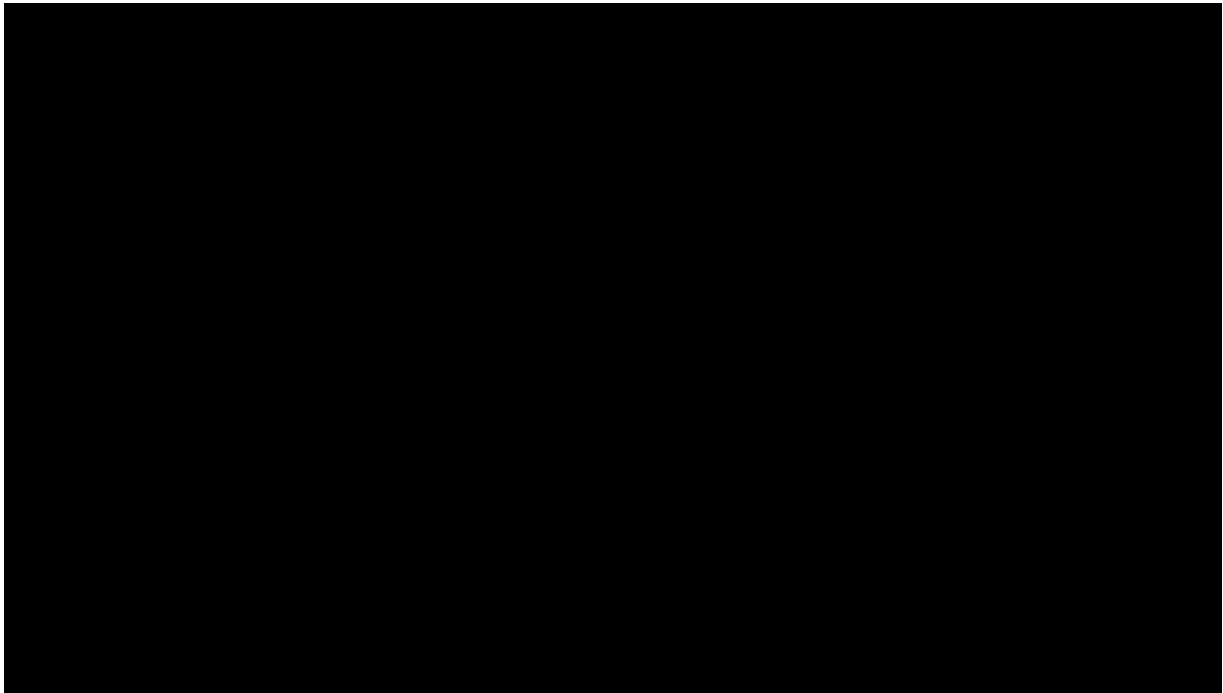


Tabela 52.
**Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania
wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora BV**







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

Tabela 53.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku z uwzględnieniem RSS, dla porównania MOG vs. BEX

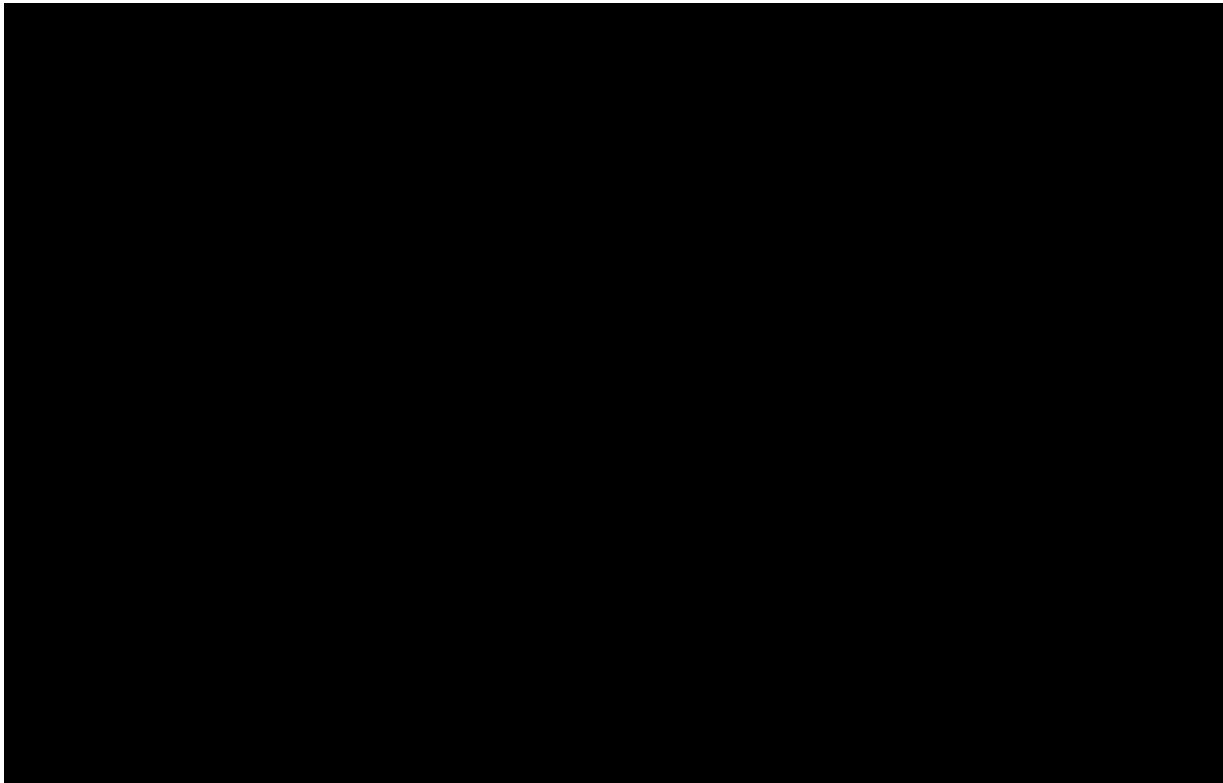


Tabela 54.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku bez uwzględnienia RSS, dla porównania MOG vs. BEX

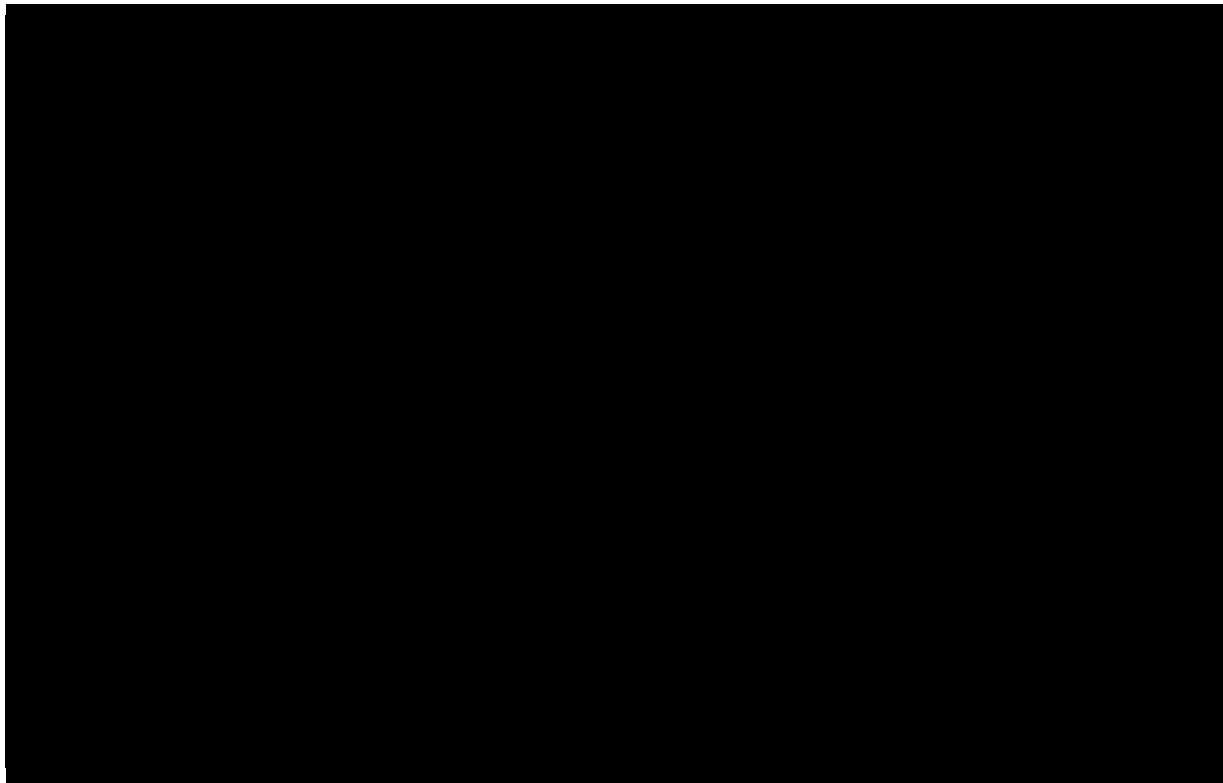


Tabela 55.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku z uwzględnieniem RSS, dla porównania MOG vs. ECM

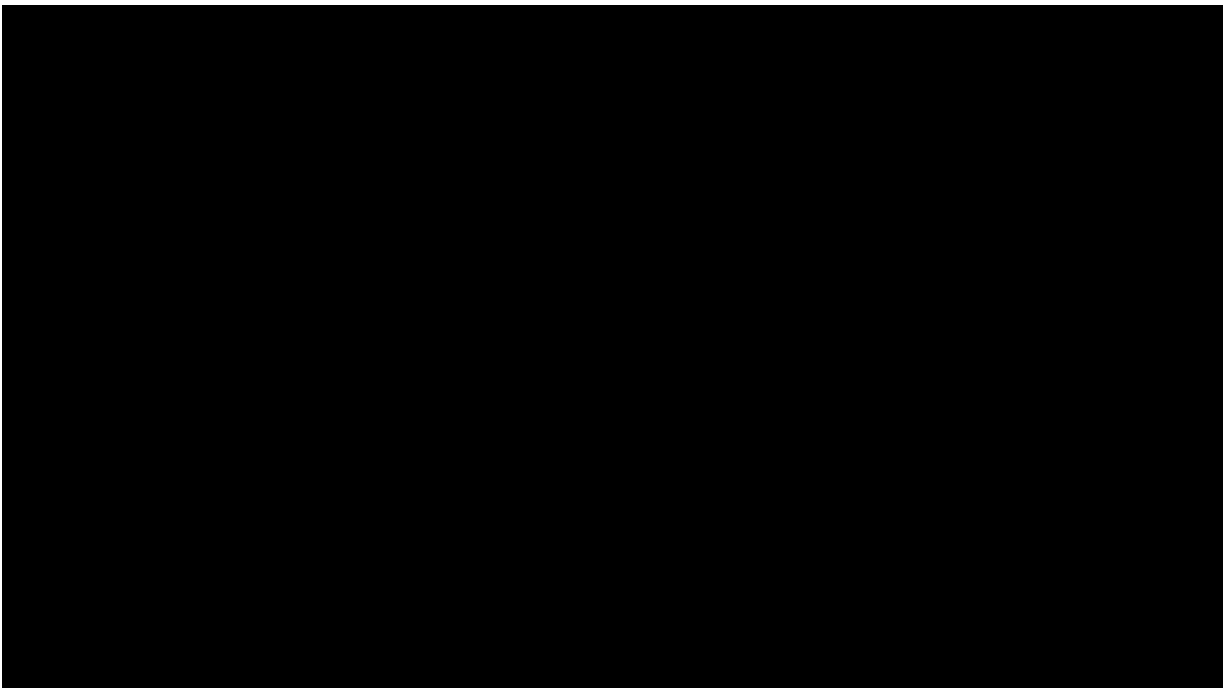




Tabela 56.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku bez uwzględnienia RSS, dla porównania MOG vs. ECM

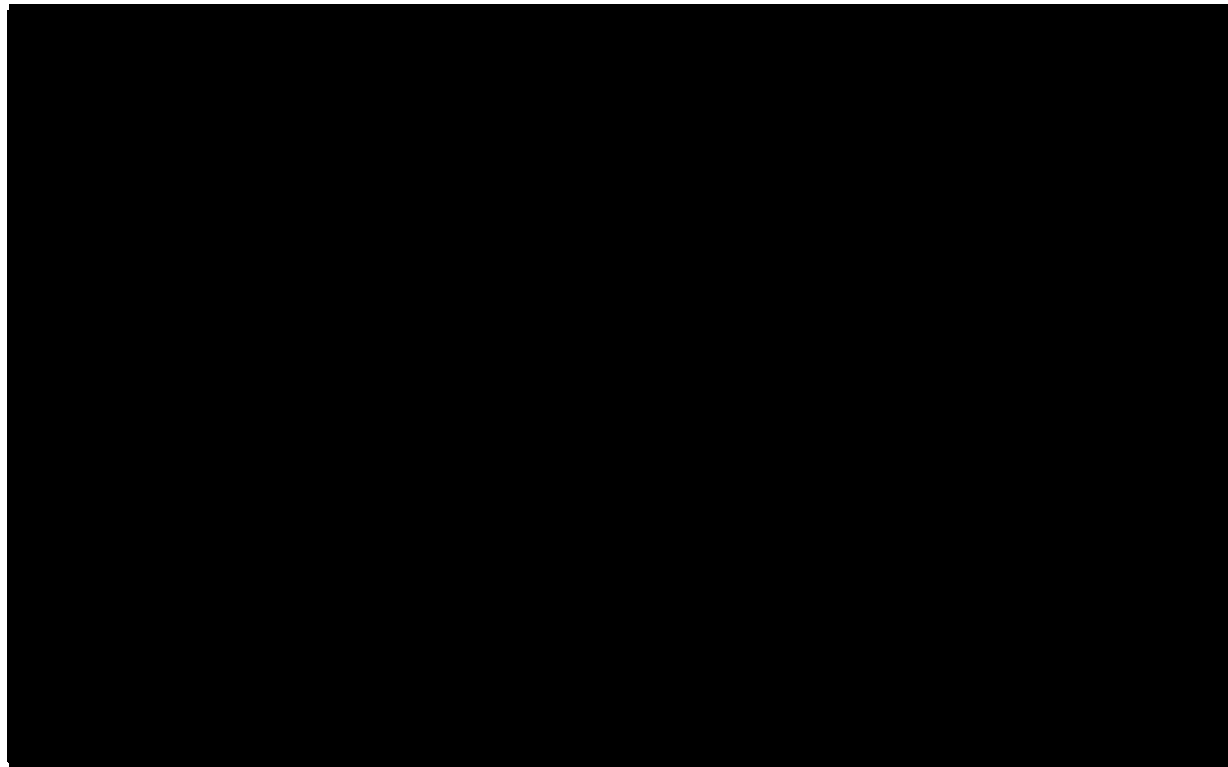
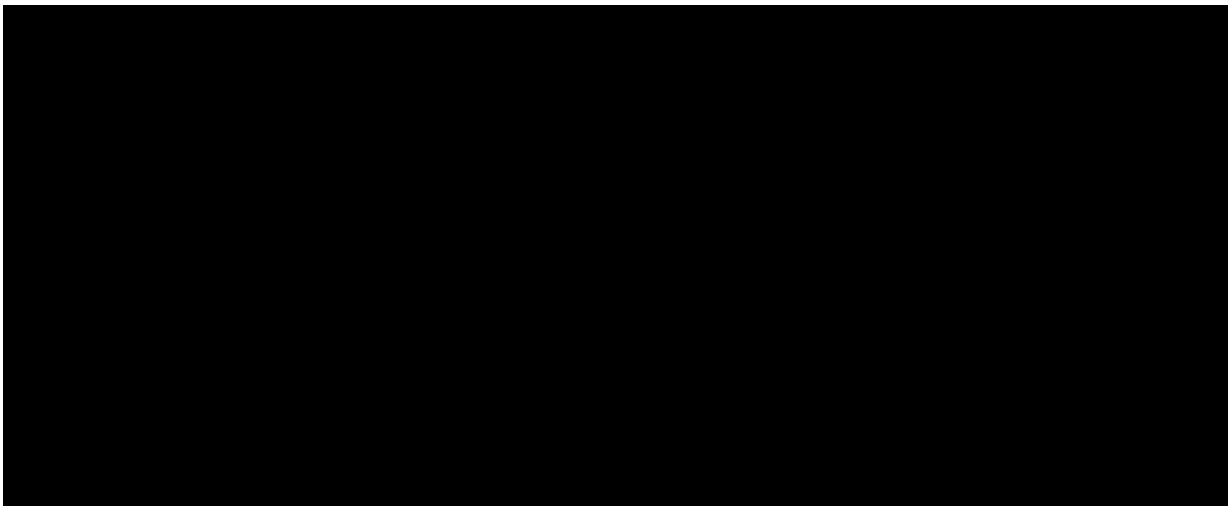


Tabela 57.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku z uwzględnieniem RSS, dla porównania MOG vs. BV



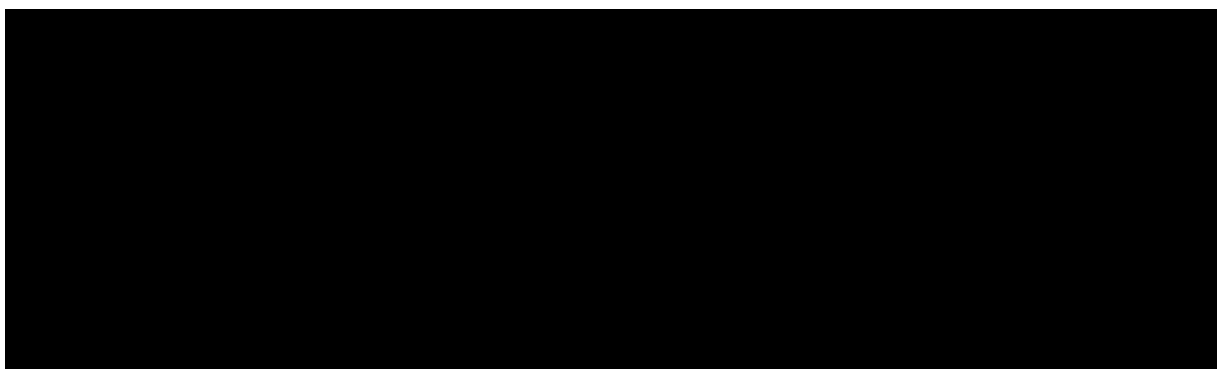
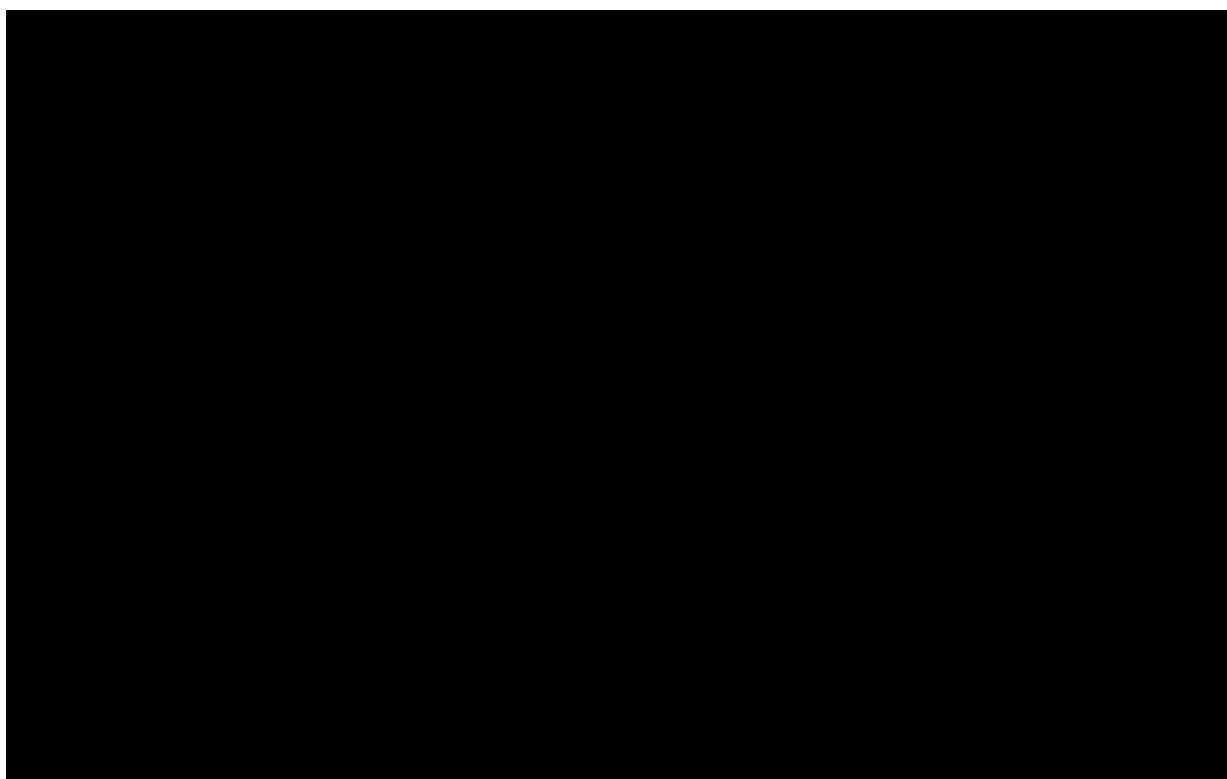


Tabela 58.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku bez uwzględnienia RSS, dla porównania MOG vs. BV



8.1. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: lata życia (LY) oraz QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie

alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta²¹. Parametry te określono w rozdziale 7.

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 7.

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

²¹ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 59.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem BEX

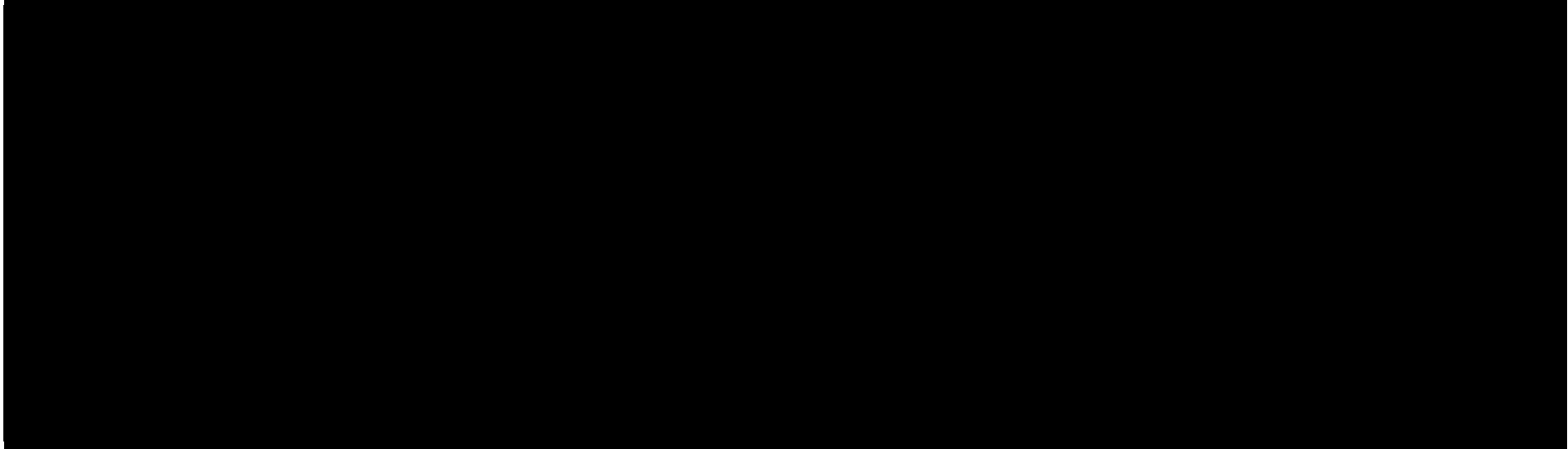
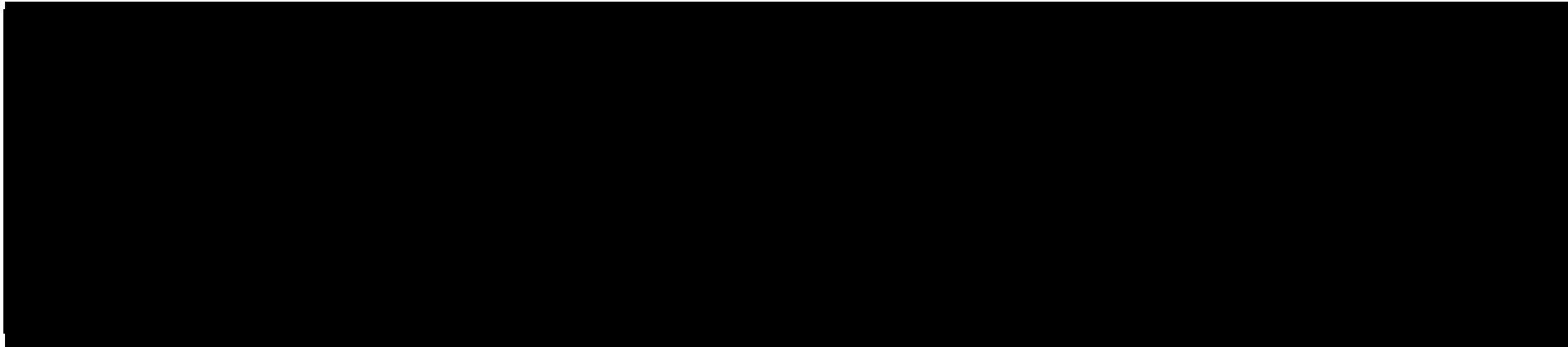
A large black rectangular area redacting the content of Table 59.

Tabela 60

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem ECM

A large black rectangular area redacting the content of Table 60.

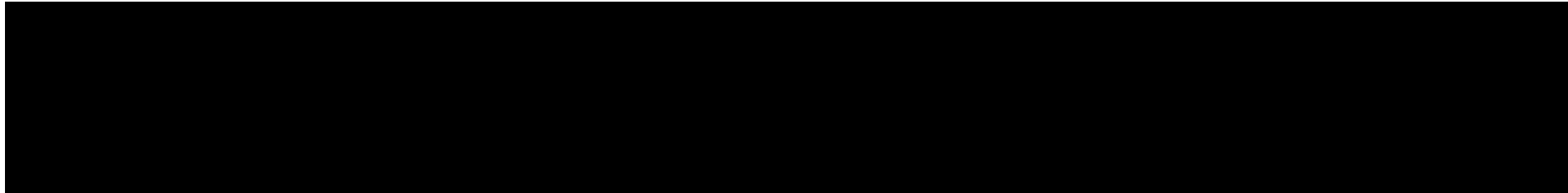


Tabela 61.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem BV

8.2. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie możliwe jest oszacowanie urzędowej ceny zbytu technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.



Oszacowania wynikające z art. 13 wyznaczono jednak jedynie ze względów formalnych i wnioskowanie na ich podstawie, nie powinno być interpretowane jako adekwatne, czy klinicznie uzasadnione.

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej, dla obu porównań, przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 62.
Wyniki analizy CUR, z uwzględnieniem RSS, dla porównania MOG vs. BEX

Tabela 63.

Wyniki analizy CUR, bez uwzględnienia RSS, dla porównania MOG vs. BEX

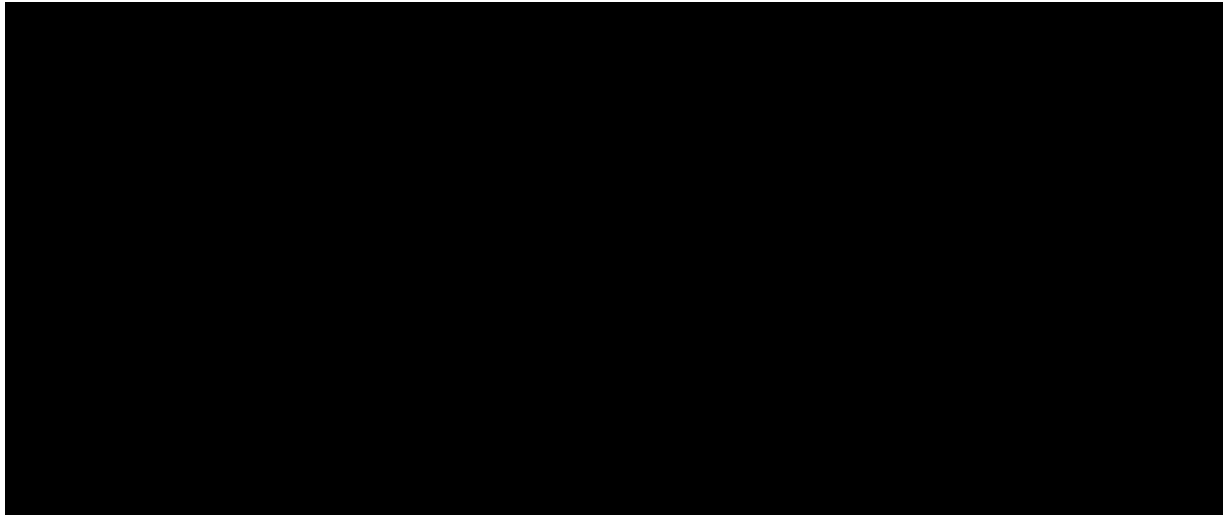


Tabela 64.

Wyniki analizy CUR, z uwzględnieniem RSS, dla porównania MOG vs. ECM

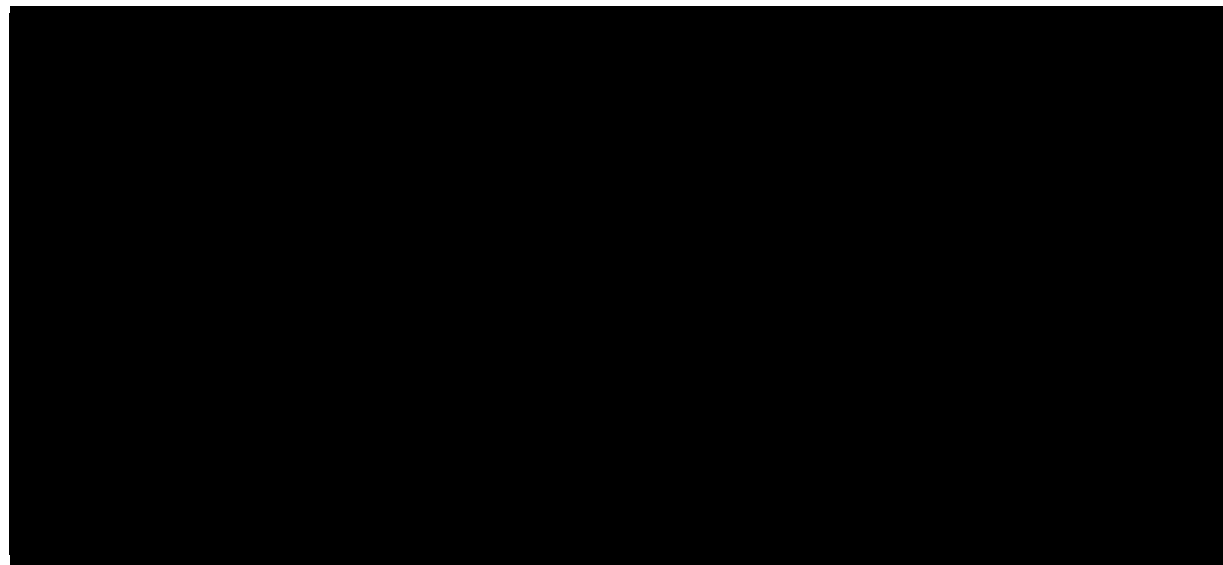


Tabela 65.

Wyniki analizy CUR, bez uwzględnienia RSS, dla porównania MOG vs. ECM

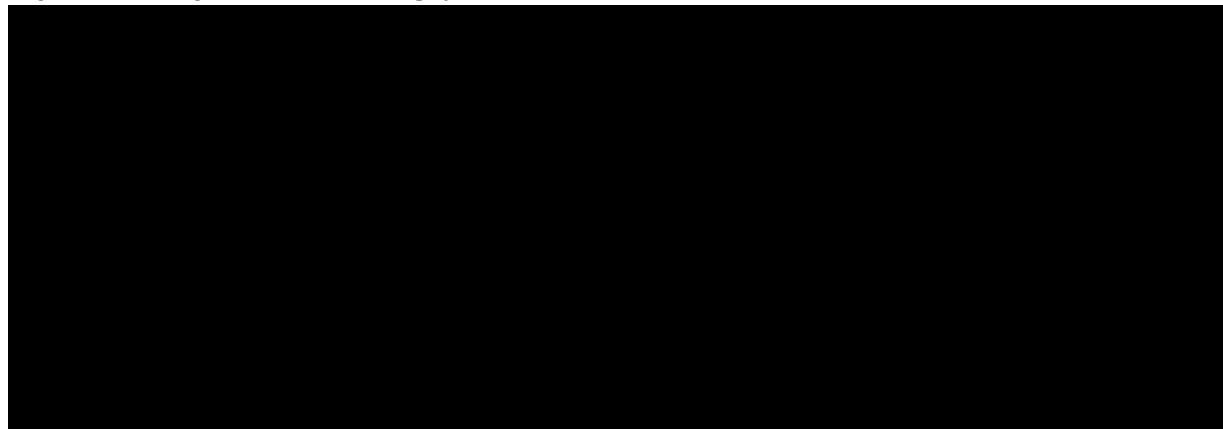


Tabela 66.

Wyniki analizy CUR, z uwzględnieniem RSS, dla porównania MOG vs. BV

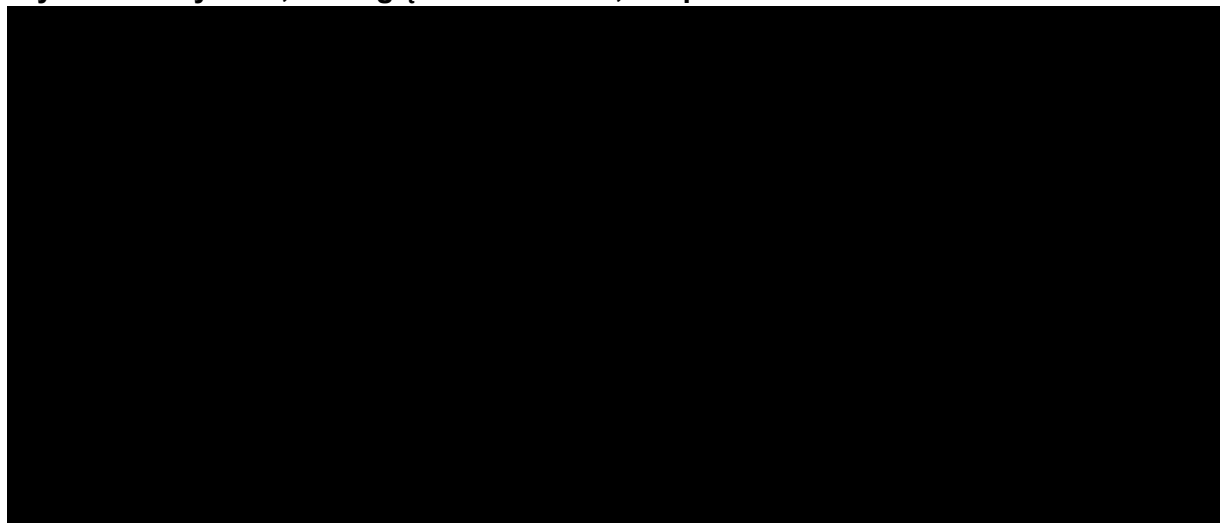
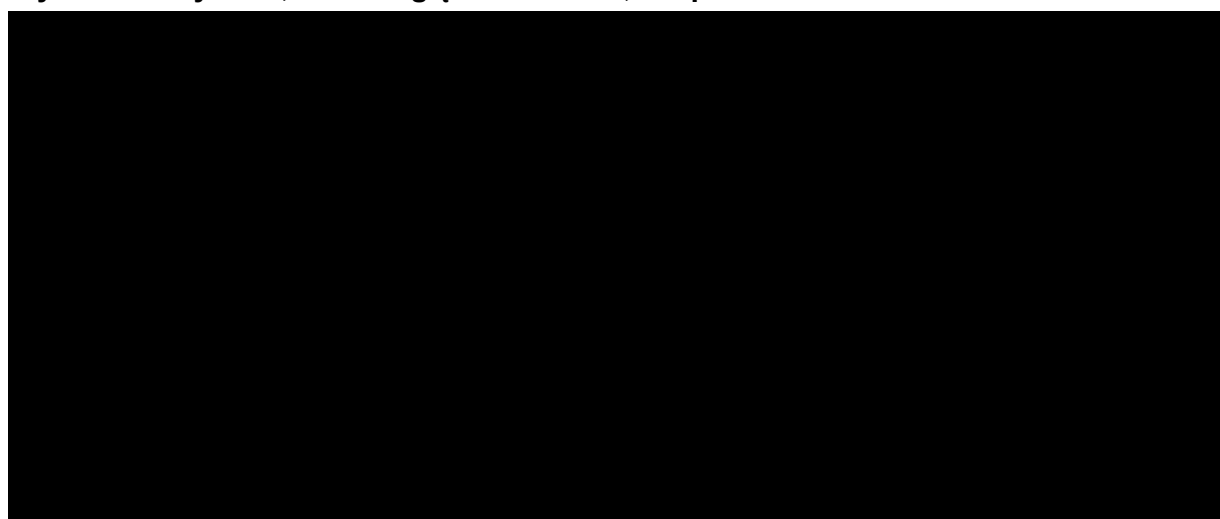


Tabela 67.

Wyniki analizy CUR, bez uwzględnienia RSS, dla porównania MOG vs. BV



9. 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 (analiza scenariuszy).

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

[REDACTED]

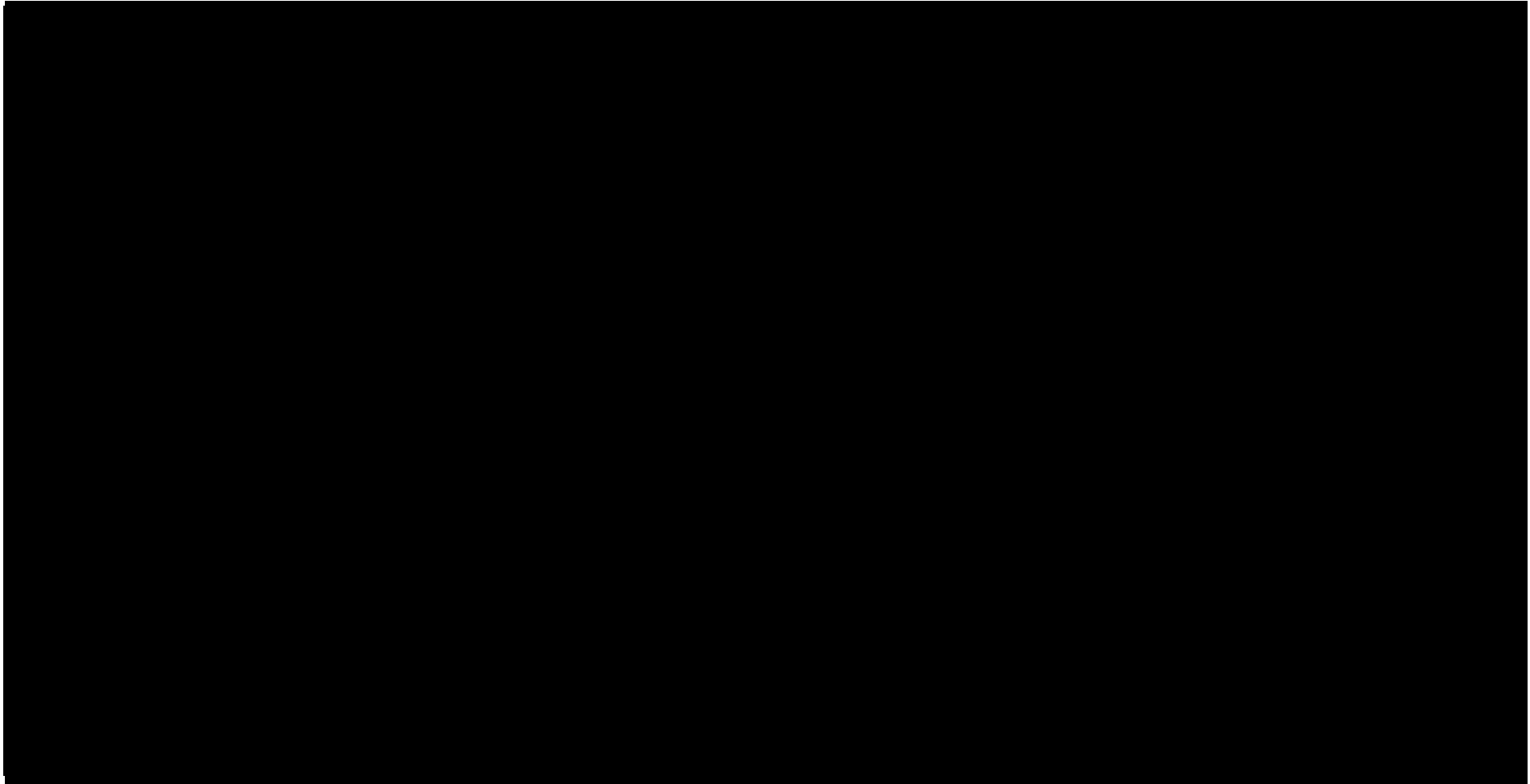
[REDACTED] Wszystkie wyniki dostępne są jednak w modelu, który stanowi integralną część danego wniosku.

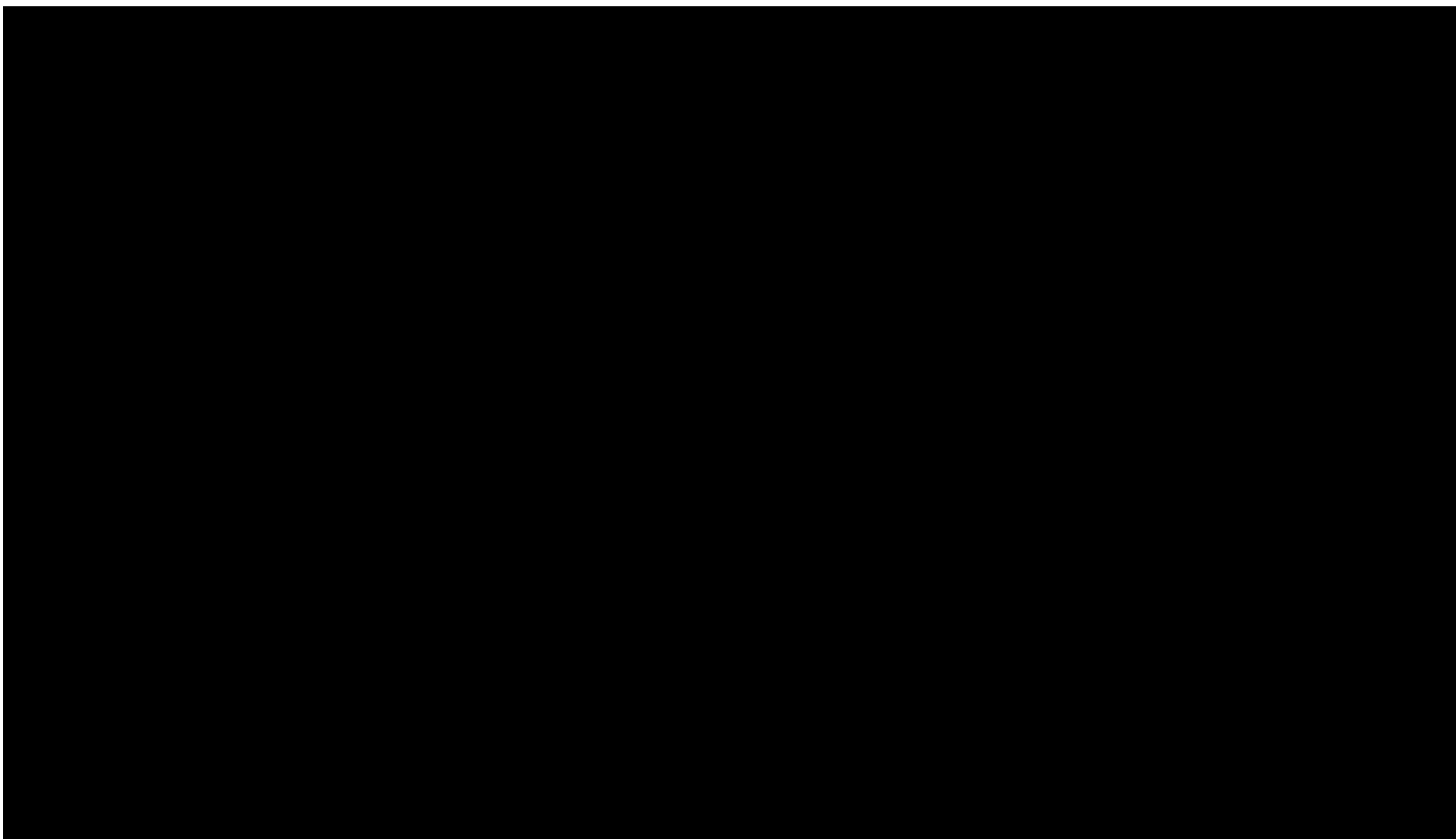
9.1. Analiza wartości skrajnych

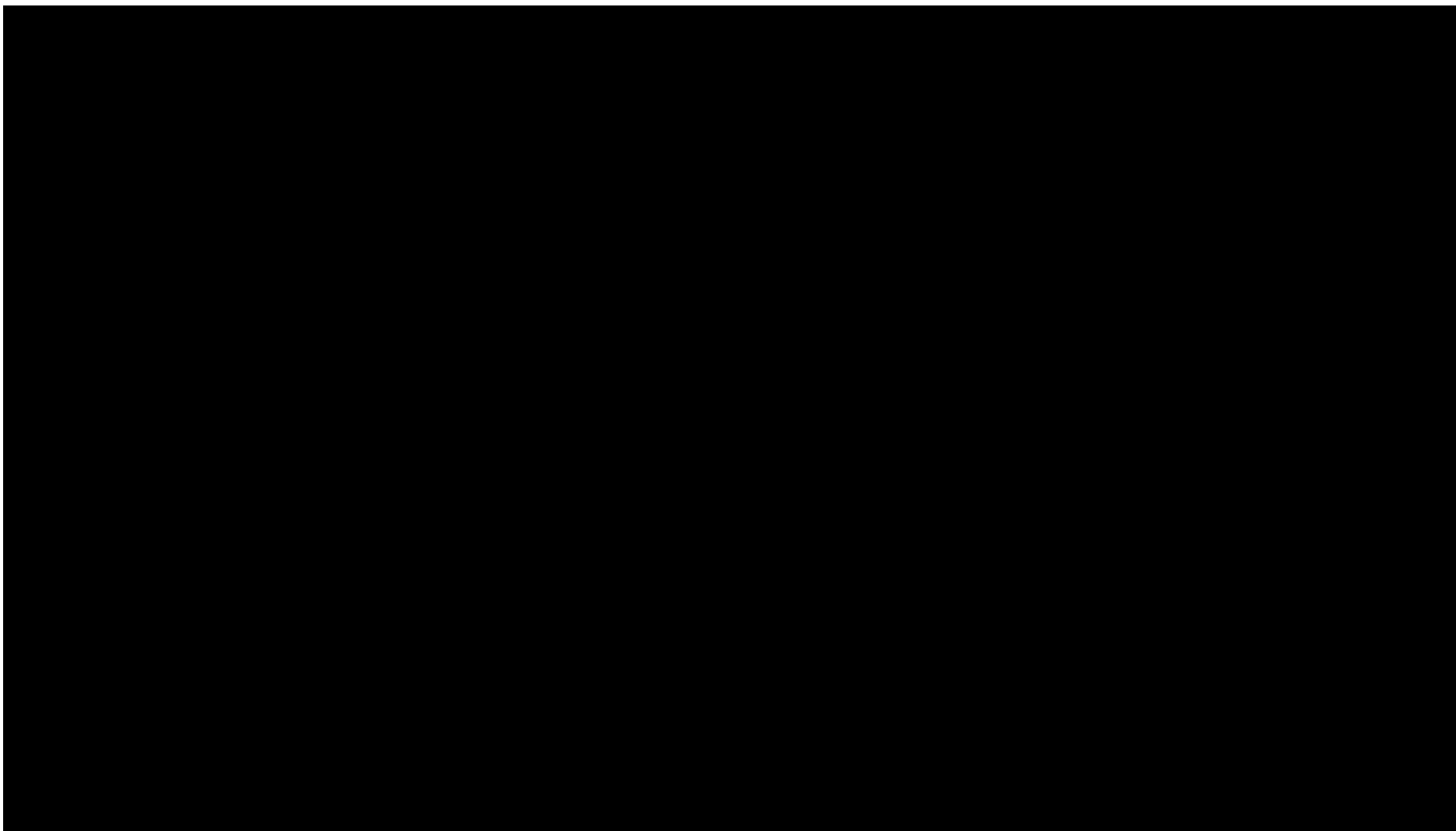
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji zebrano w poniższych tabelach.

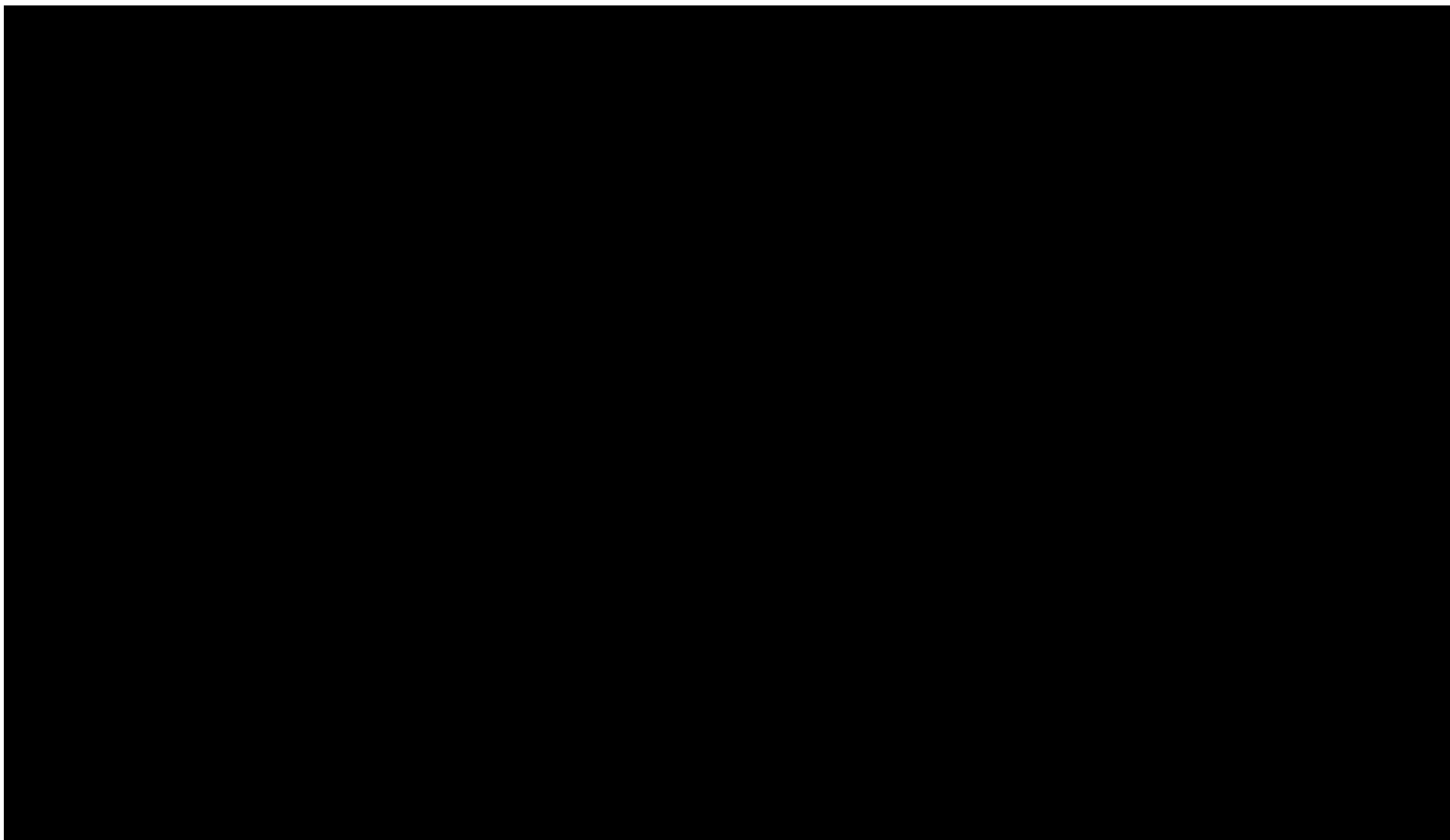
Tabela 68.

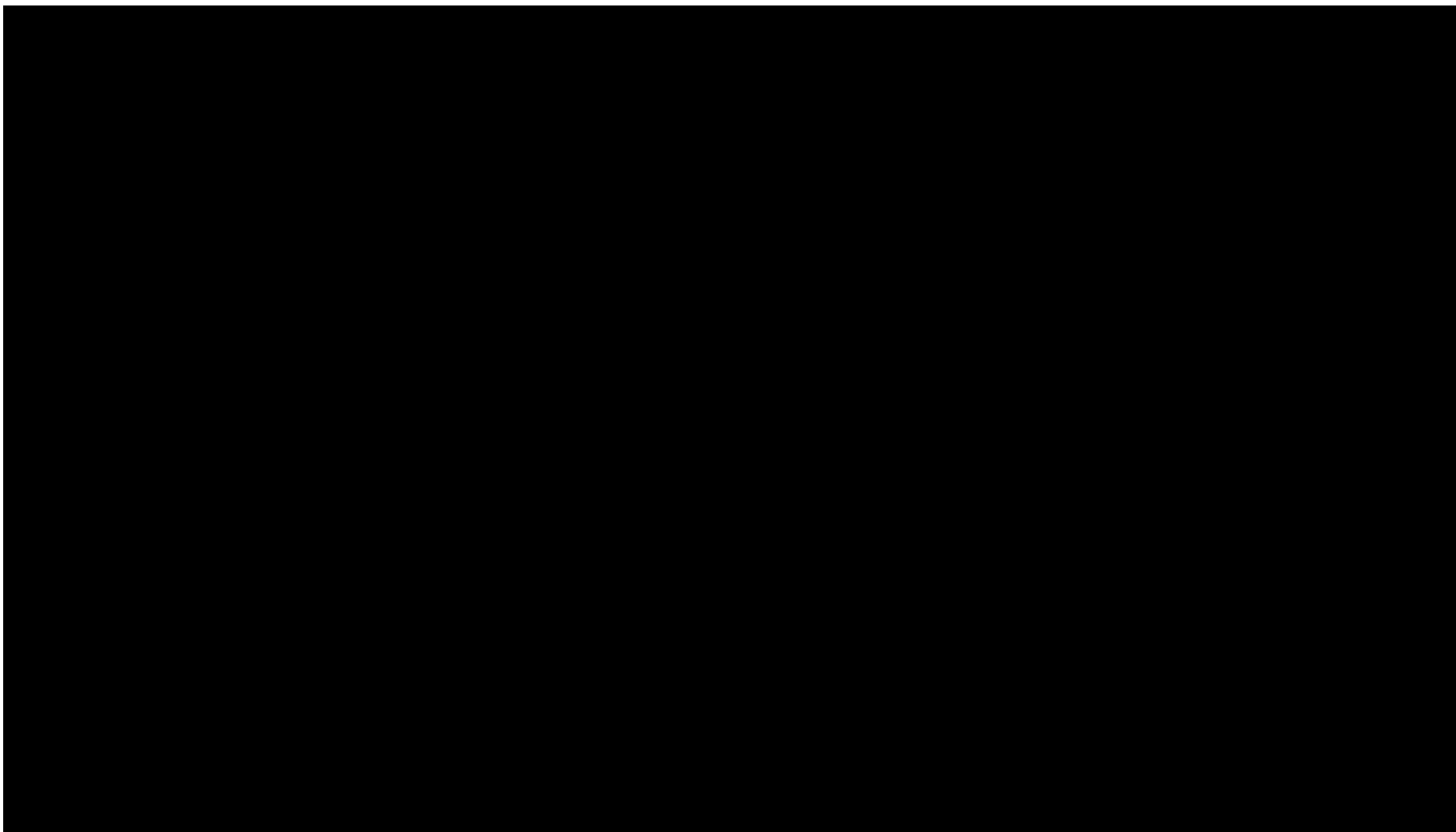
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania MOG vs BEX w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego z RSS

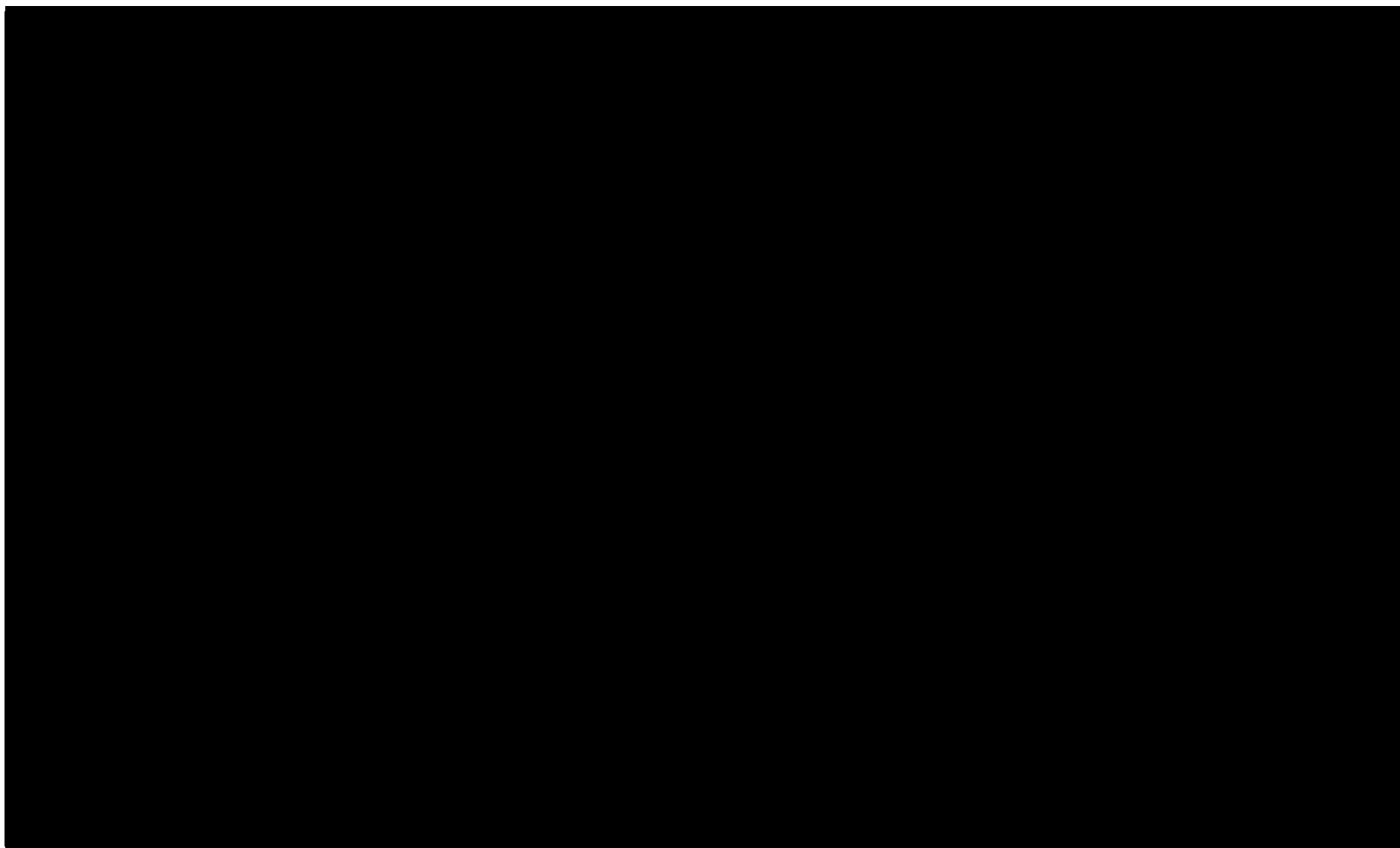


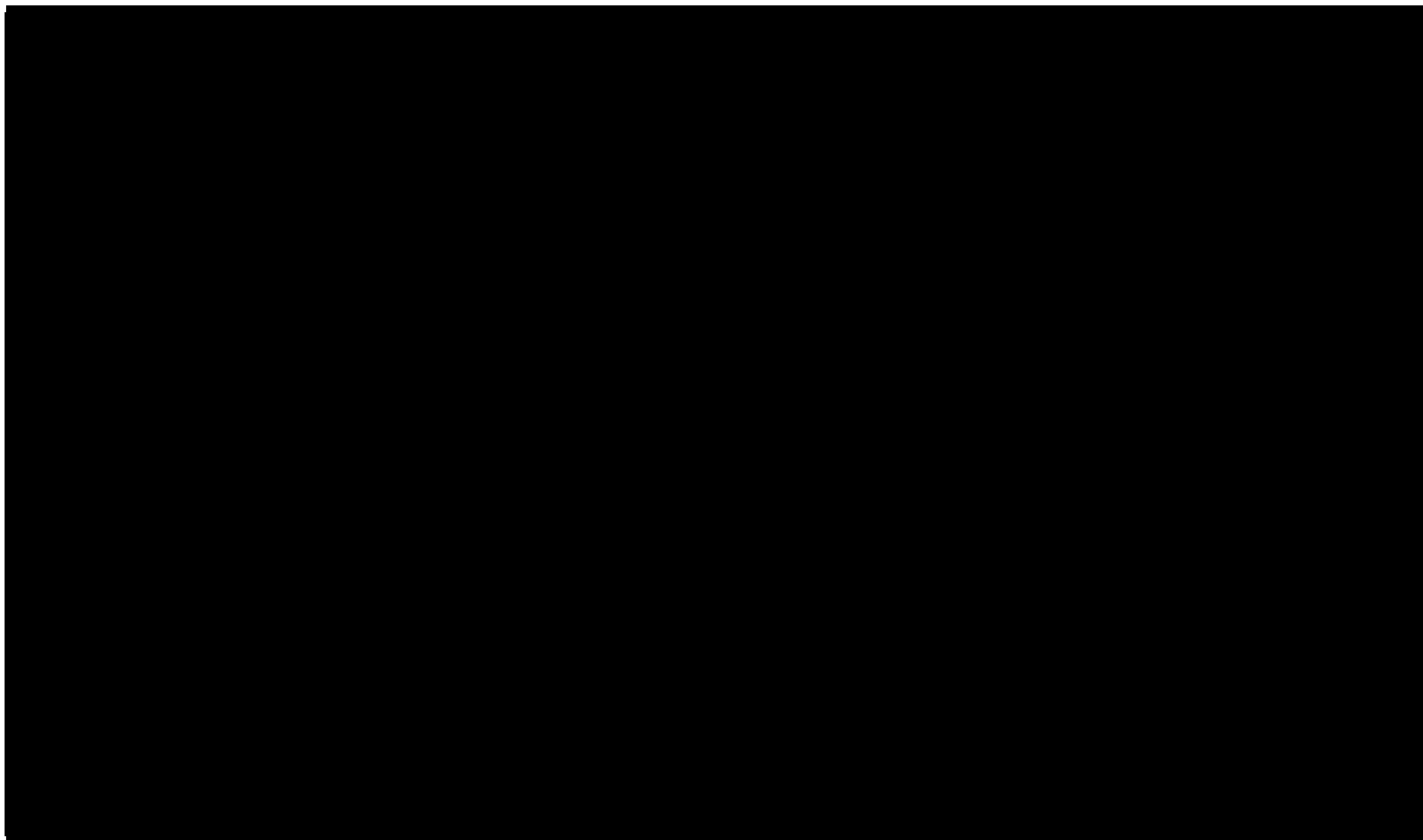












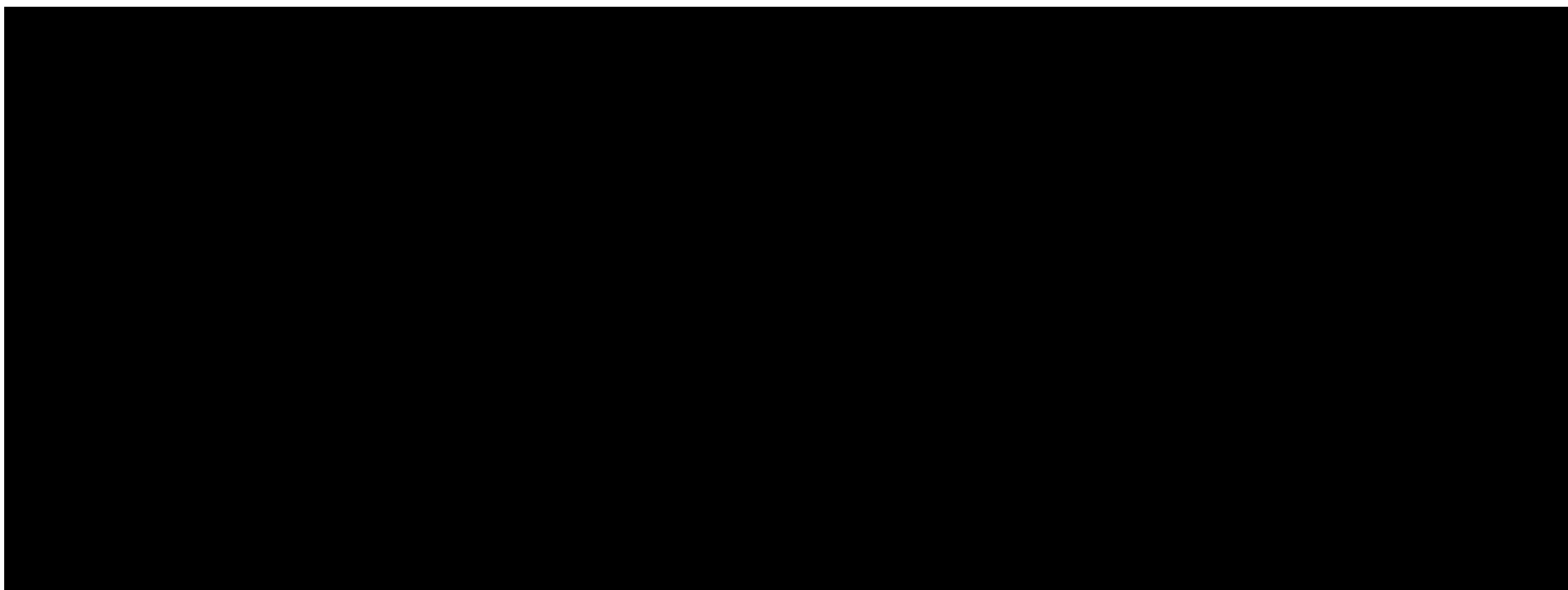
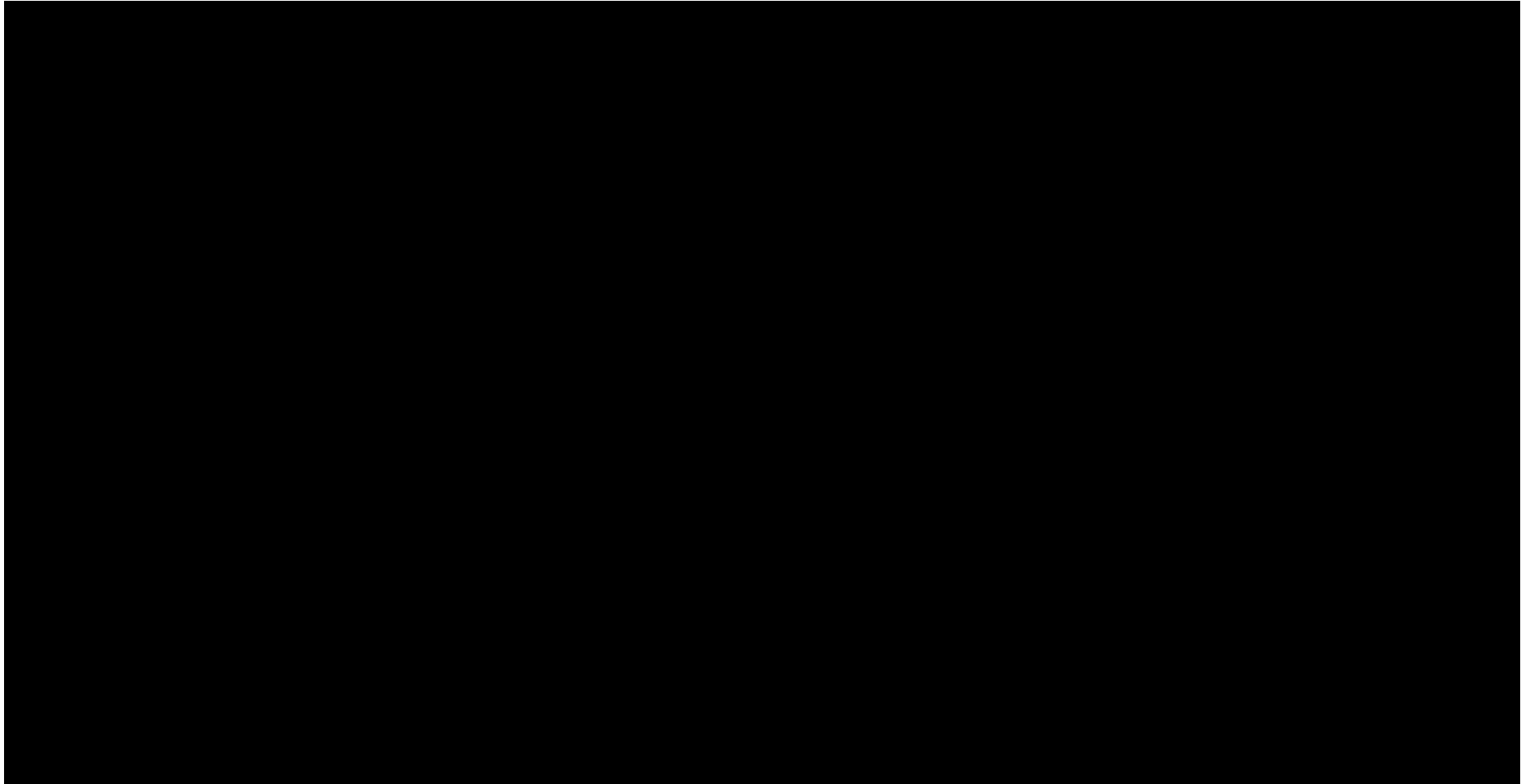
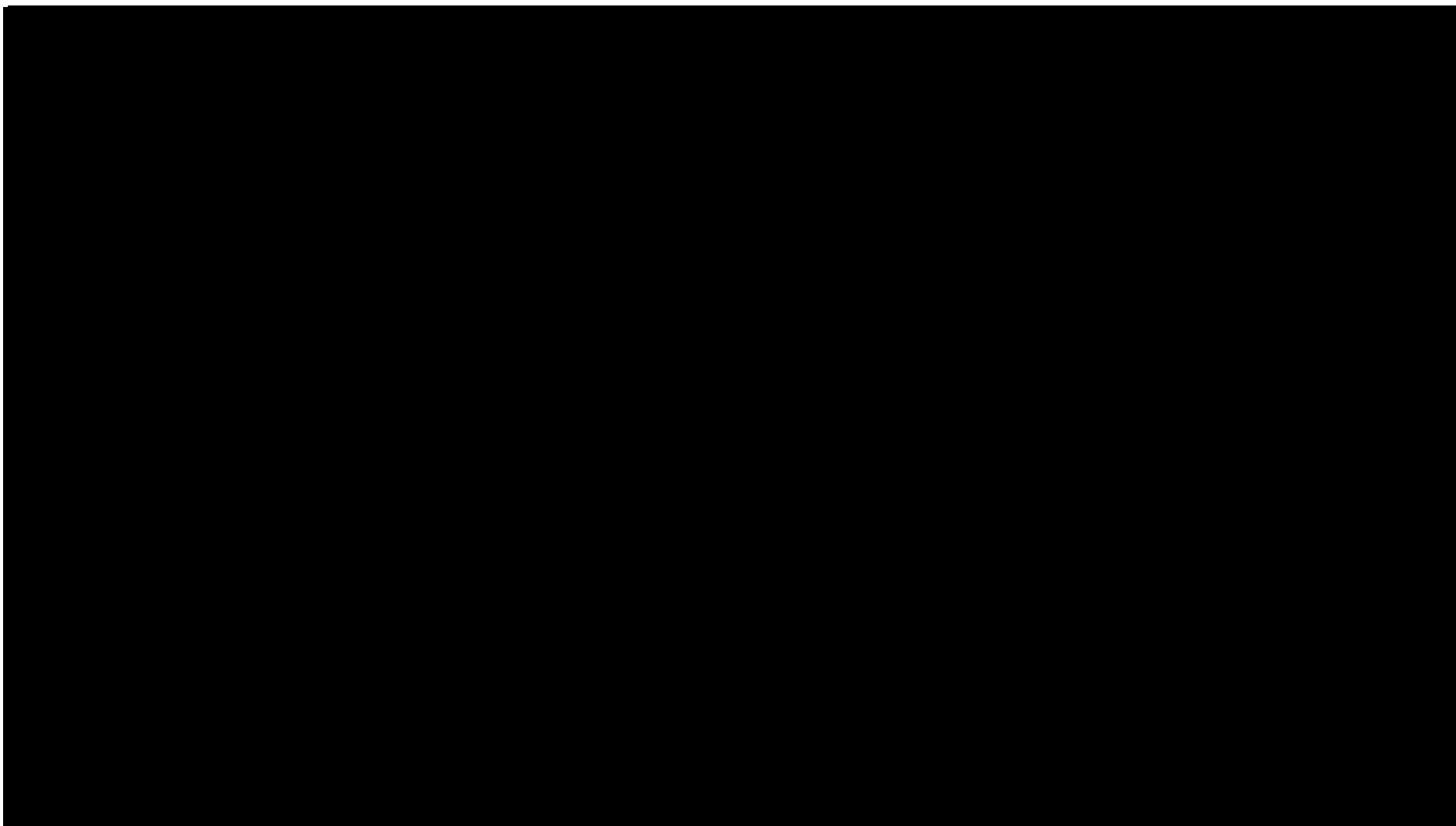
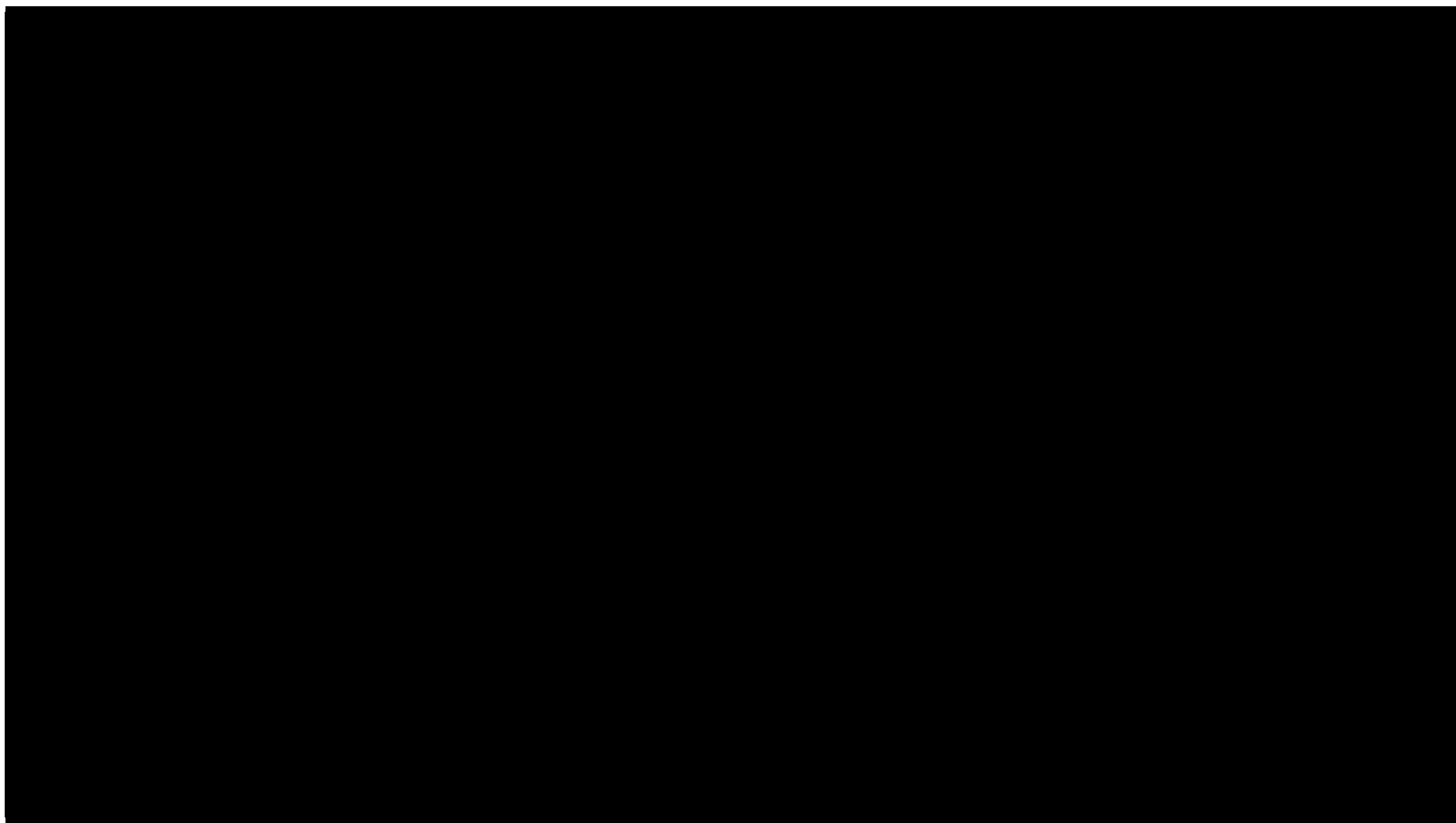


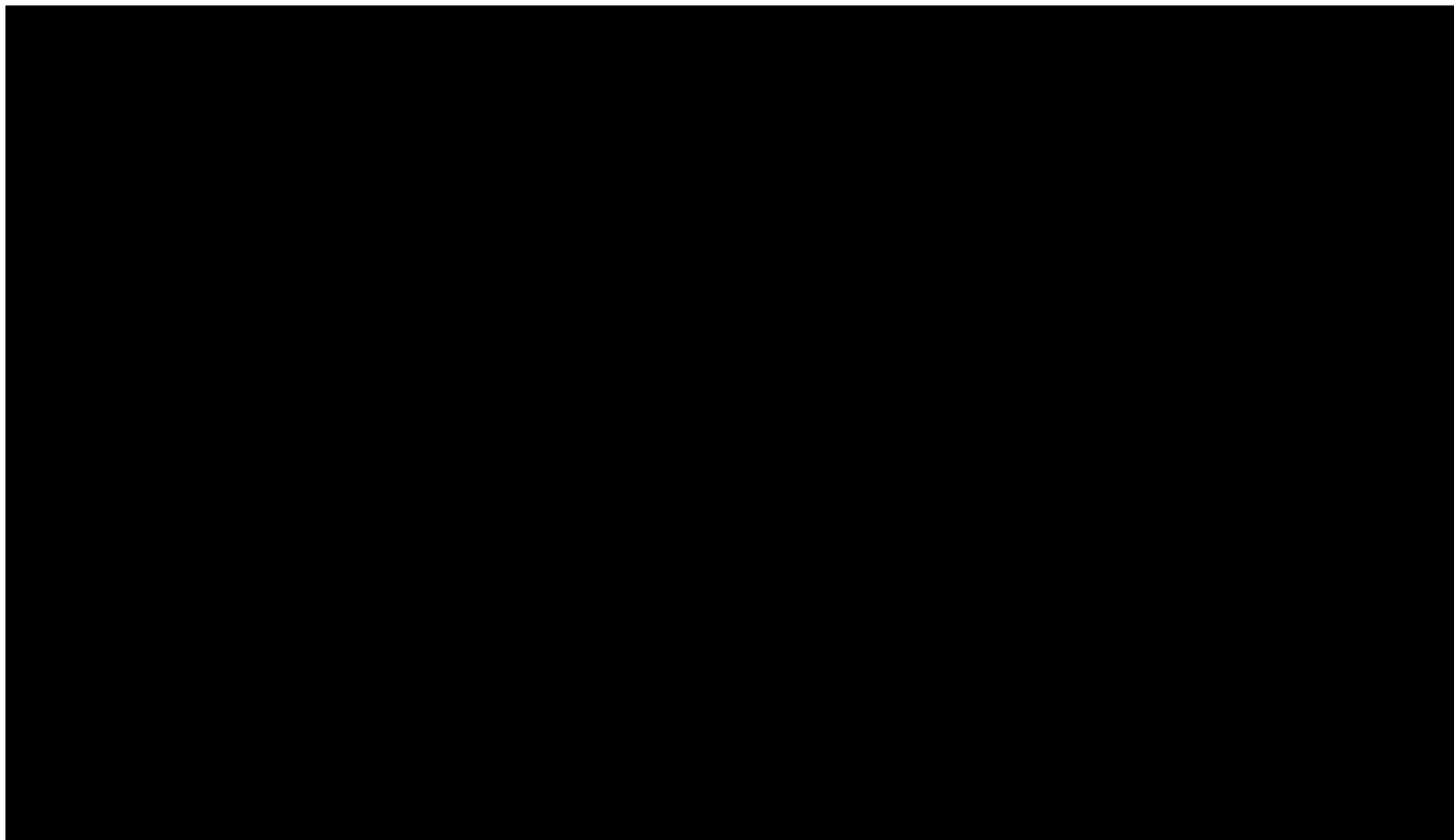
Tabela 69.

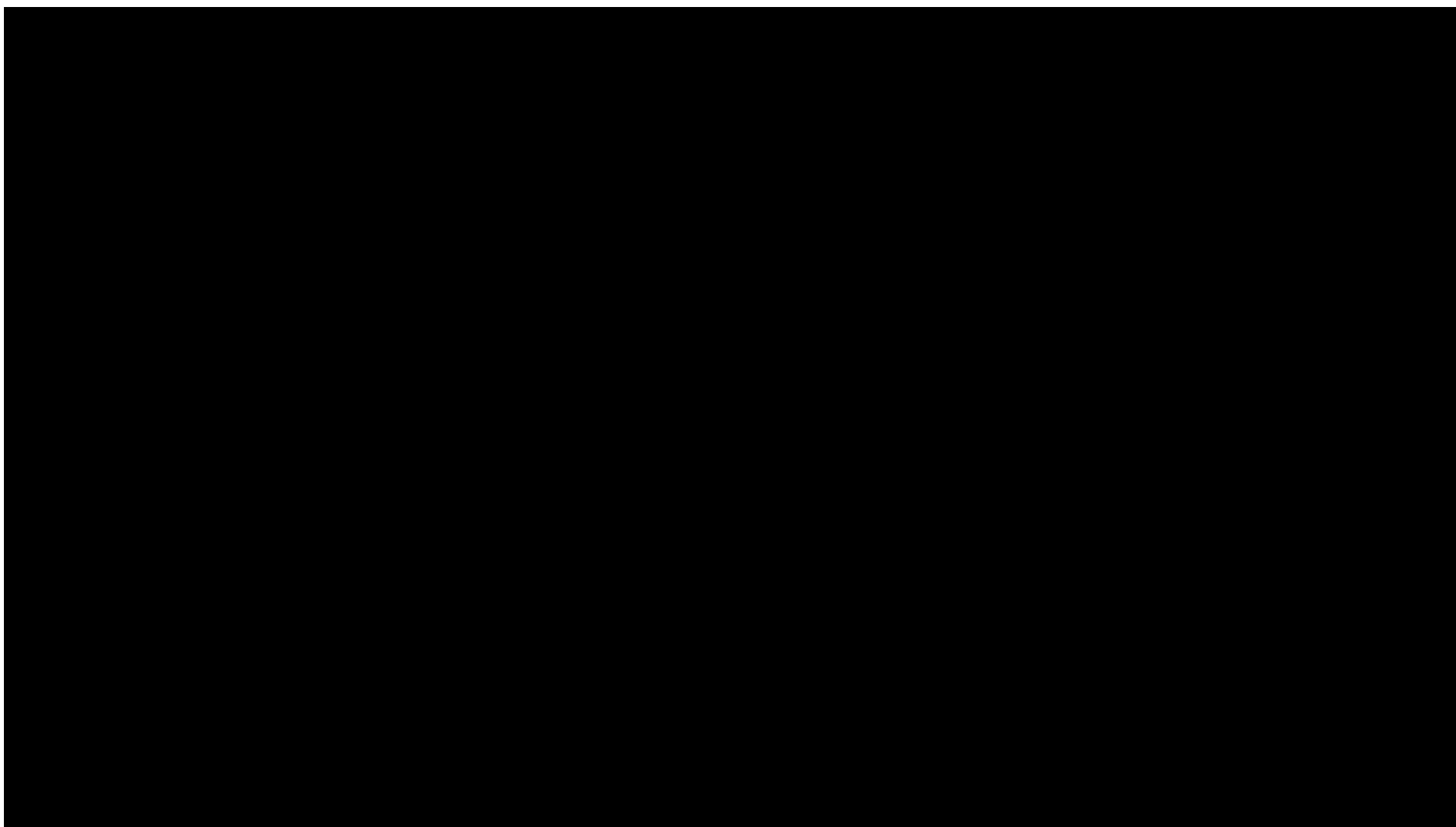
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania MOG vs BEX w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego bez RSS

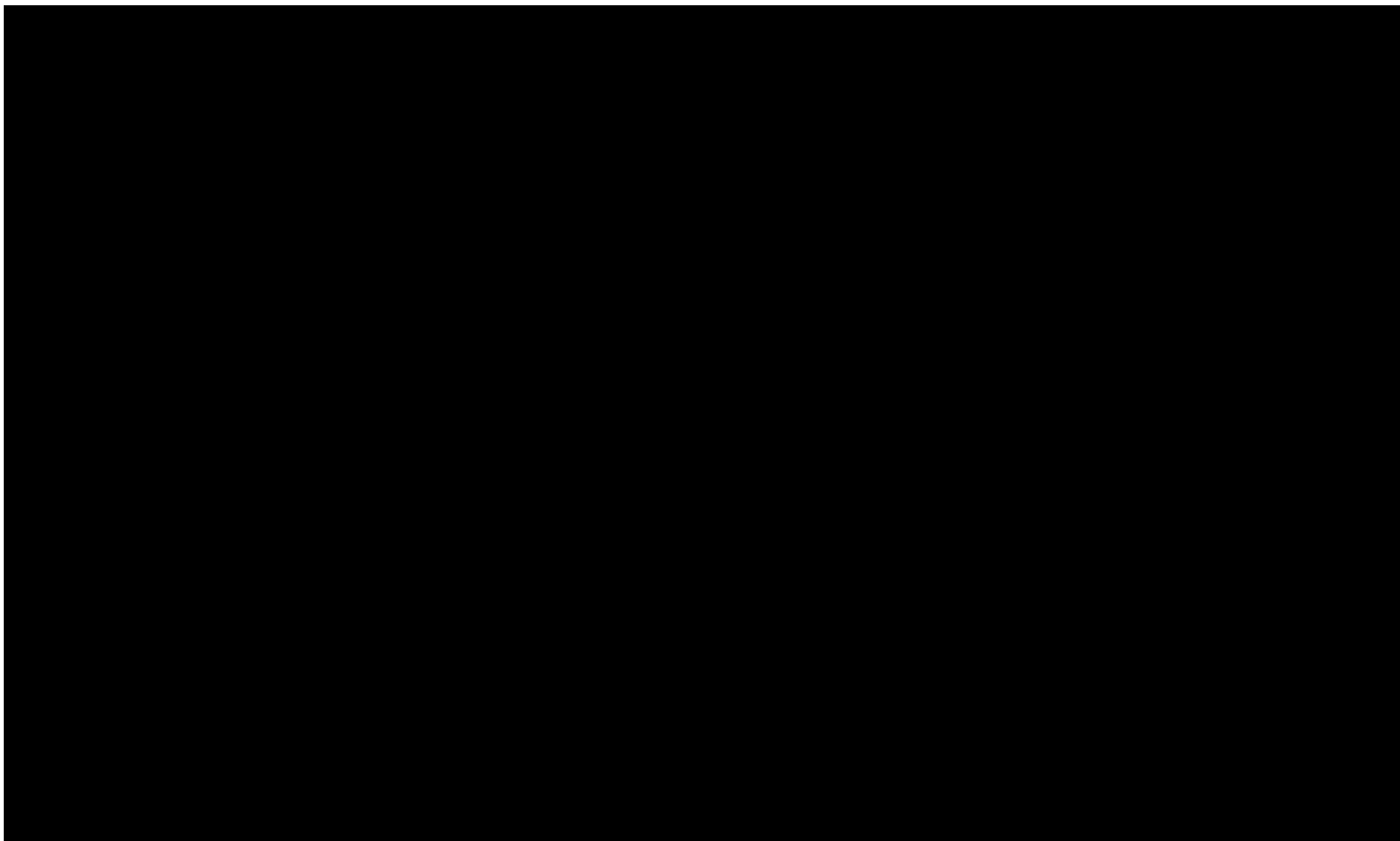


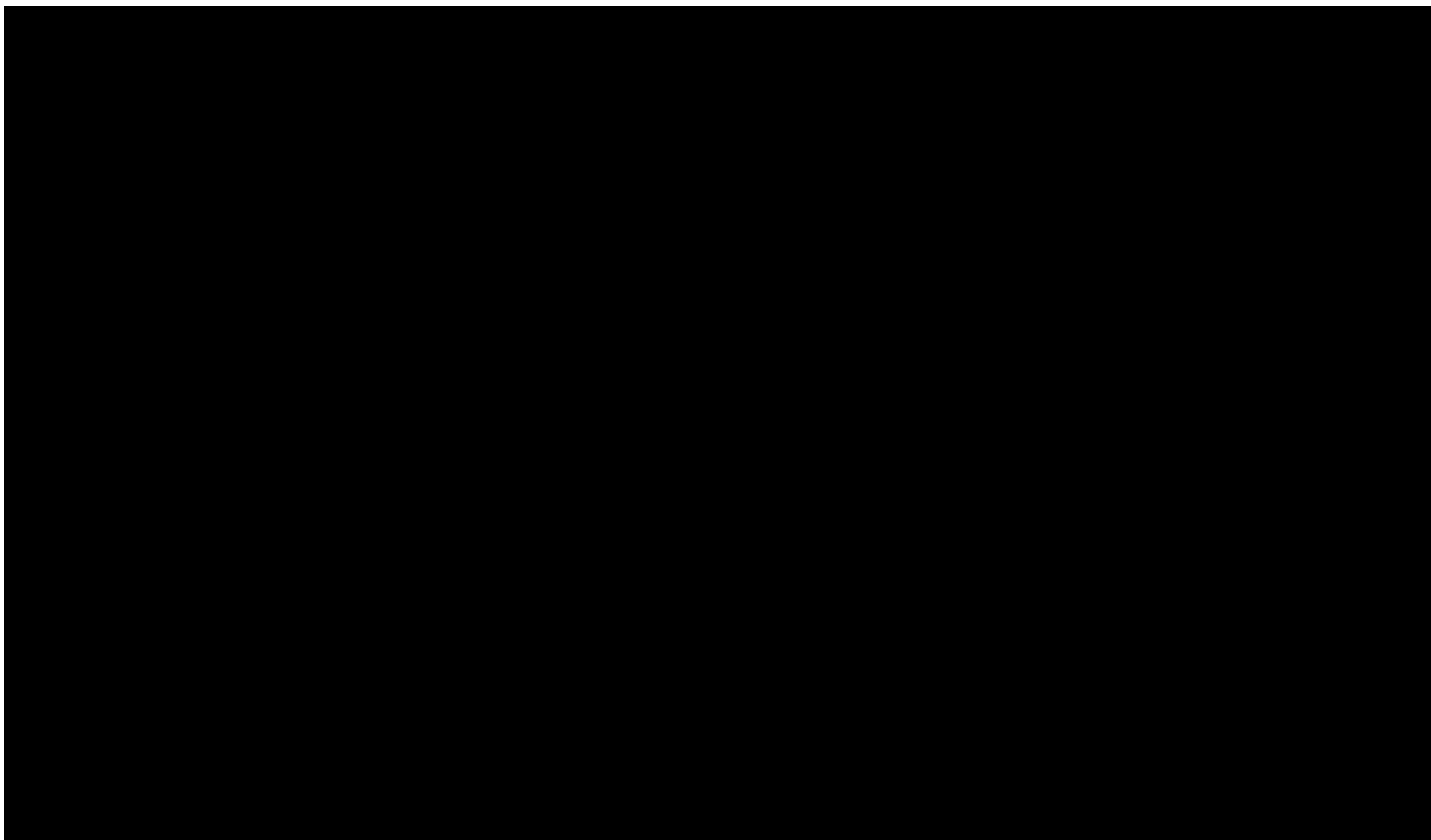












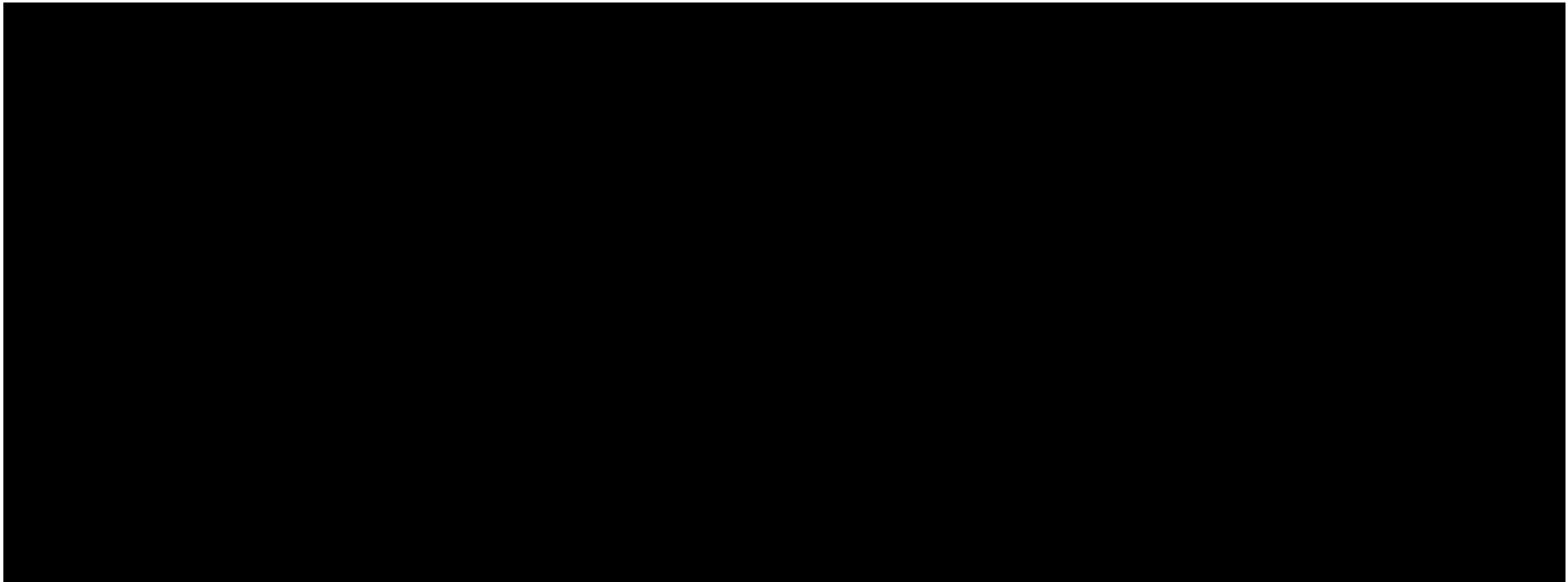
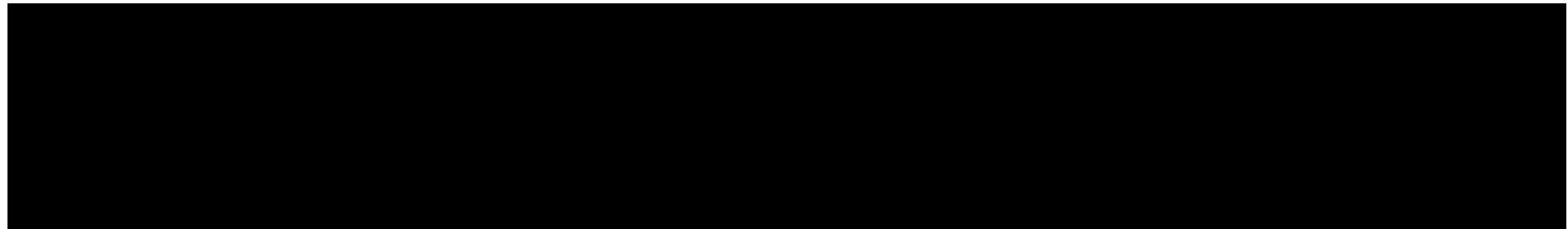
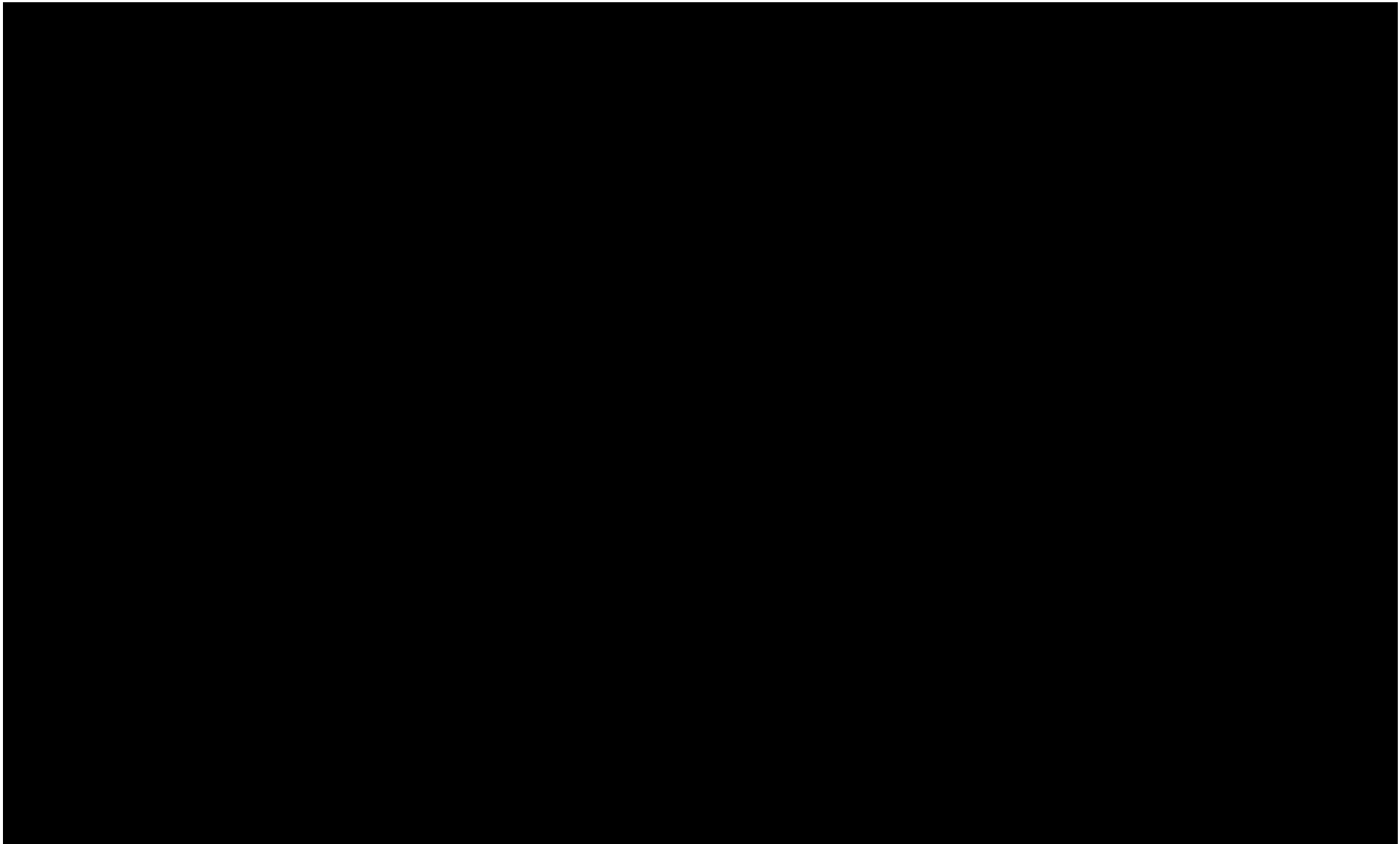
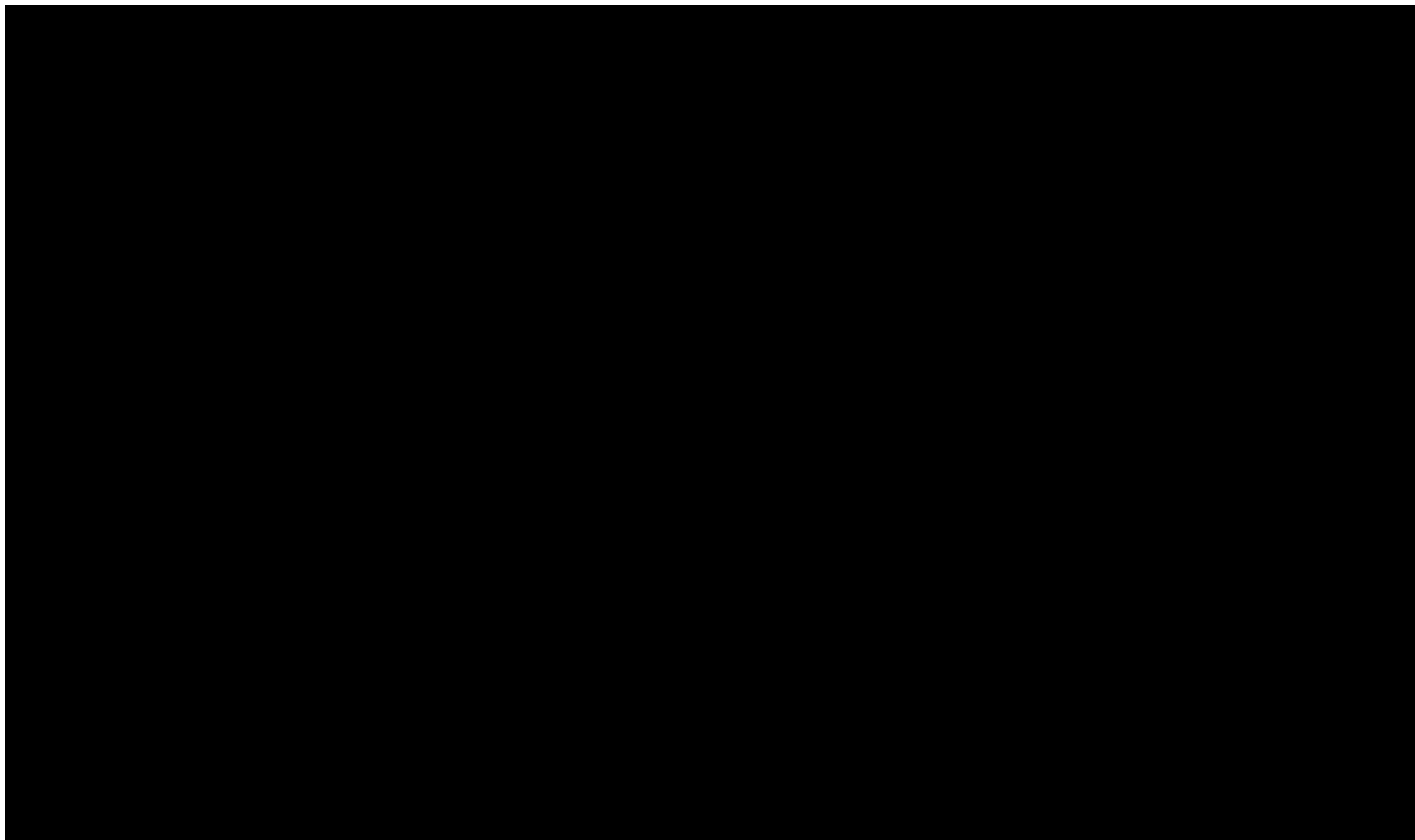
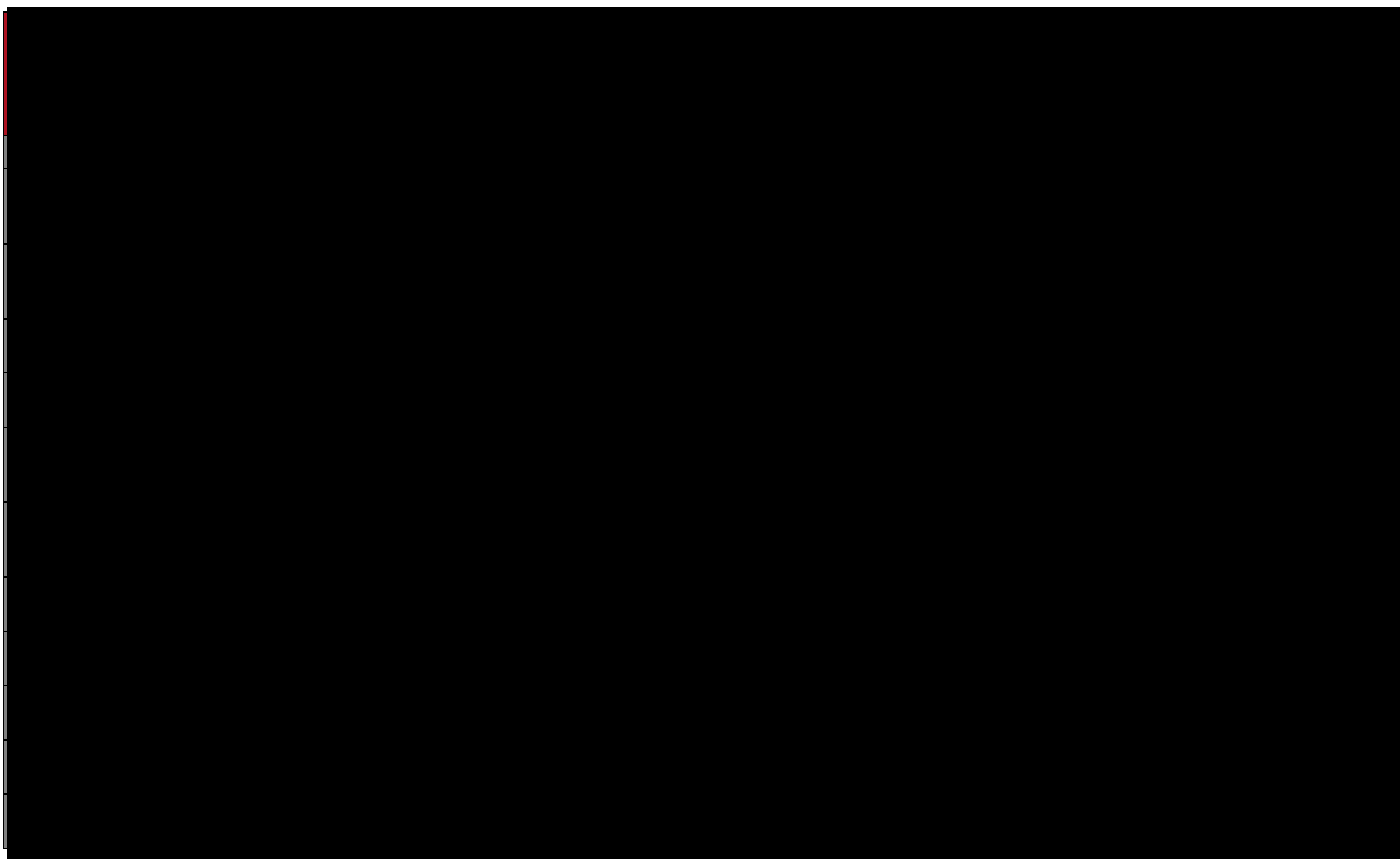


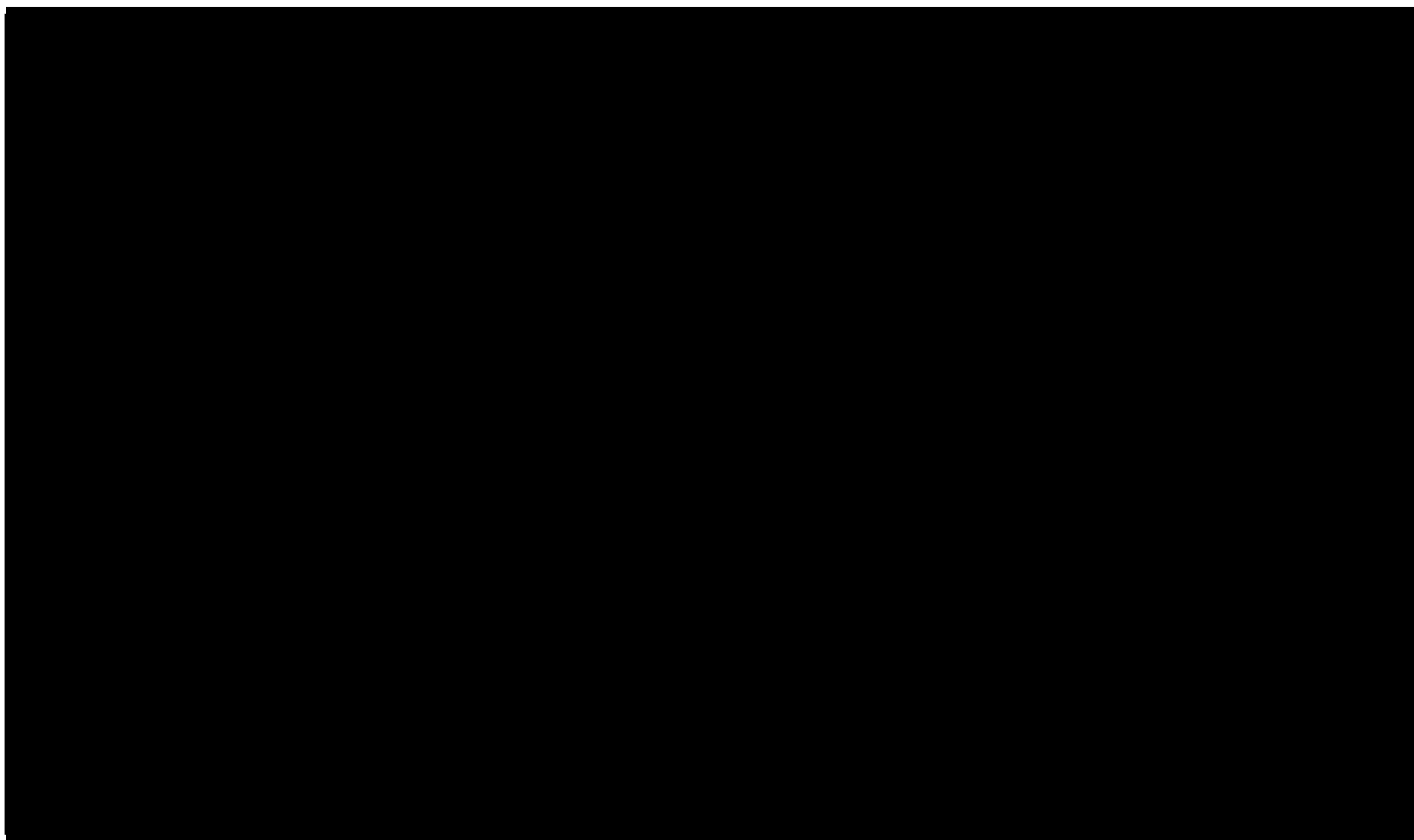
Tabela 70.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania MOG vs ECM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego z RSS

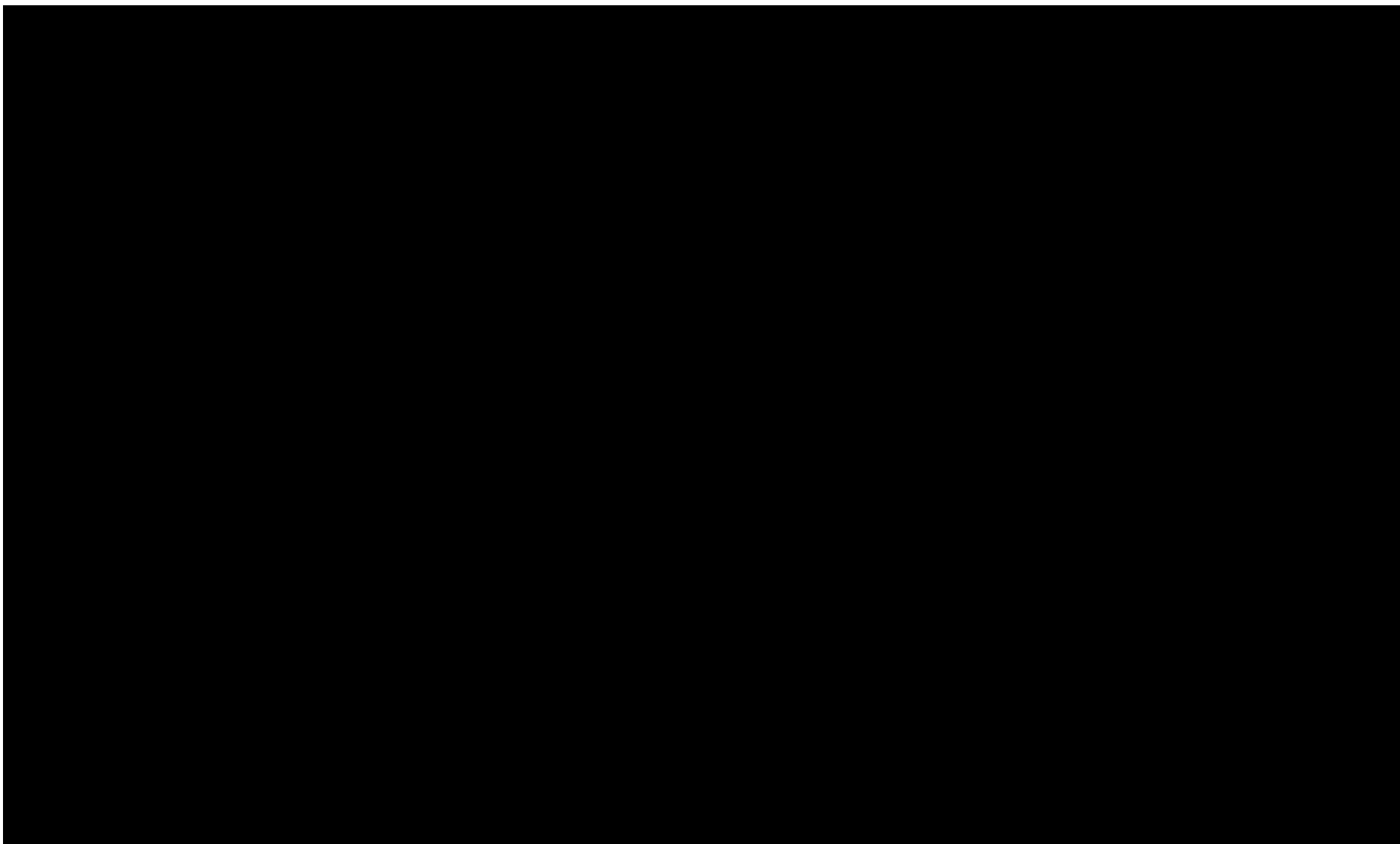


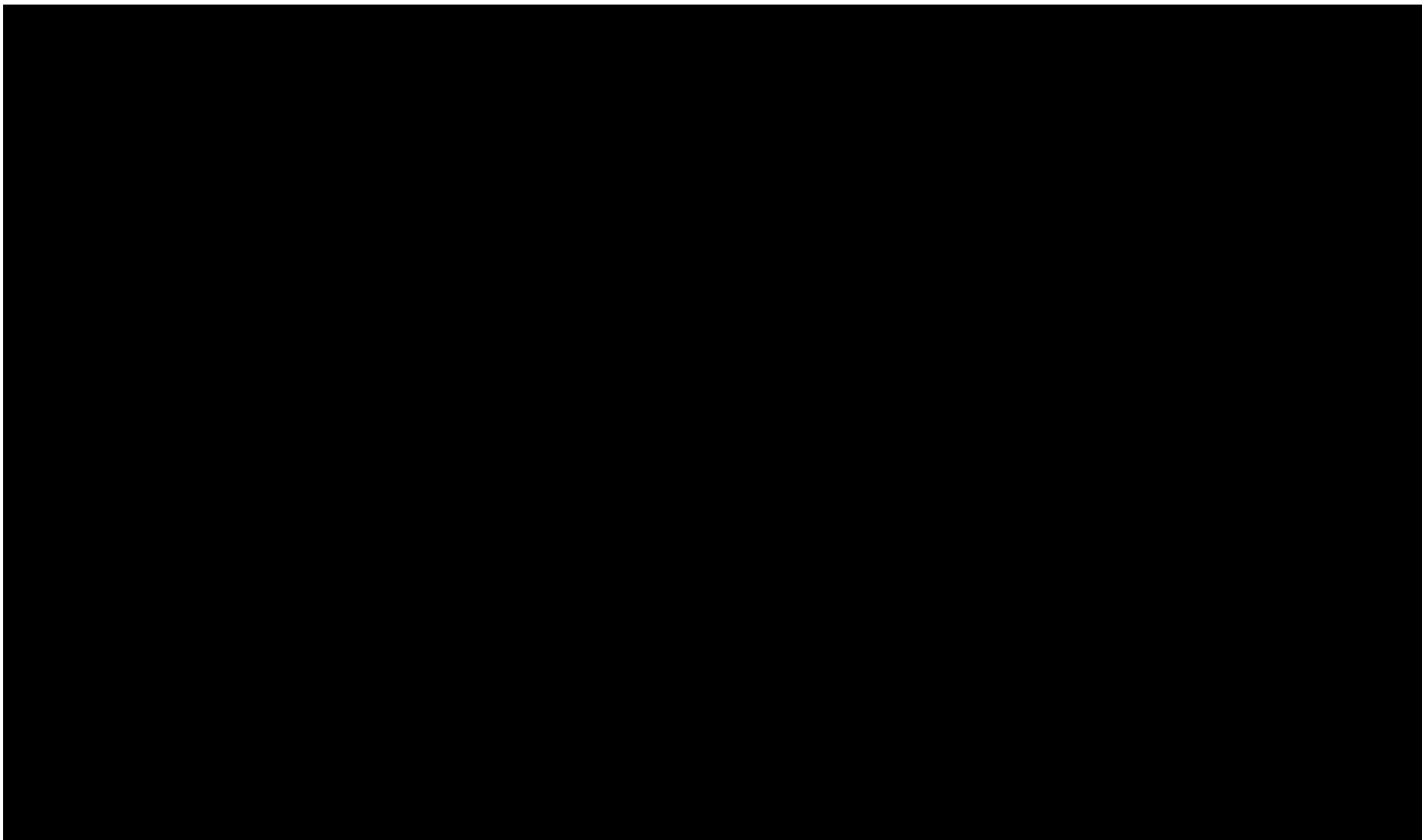












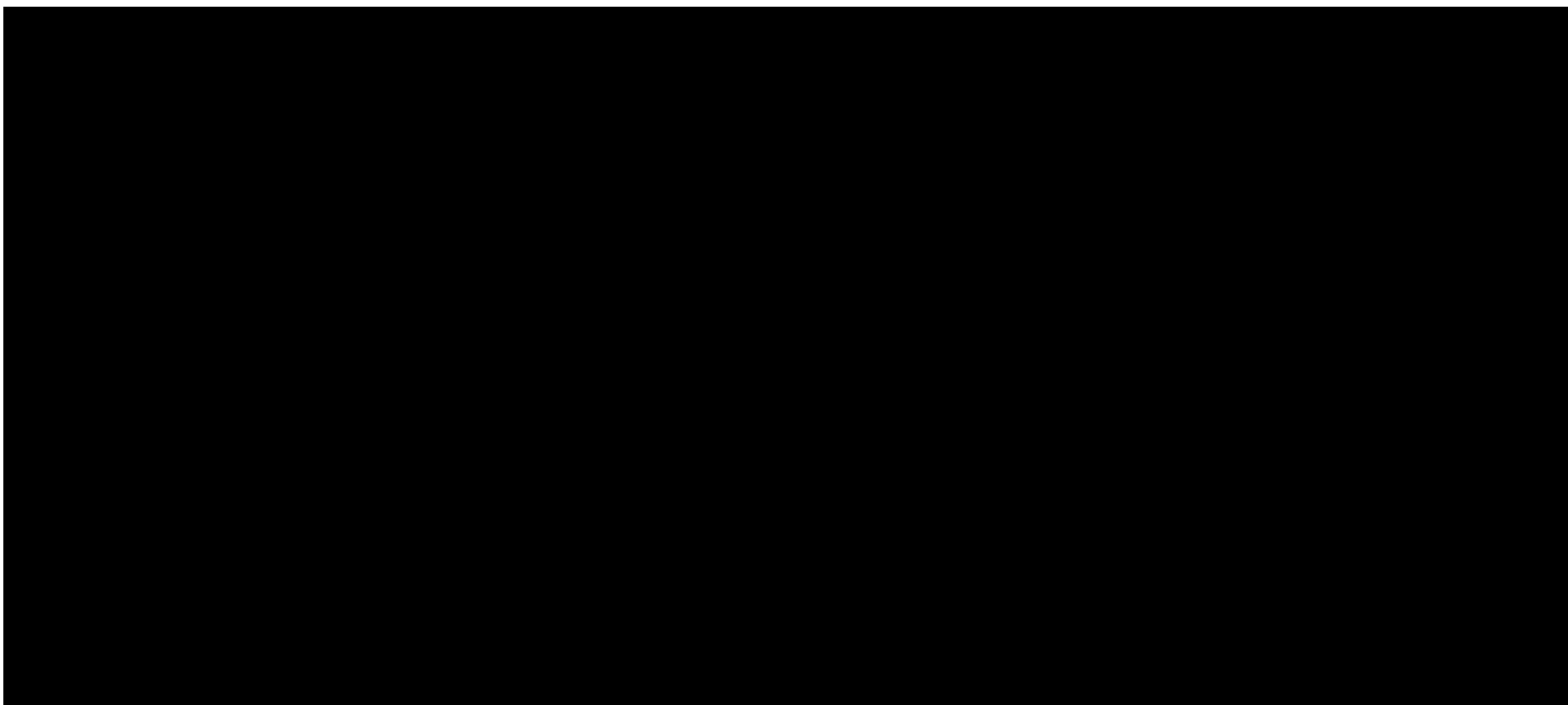
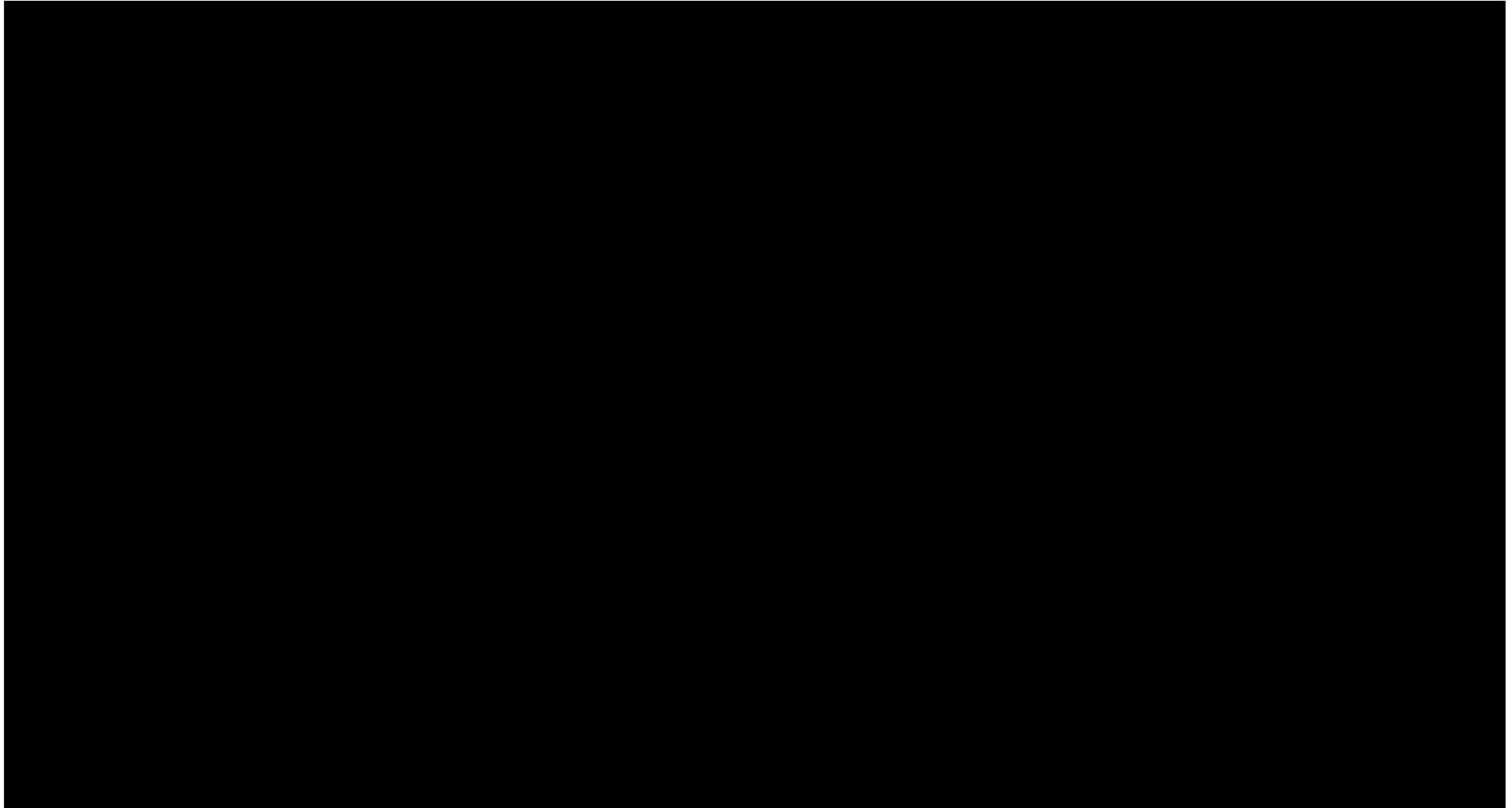
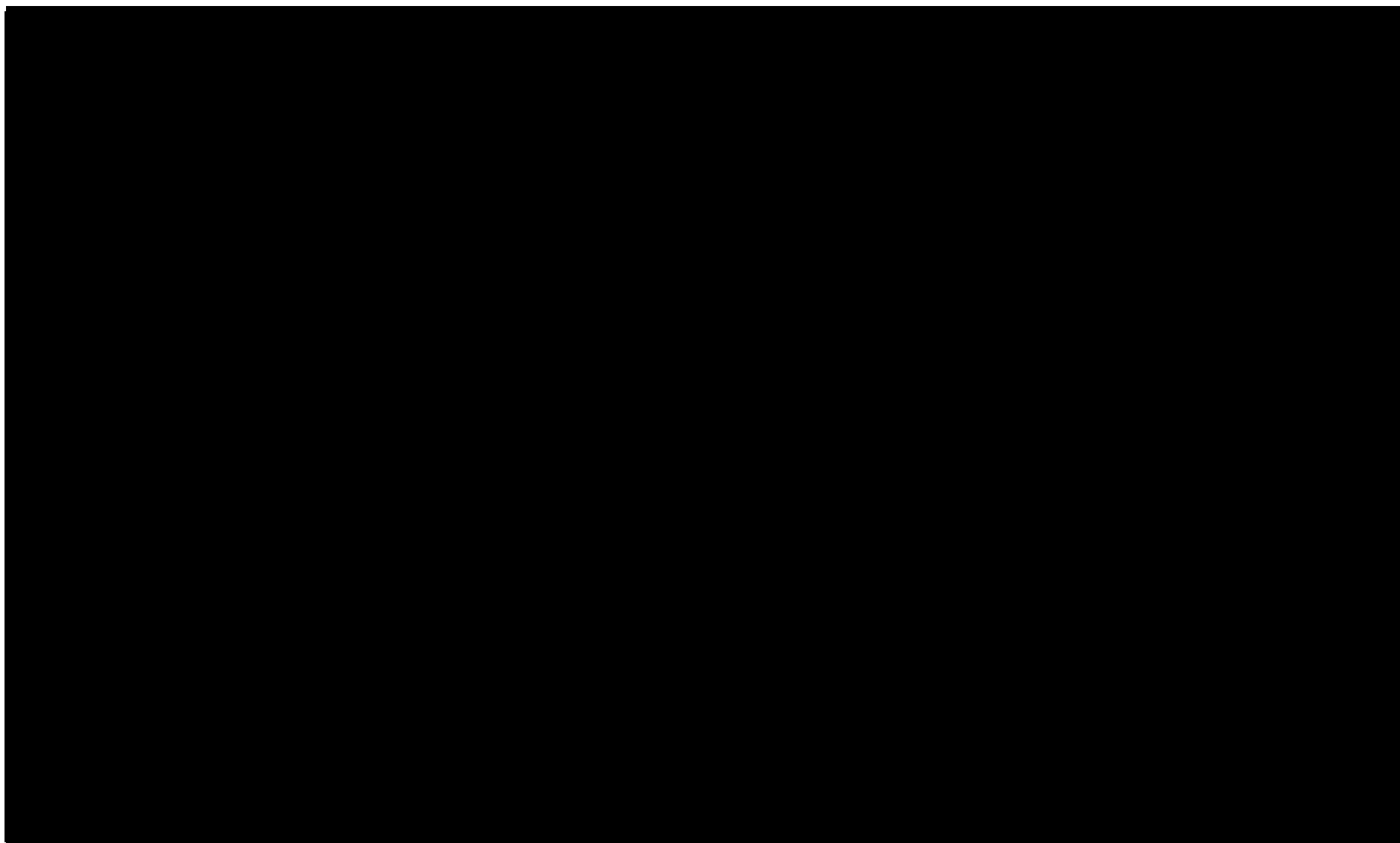
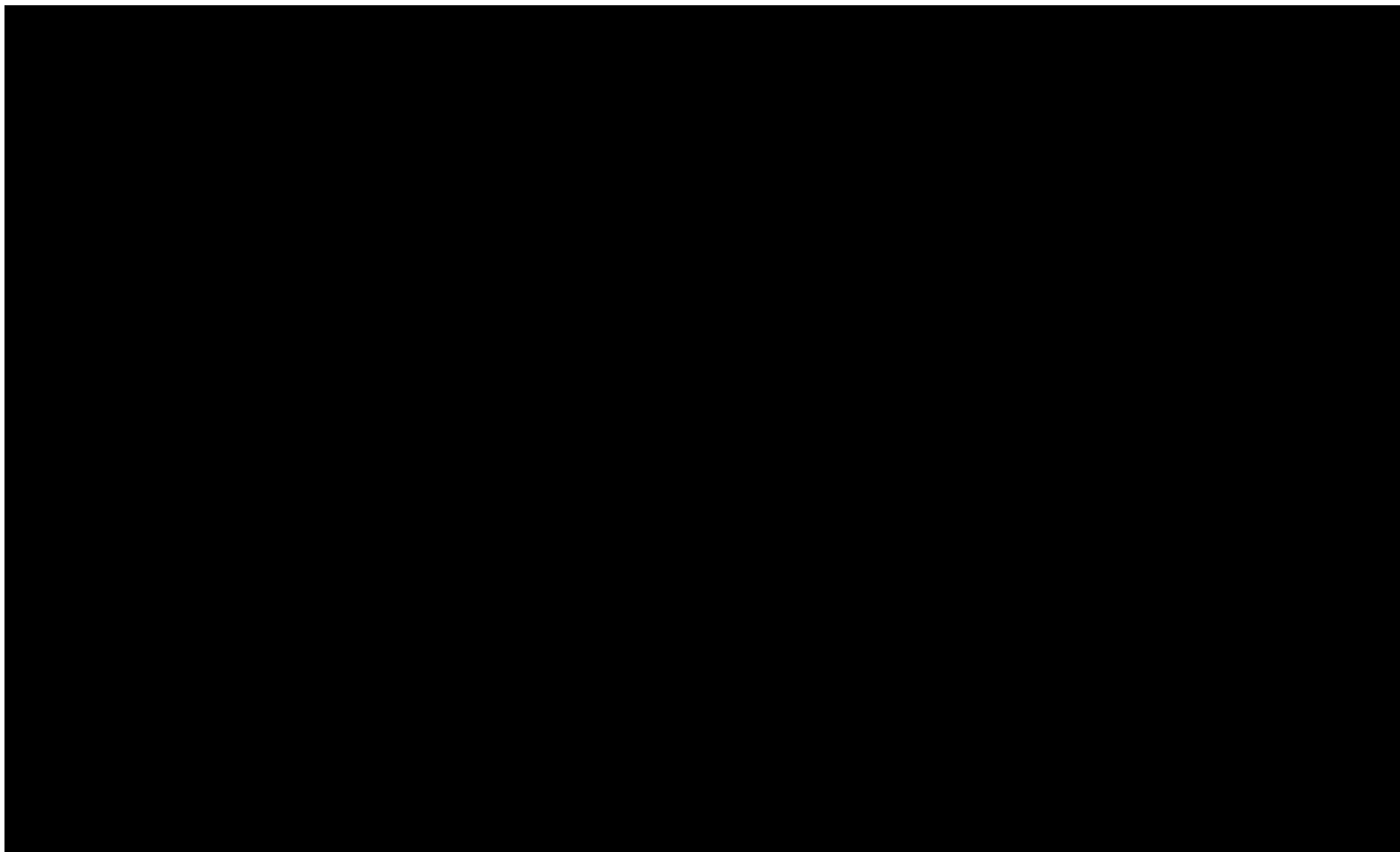


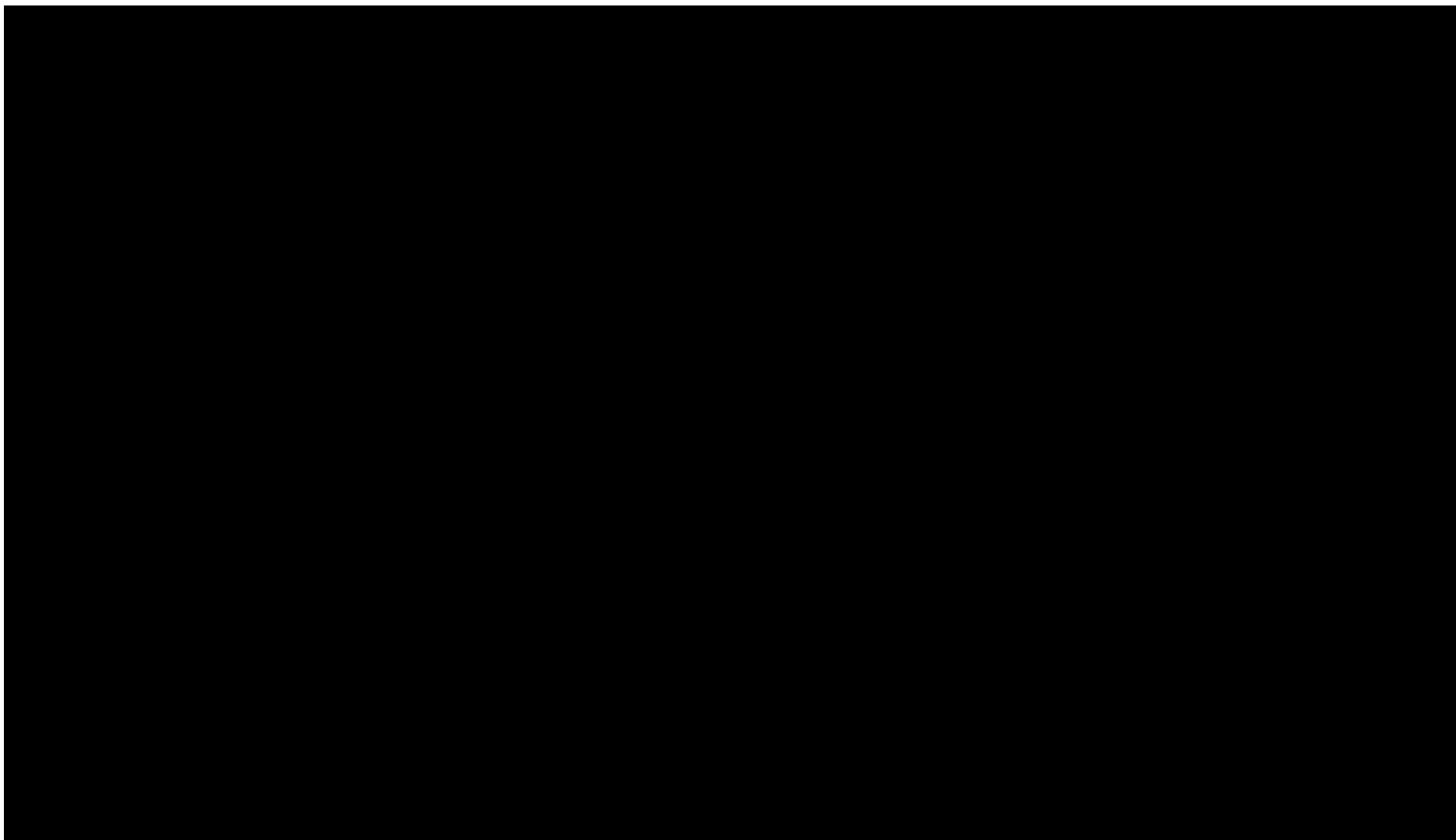
Tabela 71.

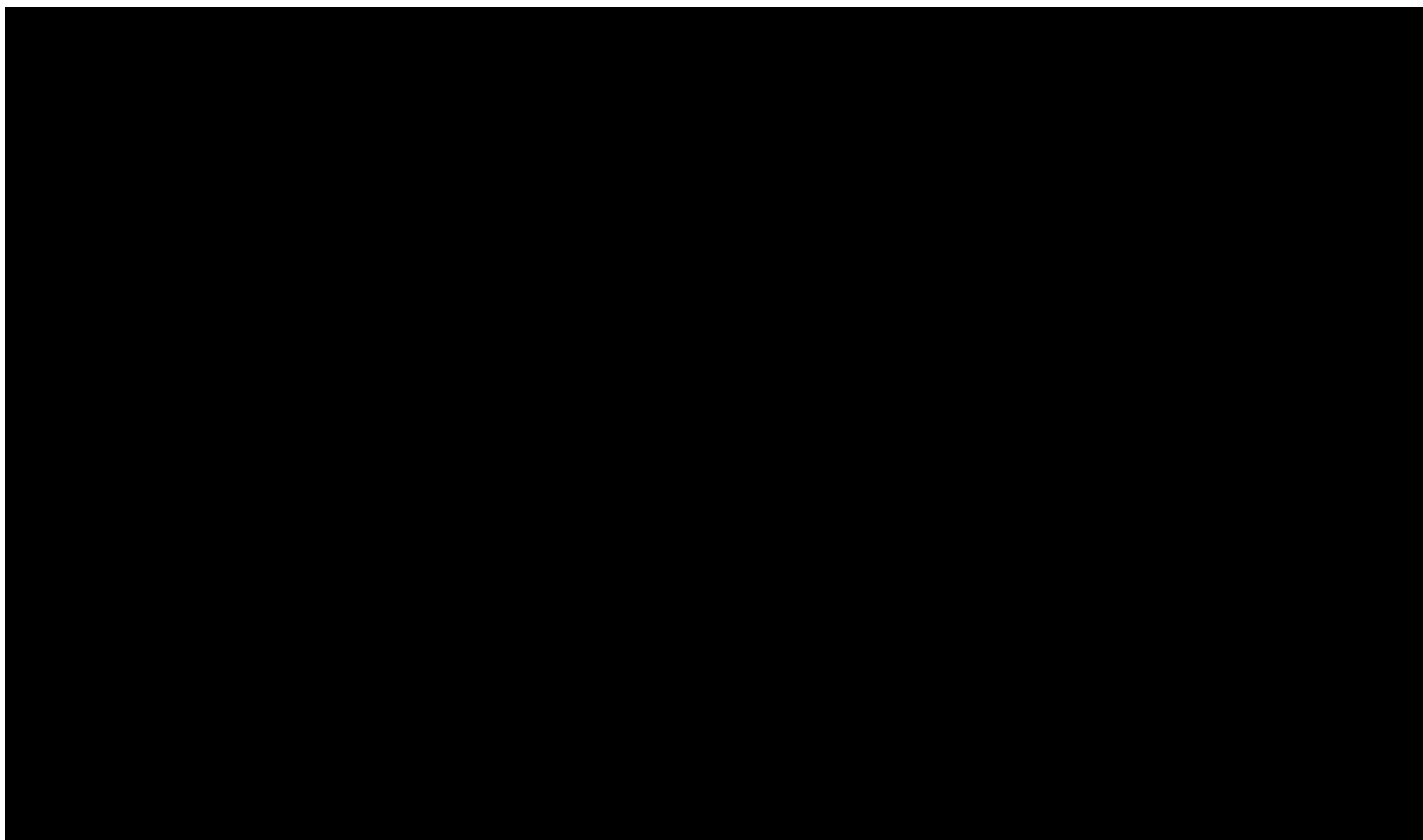
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania MOG vs ECM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego bez RSS

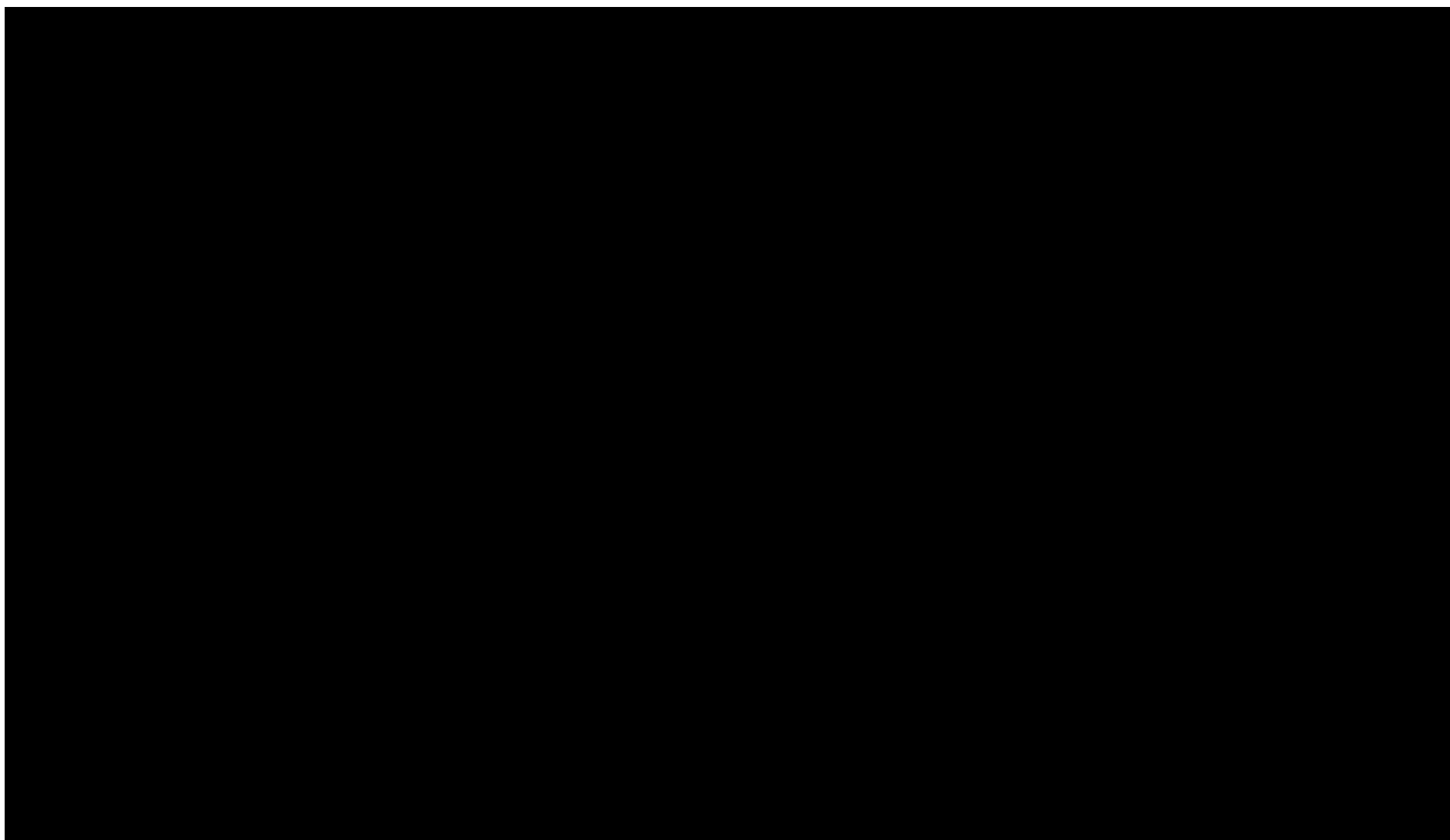












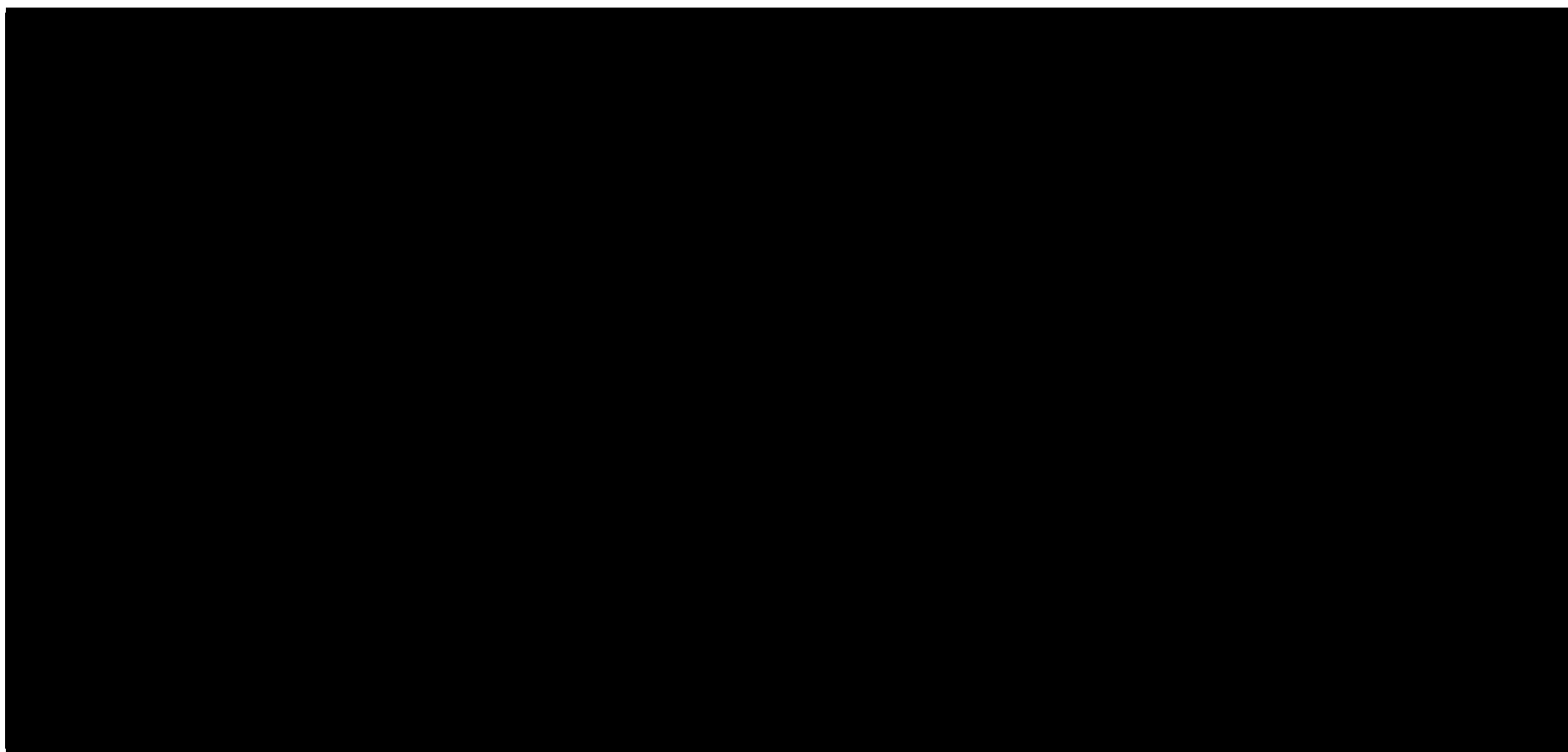
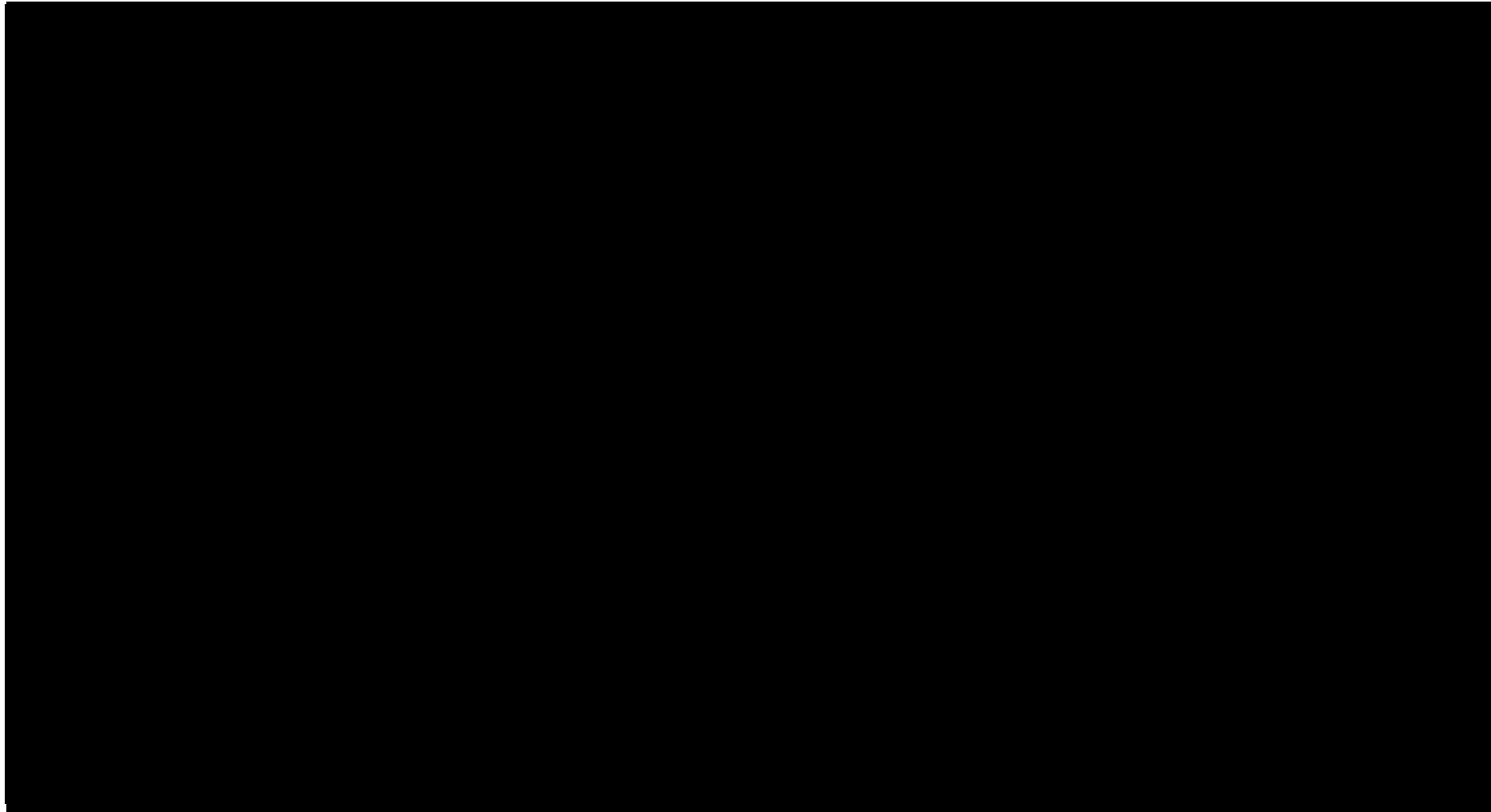
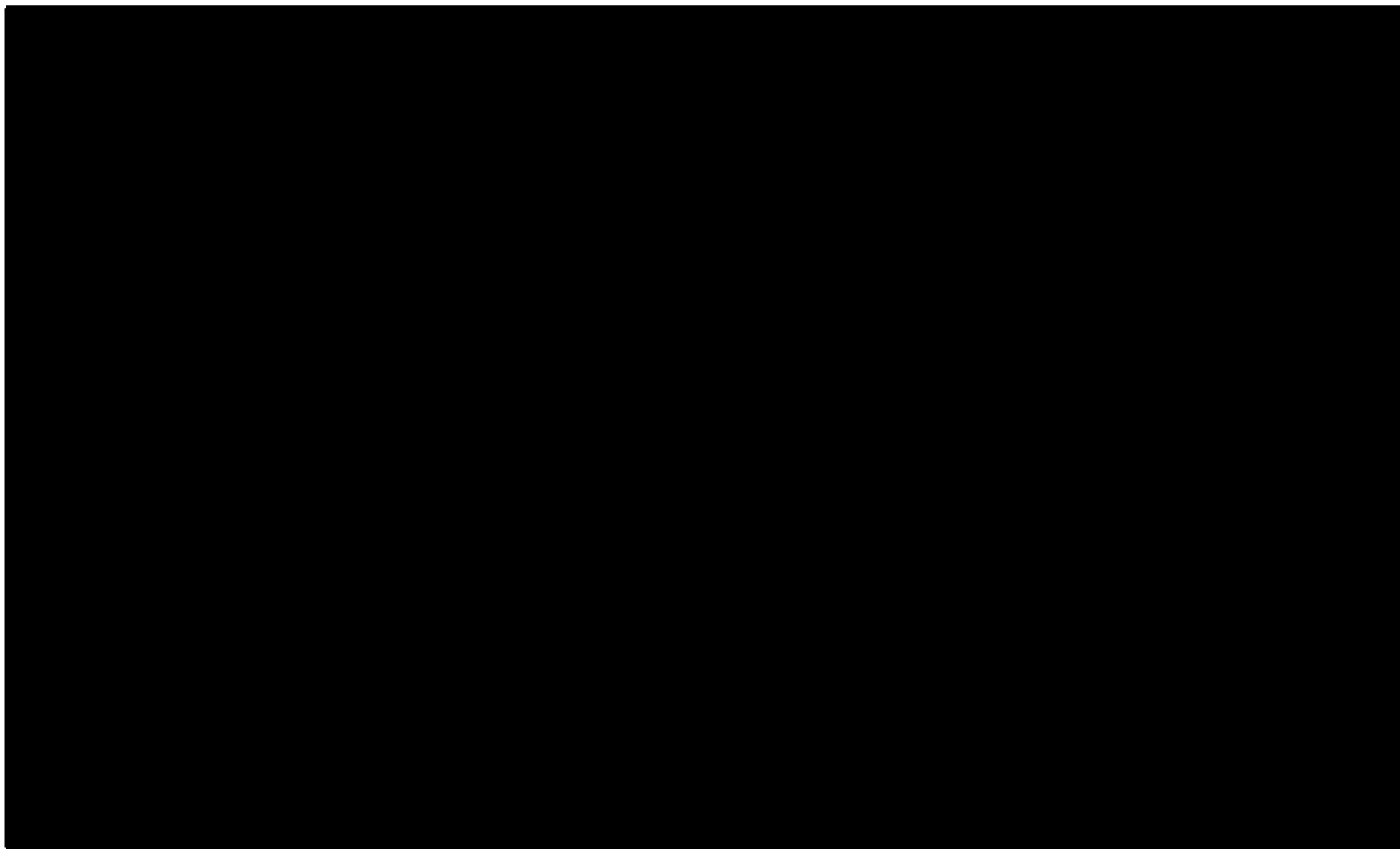
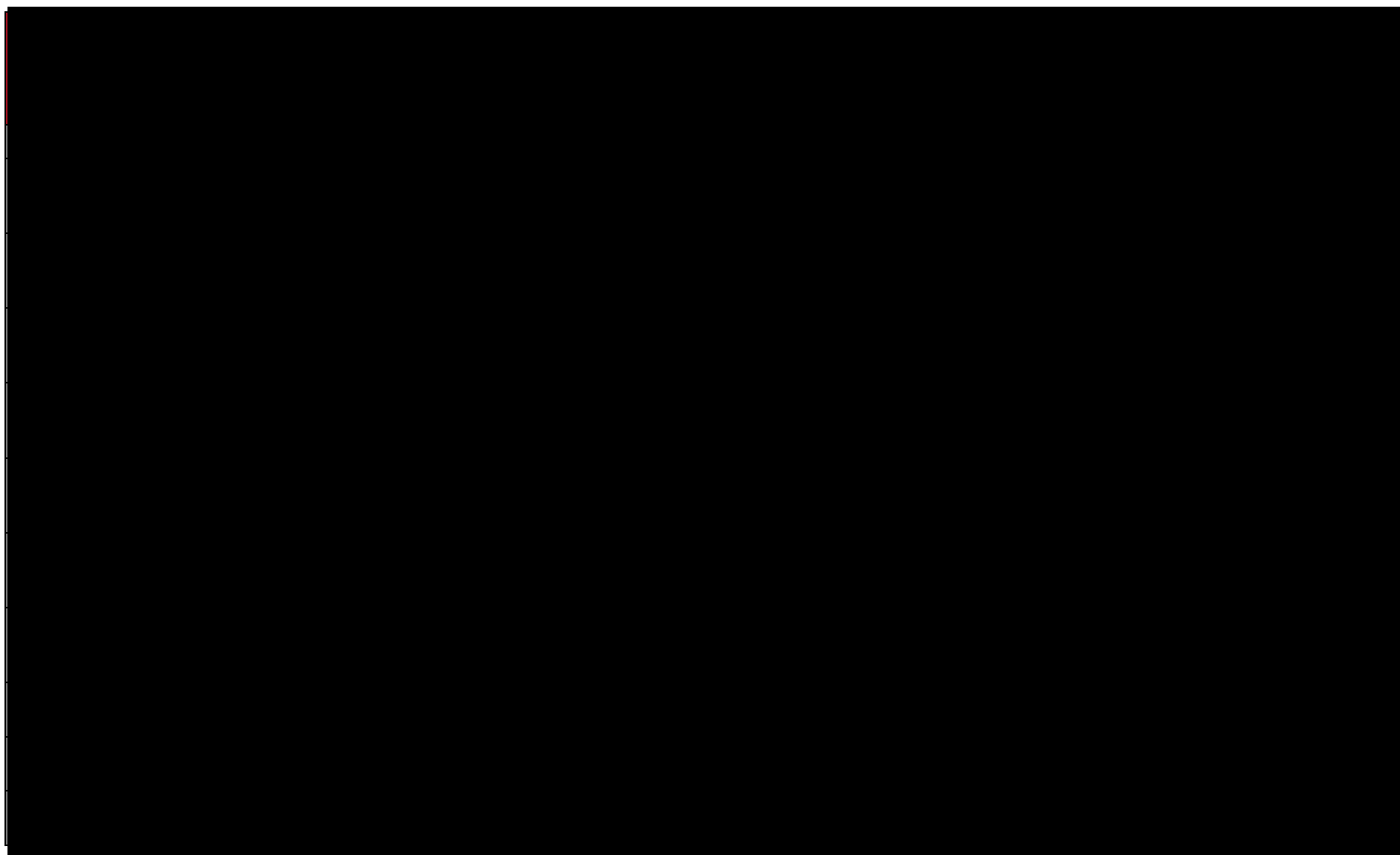


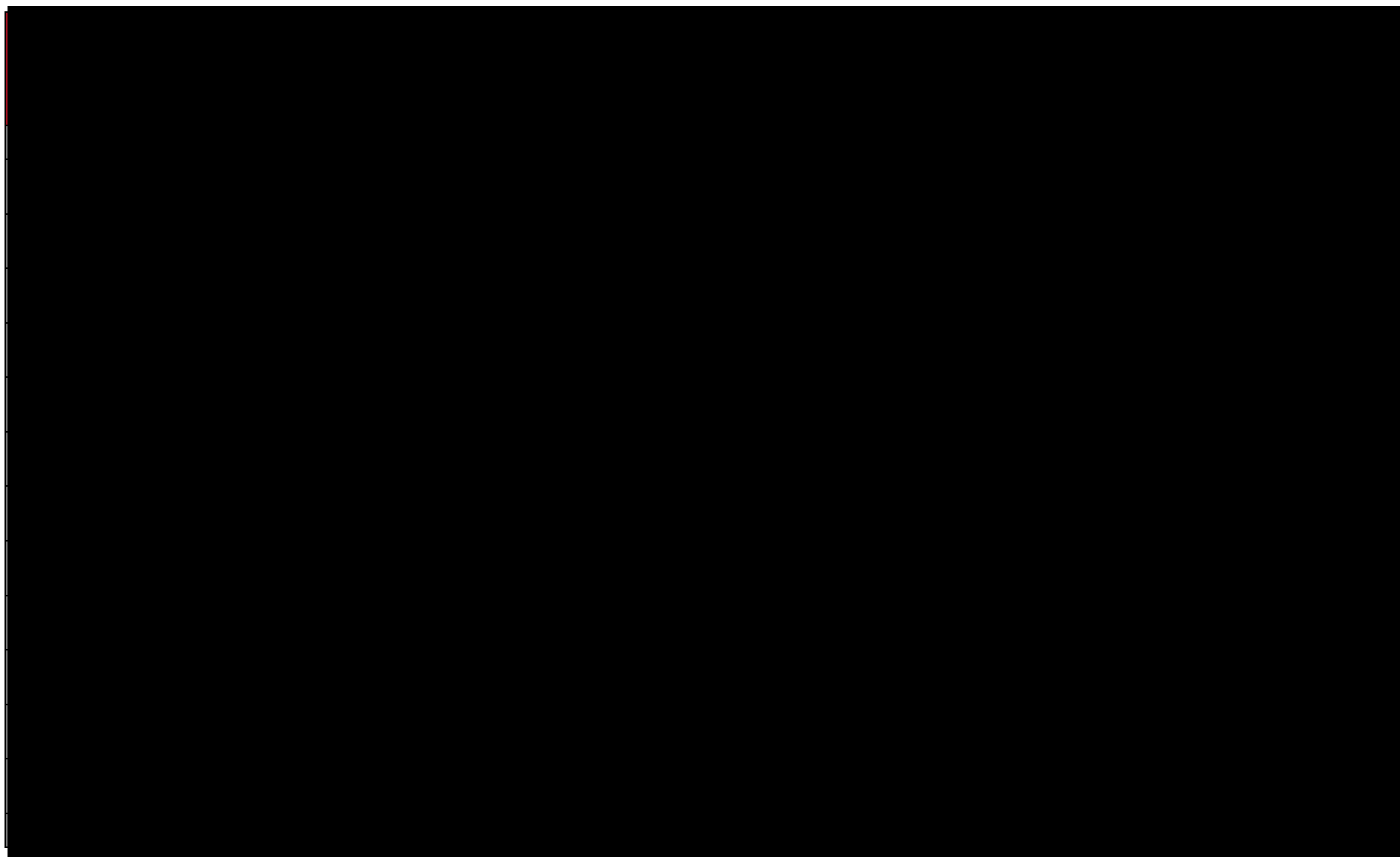
Tabela 72.

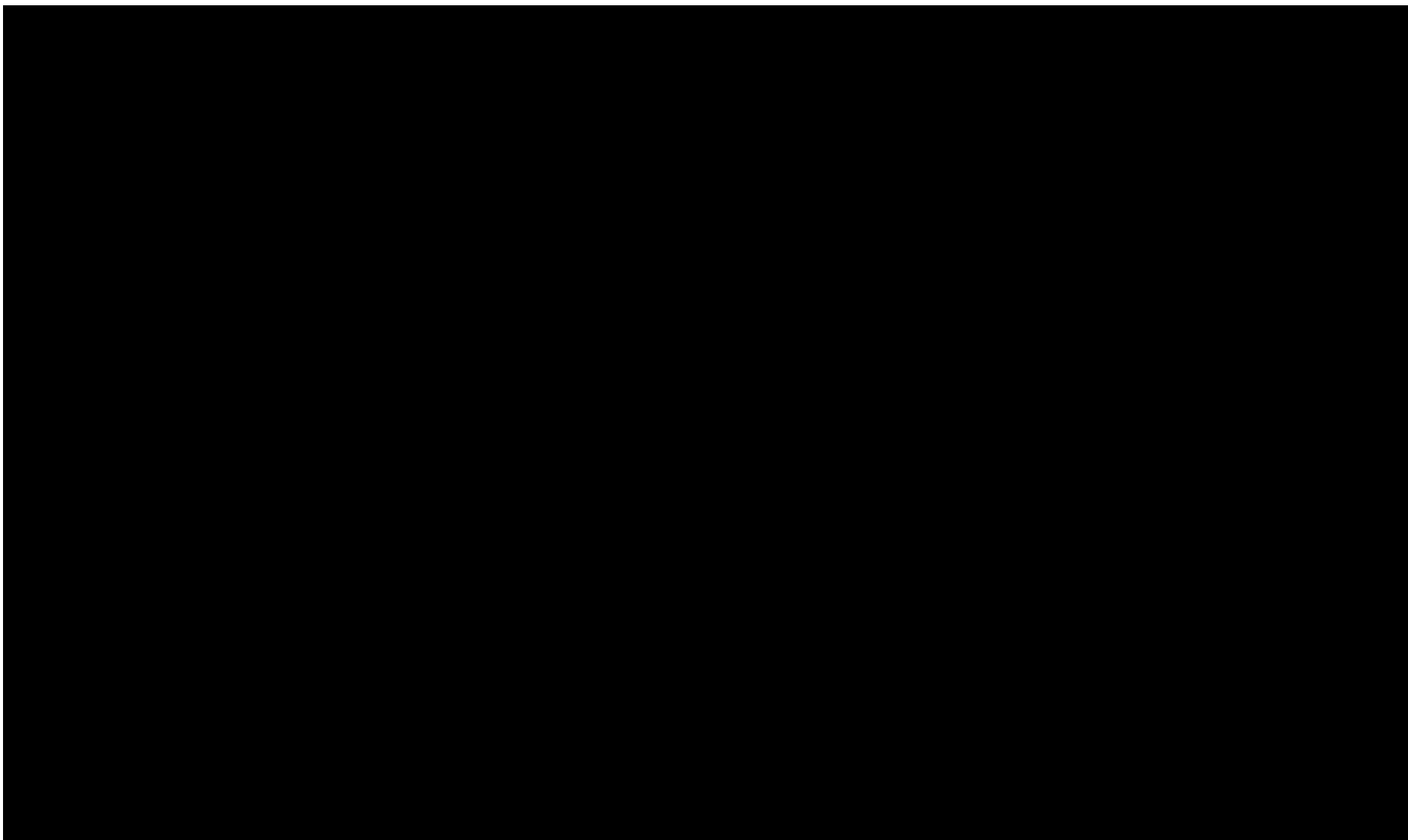
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania MOG vs BV w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie płatnika publicznego z RSS











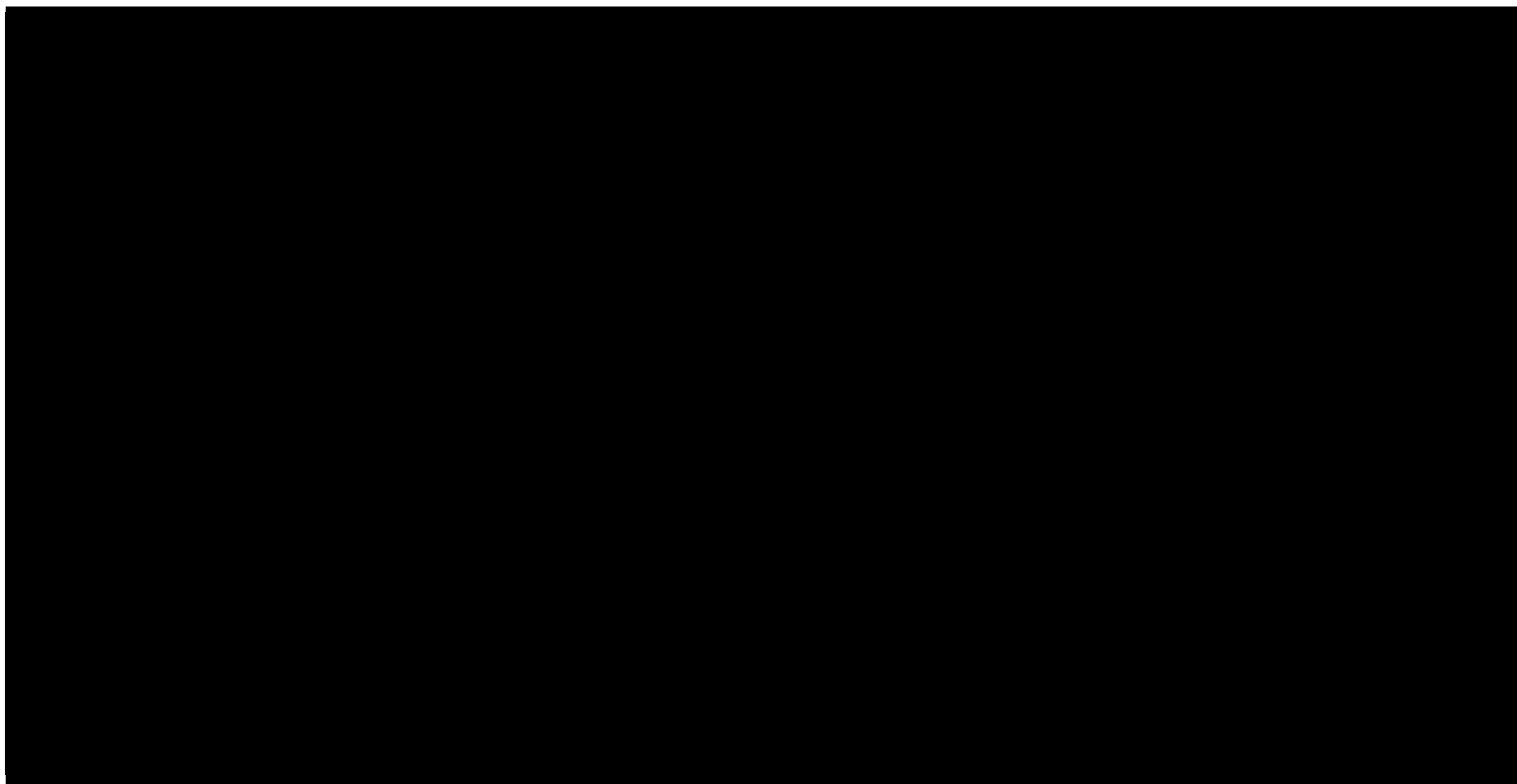
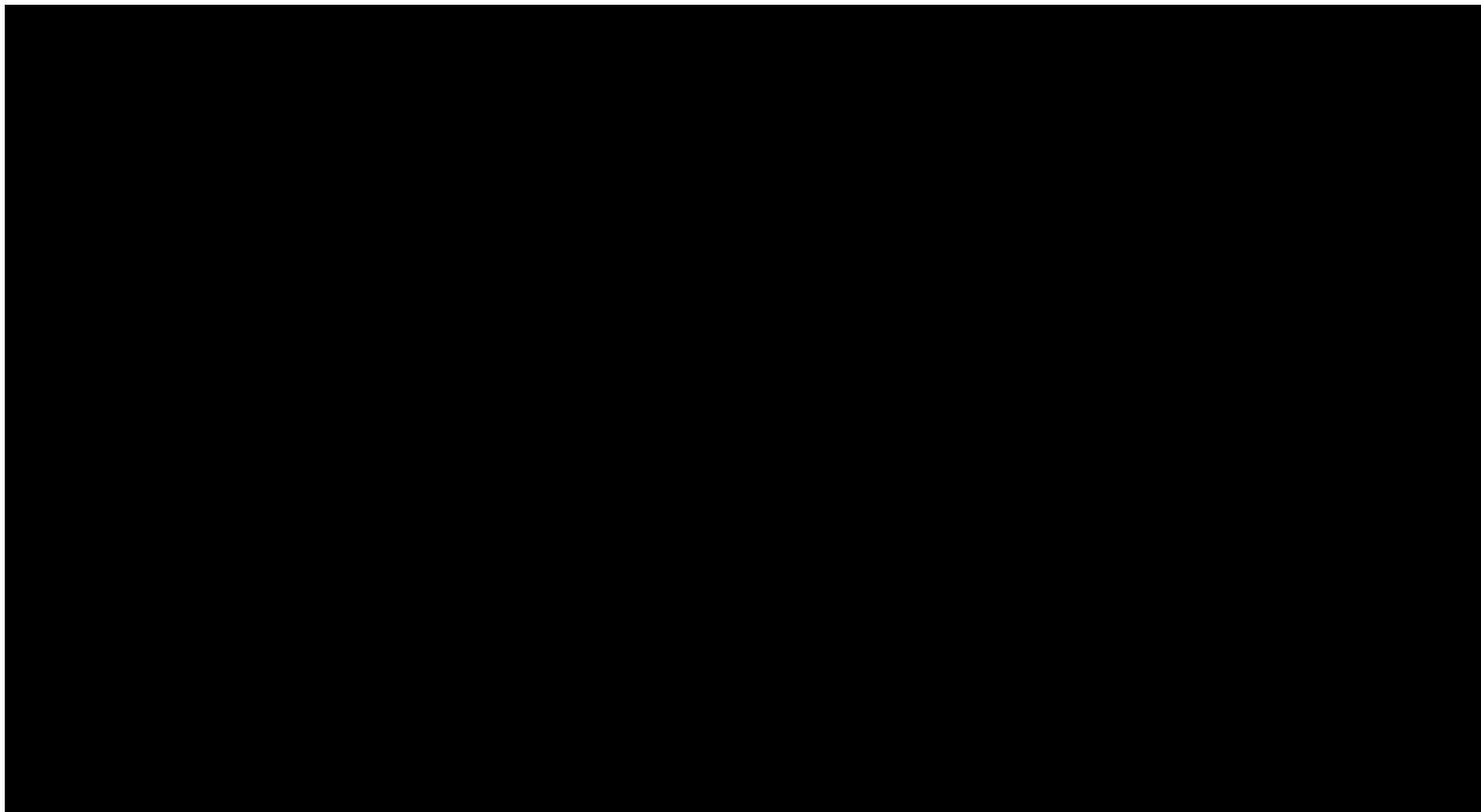
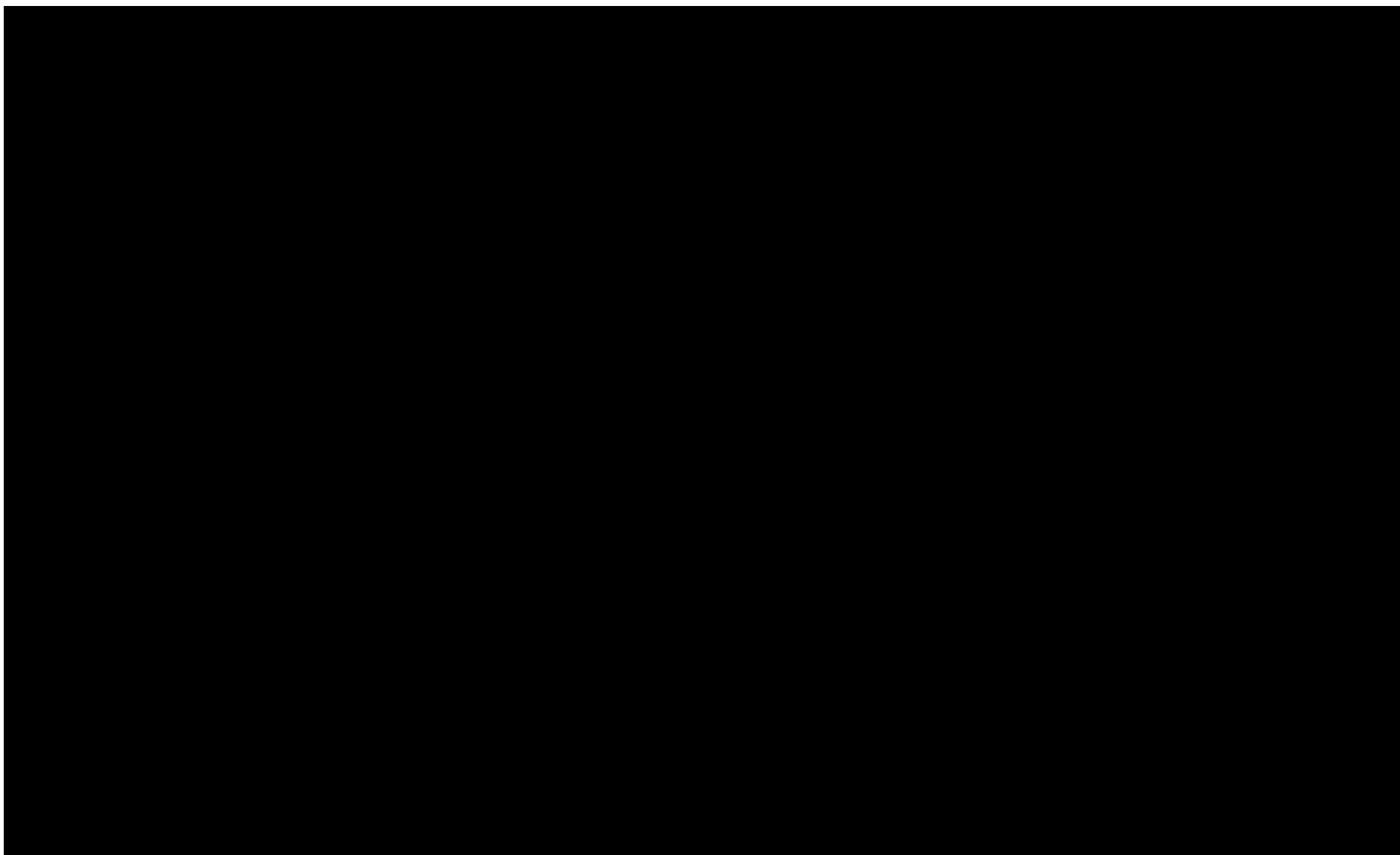
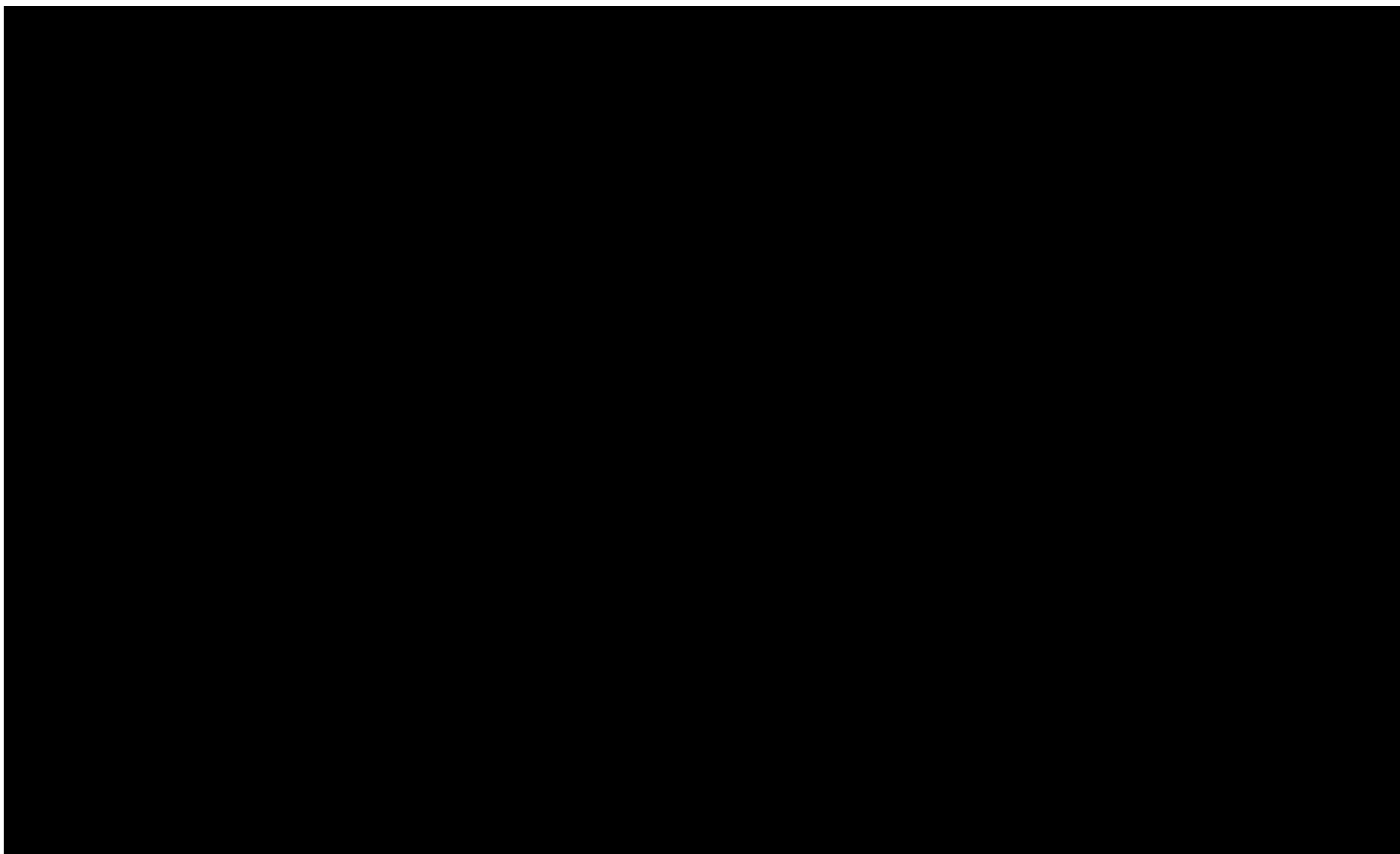


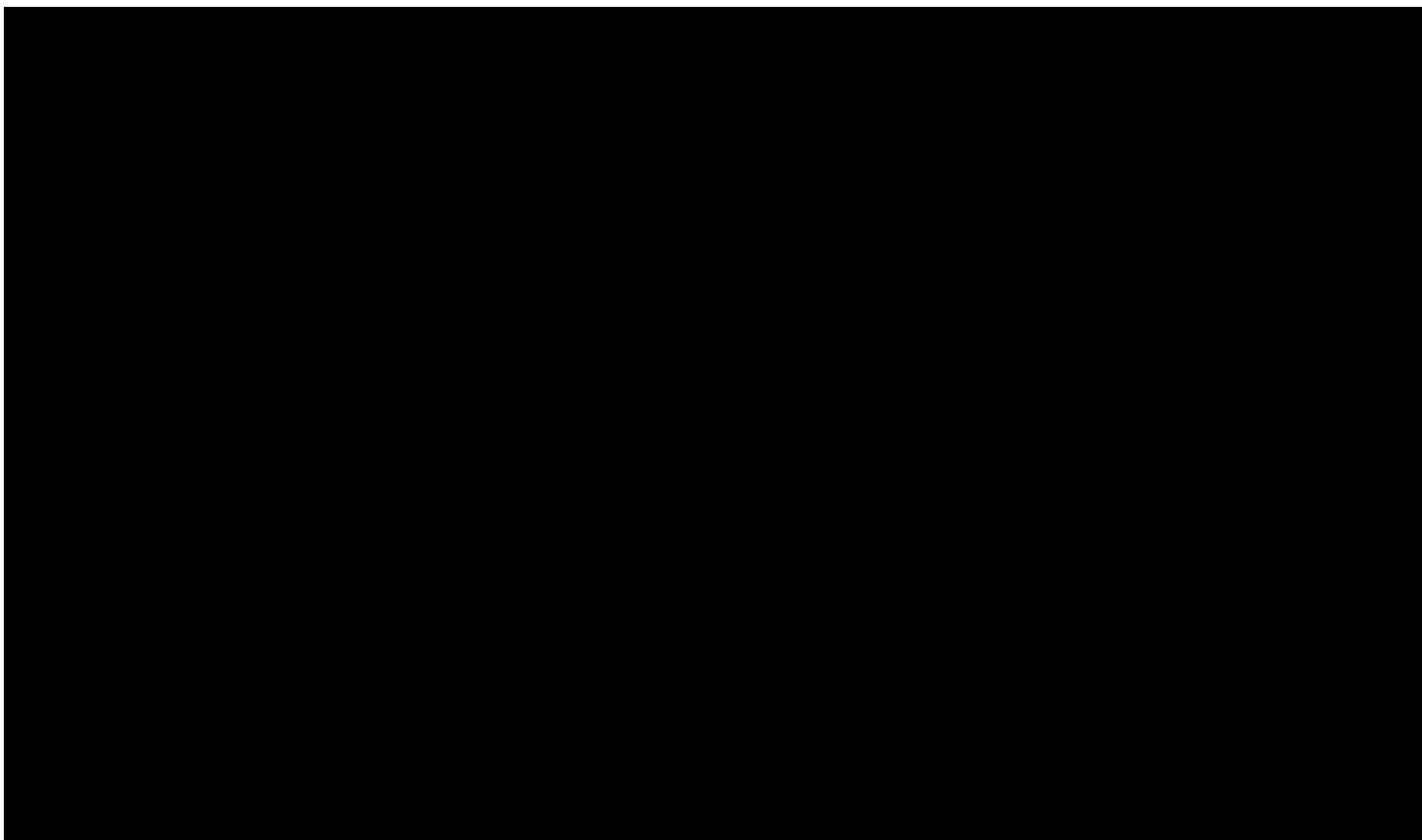
Tabela 73.

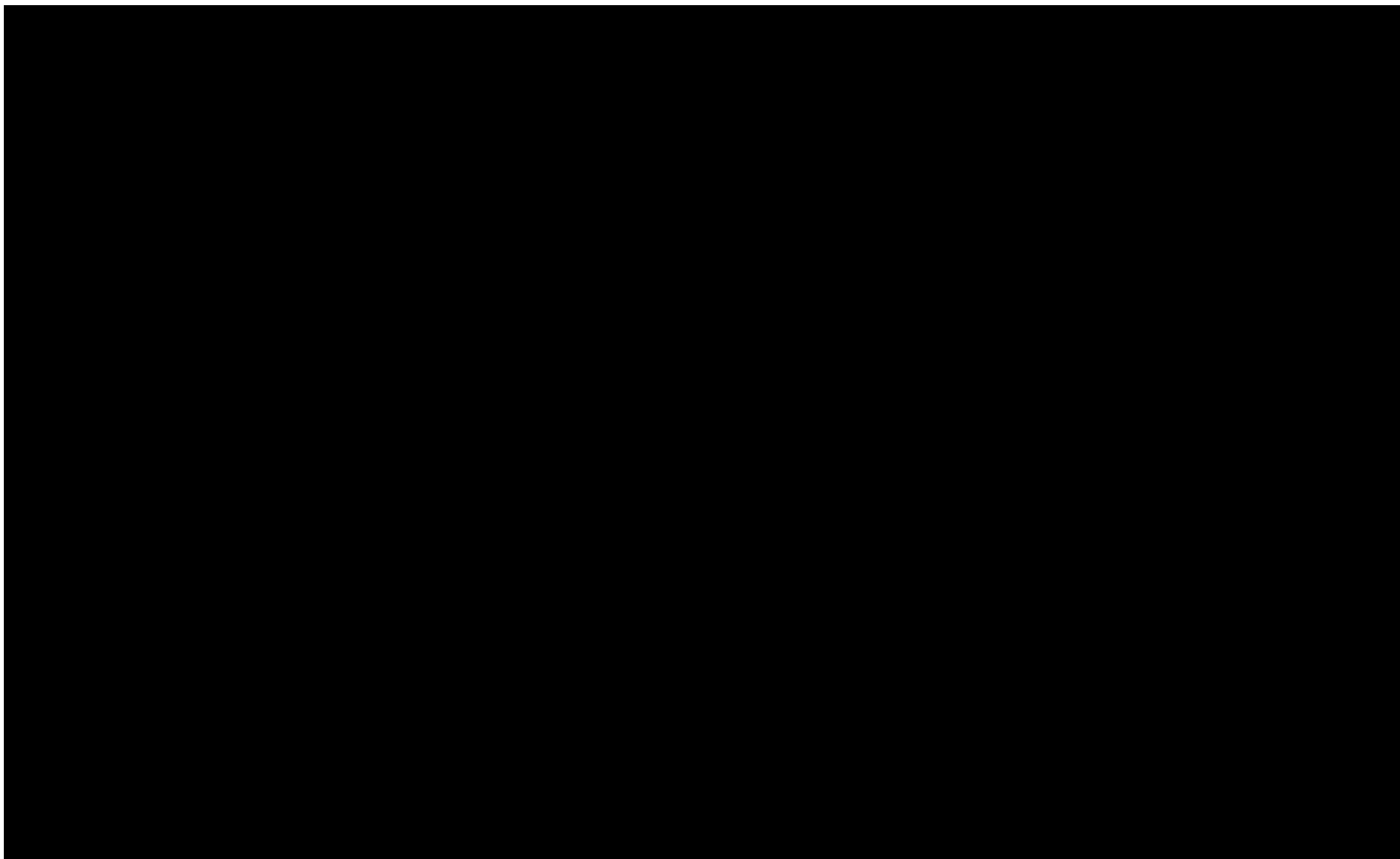
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania MOG vs BV w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie płatnika publicznego bez RSS

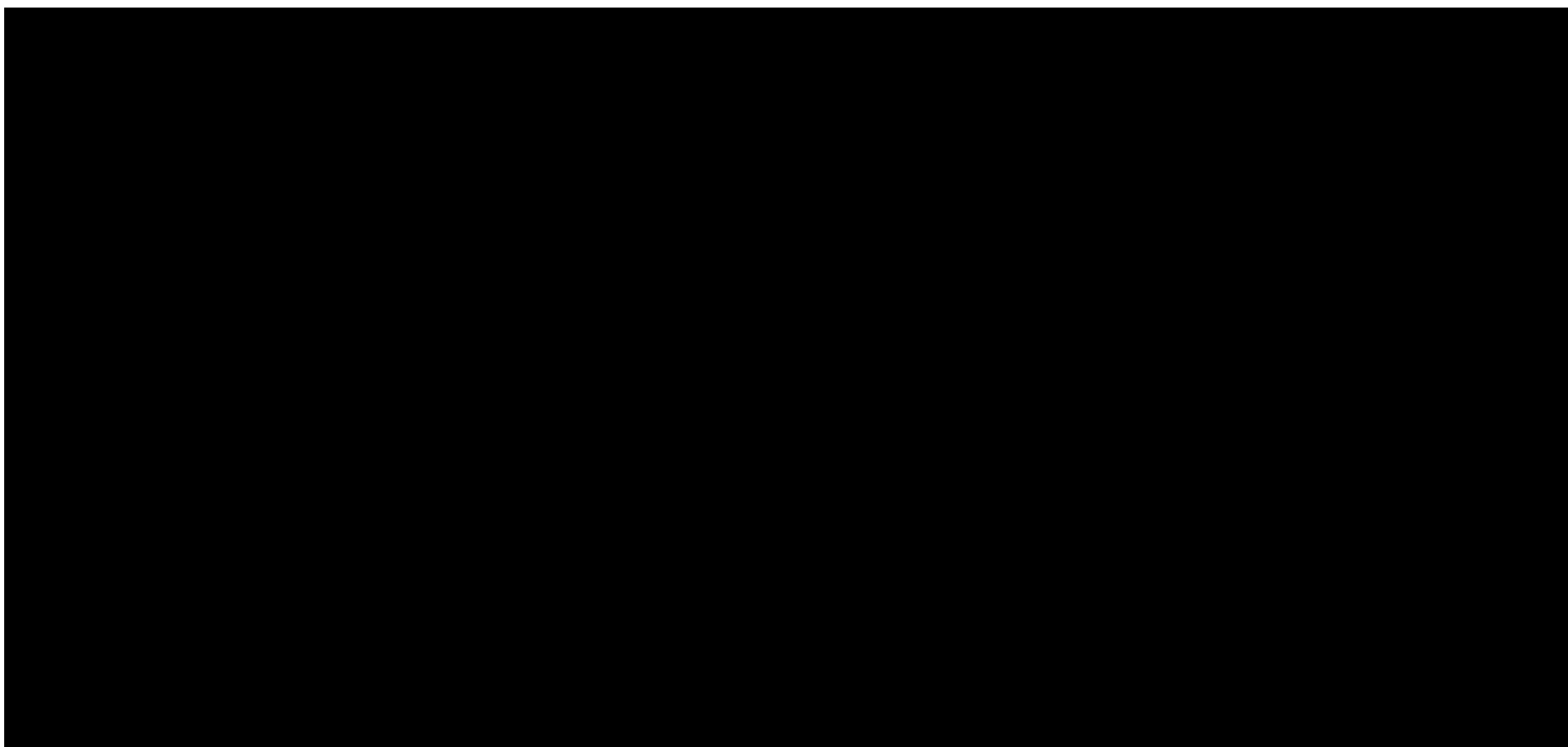










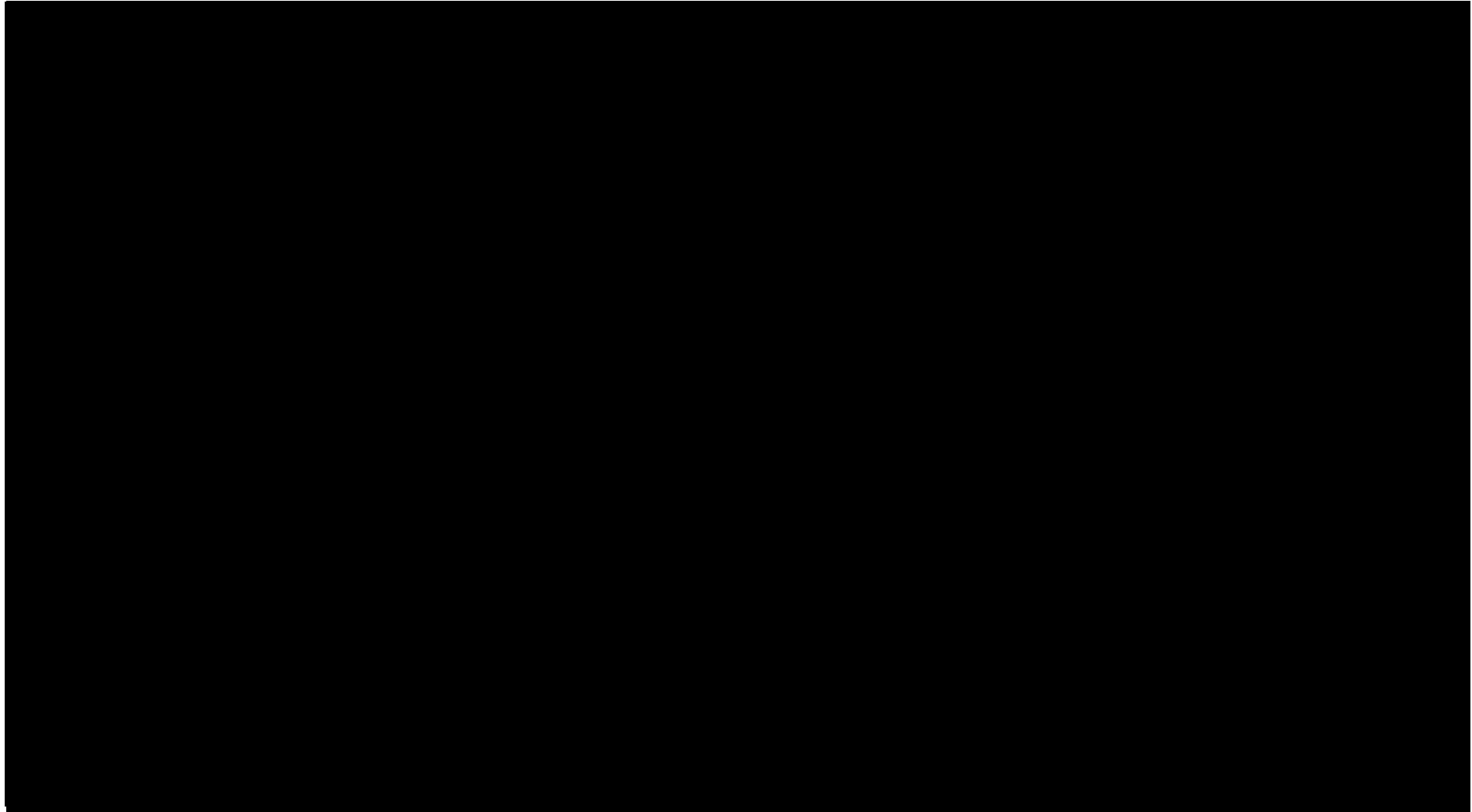


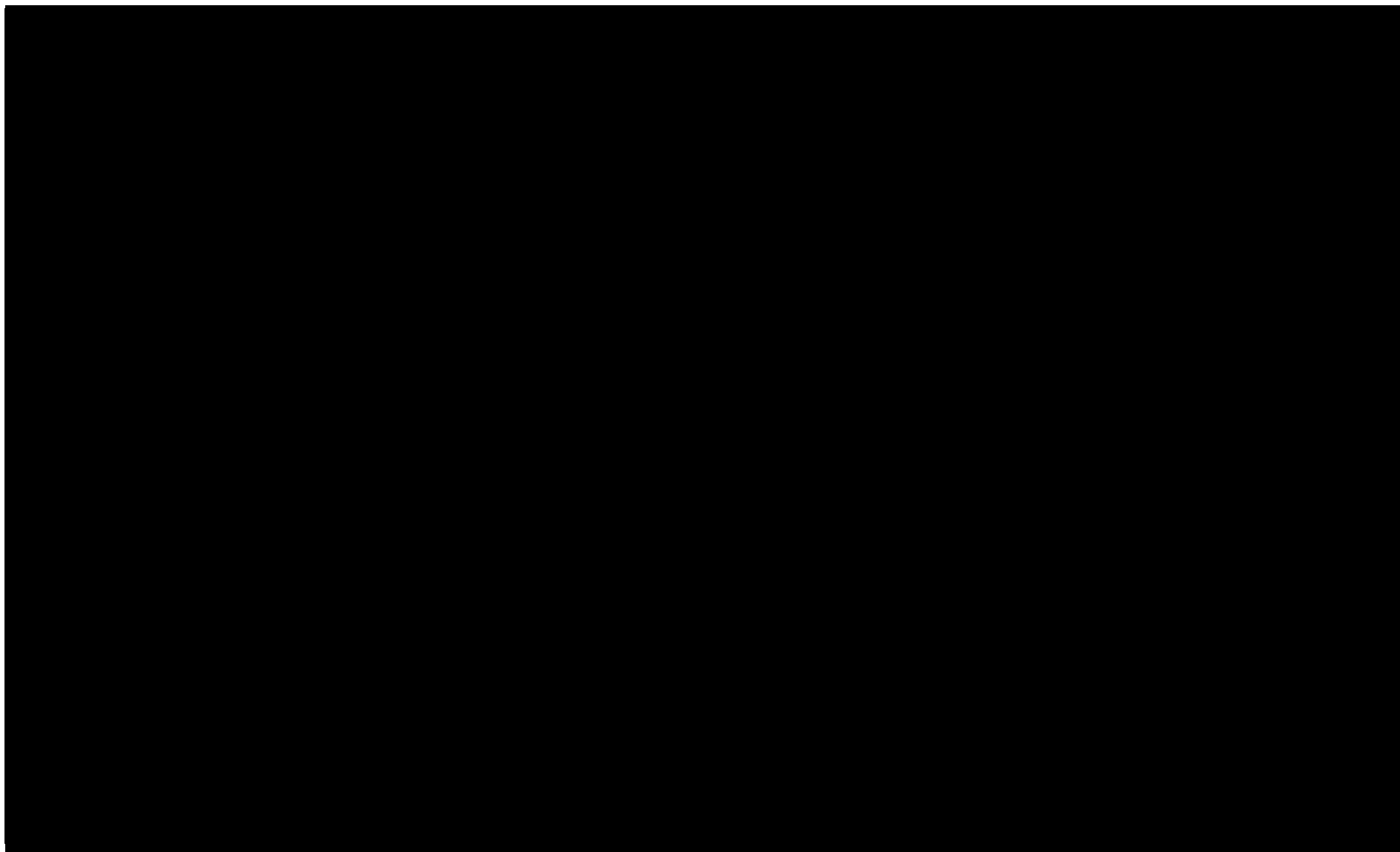
9.2. Analiza scenariuszy

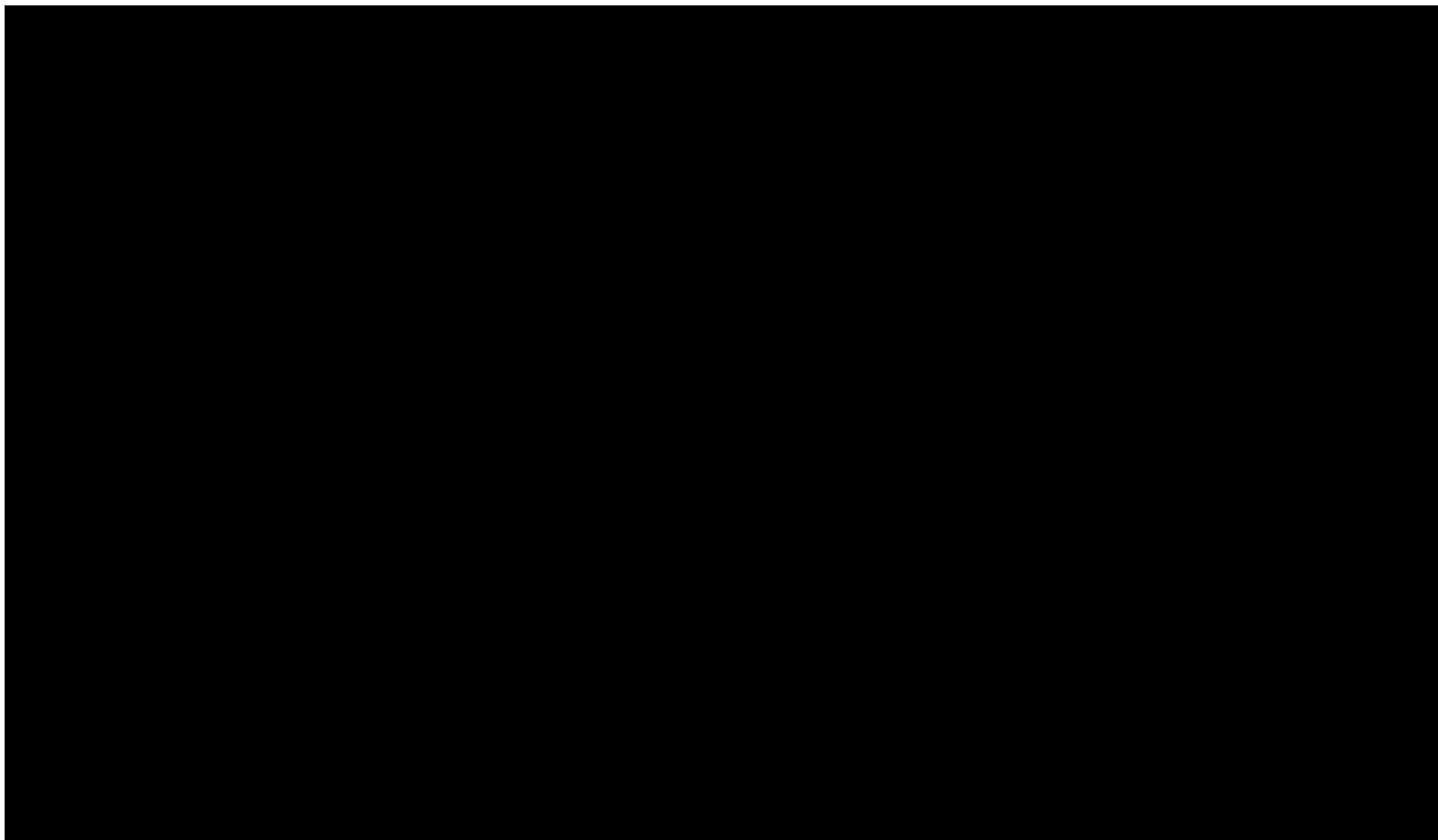
W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 74.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania MOG vs BEX – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







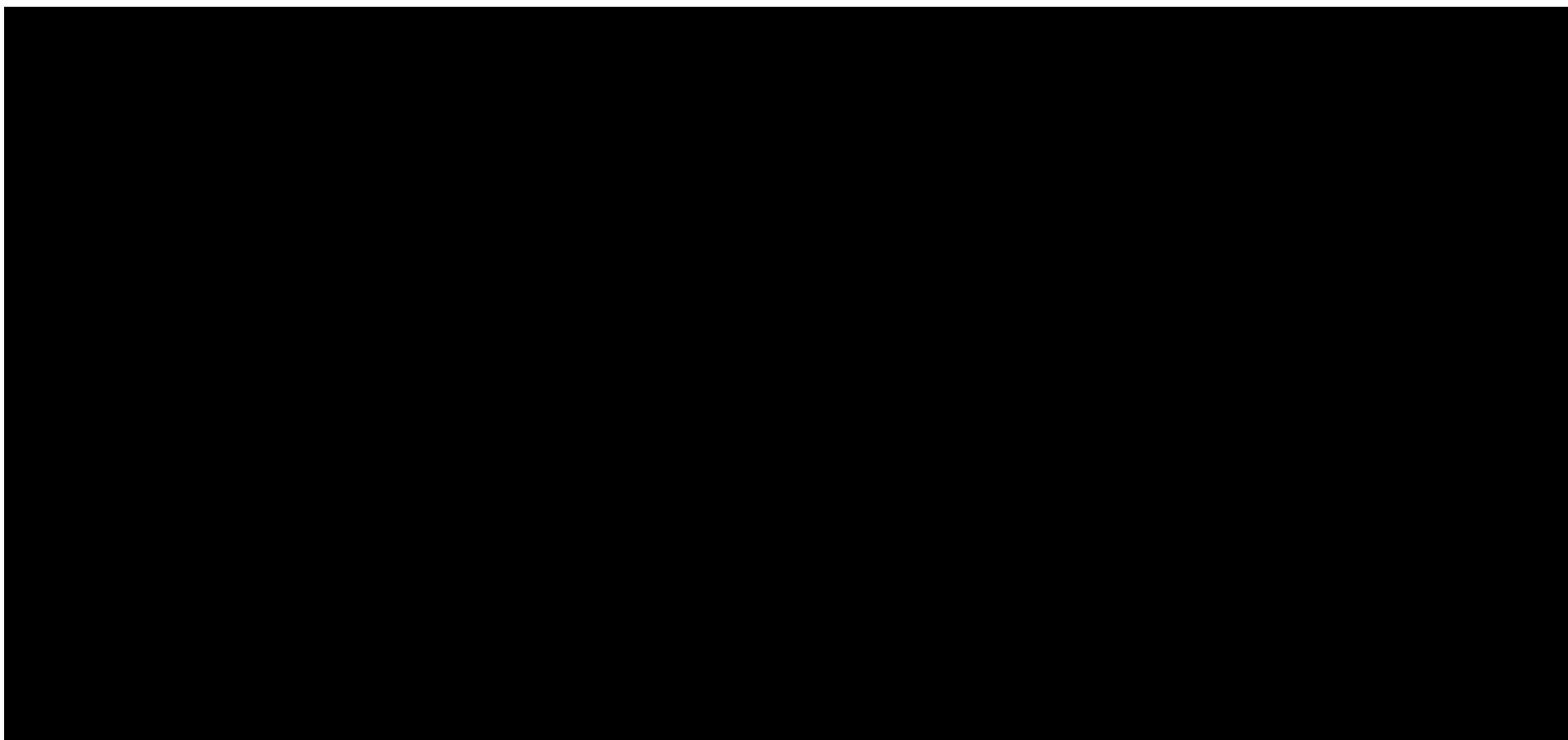
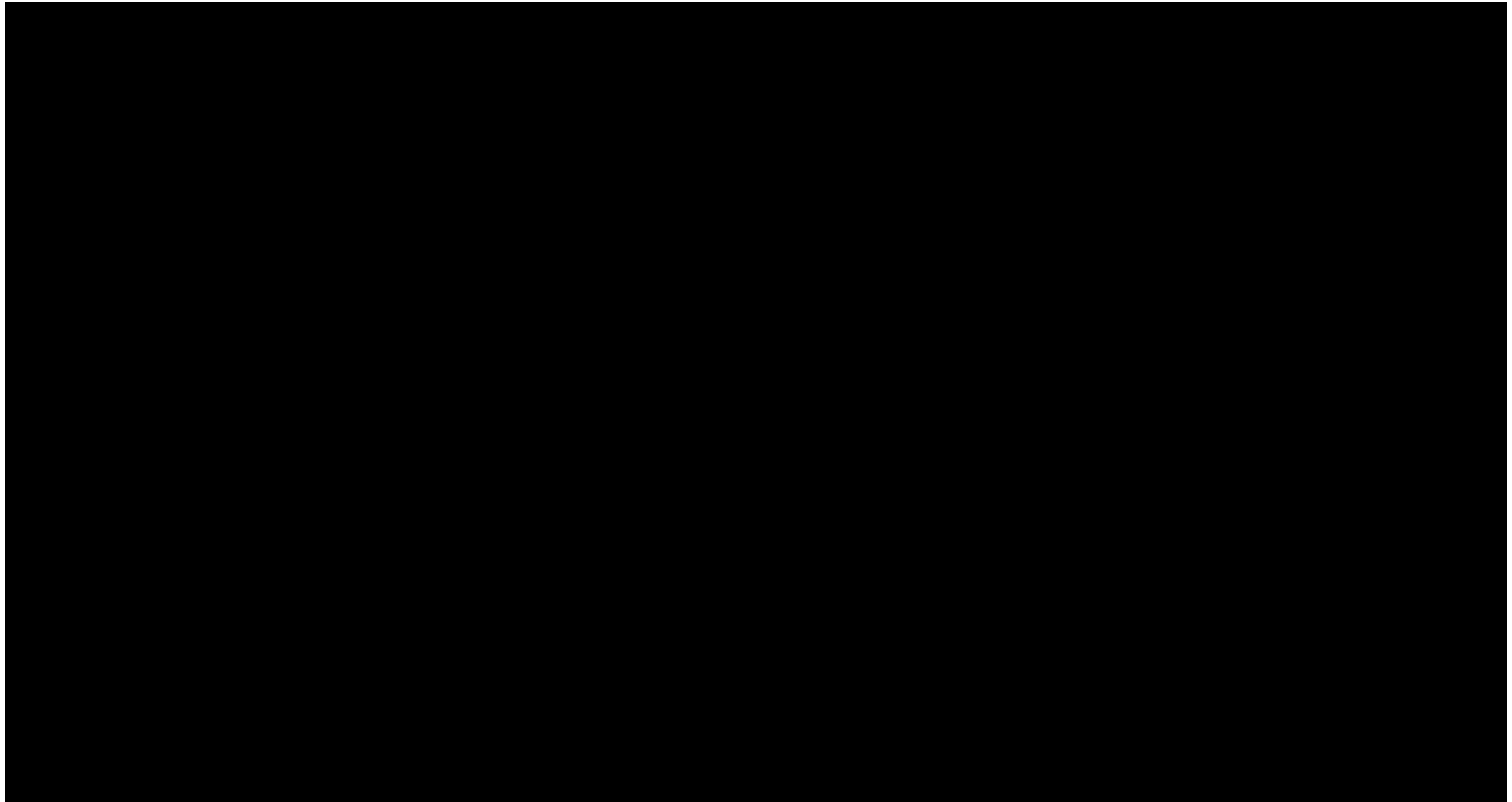
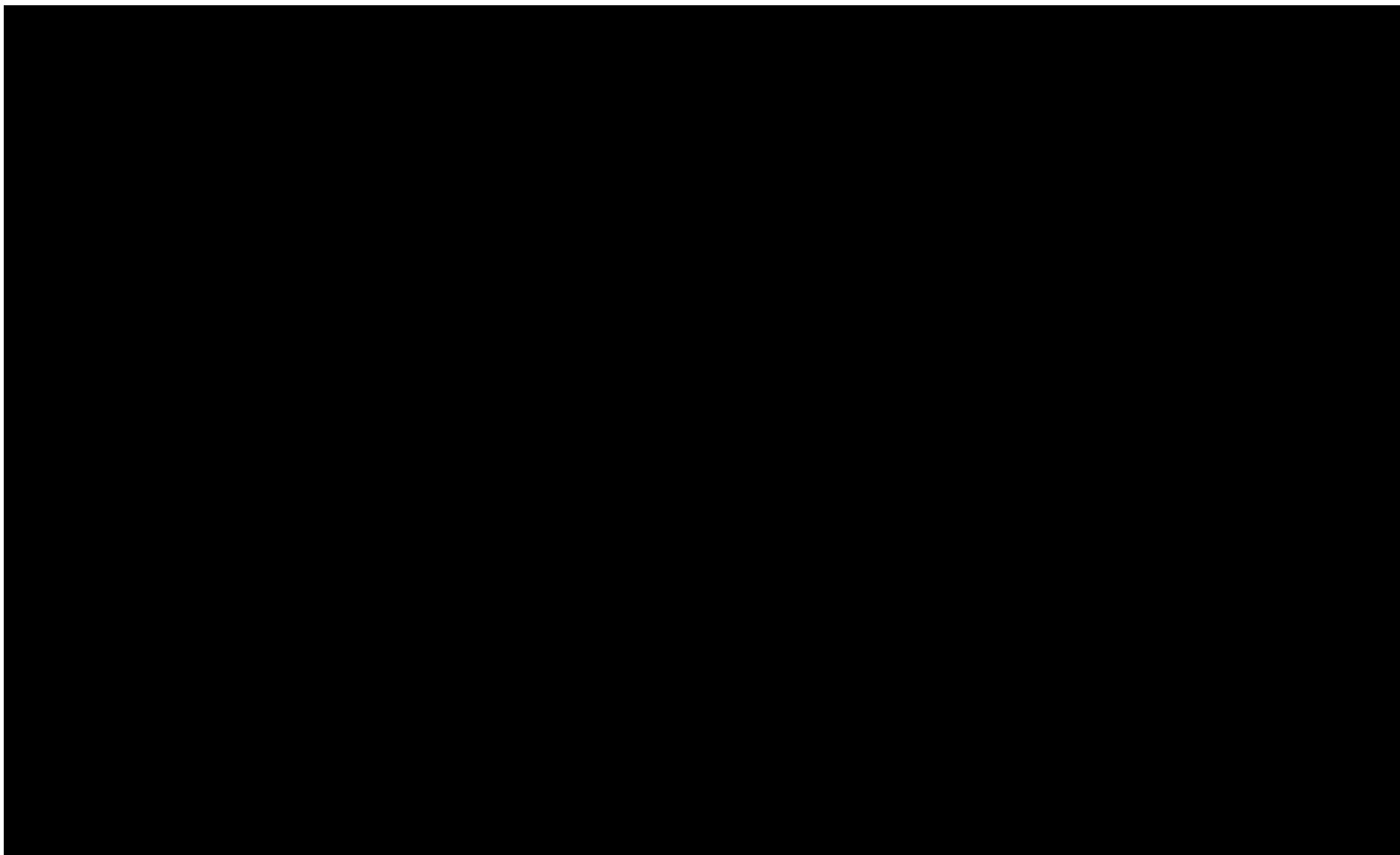
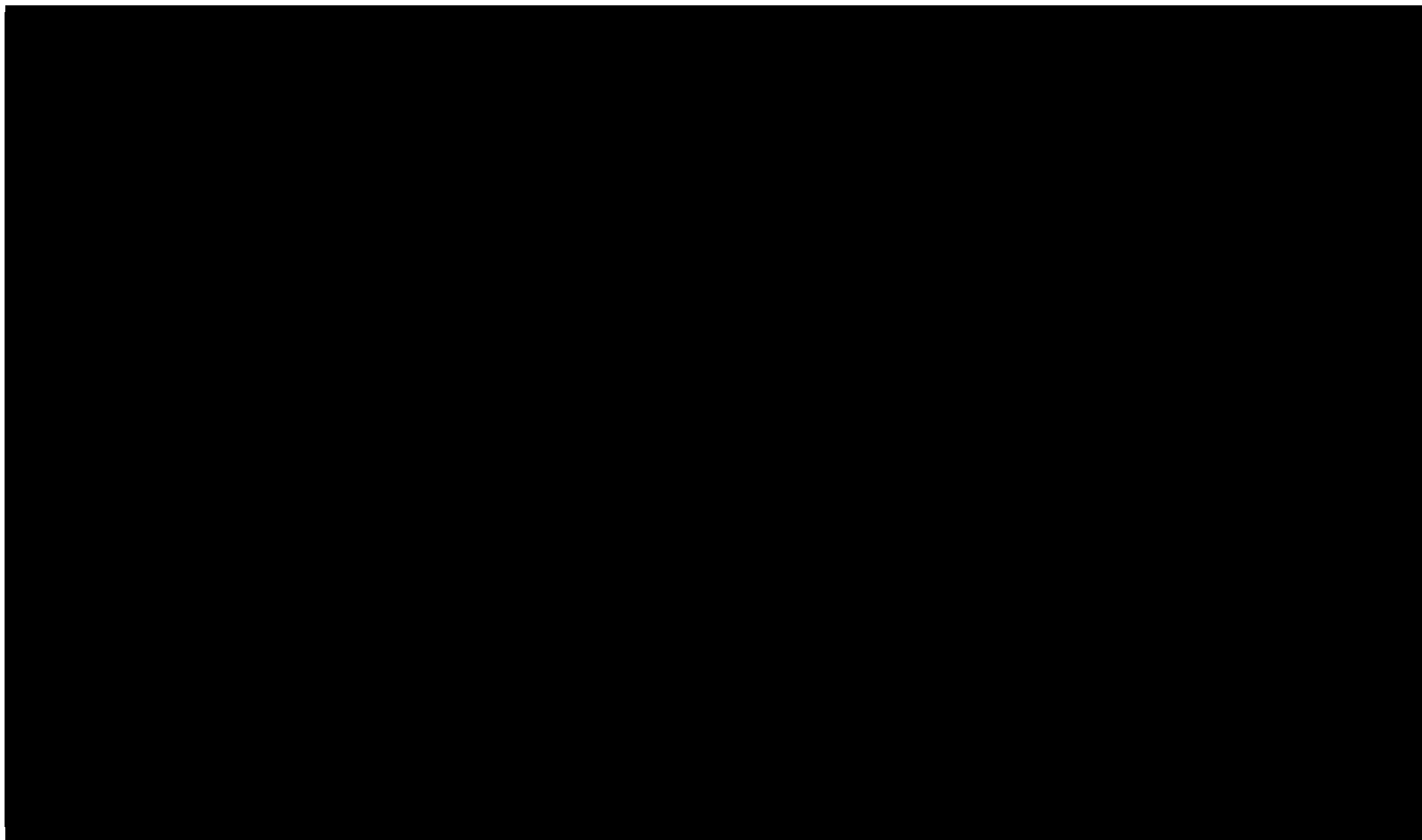


Tabela 75.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania MOG vs BEX – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS







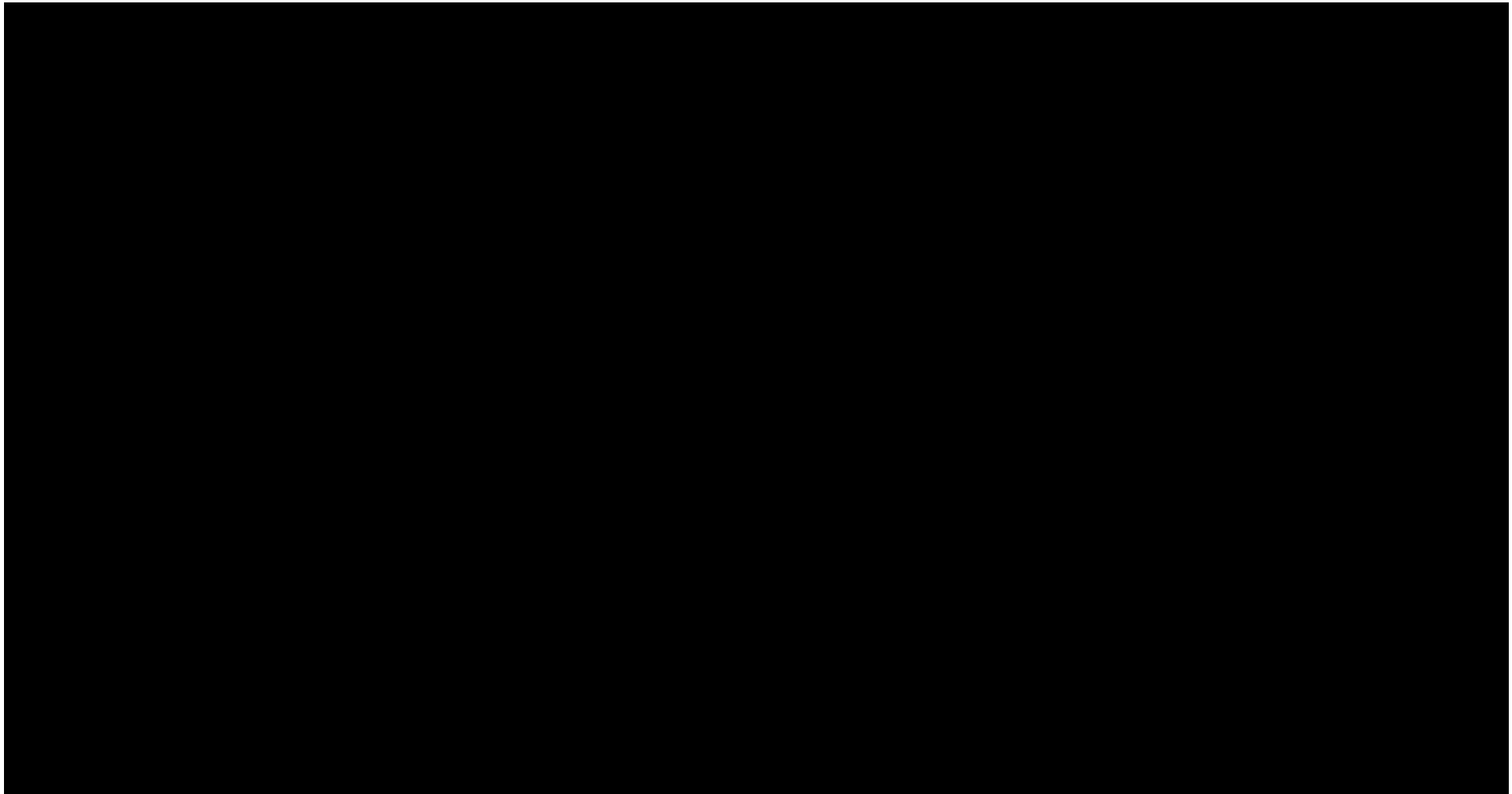
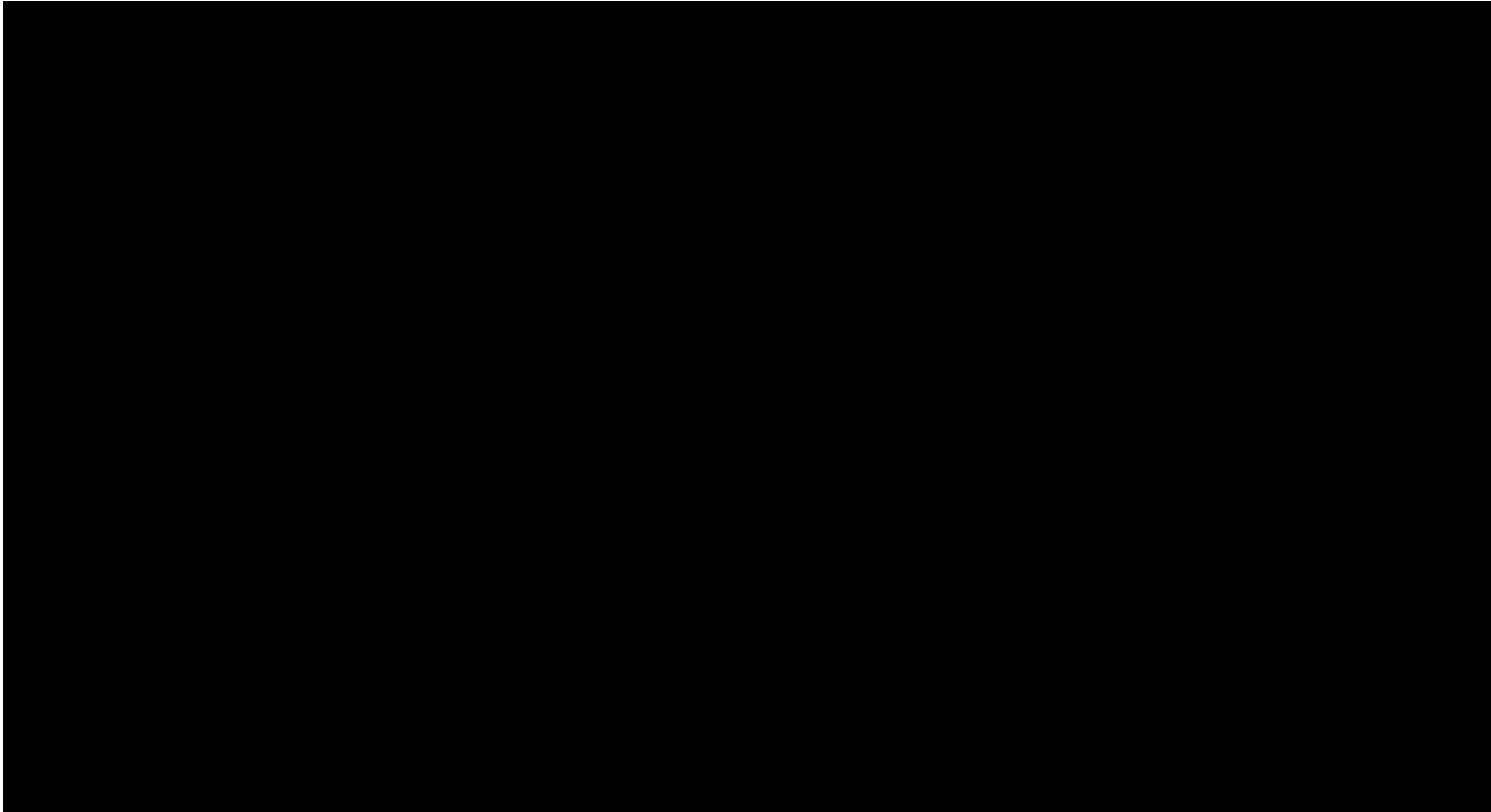
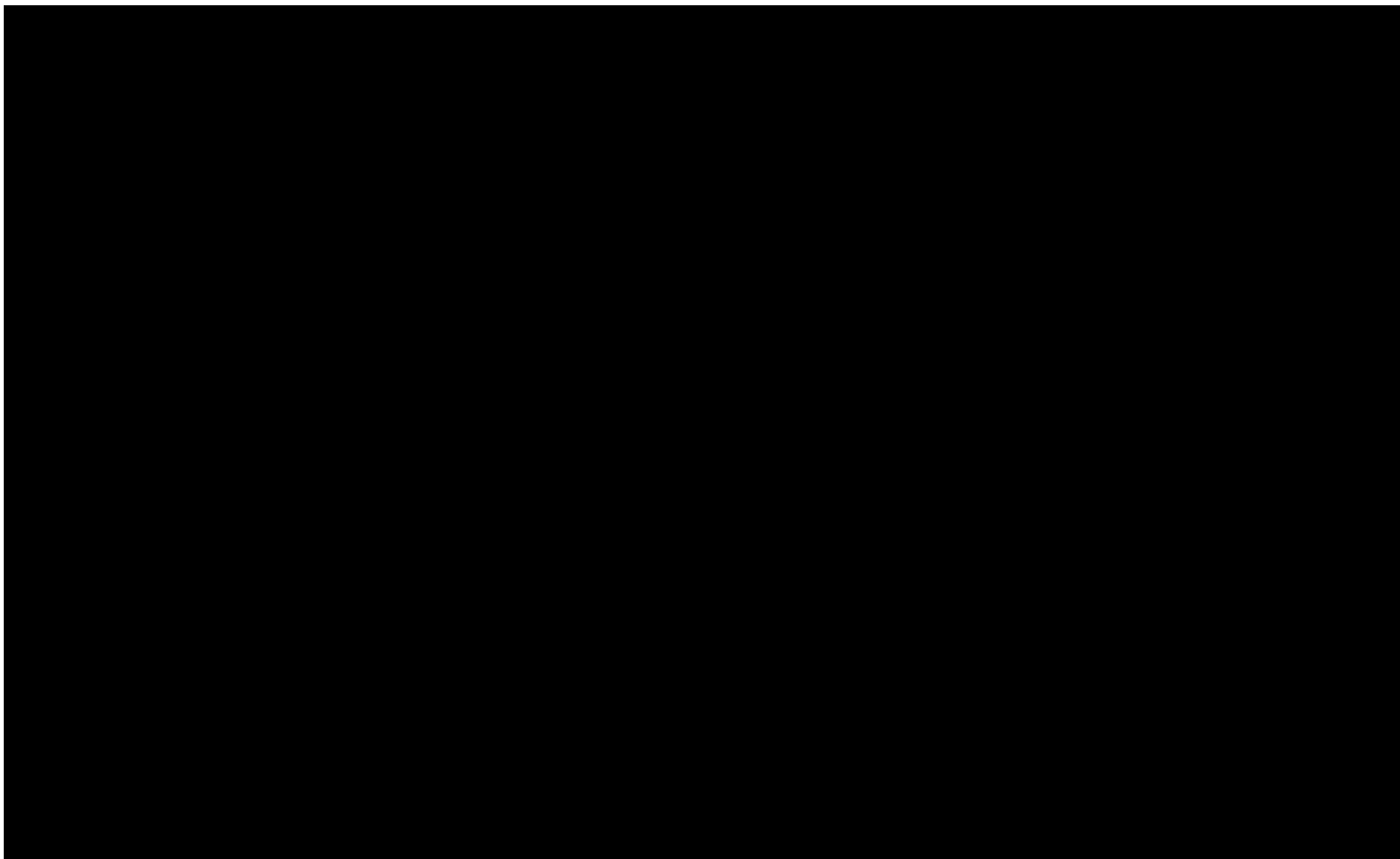
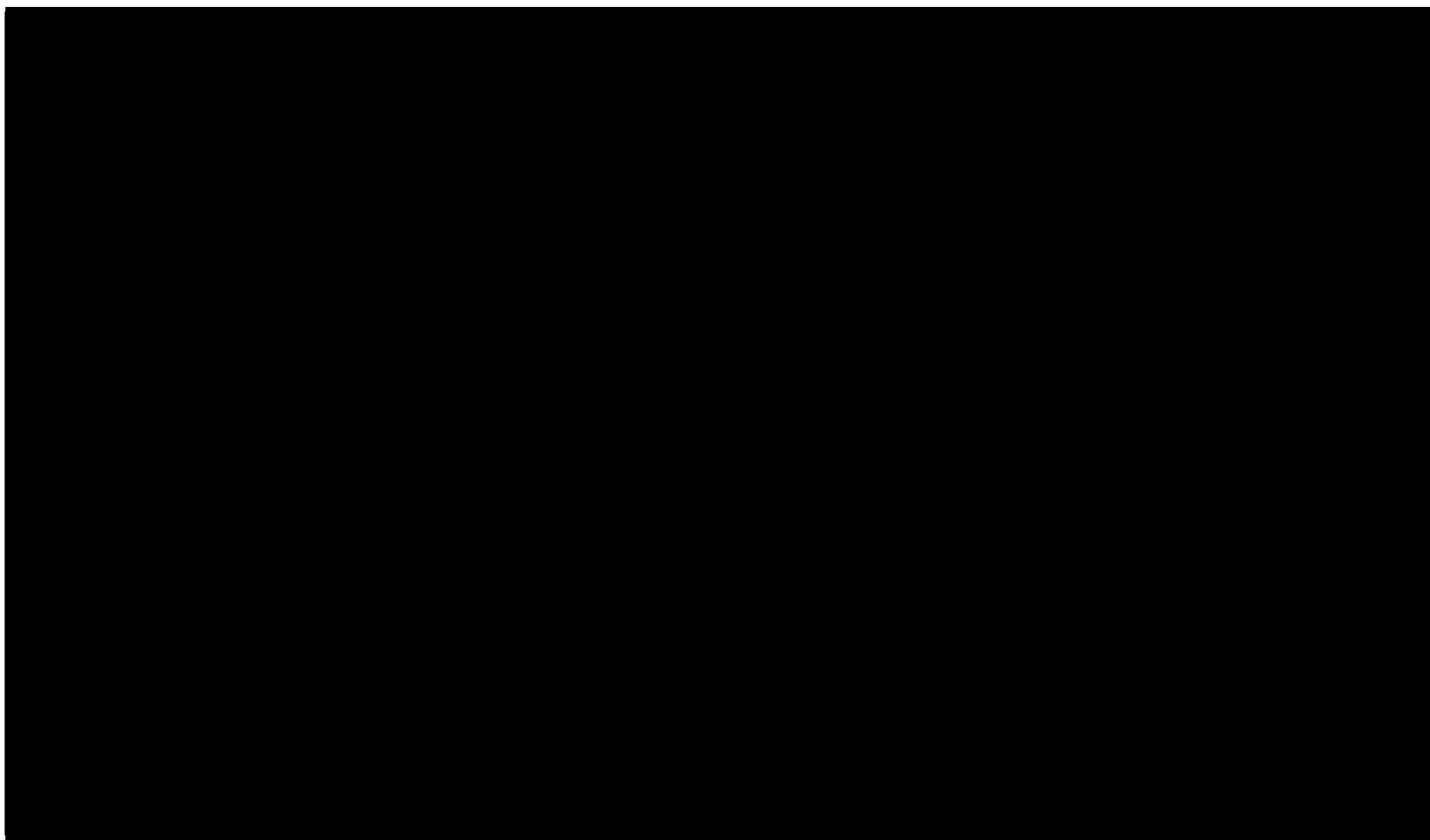


Tabela 76.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania MOG vs ECM – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







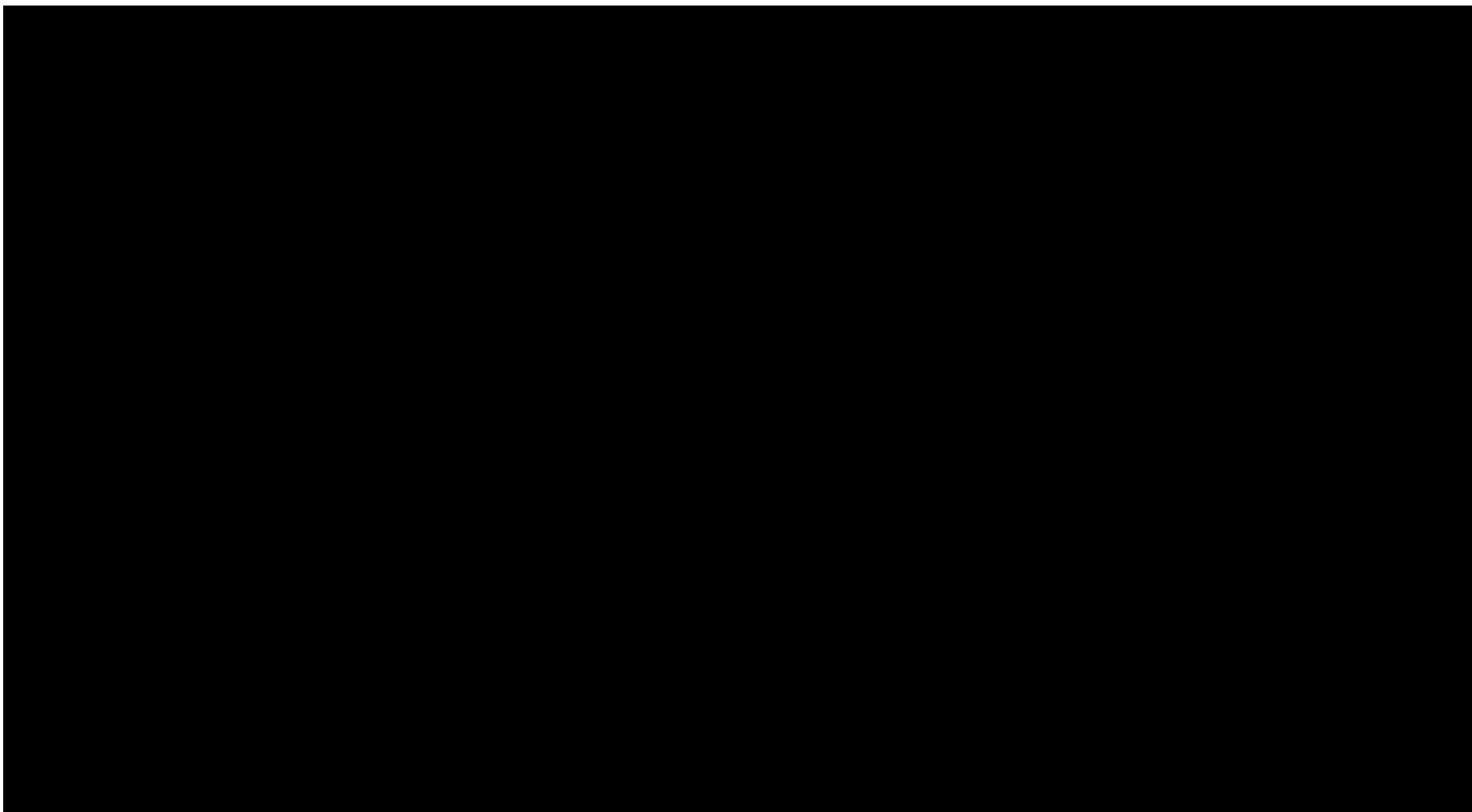
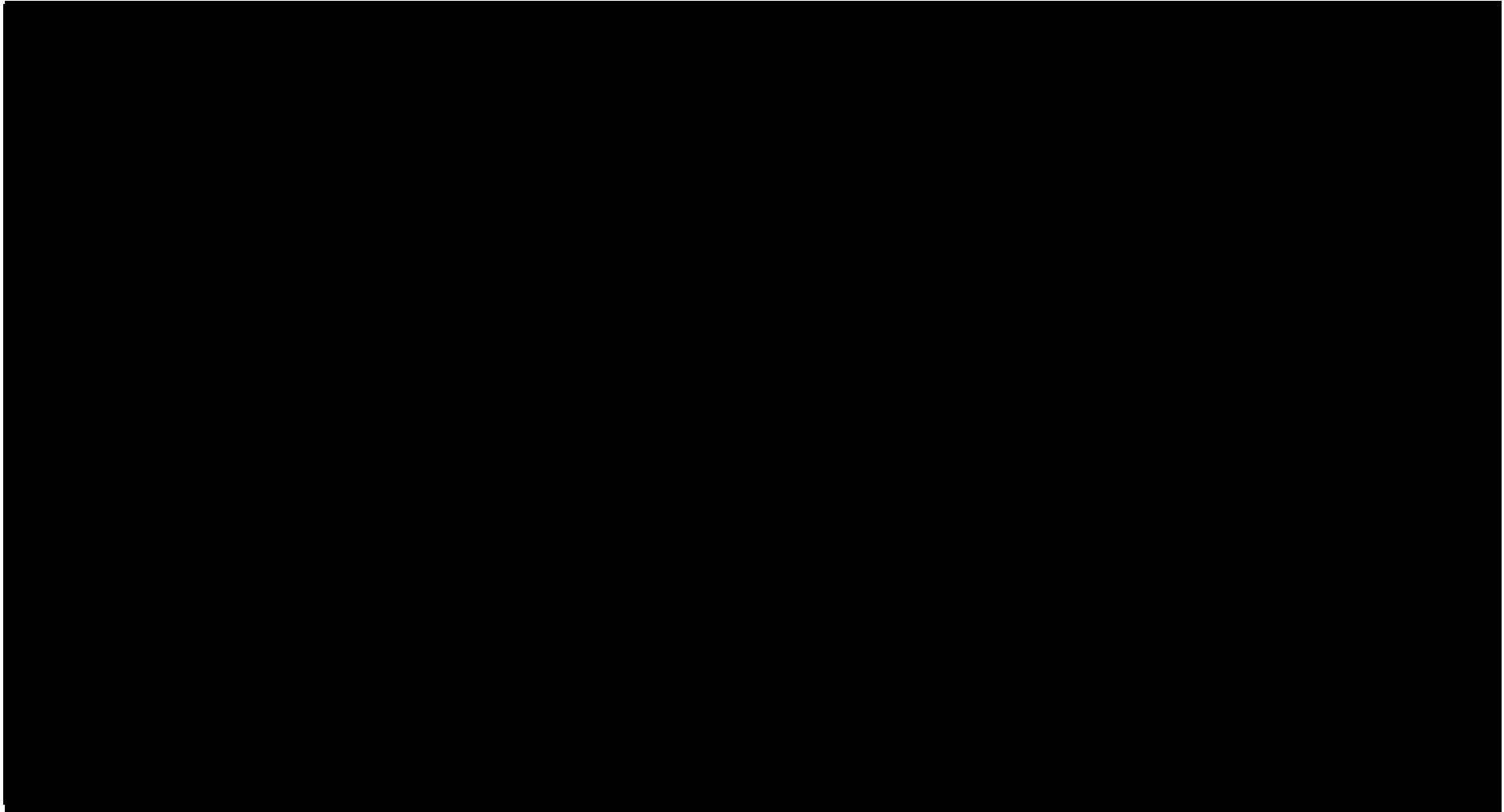
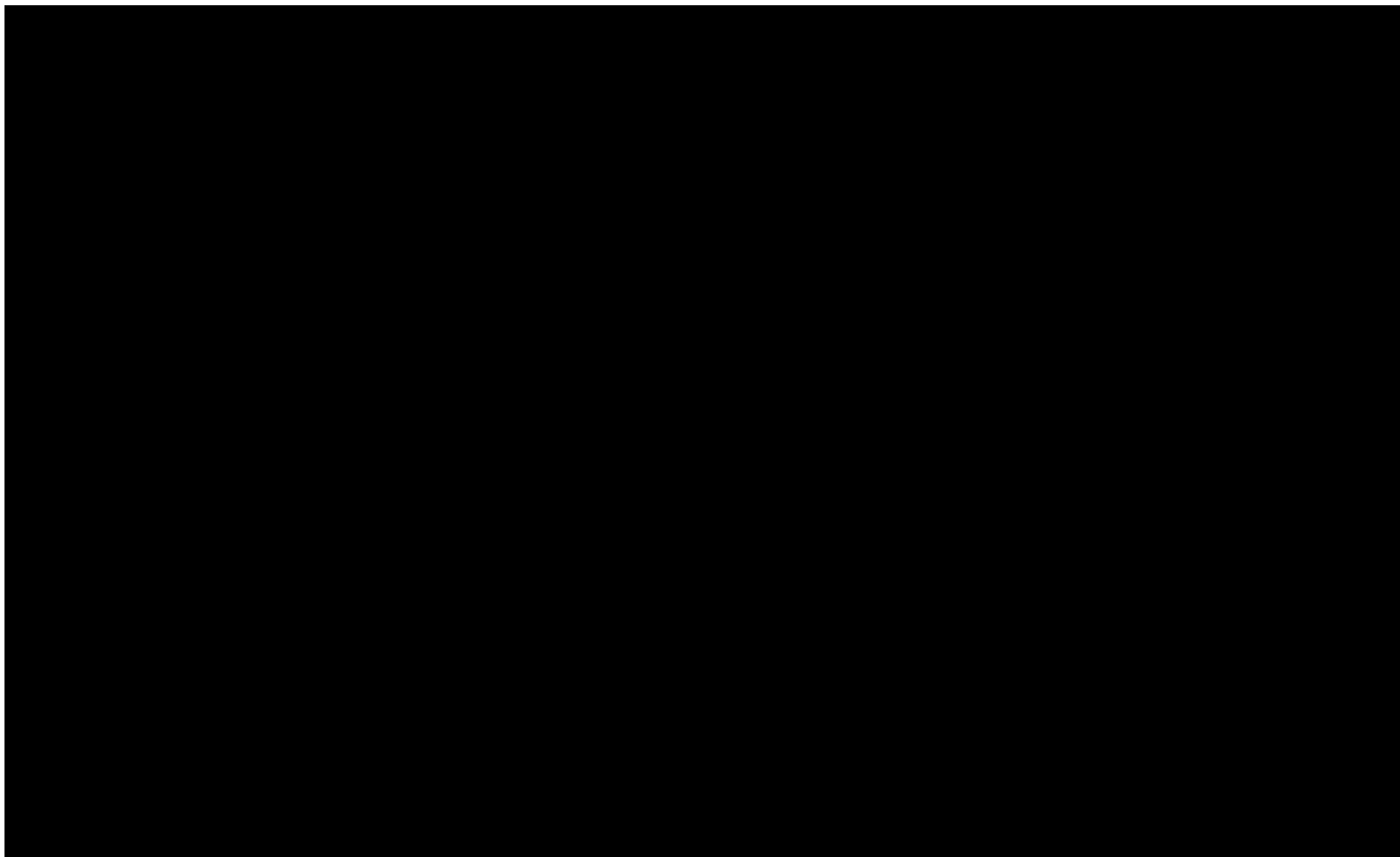
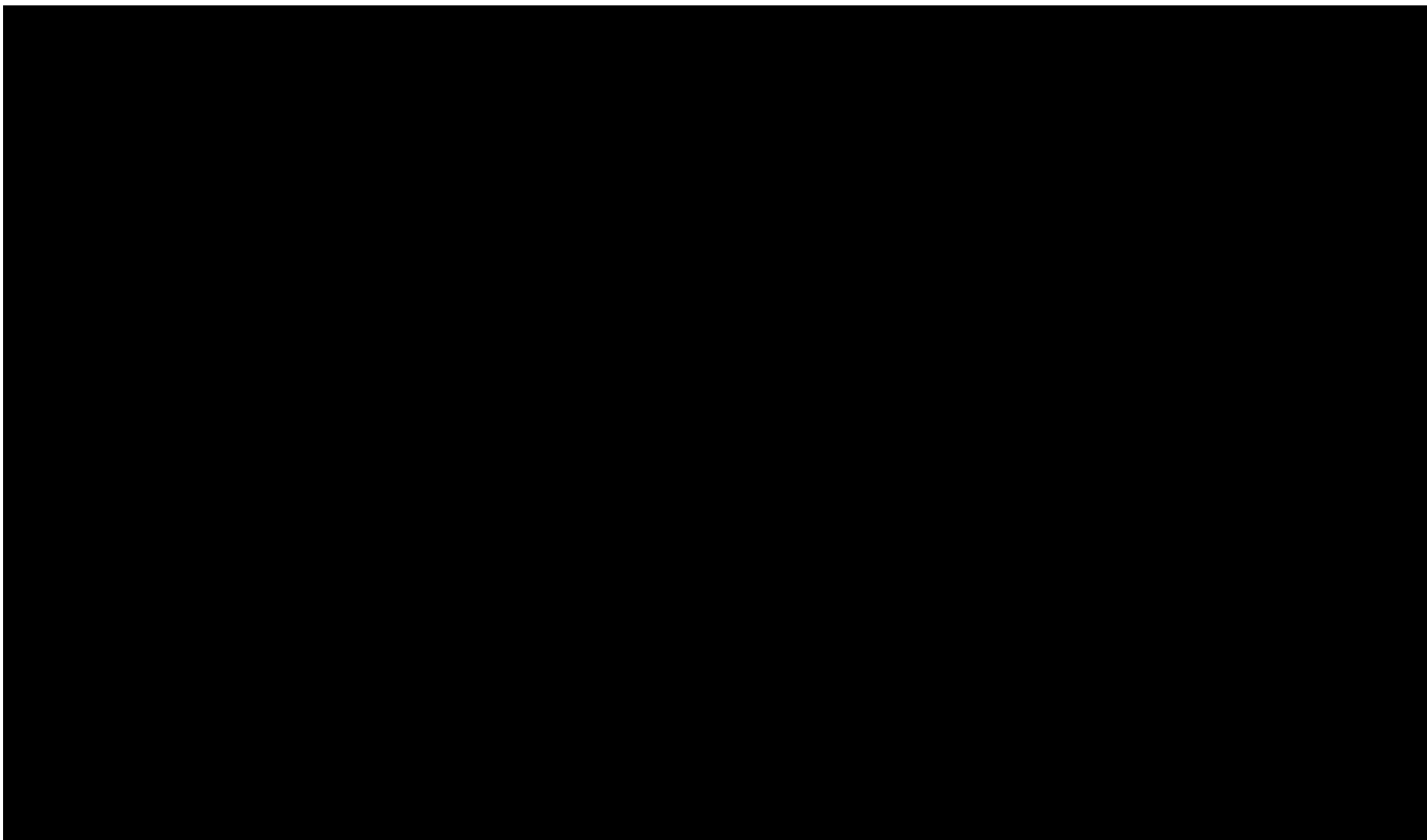


Tabela 77.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania MOG vs ECM – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS







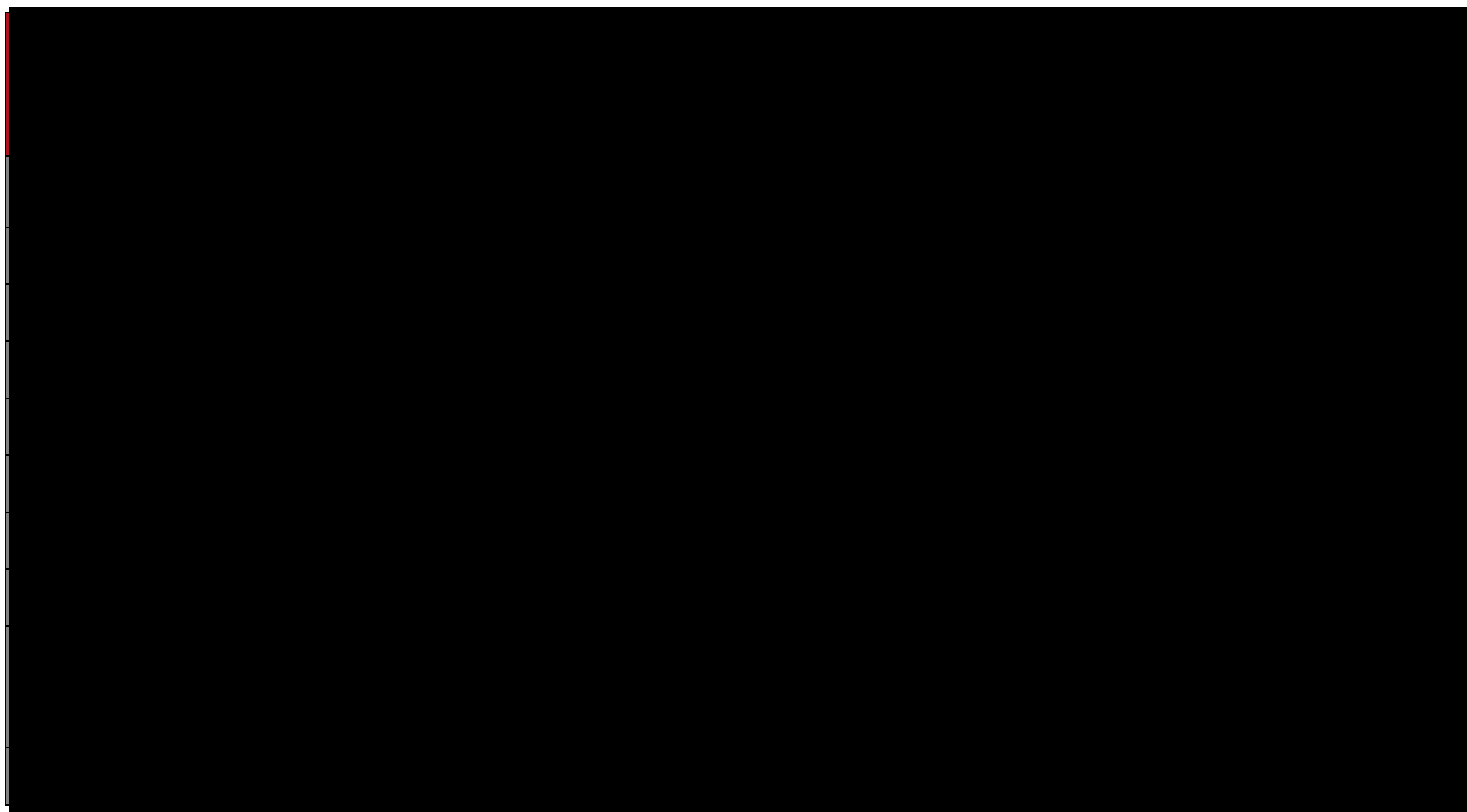
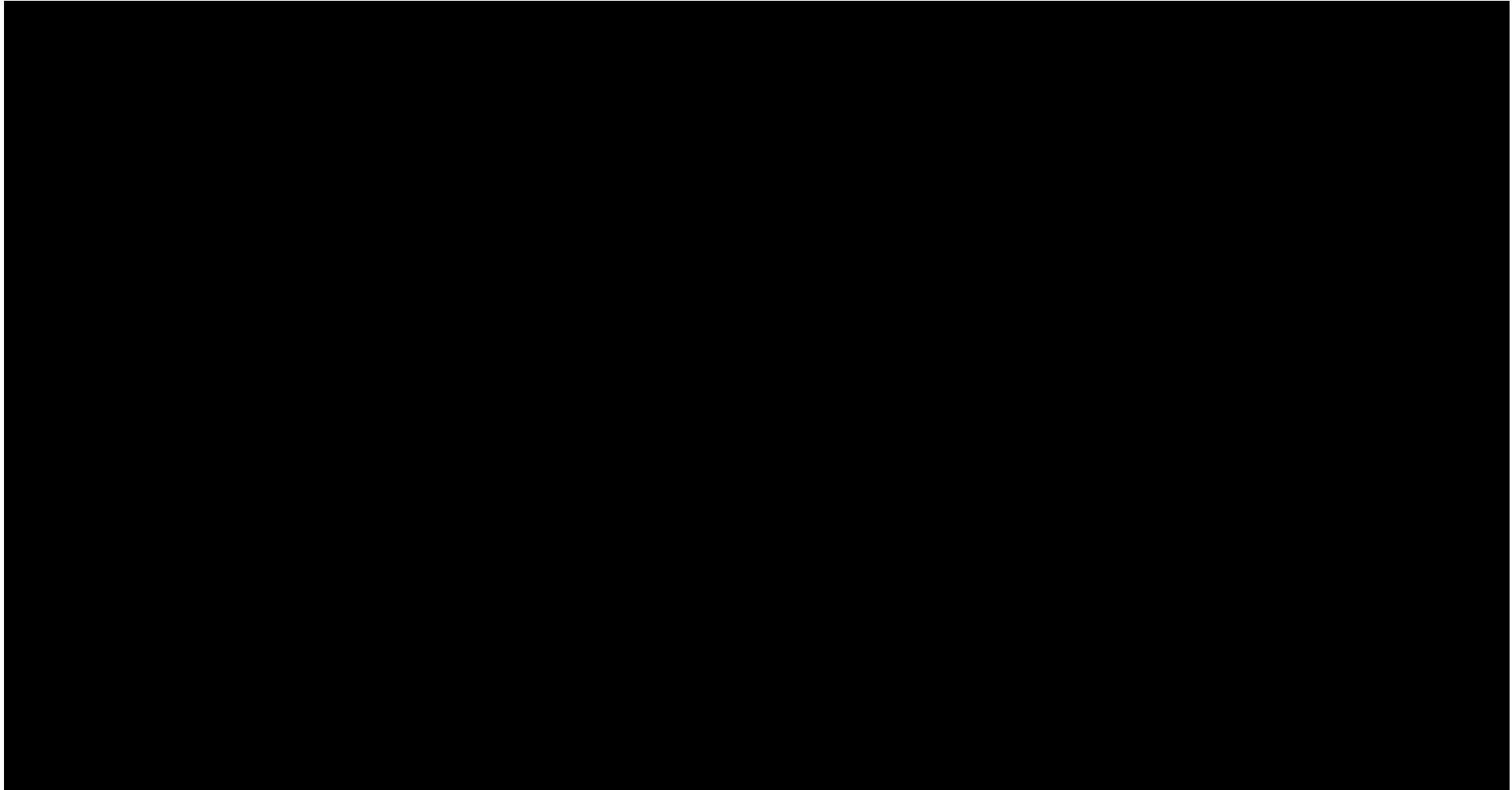
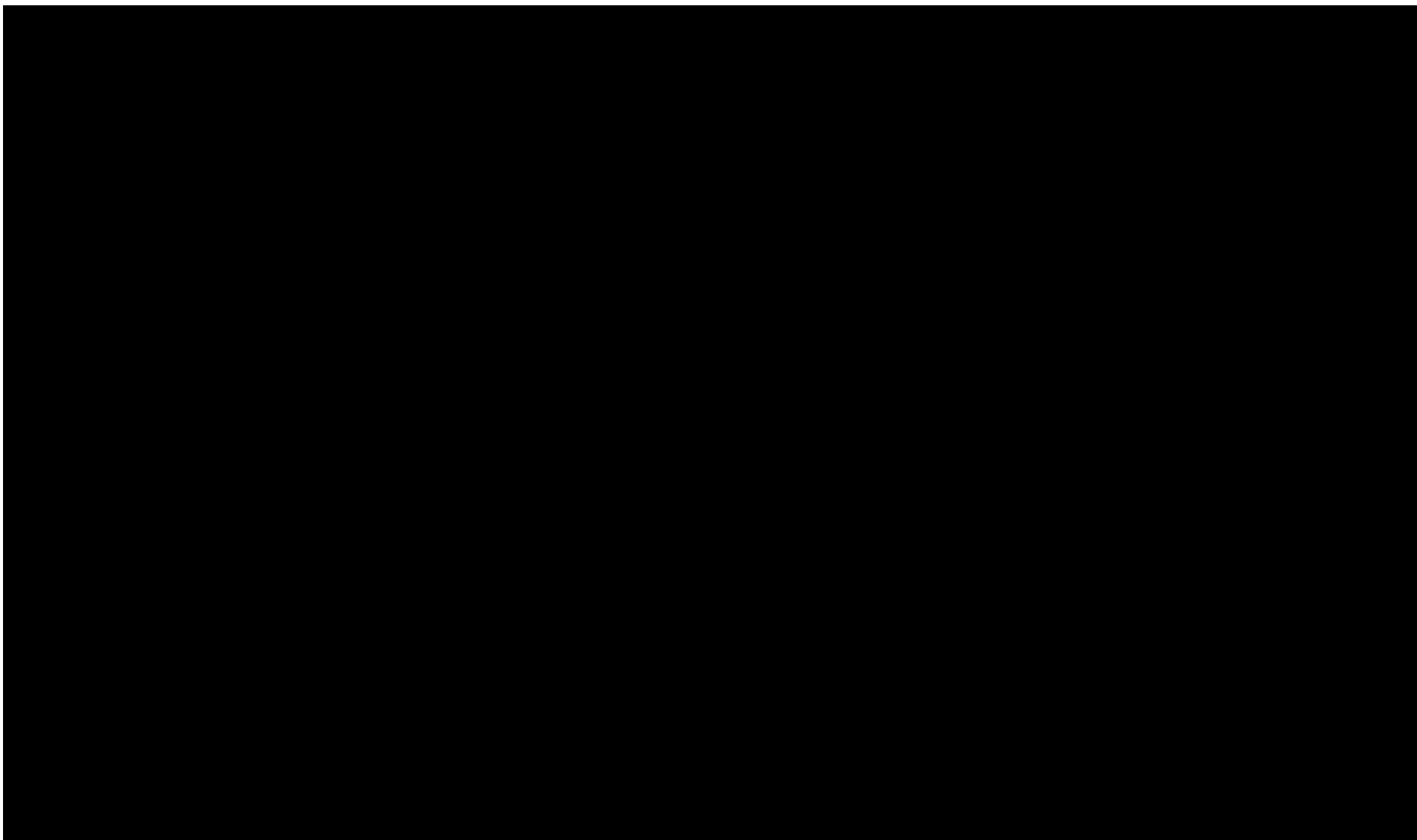


Tabela 78.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania MOG vs BV – w perspektywie płatnika publicznego z RSS





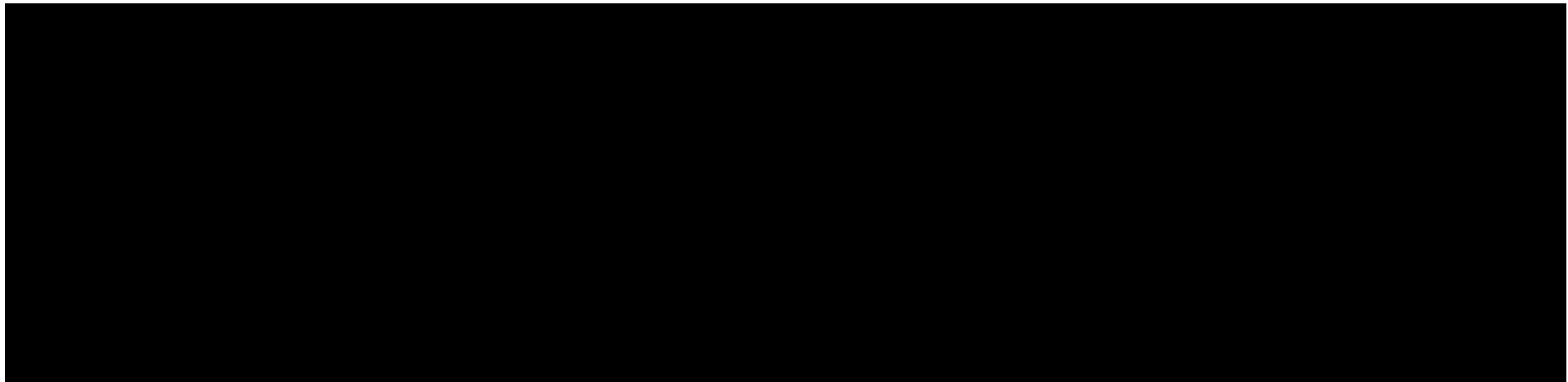
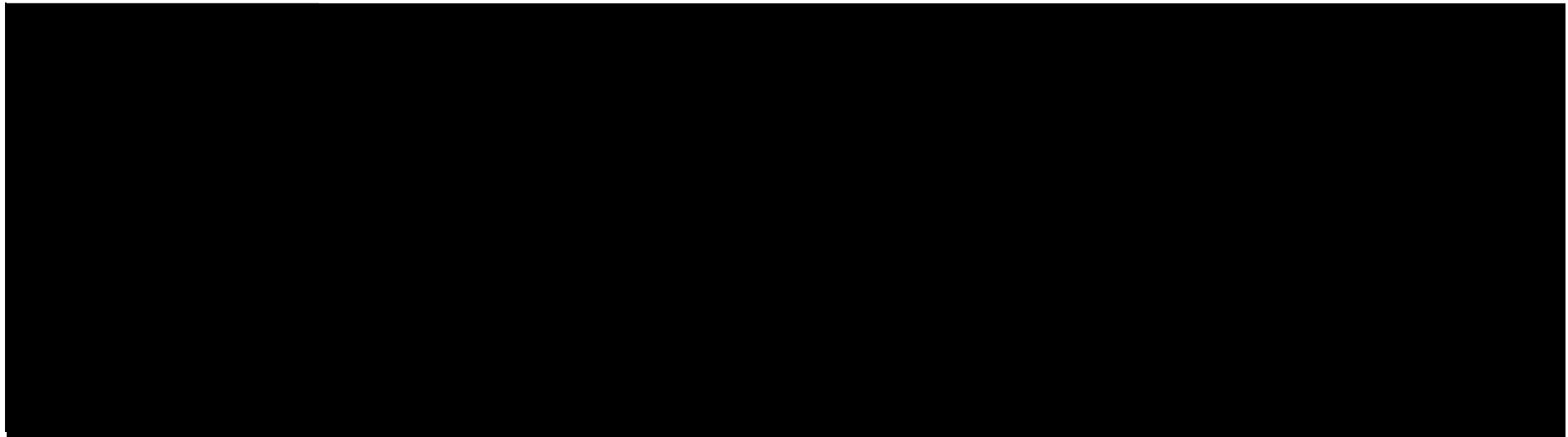
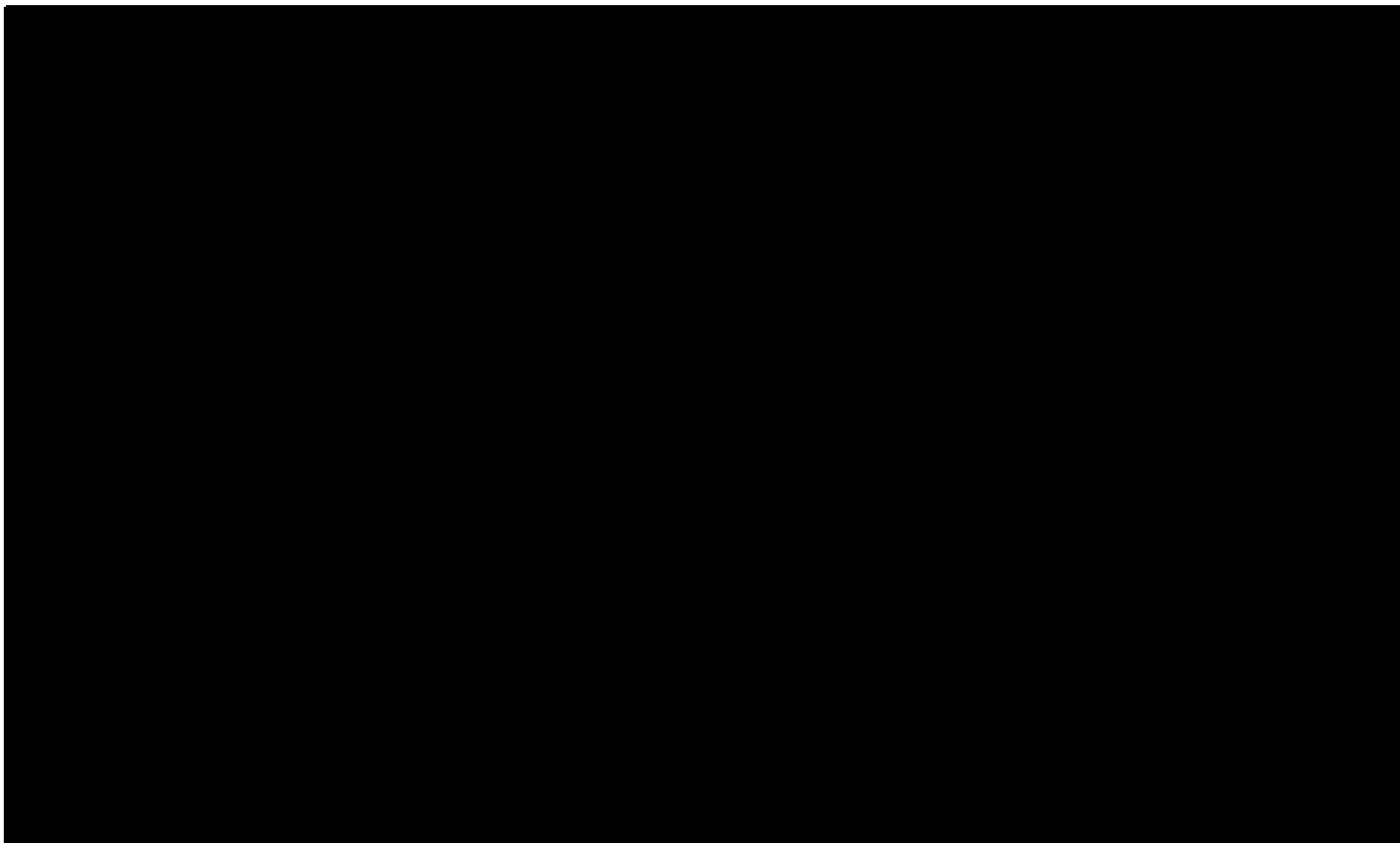
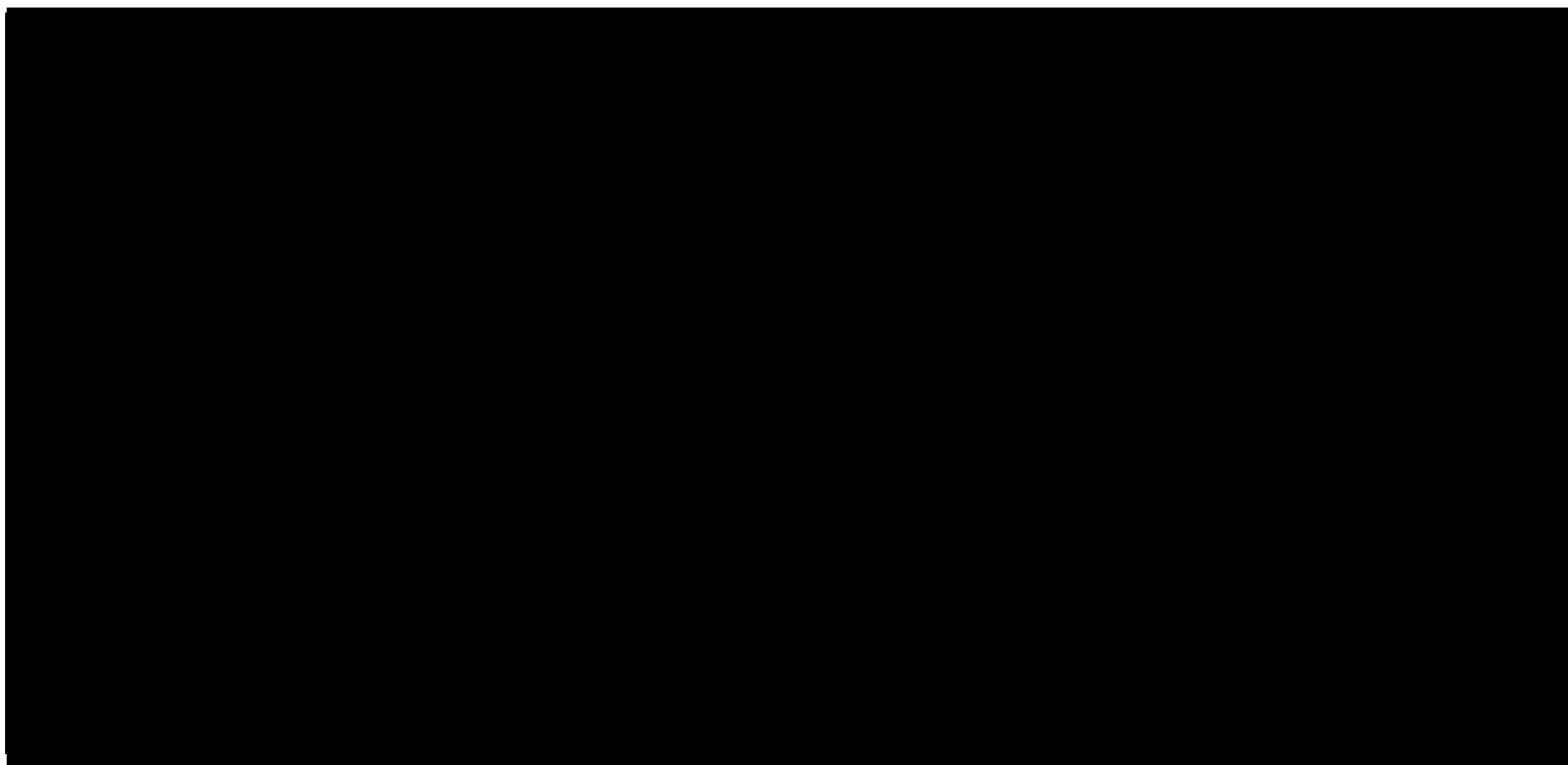


Tabela 79.
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania MOG vs BV – w perspektywie płatnika publicznego bez RSS







10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 80.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Wartości przyjmowane przez większość parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu Beta. Parametrami tych rozkładów w niniejszej analizie są średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz błąd standardowy. W przypadku danych związanych z prawdopodobieństwami oraz użytecznościami (tj. osiągnięciem wartości z ograniczonego przedziału np. 0 do 1) wybrano rozkład Beta.

Wartości przyjmowane przez zmienne modelowano także przy użyciu rozkładu normalnego lub log-normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia oraz odchylenie standardowe (bądź błąd standardowy).

W przypadku analizy przeżycia parametry funkcji modelowane były w ramach wielowymiarowego rozkładu normalnego, z wykorzystaniem miar rozrzutu w postaci macierzy kowariancji.

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

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

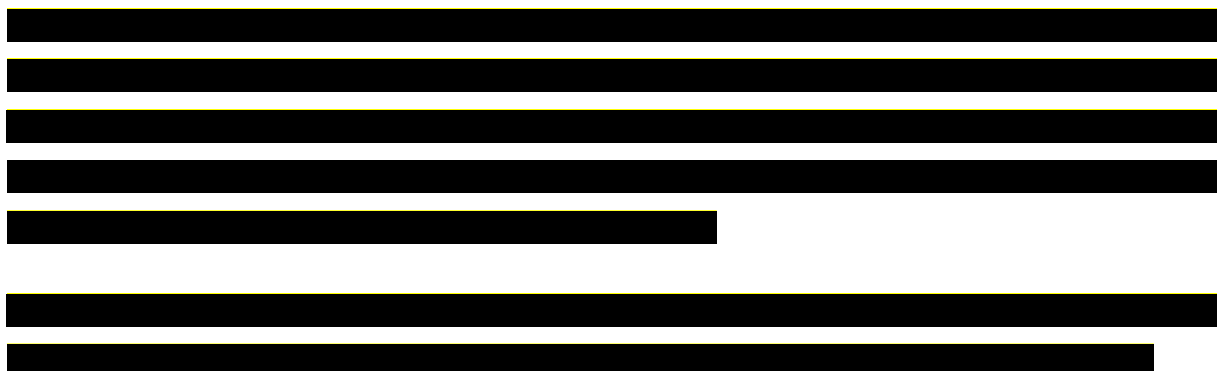
The table content is completely redacted with black bars.

Tabela 81.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania MOG vs. BEX

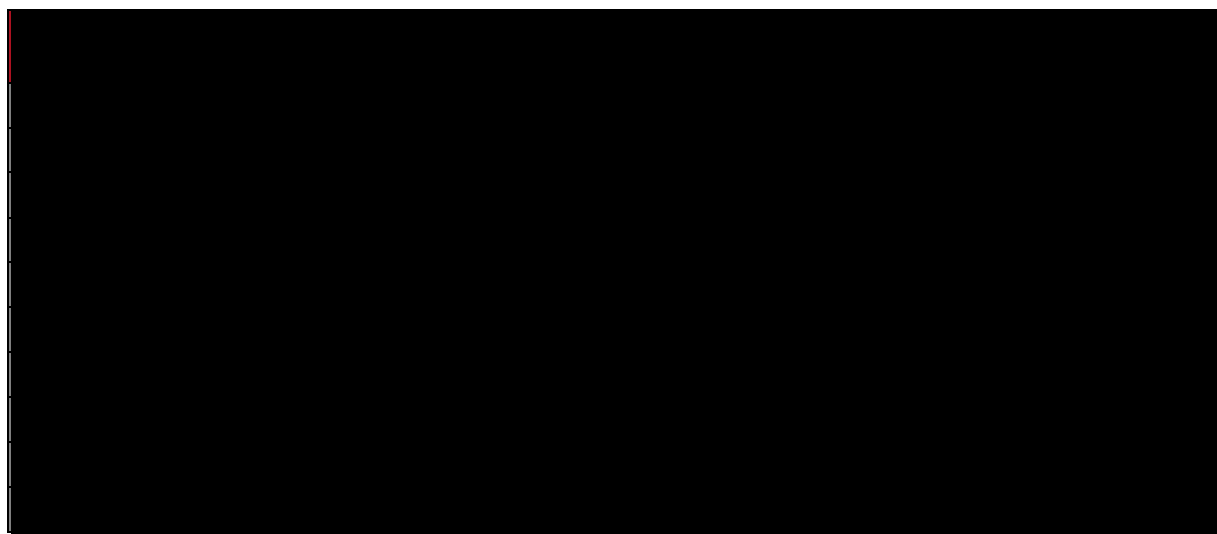
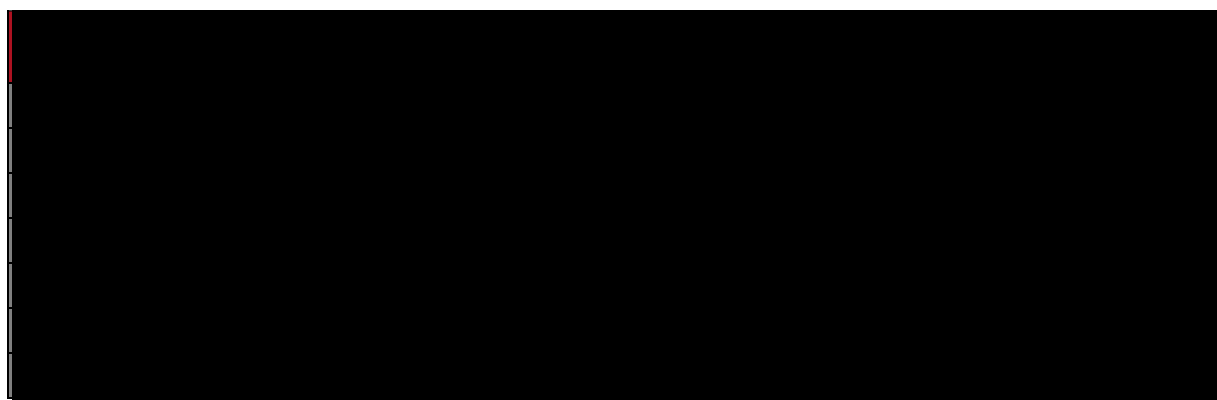
The table content is completely redacted with black bars.

Tabela 82.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania MOG vs. ECM

The table content is completely redacted with black bars.

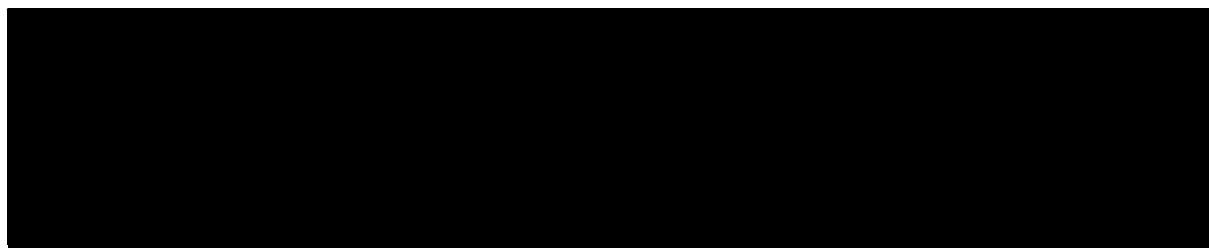
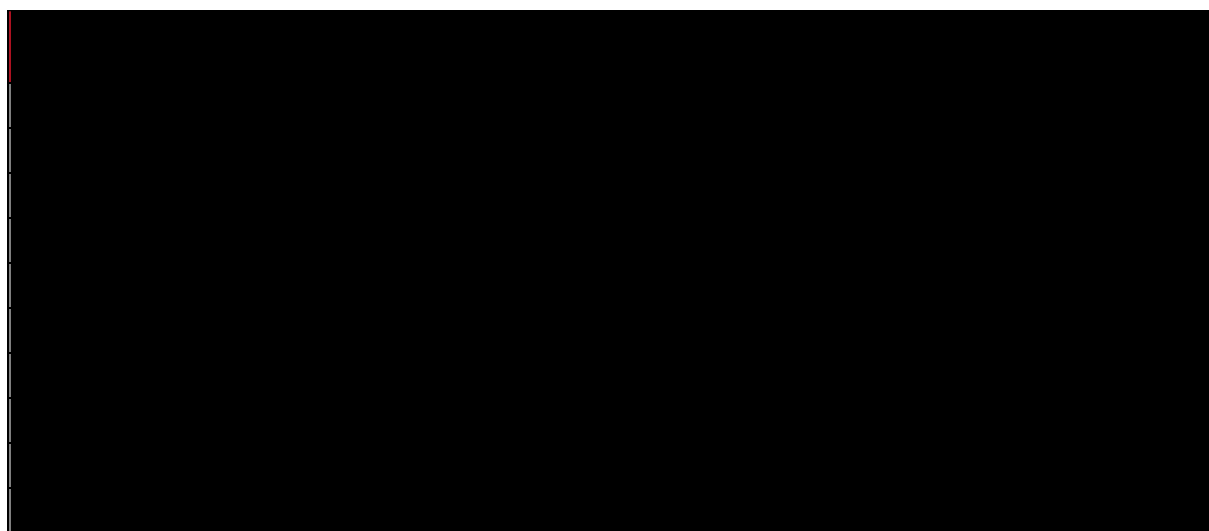


Tabela 83.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania MOG vs. BV



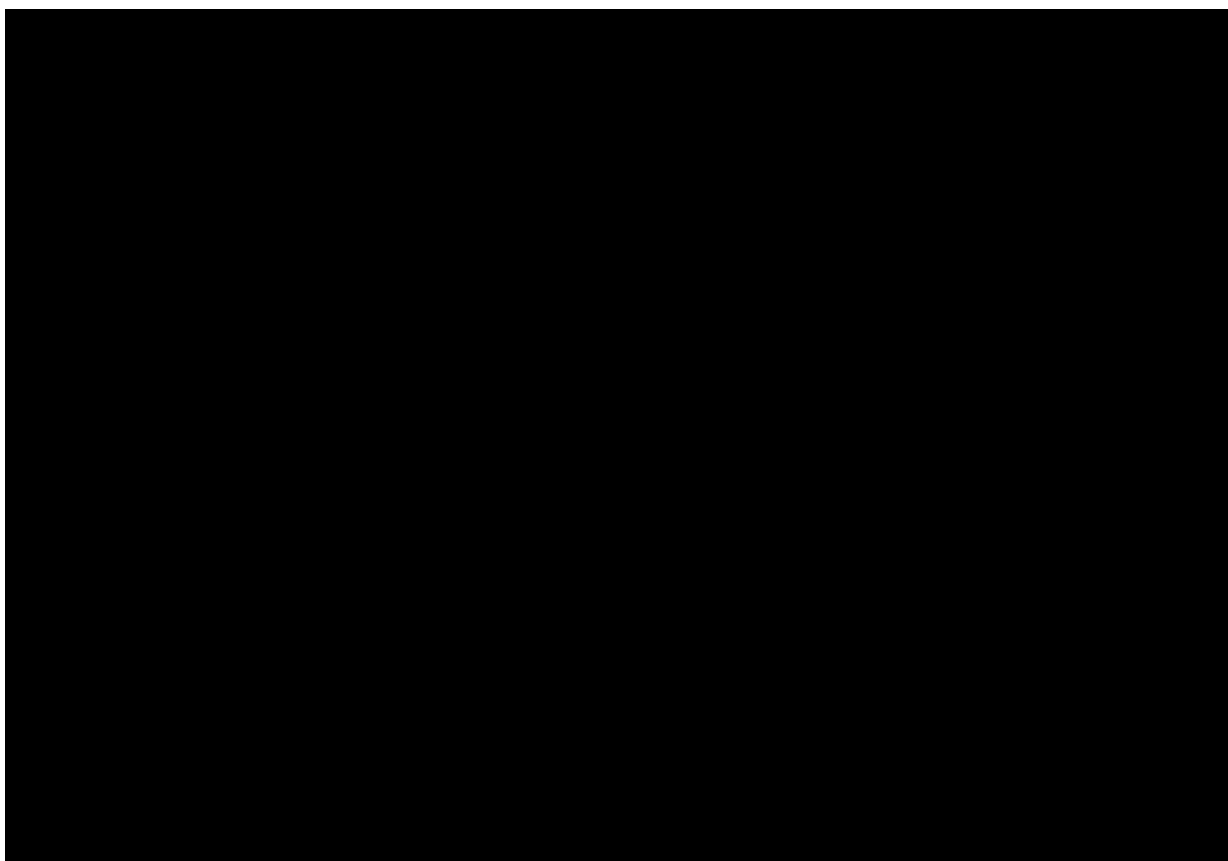
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

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

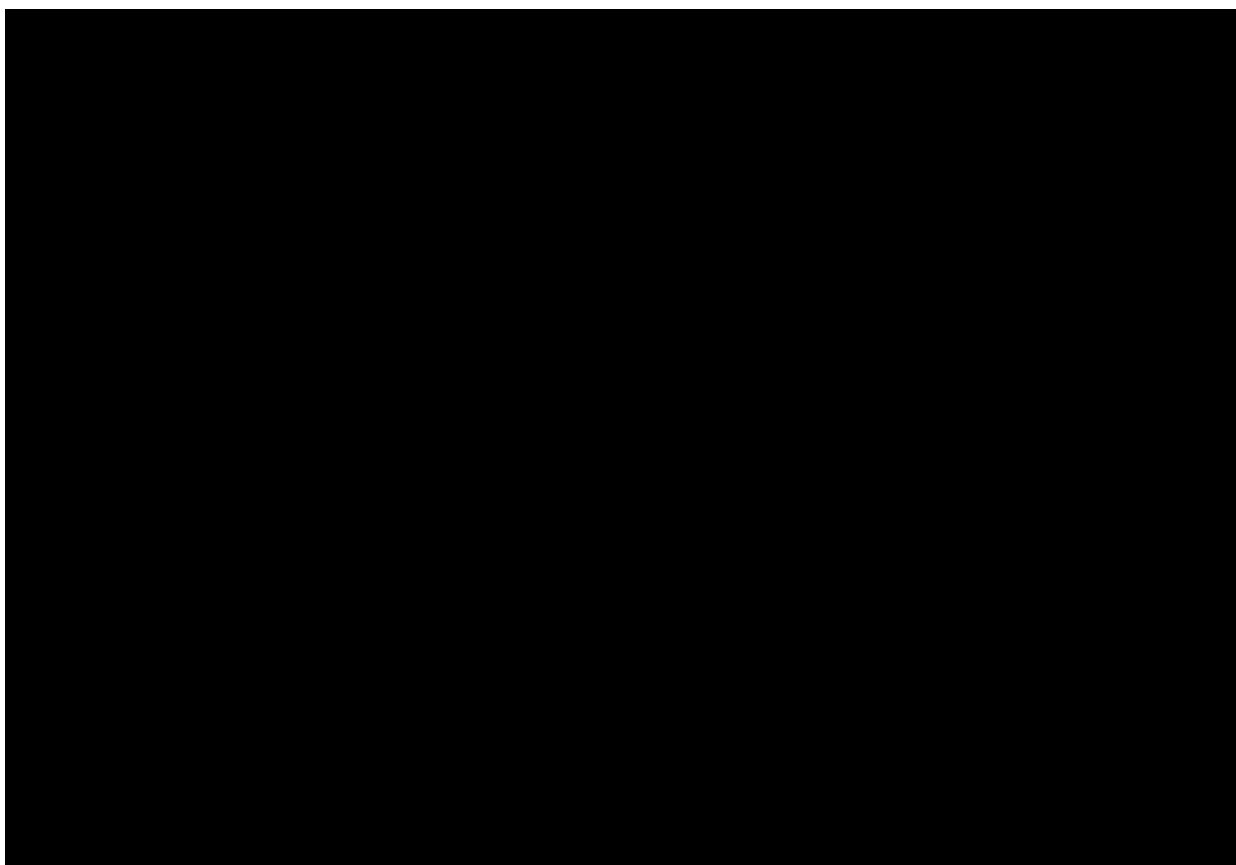
Na wykresach przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

Rysunek 19.

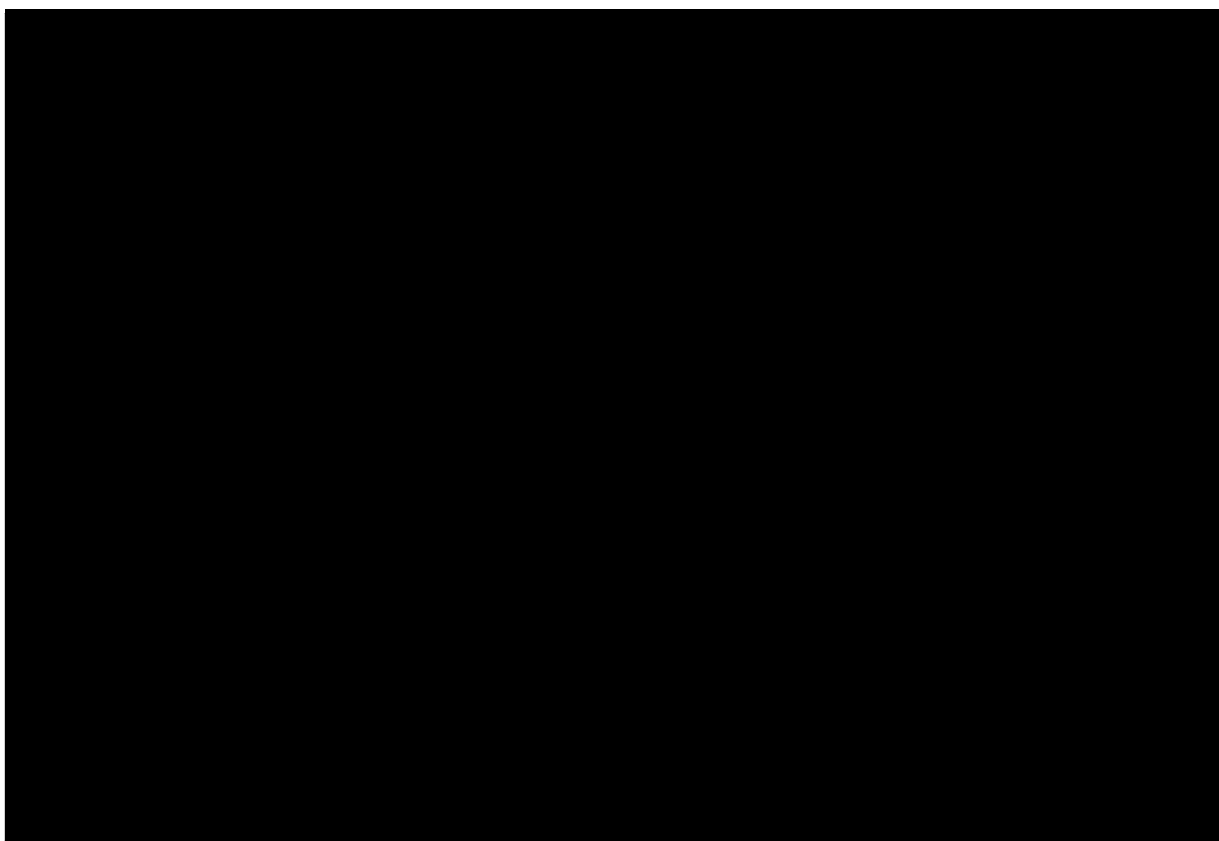
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego z RSS, dla porównania MOG z BEX



Rysunek 20.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego bez RSS, dla porównania MOG z BEX

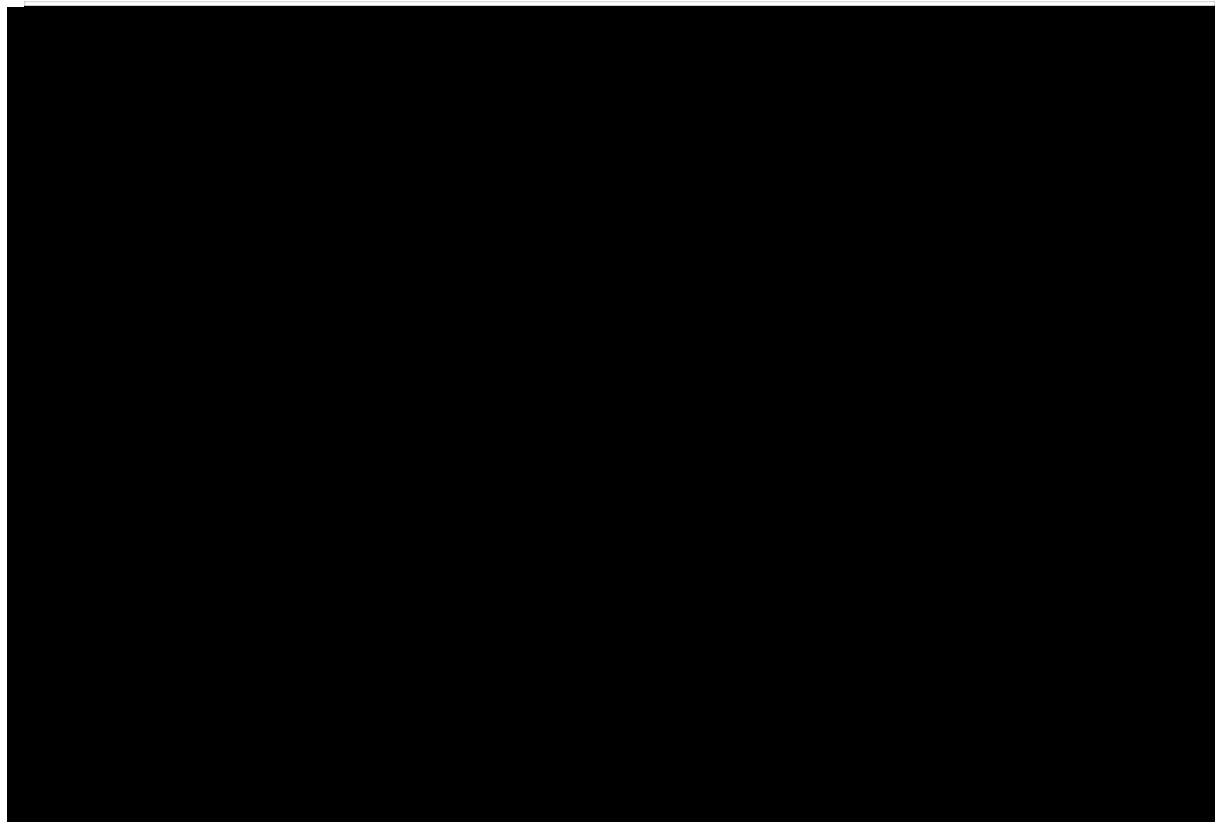


Rysunek 21.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego z RSS, dla porównania MOG z ECM



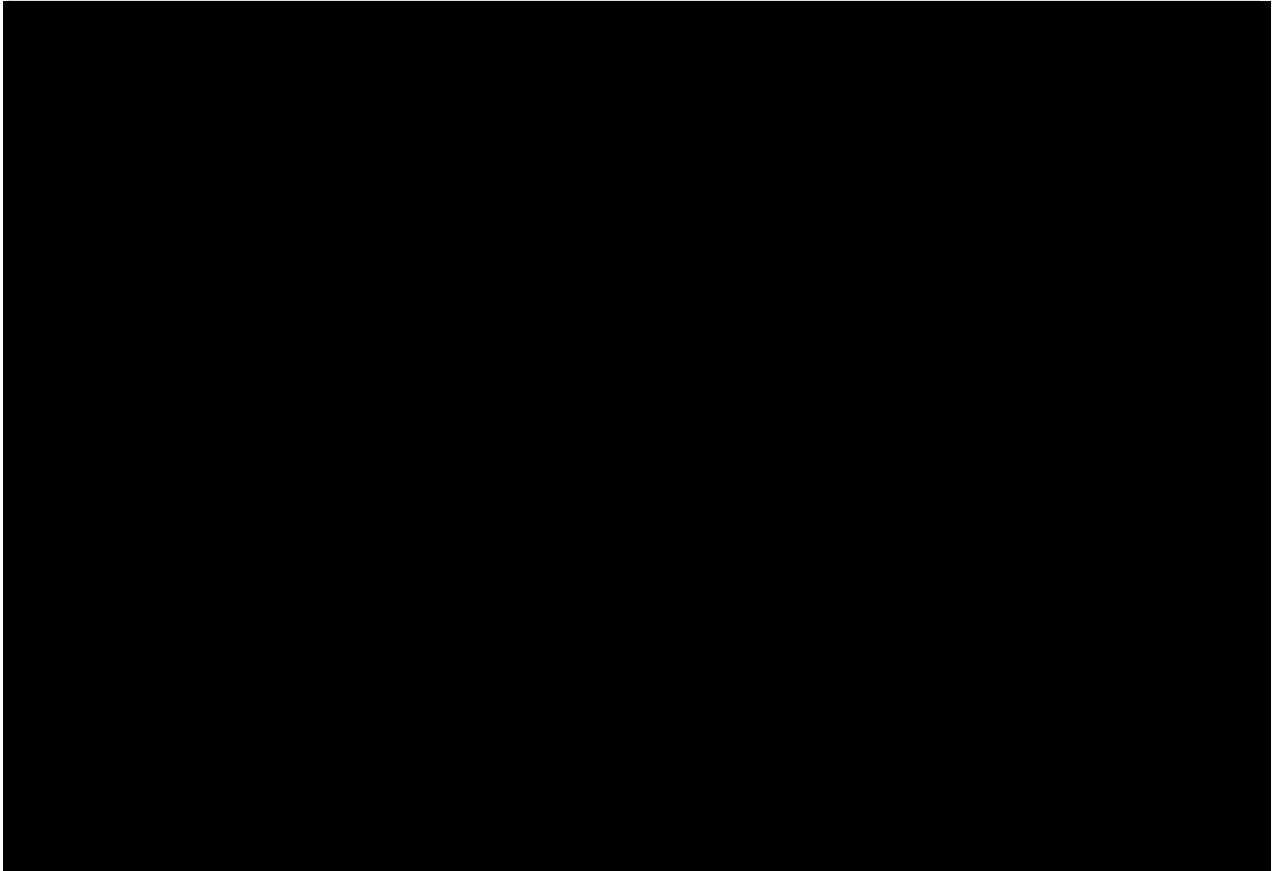
Rysunek 22.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego bez RSS, dla porównania MOG z ECM



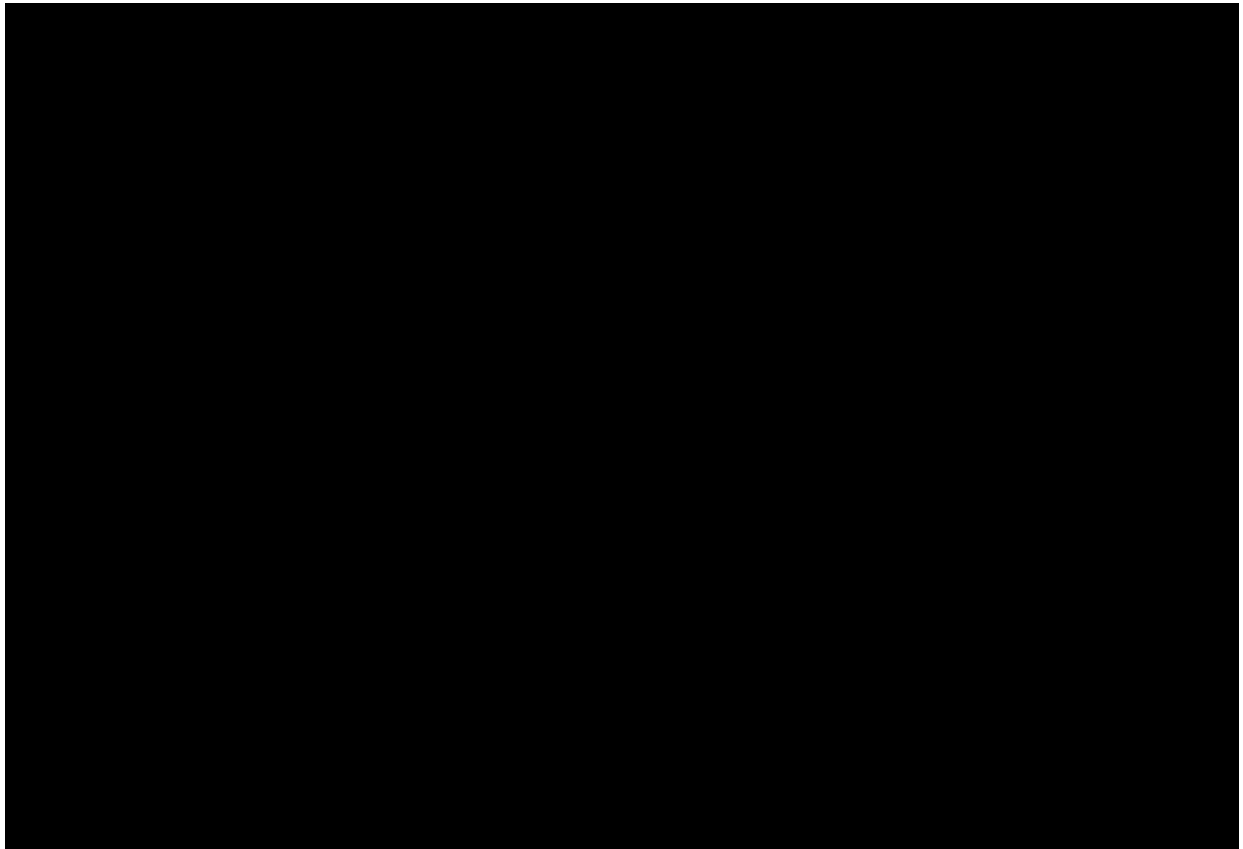
Rysunek 23.


Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego z RSS, dla porównania MOG z BV



Rysunek 24.

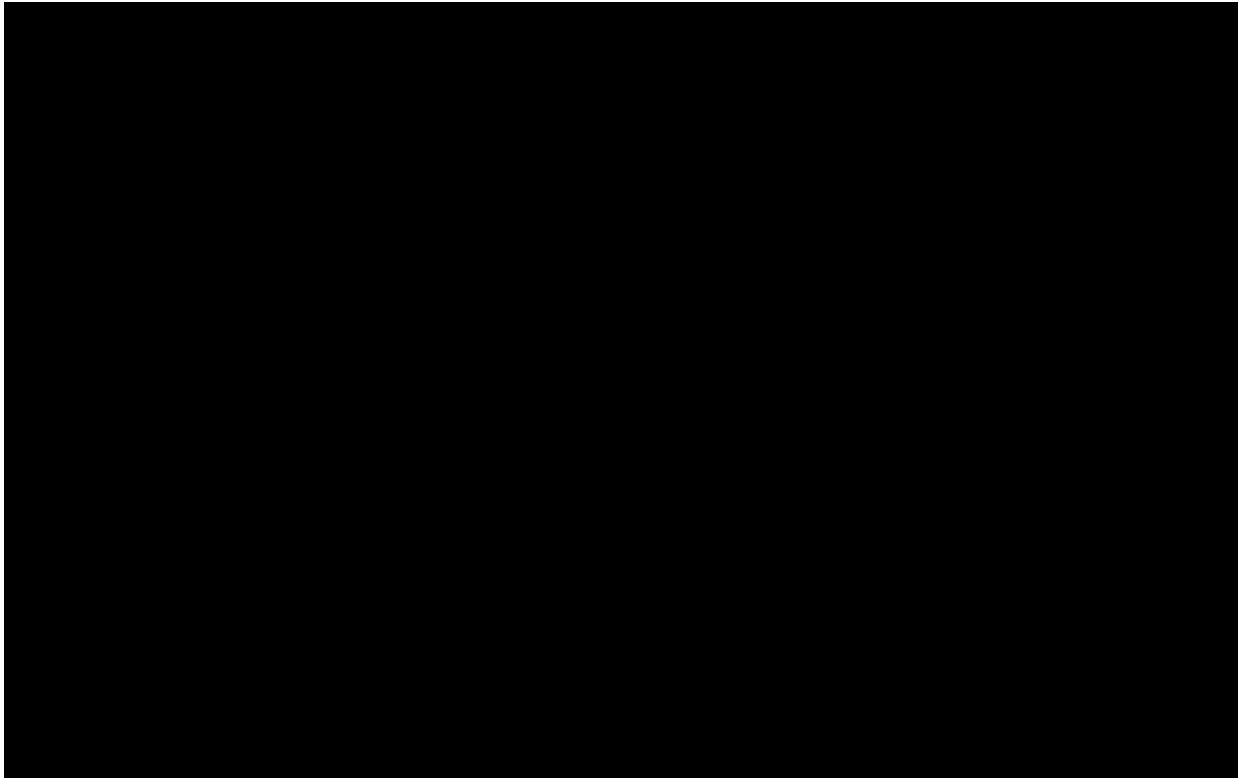
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego bez RSS, dla porównania MOG z BV



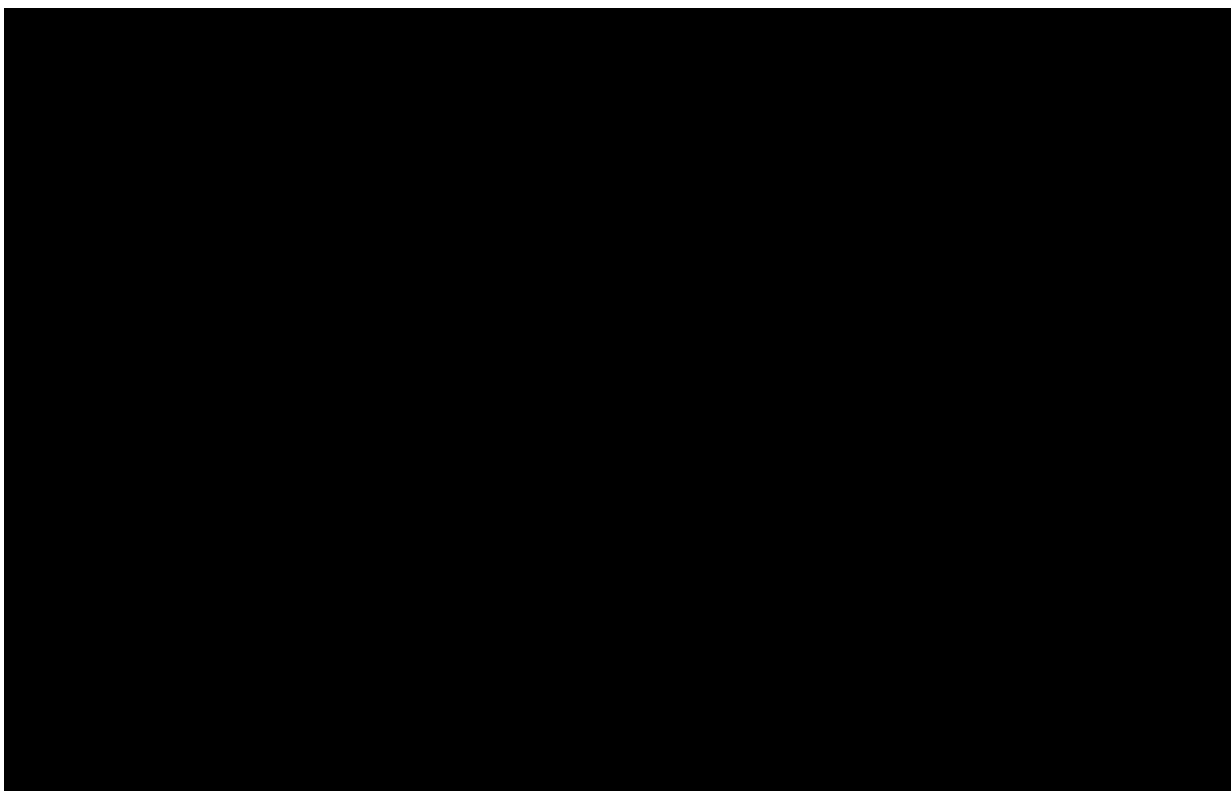
Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego w wariantcie z RSS oraz w wariantcie bez RSS. 



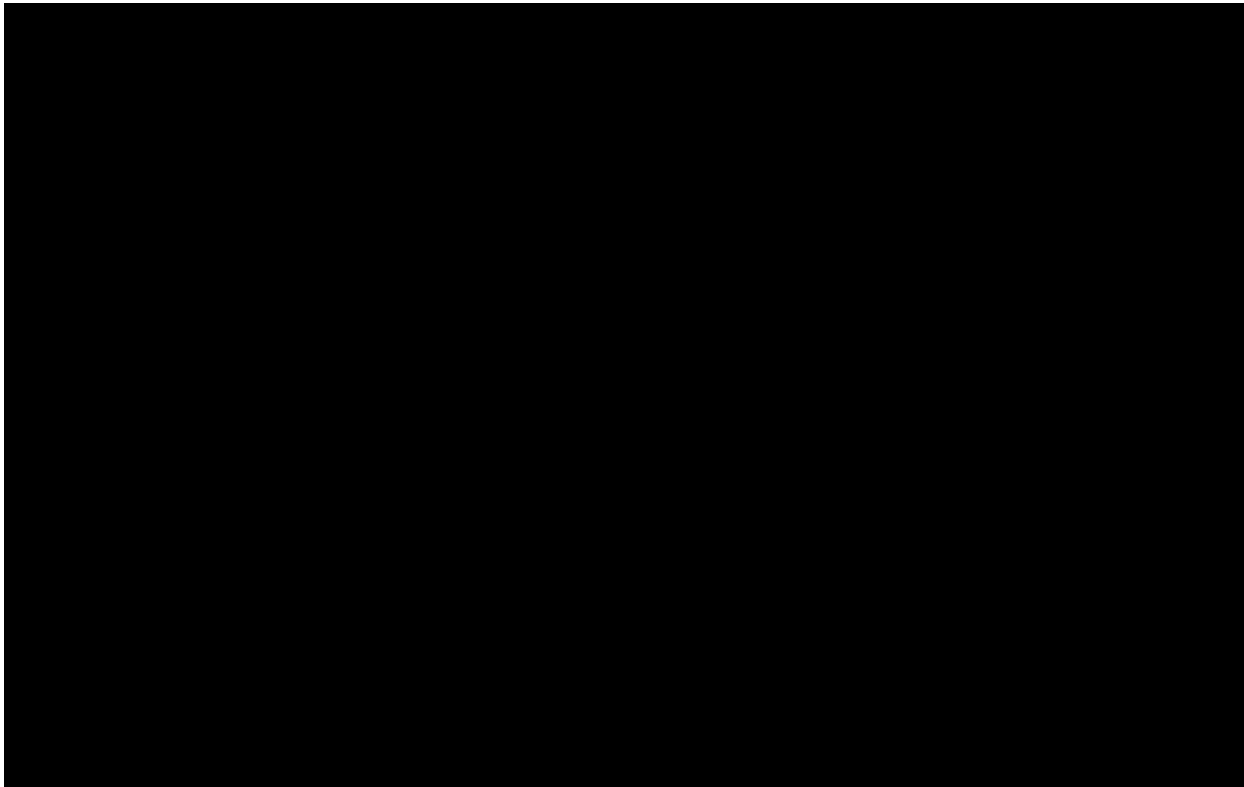
Rysunek 25.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika z RSS, dla porównania MOG vs. BEX



Rysunek 26.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika bez RSS, dla porównania MOG vs. BEX

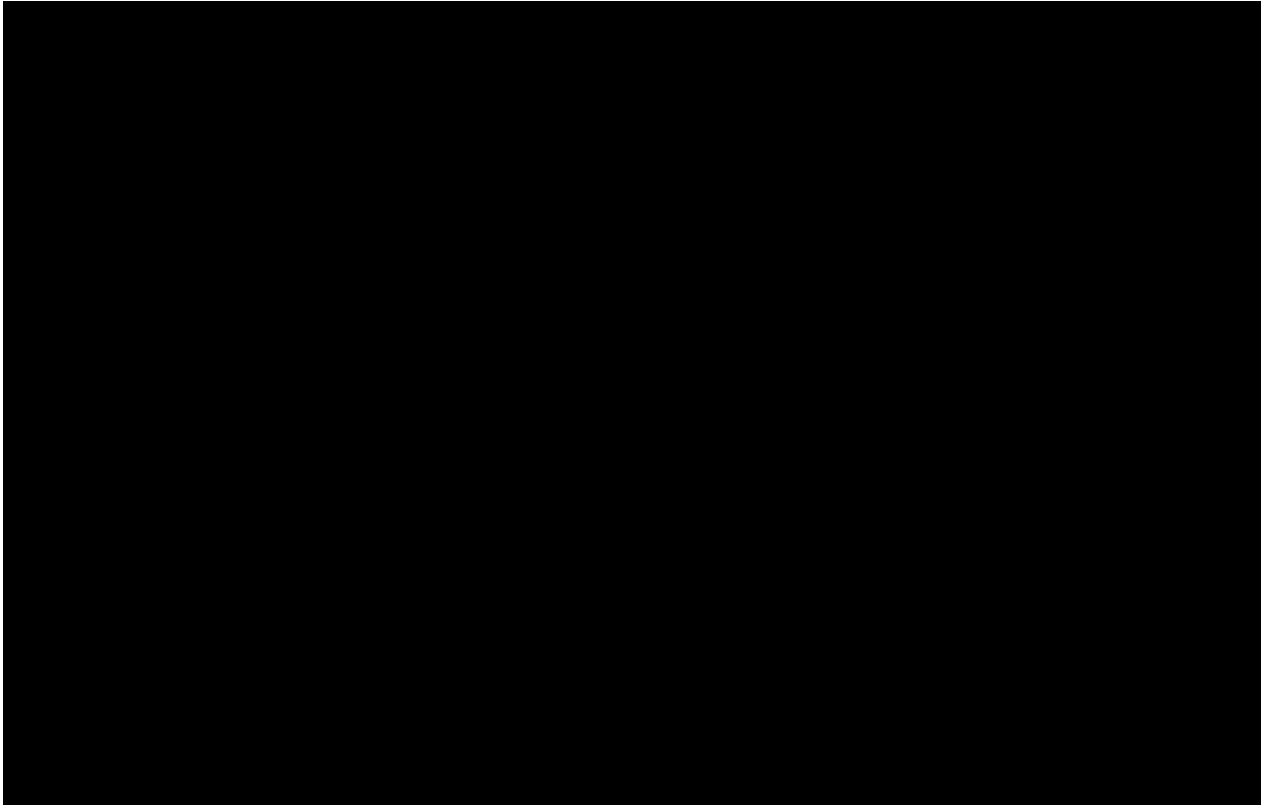


Rysunek 27.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika z RSS, dla porównania MOG vs. ECM



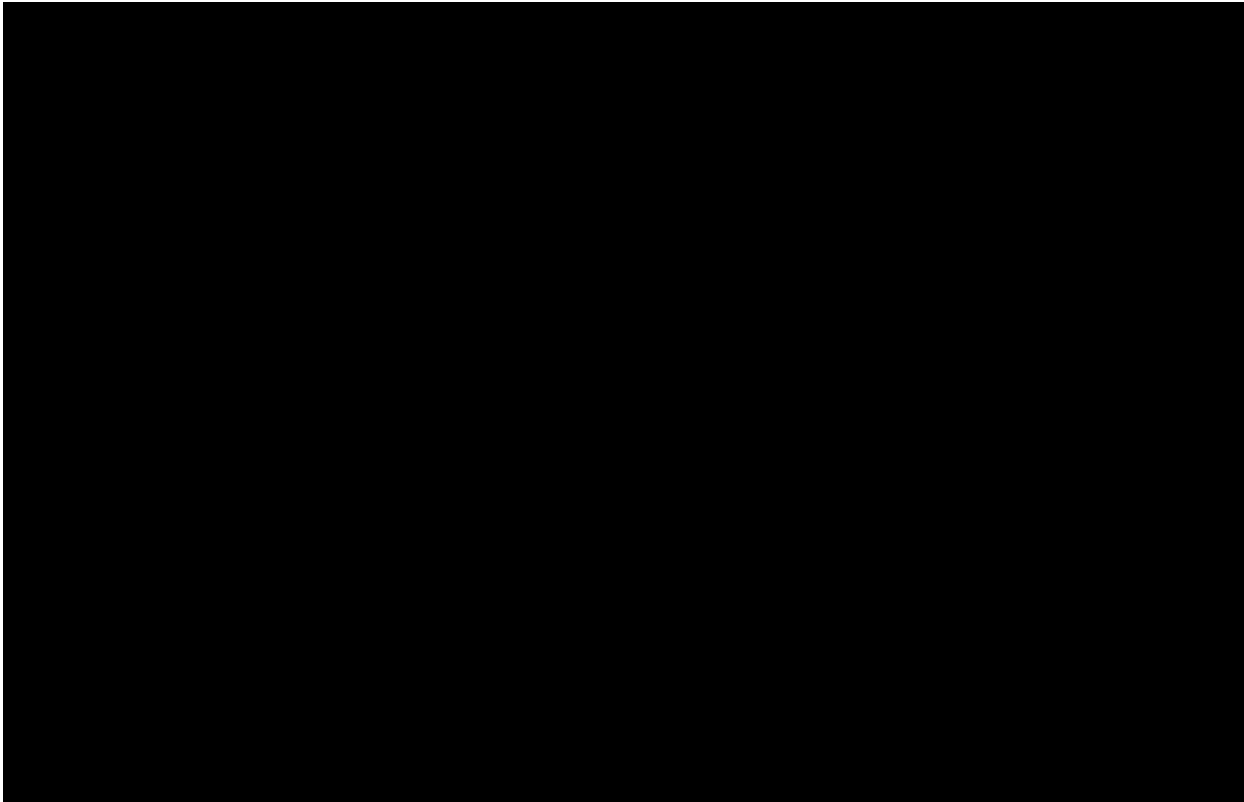
Rysunek 28.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika bez RSS, dla porównania MOG vs. ECM



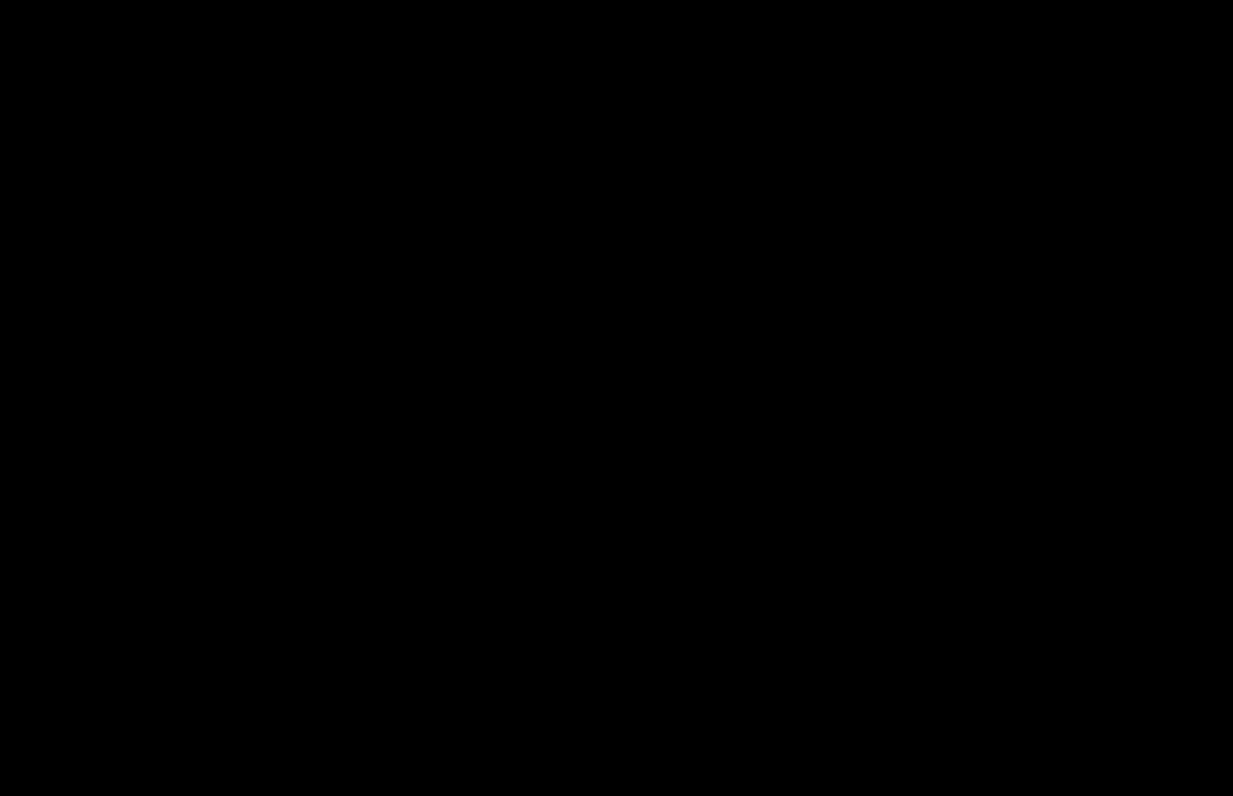
Rysunek 29.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika z RSS, dla porównania MOG vs. BV



Rysunek 30.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika bez RSS, dla porównania MOG vs. BV



11. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

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

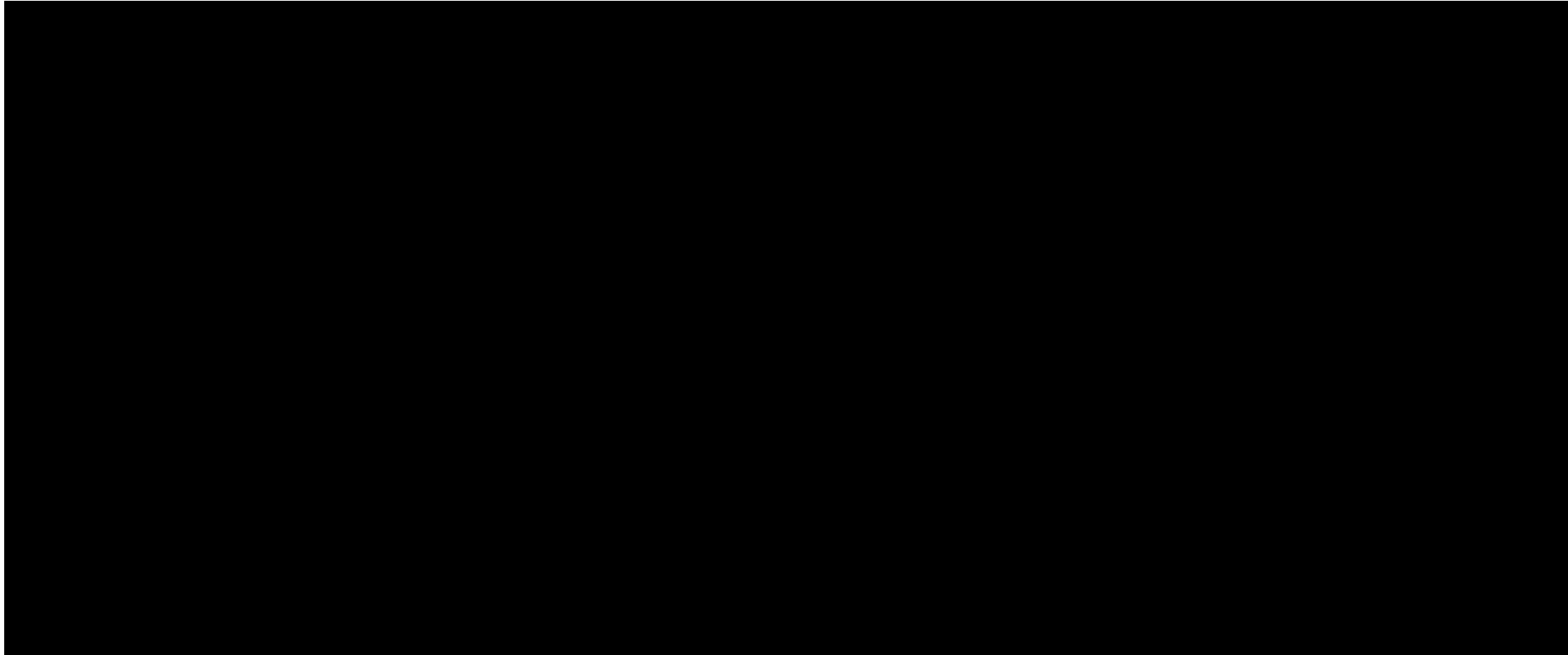
11.1. Walidacja wewnętrzna

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

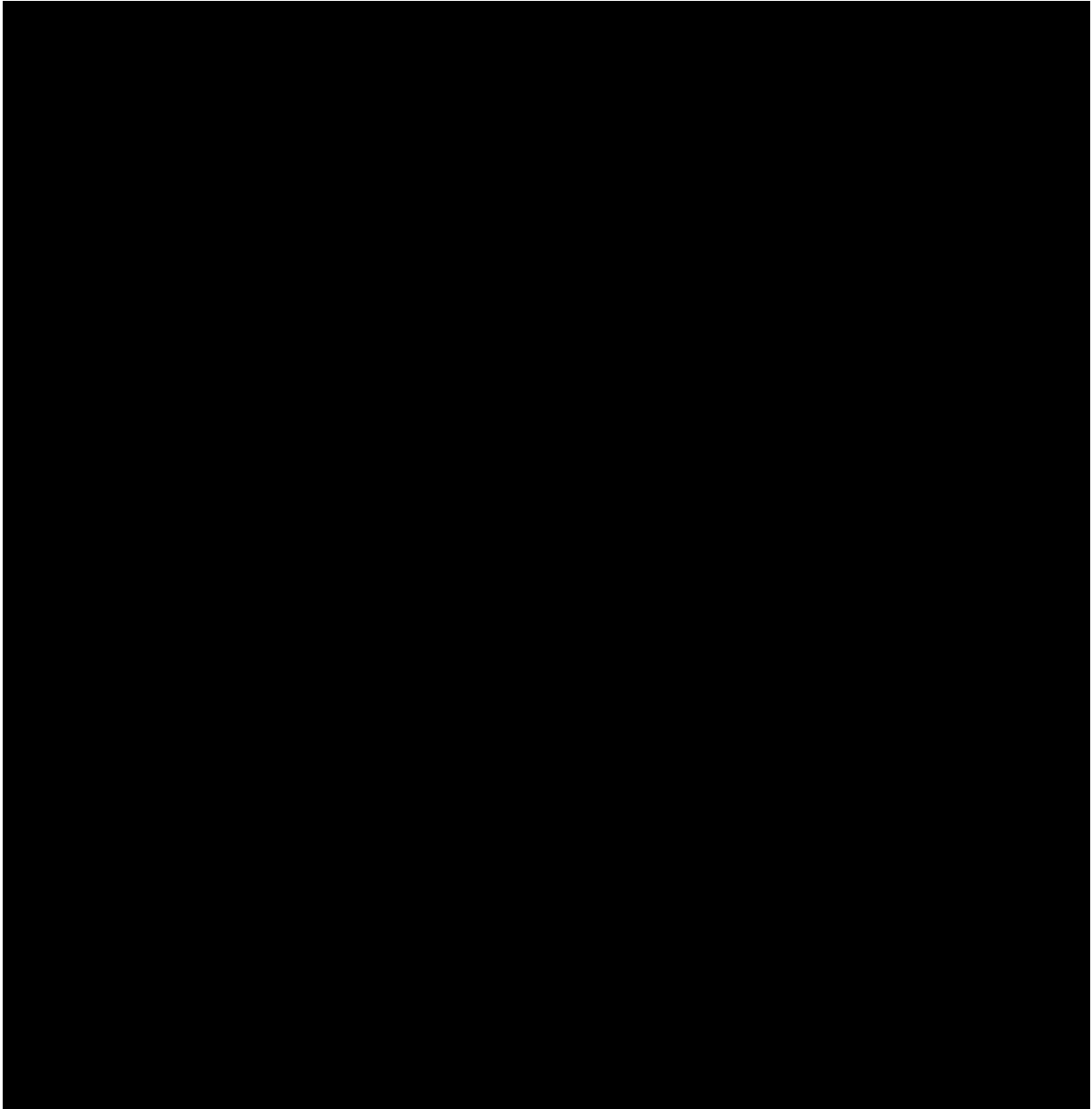
parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84.

Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



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:



W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

Dodatkowo również istnieją formuły sprawdzające czy w analizie przeżycia (odsetkach chorych w danych stanach) i kosztach nie pojawiają się wartości ujemne.

11.2. 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 3 analizy ekonomiczne – dokumenty związane z brytyjską submisją *NICE TA754* oraz publikacje *Grimm 2022* dotyczącą tej submisji oraz analizę kosztów efektywności dla mogamulizumabu w porównaniu z ECM bazującą na tym samym modelu, który uwzględniony był w ramach brytyjskiej submisji - *Muszbek 2023*. Wyniki przedstawiono w rozdziale Dyskusja (rozdział 14).

11.3. Walidacja zewnętrzna

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

Częściowa walidacja zewnętrzna została opisana i wykorzystana w trakcie tworzenia modelu globalnego w kwestii doboru metodyki korekty *cross-over* (opisano w rozdziale 5.3.1.). Poniżej zestawiano jednak obserwowane mediany przeżycia chorych z MF/SS przedstawiane w literaturze i zebrane w publikacji *Hawkins 2022*, która opisuje uwzględnione w modelowaniu metody *cross-over* i wskazuje, że przy wyborze odpowiedniej z nich bardzo istotne jest odniesienie do danych z rzeczywistej praktyki klinicznej. Dodatkowo w poniższej tabeli dołączono przeżycie na podstawie publikacji *Talpur 2012*, ale z uwzględnieniem rozbitcia stadiów choroby na podstawie polskiej publikacji *Sokołowska-Wojdyło 2016* opisującej leczenie beksarotenem.

Tabela 85.
Dane dotyczące median przeżycia z literatury oraz z niniejszej analizy

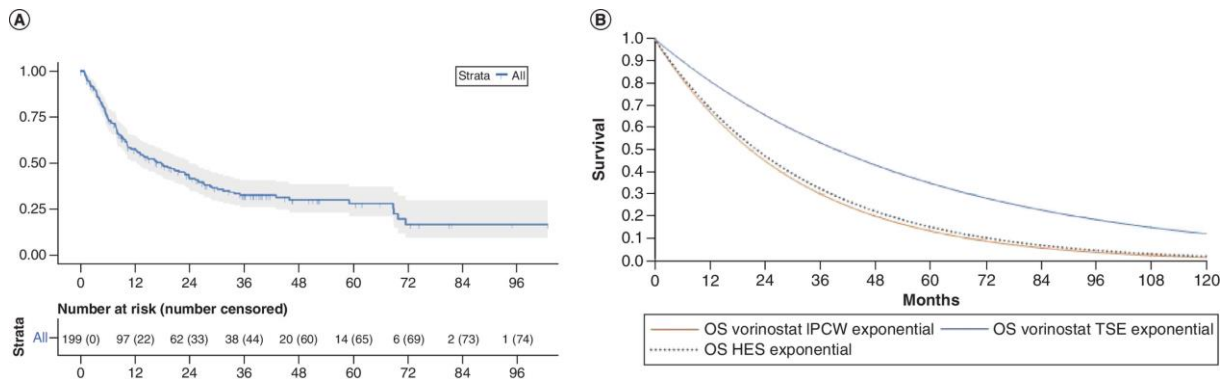
Źródło danych dla OS	Mediana przeżycia	Dodatkowe dane dotyczące populacji	Komentarz

Źródło danych dla OS	Mediana przeżycia	Dodatkowe dane dotyczące populacji	Komentarz
Kim 2003	IA-IIIB: 4 lata; IVA1-IVB: 1,5 roku	93% MF, 7% SS; 94% stadium IA – IIIB; 6% stadium IVA1-IVB	n/d
Agar 2010	IA-IIA 27 lat IIB-III A: 4,7 roku IIIB: 3,4 roku IVA1: 3,8 roku IVA2: 2,1 roku IVB: 1,4 roku	93% MF, 7% SS 71% stadium IA-IIA 18% stadium IIB-III A, 4% stadium IIIB, 4% stadium IVA1, 2% stadium IVA2, 1% stadium IVB	n/d
Talpur 2012	ok. 5 lat (populacja w stadiach zaawansowanych), populacja całkowita IB-IVB: 15 lat	85%, 15% SS	Przeżycie określone na podstawie krzywych K-M
Scarlsbrick 2015	IIB: 68 mcy III: mediana nieosiągnięta IVA: 47,5 mca IVB: 33 mce (5,3 roku)	36% stadium IIB, 25% stadium III, 36% stadium IVA, 3% stadium IVB,	n/d
Dane HES	1,5 roku	Nie określono stadium choroby 85% MF, 15% SS	n/d
Talpur 2012 / Sokołowska-Wojdyło 2016	5,5 roku	Sokołowska-Wojdyło 2016: 90% MF, 10% SS 16% IA-IIIB, 84% IIB - IVB	Dane związane z przeżyciem dla poszczególnych stadiów określono na podstawie publikacji <i>Talpur 2012</i> i do określenia szacowanej mediany uwzględniono wagi – rozłożenie poszczególnych stadiów choroby na podstawie polskiej publikacji

Dodatkowo w publikacji *Hawkins 2022* przedstawiono zestawienie danych HES data i dopasowań najlepszych krzywych OS dwoma metodami IPCW oraz TSE. Przy czym samo dopasowanie dla worinostatu przedstawione jest dla populacji chorych zaawansowanych.

Rysunek 31.

Przeżycie całkowite dla danych ze statystyk szpitalnych wraz z dopasowaniem krzywej wykładniczej oraz dopasowania z korektą cross-over do danych OS dla worinostatuz dla populacji *Advanced*, przedstawione w publikacji *Hawkins 2022*



Na powyższym wykresie w części (a) widoczna jest krzywa KM dla danych ze statystyk szpitalnych przedstawiona w publikacji *Hawkins 2022*. Uwidocznione w części b) wykresu dopasowania odnoszą się do populacji zaawansowanej z badania *MAVORIC*. Jednak analizując pełną populację (w niniejszym modelowaniu) widać, że metody analogicznie zawiązają przeżycie chorych.

Dane z brytyjskiej praktyki odnoszą się do chorych hospitalizowanych (czyli powinni to być chorzy bardziej zaawansowani), przy czym nie ma dostępnych danych dotyczących stopnia zaawansowania choroby dla konkretnych pacjentów. Uwzględniając fakt stosowania zbliżonych opcji terapeutycznych (zgodnie z przedstawionymi w analizie dla mogamulizumabu *NICE TA754*, poza możliwością stosowania BV), w polskiej praktyce klinicznej można by spodziewać się podobnego bądź lepszego przeżycia chorych. Wydaje się więc, że faktyczne przeżycie w realiach polskiej praktyki klinicznej opisywanej grupy chorych powinno oscylować w okolicach mediany 1,5 – 5,5 roku, ze wskazaniem na krótsze wartości w przypadku stosowania BEX lub innych chemioterapii (bliskie danym HES).

12. Ograniczenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości. Scenariusze obejmowały zarówno alternatywne dopasowania dla krzywych przeżycia na podstawie badania *MAVORIC* oraz dopasowania funkcji do przeżycia po aSCT i modelowania czasu wolnego od choroby po aSCT, jak i alternatywną metodykę umożliwiającą oszacowanie efektu.

Dużym ograniczeniem w niniejszej analizie jest założenie modelowania dla komparatora zbiorczego ECM oraz BEX na podstawie ramienia worinostatu z porównania dla badania *MAVORIC*, substancji która nie jest aktualnie stosowana w Polsce u analizowanej grupy chorych. Nie ma jednak dostępnych danych, które mogłyby dostarczyć dowodów do bezpośredniego, czy pośredniego porównania mogamulizumabu ze stosowanymi w polskiej praktyce klinicznej beksaroteniem, metotreksatem, czy innymi substancjami stosowanymi w ramach ECM (poza BV). Należy mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe (*Analiza kliniczna*).

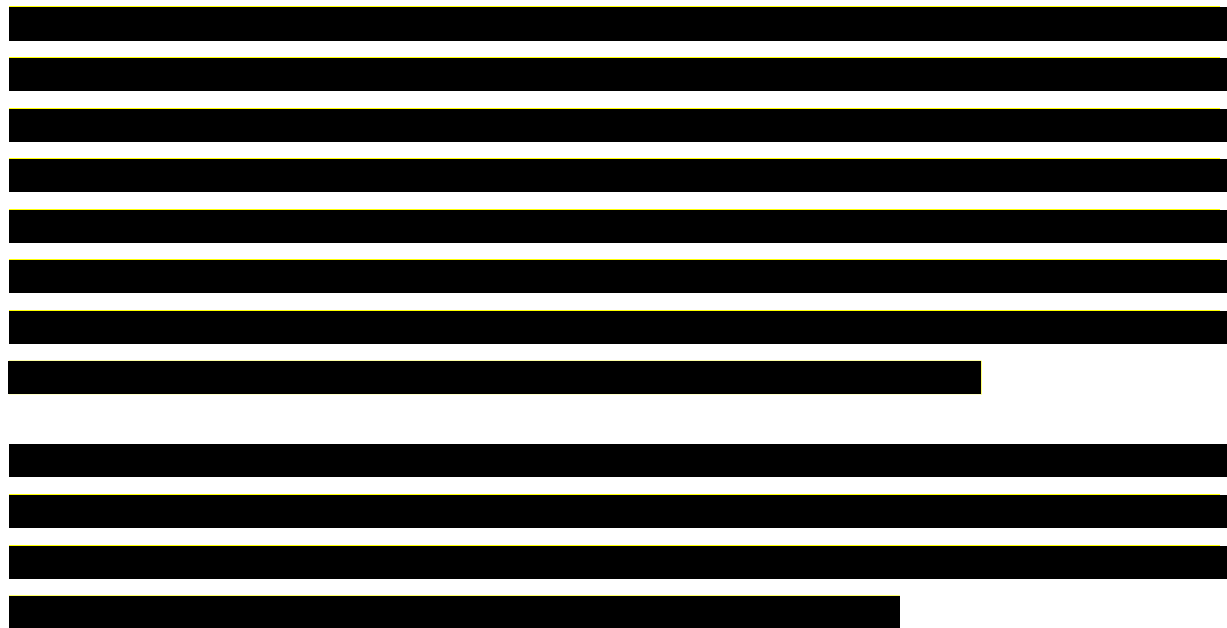
Ze względu na rzadki charakter choroby i mnogość stosowanych opcji terapeutycznych nie ma dostępnych badań, które mogłyby dostarczać wiarygodnych danych dla porównań wszystkich komparatorów. Zebrano więc część opcji terapeutycznych w komparator zbiorczy i wykorzystano ramię worinostatu jako przybliżenie skuteczności wszystkich tych uwzględnionych terapii. Przybliżenie to można traktować jako wiarygodne, ze względu na przedstawione wyniki porównania pośredniego na podstawie badania *ALCANZA*, wskazujące na porównywalne wyniki dla ramienia *physician's choice* (w którym stosowany był beksaroten oraz metotreksat) ze wspomnianego badania do ramienia worinostatu. Dodatkowo w dokumentach submisyjnych do agencji NICE dla brentuxymabu *NICE TA577* również uwzględniono ramię *physician's choice* jako odnoszące się do wszystkich terapii stosowanych u chorych z MF.

Zastosowanie worinostatu jako przybliżenia aktualnej praktyki zostało wykorzystane również w odniesieniu do brytyjskiej praktyki klinicznej, wedle której substancja ta nie jest stosowana u chorych z MF/SS [NICE TA754]. Uwzględnione wyniki dla komparatora z badania *MAVORIC* w submisji NICE dla mogamulizumabu [NICE TA754], były także później opisywane w

literaturze, a zasadność wykorzystania tego *proxy* była również wsparta przez wypowiedzi ekspertów klinicznych biorących udział w tworzeniu modelu globalnego.

Konstrukcja badania *MAVORIC* umożliwiającą zmianę terapii w przypadku niepowodzenia leczenia worinostatem wprowadza dodatkowe ograniczenie. Bezpośrednie porównanie efektów zdrowotnych pomiędzy mogamulizumabem a worinostatem (który przybliża ECM oraz BEX) bez żadnej korekty poprawia efekty w ramieniu komparatora. Z tego względu w niniejszym modelowaniu i w *Analizie klinicznej* przy rozpatrywaniu faktycznych efektów w odniesieniu do leczenia mogamulizumabem w porównaniu z worinostatem stosowane są metody korekty *cross-over*. Obie z zastosowanych metod charakteryzują się swoimi ograniczeniami, przy czym ostatecznie wybrano metodę, która wskazuje na przeżycie bliższe obserwowanemu w danych z praktyki klinicznej opisywanych w literaturze, tj. metodę IPCW. W analizie wrażliwości uwzględniono jednak wariant alternatywny wykorzystujący metodę TSE do korekty *cross-over*.

[Redacted content]



Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych, uwzględniono na podstawie badania *MAVORIC*. Istnieją publikacje, które częściowo przybliżają charakterystykę chorych, jak publikacja *Sokołowska-Wojdyło 2016* opisująca leczenie chorych z MF oraz SS z wykorzystaniem beksarotenu. W literaturze nie ma jednak zebranych wszystkich danych z charakterystyki uwzględnionych w modelowaniu. Stanowi to niewielkie ograniczenie, jednak zdecydowano, że dla spójności charakterystyka chorych pozostanie uwzględniona na podstawie badania *MAVORIC*, a ewentualne dane polskie zostaną uwzględnione w analizie wrażliwości (jeśli będą wychodziły poza przedziały zmienności wynikające z pomiarów z badania).

Istotniejszym ograniczeniem niż same parametry związane z płcią i wagą chorych stanowi wybór populacji chorych na podstawie badania *MAVORIC*. W analizie podstawowej dla uwzględniono modelowanie dla populacji ITT, która może nie w pełni oddawać chorych z MF/SS z polskiej praktyki klinicznej. Ograniczenie odnosi się do przede wszystkim do innego stosunku chorych MF/SS (w badaniu *MAVORIC* było znacznie więcej chorych z SS), ale również możliwy inny rozkładu zaawansowania rozpatrywanych jednostek chorobowych oraz liczby wcześniejszych terapii. Uwzględnienie populacji ITT jest jednak zgodne z proponowanymi kryteriami włączenia do programu uwzględniającymi chorych od stadium IB (MF).

²² Wedle klasyfikacji ISCL oraz EORTC

W modelowaniu, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono również populację Advanced. Populacja ITT wydaje się być jednak zgodna w większym stopniu z zapisami programu lekowego, które uwzględnia chorych po stosowaniu różnych terapii, również tych, które w Polsce dostępne są w ramach opisywanego programu lekowego B.66. Jednak uwzględniając koszty, czas oraz sposób podania stosowania terapii, możliwe jest iż w większości przypadków mogamulizumab stosowany będzie w dużej mierze po terapiach BEX i BV, czyli w populacji bardziej zaawansowanej. Mimo, że tylko przy uwzględnieniu populacji *Advanced* i jednej metody korekty *cross-over*, tj. IPCW, przewaga mogamulizumabu biorąc pod uwagę przeżycie całkowite jest istotna statystycznie, wybrano populację ITT (a przy tym także uwzględnienie metody IPCW) jako wybór konserwatywny (względem alternatywnej populacji i wskazanej metody *cross-over*).

Dla zastosowanej metody korekty dla ECM przy uwzględnieniu populacji ITT różnica w OS dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem nie jest istotna statystycznie. Nie można jednak przekreślać widocznego trendu wskazującego na wydłużenie OS u chorych leczonych technologią wnioskowaną względem OS u chorych leczonych komparatorem ECM (przybliżonym skutecznością worinostatu). Najistotniejszą kwestią jest tu zastosowanie wybranej metody *cross-over*, która przy wyodrębnieniu populacji zaawansowanej wskazuje na wyniki istotne statystycznie. Dodatkowo dla obu rozpatrywanych populacji ITT/Advanced wyniki dla PFS oraz NTFS wskazują na istotnie statystyczną przewagę dla tych ważnych klinicznie punktów końcowych. Wyniki te sugerują, że mimo braku istotności statystycznej, różnica w OS na korzyść terapii wnioskowanej nie jest więc przypadkowa. Większe znaczenie ma tutaj kwestia wyboru metodyki korekty *cross-over*, które ściśle uzależnione są od wielkości prób, a te w przypadku tak rzadkich chorób nie mogą być zbyt wielkie.

Na konieczność modelowania OS w przypadku braku istotnych punktów statystycznych zwrócił uwagę NICE w opracowaniu *Davis 2012*. Należy zauważyć, że informacje prezentowane w opracowaniu *Davis 2012* świadczą o tym, że w chorobach nowotworowych istnieje zależność pomiędzy OS i PFS, i jest prawdopodobne, że chorzy z dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby doświadczą również dłuższego przeżycia całkowitego. Znamienny jest również fakt, że PFS (dla porównania MOG z BEX/ECM), który nie niesie ze sobą ograniczeń związanych z możliwością zmiany terapii, wskazuje jasno i wyraźnie na przewagę mogamulizumabu.



[REDACTED]

W niniejszej analizie przeżycie całkowite i wolne od choroby po wykonanym przeszczepieniu aSCT modelowano z wykorzystaniem źródeł literaturowych, tj. oparto się na najbardziej wiarygodnych i zwalidowanych danych uwzględnionych w submisji NICE dla brentuksymabu vedotin – NICE TA577. Stanowi to pewne ograniczenie, gdyż nie są to ci sami pacjenci, którzy brali udział w badaniu *MAVORIC*. Jednak spośród chorych, którzy brali udział w badaniu, jedynie część z nich otrzymała aSCT, przy tym była to bardzo mała grupa i aSCT możliwe było jedynie po kolejnej terapii po progresji. [REDACTED]

[REDACTED]

W ramach uwzględniania użyteczności dla przeprowadzonych porównań dla głównych stanów (poza stanami związanymi z przeszczepieniem aSCT oraz opieką terminalną) w modelowaniu w analizie podstawowej przyjęto różne źródła danych. Dla porównania MOG vs. BEX/ECM wykorzystano najbardziej wiarygodne bezpośrednie pomiary jakości życia z badania *MAVORIC*. Natomiast w przypadku porównania MOG vs. BV w celu uwzględnienia jednego źródła przyjęto wartości jakości życia dla wyróżnionych głównych stanów (progresji i po

progresji) identyczne dla rozpatrywanych obu ramion na podstawie porównań dla brentuksymabu vedotin odnalezionych w literaturze [Stainthorpe 2022, NICE TA577]. Uwzględnienie różnych źródeł w ramach jednego porównania (część na podstawie badania MAVORIC, pozostałe na podstawie literatury) oraz pomiędzy rozpatrywanymi porównaniami łączy się z pewnymi ograniczeniami, podyktowane jest jednak brakiem dostępności danych.

[Redacted text block]

Zestaw badań diagnostycznych wskazanych dla mogamulizumabu w ramach projektu *Programu lekowego B.66* różni się od przyjętego ryczału dla pozostałych terapii dostępnych w ramach programu lekowego. W analizie podstawowej uwzględniono więc wycenę na podstawie świadczeń ambulatoryjnych zgodnie z częstotliwością badań określoną z projekcie *Programu lekowego B.66*. W analizie wrażliwości uwzględniono jednak wariant alternatywny, w którym przyjęto koszty ryczału wedle dostępnego ryczału za diagnostykę z *Programu lekowego B.66*.

Ze względu na różną dostępność terapii rozważanych komparatorów, tj. w ramach chemioterapii bądź programu lekowego, zróżnicowaną długość ich trwania (ograniczona liczba cykli bądź progresja) oraz ograniczoną możliwość dokładnego modelowania w ramach kolejnych terapii, dla naliczania kosztów kolejnych terapii przyjęto uproszczone założenie o naliczaniu kosztów monitorowania wedle uwzględnionych kosztów poza programem lekowym – koszty monitorowania w ramach chemioterapii i koszty jednorazowej diagnostyki onkologicznej. Przyjęte założenie stanowi pewne ograniczenie, jednak ze względu na zbliżone koszty monitorowania w ramach chemioterapii (w trakcie leczenia i po jej zakończeniu) oraz koszty monitorowania w programie lekowym, nie powinno mieć to znaczącego wpływu na wyniki analizy.

Większość zużycia zasobów oraz związanych z tym kosztów związanych z przeszczepieniem aSCT została oparta na danych literaturowych, niekoniecznie pochodzących z polskiej praktyki klinicznej, co również stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy.

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

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania mogamulizumabu względem aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu chorych z ziarniniakiem grzybiastym oraz zespołem Sézary'ego. Wyróżniono w tym celu trzy komparatory – beksaroten, brentuksymab vedotin oraz zbiorczy komparator ECM uwzględniający przede wszystkim stosowanie metotreksatu i innych opcji chemioterapeutycznych. W przypadku obu porównań wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

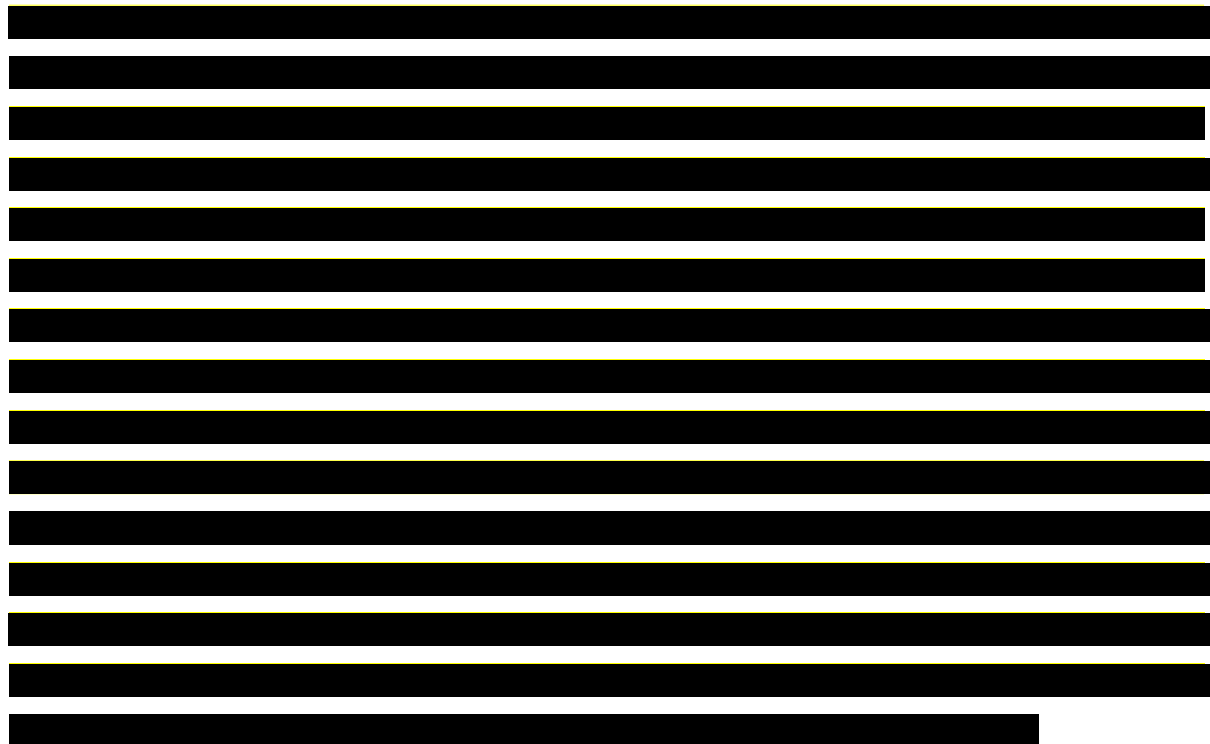
W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej* oraz danych od Wnioskodawcy. W niniejszej analizie wykorzystano dane - oparte o badanie kliniczne *MAVORIC*. W przypadku porównań z komparatorami BEX i ECM założono, że uwzględnione w tym badaniu ramię worinostatu stanowić może przybliżenie skuteczności wskazywanych opcji. Uzasadnienie słuszności przyjęcia tego przybliżenia przedstawiono w ramach porównania pośredniego z wykorzystaniem badania *ALCANZA*, w którym porównywano stosowanie brentuksymabu vedotin z ramieniem *physician's choice* (BEX, MTX). Dane z badania *ALCANZA* oraz dane z badania *MAVORIC*, odpowiednio zważone w celu odzwierciedlenia charakterystyki chorych z badania dla brentuksymabu, posłużyły jako źródło danych do porównania MAIC i kolejnego porównania przeprowadzonego w ramach niniejszego modelowania, tj. MOG vs. BV.

Ze względów formalnych, tj. brak bezpośredniego randomizowanego porównania analizowanej interwencji do stosowanych komparatorów w praktyce klinicznej, konieczne było uwzględnienie oszacowań wynikających z art. 13. Przeprowadzone oszacowania nie mogą być jednak podstawą wnioskowania dotyczącego refundacji mogamulizumabu, gdyż dowiedziono wyższości stosowanej technologii nad aktualną praktyką kliniczną, a konieczność przedstawienia oszacowań wynikających z art. 13 spełnia jedynie literalnie wymagania związane z *Ustawą refundacyjną*.

Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ, Sprawozdań NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa

NFZ i Informatorze NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono dodatkowo perspektywę wspólną. Wyniki przedstawiono z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka zaproponowanego przez Wnioskodawcę oraz bez uwzględnienia RSS.



Finansowanie mogamulizumabu u chorych przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych z ziarniniakiem grzybiastym oraz zespołem *Sezarego*, którzy wykorzystali już inne opcje leczenia w ramach programu lekowego i alternatywne dostępne terapie stanowią dla nich opcje chemioterapeutyczne o niskiej skuteczności.

Ponadto, finansowanie leku może wpłynąć 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 21 sierpnia 2009 r.*).

14. 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 15.2. W przeglądzie odnaleziono 3 publikacje: dokumenty związane z submisją *NICE TA754* do brytyjskiej agencji NICE oraz publikację *Grimm 2022* opisującą dokumenty złożone do agencji NICE, jak również analizę kosztów efektywności *Muszbeek 2023* bazującą na tym samym modelu.

W uwzględnionych publikacjach *NICE TA754* oraz *Grimm 2022* opisywane są wyniki analizy kosztów-efektywności mogalizumabu dla porównania z ECM w populacji dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego. Przytaczane publikacje opisują pierwotną submisję oraz dodatkowe warianty zmian w związku z uwagami ERG (ang. *Evidence Review Group*, grupa oceniająca submisje NICE). Wstępny wniosek, w ramach analizy ekonomicznej uwzględniał populację chorych z MF oraz SS w stadium zaawansowanym, po zastosowaniu brentuksymabu vedotin lub u chorych, którzy nie kwalifikują się do tej terapii. Modelowanie oparte było na danych z badania *MAVORIC* dla obu rozpatrywanych ramion (w analizie podstawowej uwzględniono dane dla populacji chorych zaawansowanych). W przypadku użyteczności w modelowaniu uwzględniono użyteczności dla opiekunów chorych z badania winietowego. Po wstępnej ocenie raportu analizę uzupełniono o dane dla komparatora bazujące na danych HES. ERG zwrócił uwagę na kilka niepewności i ograniczeń w oszacowaniach prezentując swój preferowany wybór parametrów, które częściowo zostały zmienione w kolejnych aktualizacjach submisji. Ostatecznie mogamulizumab otrzymał pozytywną rekomendację.

Zarówno w ocenie do pierwotnej submisji NICE, jak i w publikacji *Grimm 2022*, zwrócono dużą uwagę na stosowane metody korekty *cross-over*. Zdaniem samych analityków brytyjskiej agencji obie z metod charakteryzują się pewnymi ograniczeniami. Jeden z zarzutów dotyczących metody IPCW dotyczył kwestii występujących wysokich wag przypisanych pacjentom, mogących wpływać na wiarygodność oszacowania. Jak przedstawiono jednak w dodatkowych materiałach do publikacji *Hawkins 2022* w trakcie szacowania modelu regresji log-logistycznej większość przypisanych chorym wag nie była wysoka i wielkość wag zmieniała się w czasie.

Dodatkowo wskazano, że metodyka IPCW wykorzystwała populację 45 chorych, natomiast TSE bazowała jedynie na 29 (tych, którzy doznali progresji i nie zmienili leczenia), dlatego też istotną kwestią jest odniesienia odsetków określonych z wykorzystaniem tych metod do danych z praktyki klinicznej [Hawkins 2022].

Publikacja *Muszbeek 2023* opisuje wyniki opłacalności bazując na podstawie tego samego modelu ekonomicznego, który uwzględniony został w submisji NICE i wykorzystany został do oszacowań niniejszej analizy.

Niniejsza analiza w odniesieniu do odnalezionych publikacji w przeglądzie innych analiz ekonomicznych bazuje na tym samym modelu globalnym. Odnosi się do tej samej struktury, uwzględnionych stanów zdrowia oraz częściowo przypisanych użyteczności. Przeprowadzone modelowanie różni się jednak przede wszystkim w aspekcie źródeł danych dla rozpatrywanej populacji (w analizie podstawowej rozpatrywana jest populacja ITT) [redacted]

[redacted] Same zapisy programu lekowego implikują, że dla podgrupy chorych z ziarniniakiem grzybiastym i obecnością antygenu CD30+ dodatkowym komparatorem jest brentuksymab vedotin. [redacted]

[redacted] Ze względu na inny wybór populacji (populacja ITT zgodna z kryteriami włączenia do programu), uwzględniono również w niektórych przypadkach inne dopasowania funkcji parametrycznych (dane surowe dla szerszej populacji). W ramieniu komparatorów BEX i ECM zastosowano podobne założenie o przybliżeniu skuteczności rozpatrywanych ramion do skuteczności worinostatu na podstawie badania *MAVORIC* i jako wariant podstawowy wybrano analogicznie do pierwotnej submisji metodykę IPCW. Przy czym w submisji NICE beksaroten uwzględniony był jako składowa terapii ECM. Zaś w niniejszej analizie jest od wyodrębniony jako oddzielny komparator (opcja stosowana w ramach programu lekowego, podobnie jak brentuksymab vedotin), jednak z analogicznym źródłem danych dotyczących skuteczności leczenia. W niniejszym modelowaniu użyteczność opiekunów została zawarta, zgodnie z sugestiami NICE jedynie w analizie wrażliwości.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analiz pierwotnej submisji oraz scenariuszy, jak również scenariuszy z uwzględnieniem zmian analityków agencji NICE oraz publikacji *Muszbeek 2023*.

Tabela 86.

Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych dla porównania MOG vs. ECM z uwzględnieniem różnych scenariuszy

Scenariusz	Opis scenariusza	Inkrementalny koszt		Ink. QALY	ICER [^]		Źródło
		GBP	PLN*		GBP	PLN*	
Base case 1 ^{^^}	Analiza podstawowa z pierwszej submisji, uwzględniająca źródło danych dla komparatora na podstawie badania MAVORIC	93 300	491 896	2,86	32 634	172 053	NICE TA754, Grimm 2022
Base case 2 ^{^^}	Analiza podstawowa z dokumentów uzupełniających uwzględniająca źródło danych dla komparatora na podstawie badania HES	88,034	464 133	2,84	31 030	163 596	NICE TA754, Grimm 2022
ERG HES	Analiza ERG, z uwzględnieniem wszystkich zmian – źródło danych dla komparatora HES, nieuwzględnienie użyteczności opiekunów, nieuwzględnienie aSCT po terapii dla obu ramion, alternatywne krzywe OS (MOG – eksponencjalna, ECM – log-normalna) oraz NTFS (MOG – log-normalna, ECM – uogólniona gamma)	86 864	457 964	2,27	38 274	201 788	NICE TA754, Grimm 2022
ERG Mavoric	Analiza ERG, z uwzględnieniem wszystkich zmian – źródło danych dla komparatora Mavoric (metoda korekty cross-over TSE), nieuwzględnienie użyteczności opiekunów, nieuwzględnienie aSCT po terapii dla obu ramion, alternatywne krzywe OS (MOG – eksponencjalna, ECM – eksponencjalna) oraz NTFS (MOG – log-normalna, ECM – uogólniona gamma)	68 547	361 393	0,85	80 555	424 702	NICE TA754
Base case 3	Analiza podstawowa z dokumentów uzupełniających uwzględniająca źródło danych dla komparatora na podstawie badania HES, uwzględniająca użyteczności opiekunów	81 955	432 083	2,84	28 887	152 298	NICE TA754
Base case 4	Analiza podstawowa z dokumentów uzupełniających uwzględniająca źródło danych dla komparatora na podstawie badania HES, bez użyteczności opiekunów oraz bez uwzględnienia aSCT dla MOG	86 998	458 671	3,08	28 233	148 850	NICE TA754
ECM (HES)	Porównanie MOG vs. ECM bazujące na danych HES dla ramienia ECM	86 998	458 671	3,08	28 233	148 850	Muszbeek 2023
ECM (MAVORIC)	Porównanie MOG vs. ECM bazujące na danych z badania MAVORIC dla ramienia ECM	79 487	419 071	2,04	38 888	205 025	Muszbeek 2023

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 23.12.2022 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 GBP = 5,2722 PLN

[^]W publikacjach podane jako ICER, w odniesieniu do uzysku QALY

^{^^}Podane pełne dane zgodnie z NICE TA754. W publikacji Grimm 2022 nie wskazano inkrementalnych kosztów i wyróżniono nieznacznie niższe inkrementalne QALY, przy tych samych wartościach ICER (tj. wartość 2,83 QALY)



Leki sieroce charakteryzują się wysokimi cenami ze względu na wysokie jednostkowe koszty rozwoju i badań w fazie wstępnej przypadające na chorego. Z jednej strony niewielka populacja osób kwalifikuje się do leczenia, a z drugiej strony producent ponosi wysokie koszty generowane przez obszar R&D. Rachunek ekonomiczny implikuje więc wysoką cenę terapii stosowanych w chorobach rzadkich. W przypadku analiz wykonywanych dla technologii stosowanych w chorobach ultrazadkich należy spodziewać się zatem wyższych wartości współczynników kosztów-użyteczności niż w analizach dla technologii powszechnie stosowanych [Łanda 2009]. Tym samym, we wnioskowanym przypadku, nie należy oczekiwać wyników opłacalności mieszczących się poniżej progu opłacalności (definiowanego na poziomie równym trzykrotnej wartości PKB per capita za jednostkę efektu zdrowotnego). W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony.

15. Załączniki

15.1. 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.

15.1.1. 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:** dorośli chorzy na ziarniniaka grzybiastego lub zespół Sézary'ego;
- **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 pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

15.1.2. 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 87.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	68 419
#2	(CTCL or "Cutaneous T-cell lymphoma") OR ("Granuloma Fungoides" OR "Mycosis Fungoides" or "Granulomatous mycosis fungoides") or ("Sezary disease" or "Sezary Syndrome" or "Sezary's Disease" or "Sézary Syndrome")	12 617
#3	#1 AND #2	19

Data ostatniego wyszukiwania: 07.07.2023

Zakładanym 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*.

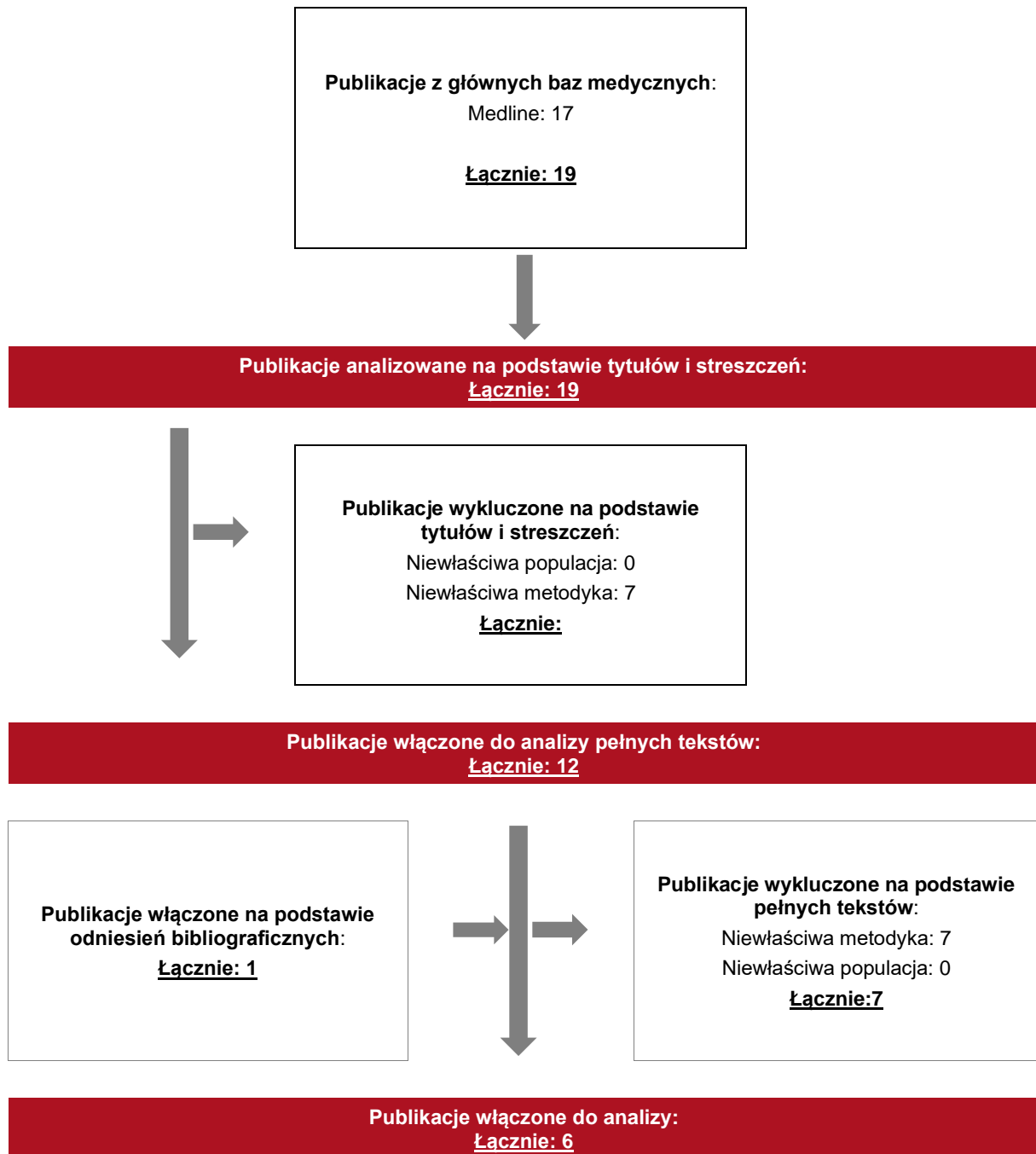
15.1.3. Selekcja badań

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 32.

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



15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 19 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 19 publikacji.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 19 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 6 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Elsa 2023*, *Muszbeck 2023*, *Dummer 2020*, *Holahan 2018*, *Stainthorpe 2020* oraz *Williams 2020*.

W analizie ekonomicznej *Elsa 2023* przedstawiono porównanie brentuksymabu vedotin z ramieniem *physician's choice* (tj. metotreksatem lub beksarotenem) w leczeniu chorych z CTCL. W modelowaniu ekonomicznym uwzględniono wartości użyteczności chorych dla rozpatrywanych ramion bazując na danych pacjenckich EQ-5D z badania *ALCANZA*, z uwzględnieniem taryfy kanadyjskiej. Dodatkowo w analizie uwzględniono jako źródło danych użyteczności dla ostatniego stadium choroby publikację *Swinburn 2015* oraz dla leczenia aSCT – publikację *Van Agthoven 2001*.

W analizie kosztów-użyteczności *Muszbeck 2023* przedstawiono porównanie mogamulizumabu z aktualną praktyką kliniczną w leczeniu chorych z MF oraz SS z perspektywy brytyjskiego systemu zdrowia. Uwzględnione bezpośrednie pomiary użyteczności pochodziły z badania *MAVORIC*. Dodatkowo do modelowania włączono użyteczności na podstawie publikacji *Swinburn 2015* oraz *Van Agthoven 2001*.

W publikacji *Dummer 2020* porównano wyniki leczenia dorosłych pacjentów z chłoniakiem skóry (CTCL), leczonych brentuksymabu vedotin oraz metotreksatem\beksarotenem. Łącznie

do badania włączono 128 pacjentów. Wyniki jakości życia zostały oparte na kwestionariuszu EQ-5D. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Publikacja *Holahan 2018* miała na celu przedstawienie wyników jakości życia u pacjentów ze skórnym chłoniakiem T-komórkowym (CTCL). Badanie przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D u 103 pacjentów. Przesławiono zarówno średnią jakość życia oraz medianę wyników EQ-5D. Minimalna wartość EQ-5D wyniosła 0,17, maksymalna 1, pozostałe wyniki przedstawiono w tabeli.

Celem publikacji *Stainthorpe 2020* było przedstawienie efektywności klinicznej brentuksymabu vedotin (BV) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem komórkowym (CTCL), w tym również chorych z MF z obecnością antygenu CD30+. W publikacji opisującej submisję NICE dla BV opisywane są wyniki porównania brentuksymabu vedotin z wyborem lekarza, tj. metotreksatem\bekсарotenem (PC, ang. *physician's choice*) na podstawie badania *ALCANZA*, przedstawiającego bezpośrednio porównanie analizowanych opcji. Użyteczności uwzględnione w analizie dla PFS oraz stanu po progresji PD (ang. *progressive disease*) zostały uwzględnione na podstawie badania *ALCANZA*, natomiast użyteczności dla chorych po aSCT i w opiece paliatywnej na podstawie literatury – publikacji *Van Agthoven 2001* oraz *Swinburn 2015*.

Publikacja *Williams 2020* miała na celu przedstawienie wyników jakości życia opiekunów pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CTCL (ang. Cutaneous T-cell lymphoma). Badania przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Wyniki podzielono na cztery części, pierwsza, opisująca doświadczenia opiekunów u pacjentów z CTCL w drugiej linii, druga-leczeniu trzeciej linii, trzecia-u schyłku życia, czwarta-po zgonie pacjenta. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Tabela 88.

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

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby / populacja	Jakość życia		Zakres zmienności		Liczba chorych w badaniu
			BV	PC	BV	PC	
	EQ-5D		BV	PC	BV	PC	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby / populacja	Jakość życia			Zakres zmienności		Liczba chorych w badaniu
<i>Dummer 2020</i>		Taryfa UK	0,68	0,63		0,29	0,32	64
		Taryfa USA	0,78	0,75		0,13	0,24	64
<i>Elsa 2023</i>	EQ-5D	Taryfa kanadyjska	BV	MTX	BEX	b/d	b/d	
		PFS	0,77	0,76	0,76			
		PD	0,61					
<i>Muszbeck 2023</i>	EQ-5D-3L	CTCL	MOG	ECM		b/d	b/d	
		Choroba kontrolowana	0,773	0,762				
		Kolejne linie leczenia	0,682					
<i>Stainthorpe 2020</i>	EQ-5D-3L	Analiza podstawowa	BV	PC		b/d	131	
		PFS	0,68	0,64				
		PD	0,61					
		Scenariusz ERG	BV	PC				
		PFS	0,69	0,69				
		PD	0,64					
<i>Holahan 2018</i>	EQ-5D	CTCL	Średnia			0,20	103	
			0,83					

Tabela 30.

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

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Williams 2020</i>	EQ-5D	Druga linia	0,56	0,024	100
		Trzecia linia	0,37	0,023	
		Przed śmiercią	0,31	0,024	
		Zgon	0,59	0,025	

Tabela 30.
Stany zdrowia i wartości pomiarów uwzględnione w odnalezionych analizach dla opieki terminalnej oraz leczenia aSCT

Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Oryginalne źródło	Publikacja uwzględniona w przeglądzie
EQ-5D	End stage care	0,38	b/d	Swinburn 2015	Muszbek 2023, Elsea 2023
	0-2 tygodnie po aSCT	0,42	b/d		
	3 tyg. po aSCT	0,60	b/d	Agthoven 2001	Muszbek 2023, Elsea 2023
	3 mce po aSCT	0,77	b/d		

15.2. 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.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy na ziarniniaka grzybiastego i zespół Sézary'ego;
- **interwencja:** mogamulizumab;
- **komparatory:** ECM (aktualna praktyka kliniczna); BV;

- **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.

15.2.2. 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 89.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 759 731	120 602
#2	Poteligeo OR mogamulizumab	409	104
#3	#1 AND #2	10	4

Data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2023

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 90.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Poteligeo	1

Data ostatniego wyszukiwania: 07.07.2023

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.

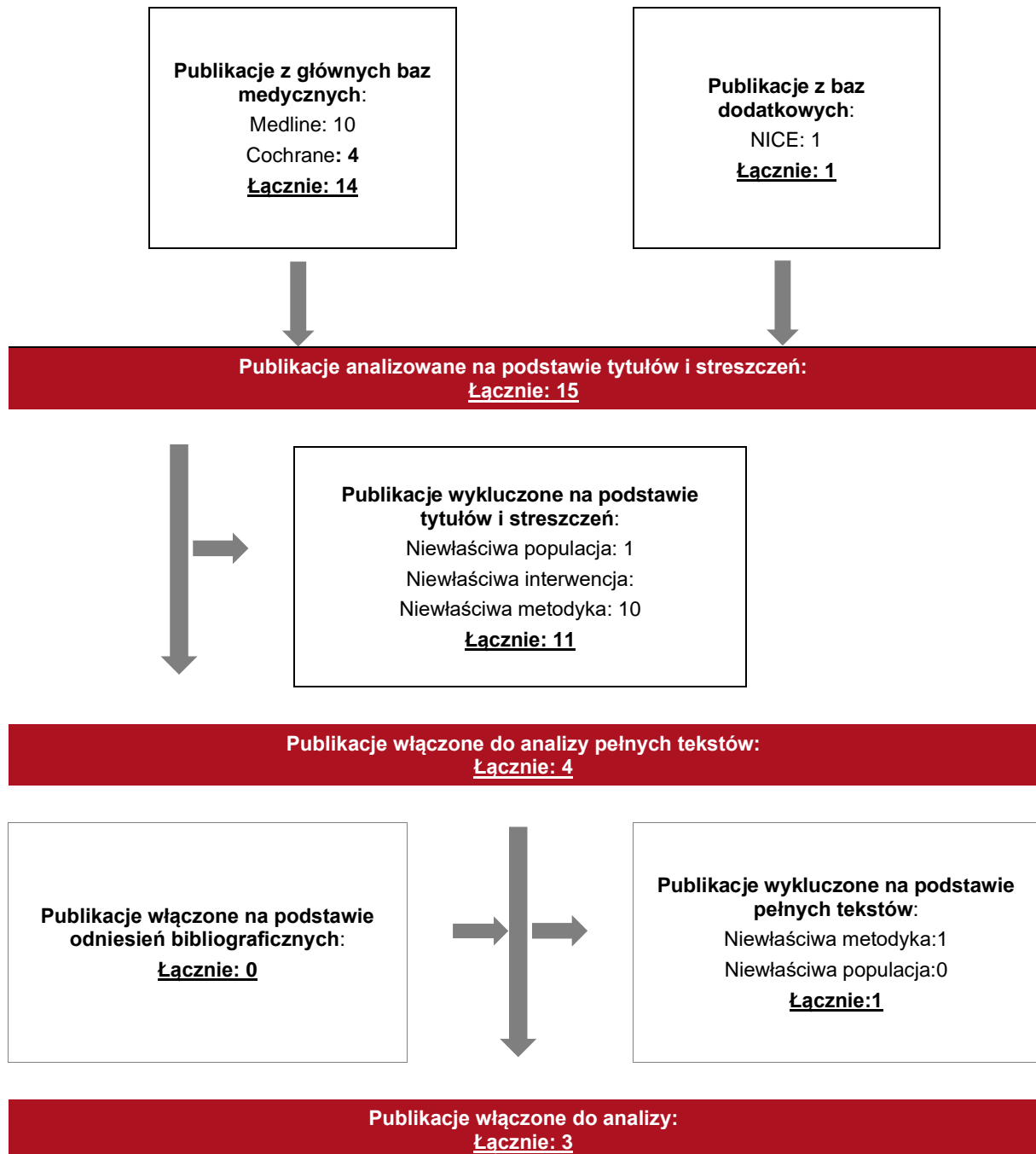
15.2.3. Selekcja badań

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 15.2.1.

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

Rysunek 33.

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



15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 14 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 10 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 4 publikacje;
- w bazie NICE odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów oraz odrzuceniu duplikatów do analizy włączone ostatecznie 3 publikacje prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 3 inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania mogamulizumabu w porównaniu z ECM w leczeniu dorosłych chorych na ziarniniaka grzybiastego i zespół Sézary'ego.

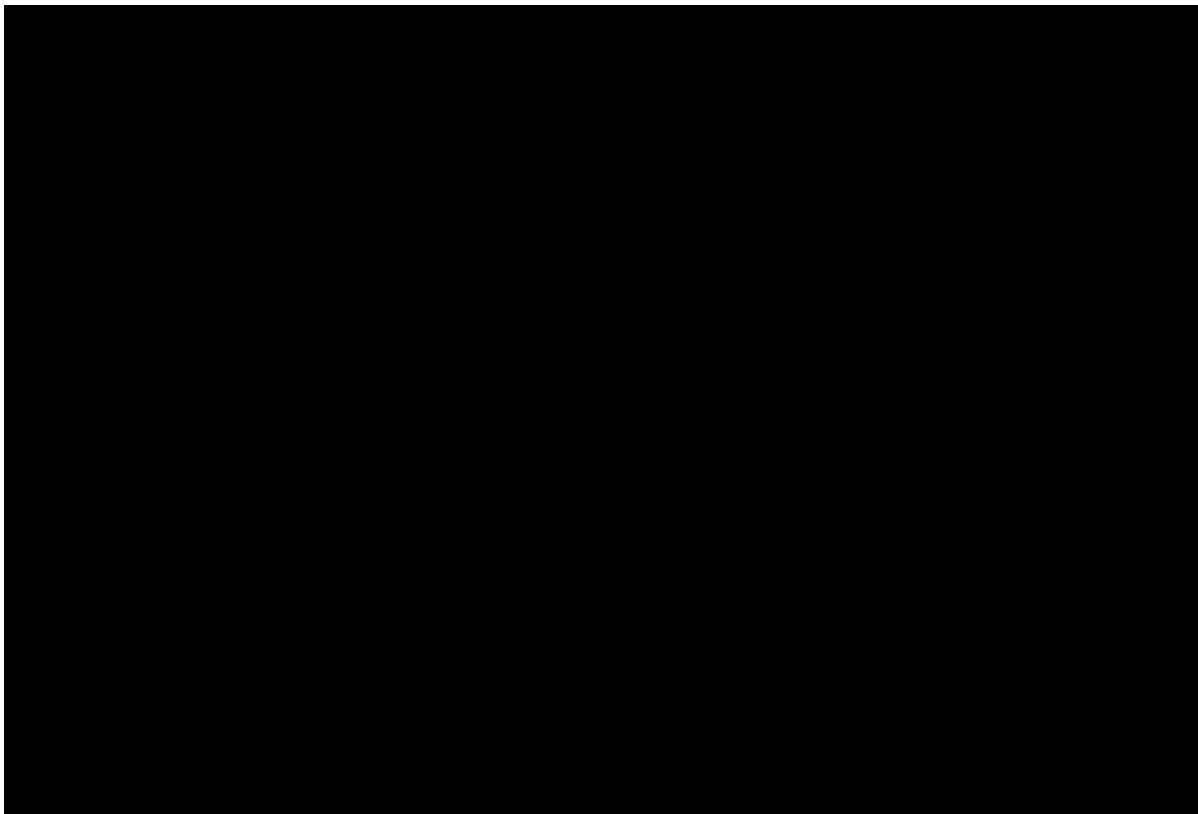
Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

15.2.6. Wykresy log-skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz wykresy QQ

15.2.6.1. OS

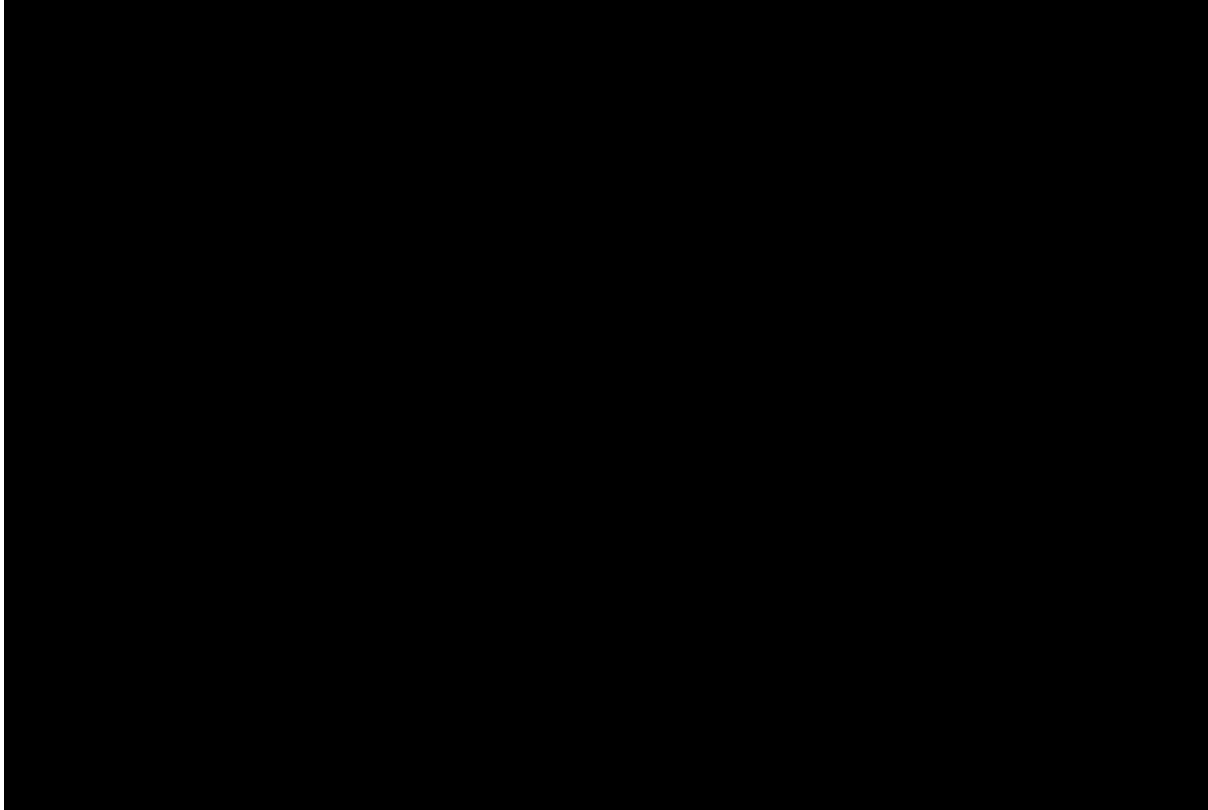
Rysunek 34.

Wykresy log-skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz wykres QQ dla krzywych przeżycia OS z uwzględnieniem metody IPCW

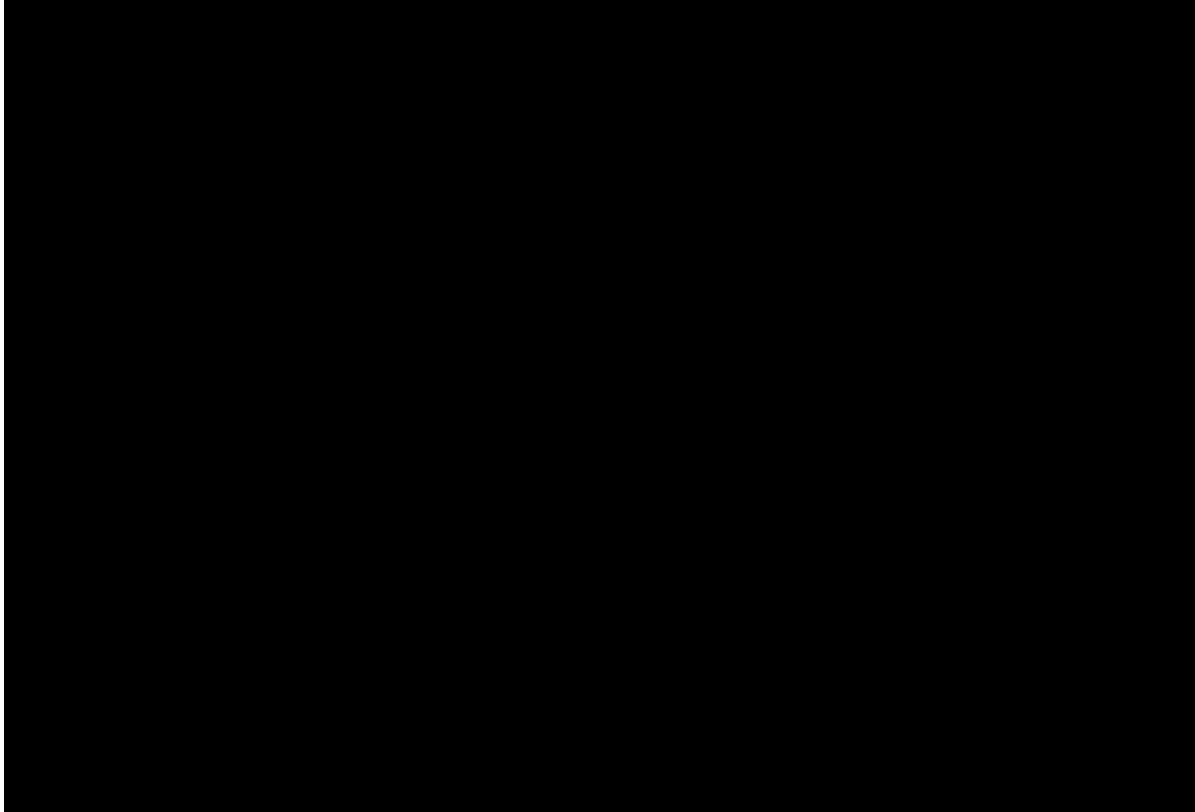


Rysunek 35.

Wykresy log-skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz wykres QQ dla krzywych przeżycia OS z uwzględnieniem metody TSE



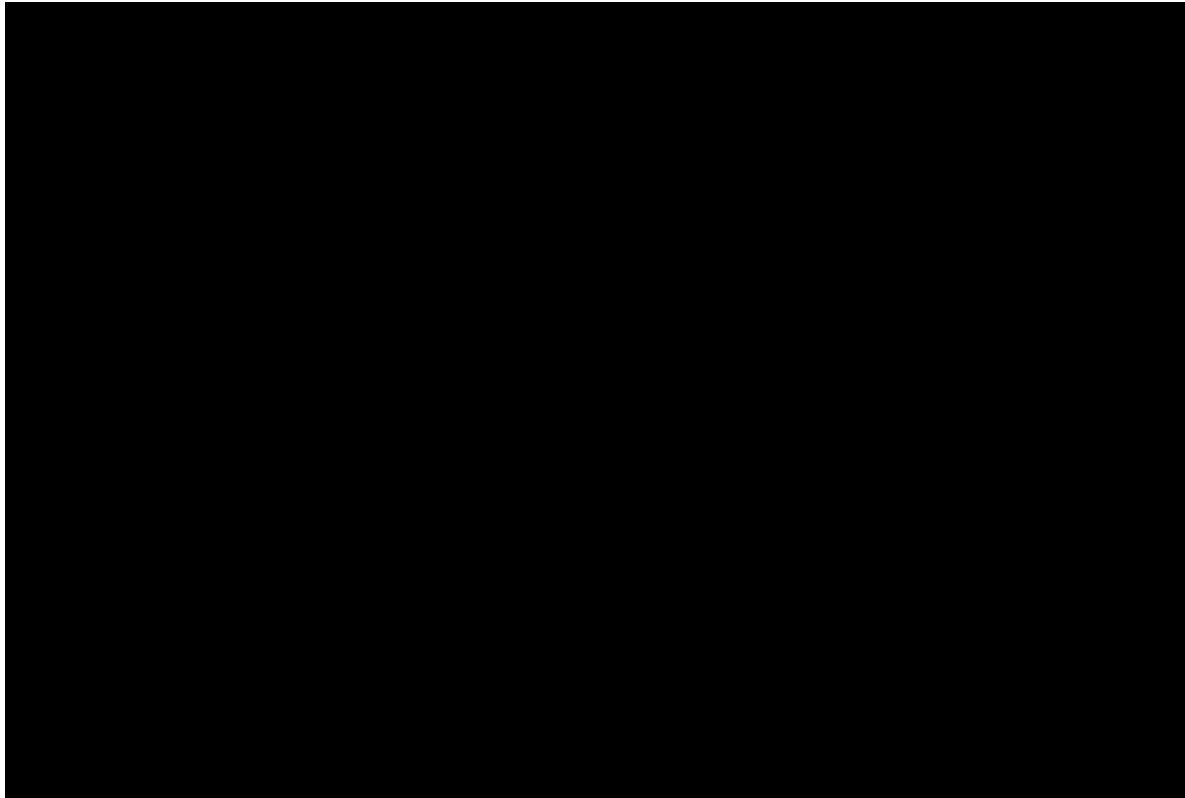
Rysunek 36.
Wykresy log-skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz wykres QQ dla
krzywych przeżycia OS dla porównania MOG vs. BV



15.2.6.2. NTFS

Rysunek 37.

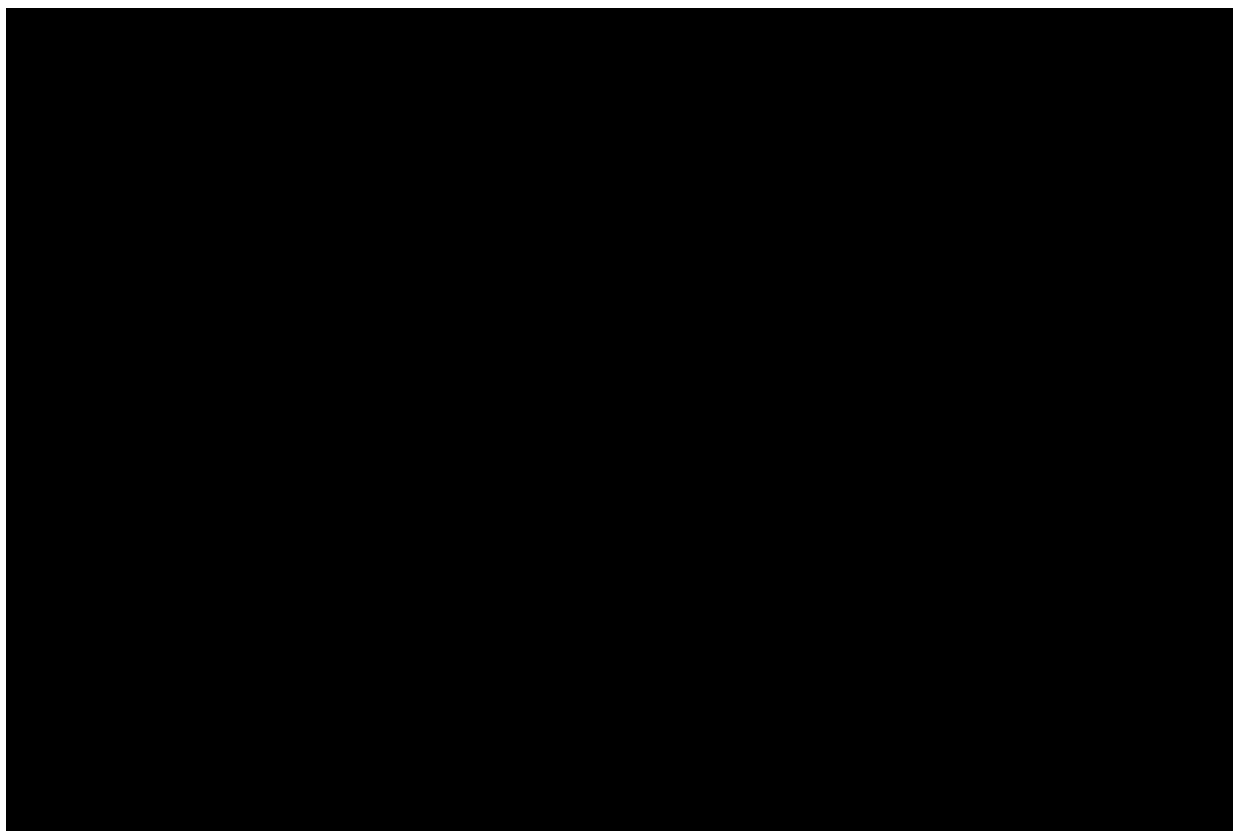
Wykresy log-skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz wykres QQ dla krzywych NTFS



15.2.6.3. ToT

Rysunek 38.

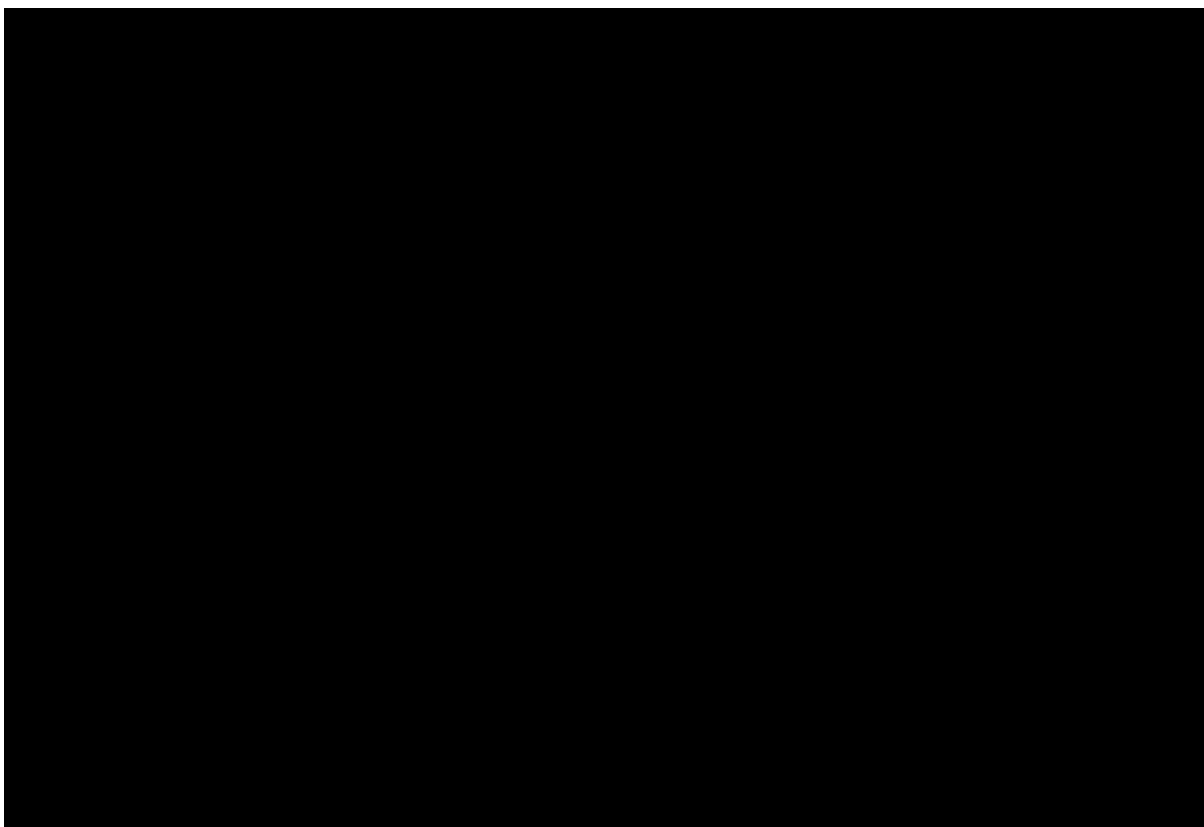
Wykresy log-skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz wykres QQ dla krzywych ToT



15.2.6.1. PFS

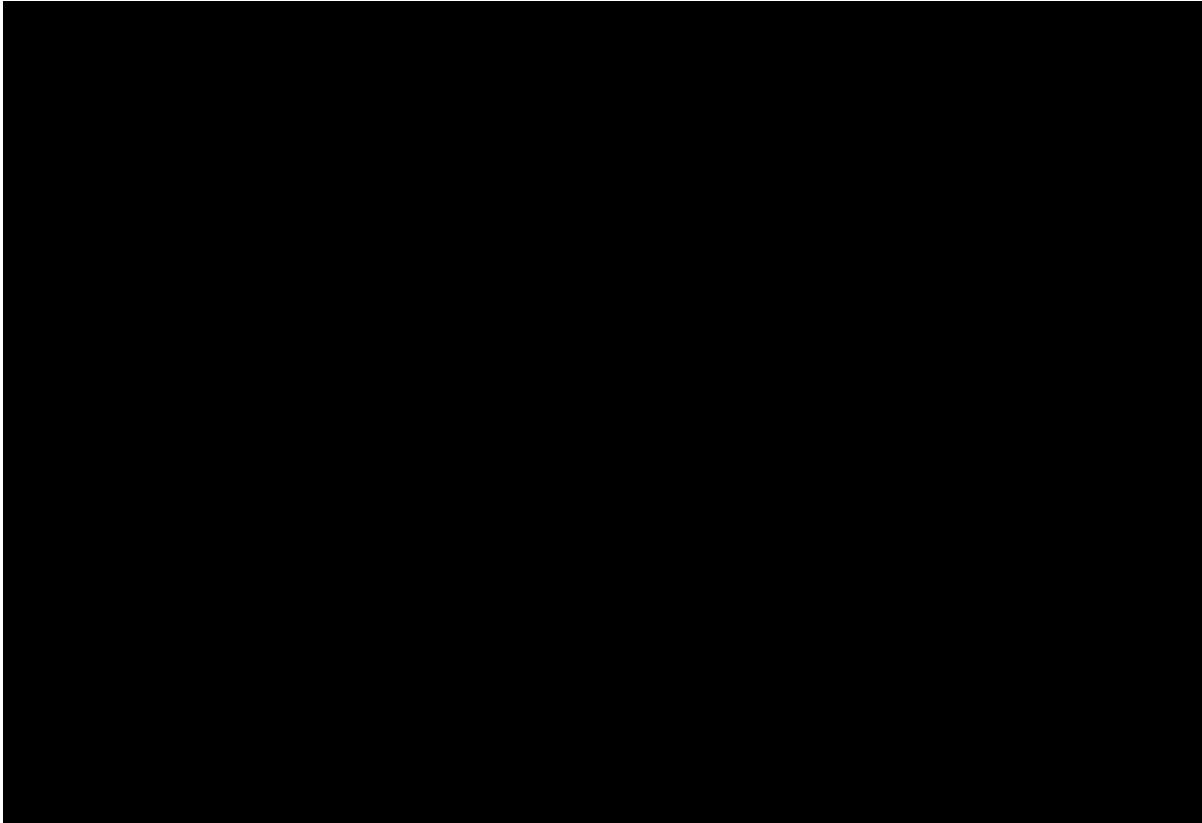
Rysunek 39.

Wykresy log-skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz wykres QQ dla krzywych PFS, dla porównania MOG vs. BEX / ECM

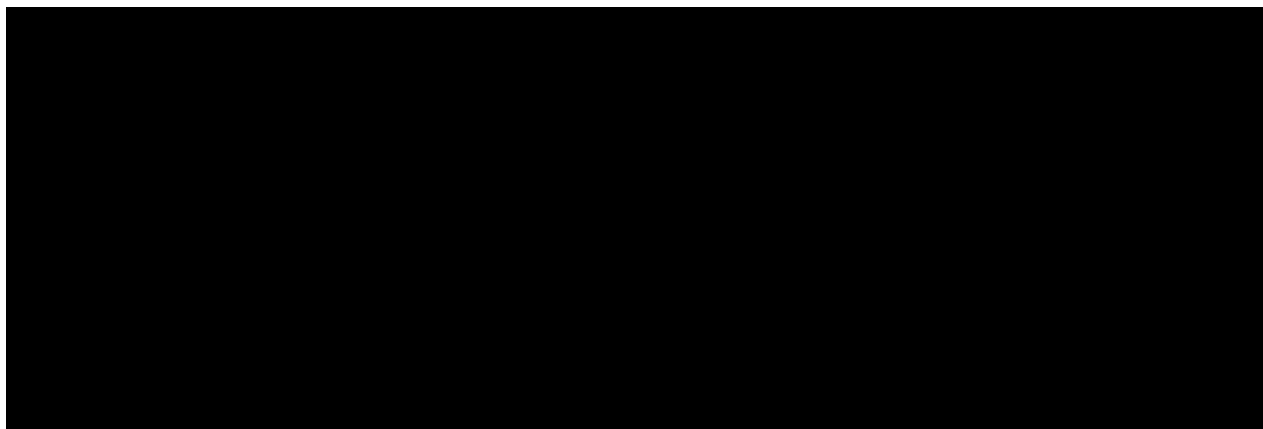


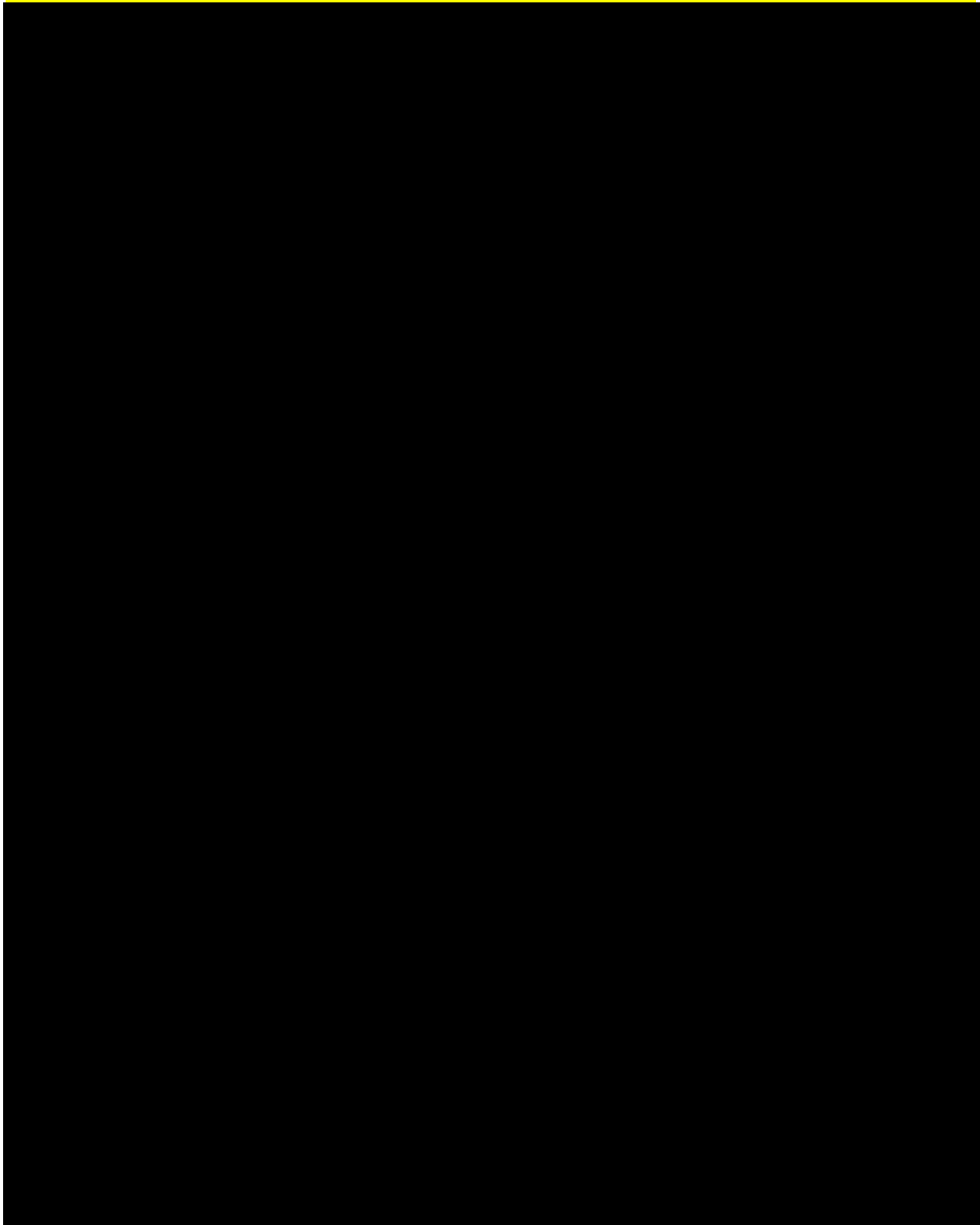
Rysunek 40.

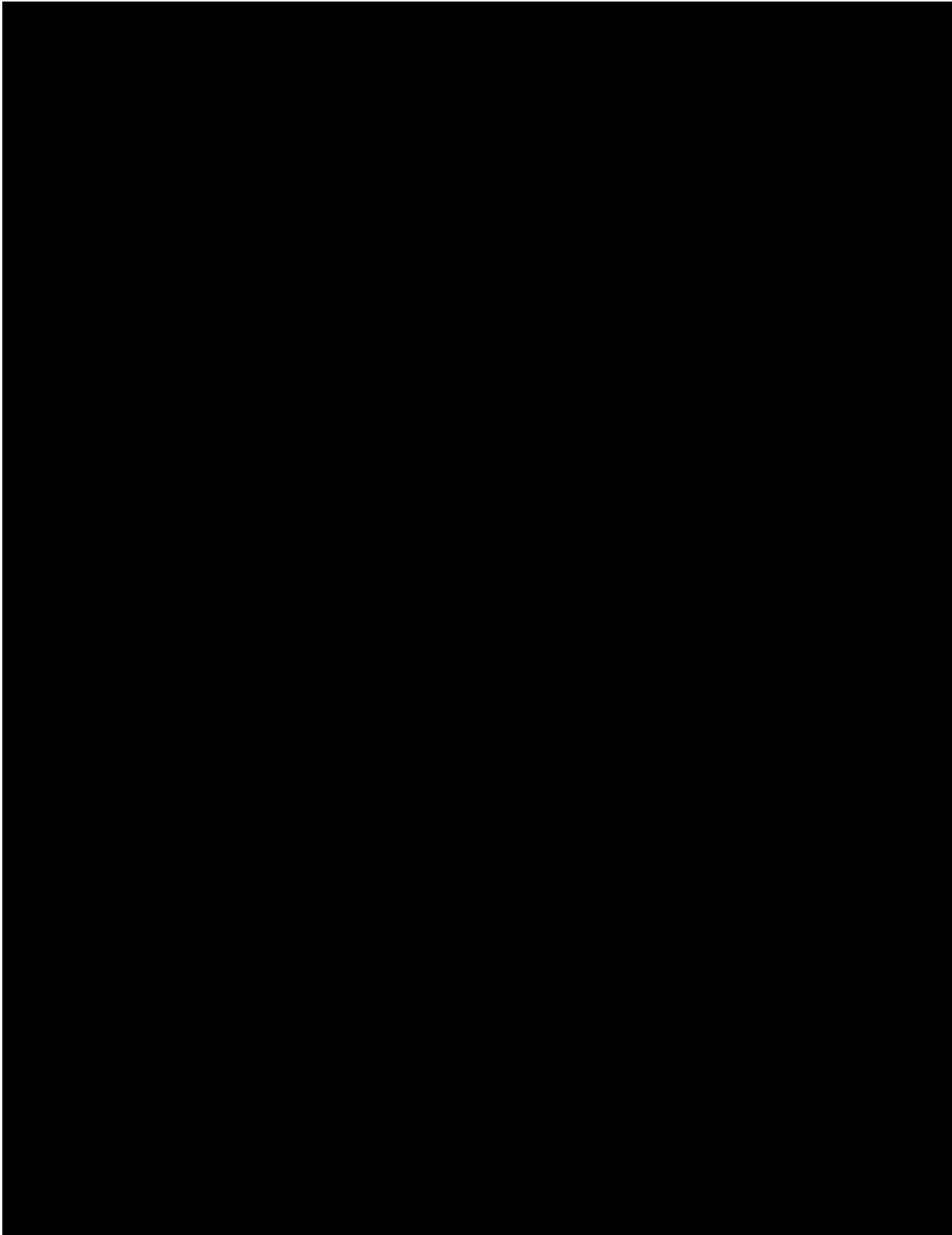
Wykresy log-skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz wykres QQ dla krzywych PFS, dla porównania MOG vs. BV



15.3. Wyniki *Badania kwestionariuszowego*







15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiem opisany w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 97.
**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 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9.
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 15.2
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"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 8.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1
5.2.	dotaddkowego 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 progno opłacalności	TAK, rozdział 8.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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 ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	TAK, rozdział 8.2.
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 8.2.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 8.2.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
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
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 15.1.
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 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 7.
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 9.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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"> • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
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

16. Spis tabel

Tabela 1. Początkowa charakterystyka chorych w modelu	34
Tabela 2. Parametry kliniczne uwzględnione w modelowaniu wraz ze źródłami	35
Tabela 3. Współczynniki AIC/BIC dla dopasowanych rozkładów do obu ramion, przy uwzględnieniu obu metod <i>cross-over</i>	42
Tabela 4. Zestawienie przeżycia całkowitego określonego z wykorzystaniem alternatywnych metod <i>cross-over</i>	44
Tabela 5. Współczynniki AIC/BIC dla dopasowanych rozkładów dla zagregowanego ramienia.....	47
Tabela 6. Zestawienie przeżycia całkowitego określonego dla komparatora BV w zestawieniu z opiniami ekspertów.....	48
Tabela 7. Współczynniki AIC/BIC dla dopasowanych rozkładów PFS do obu ramion.....	50
Tabela 8. Współczynniki AIC/BIC dla dopasowanych rozkładów dla zagregowanego ramienia.....	52
Tabela 9. Współczynniki AIC/BIC dla dopasowanych rozkładów do obu ramion, przy uwzględnieniu obu metod <i>cross-over</i>	54
Tabela 10. Współczynniki AIC/BIC dla dopasowanych rozkładów do obu ramion.....	56
Tabela 11. Dane dotyczące odsetka chorych, u jakiego przeprowadzone jest aSCT w zależności od ramienia i wcześniejszej terapii oraz czas od zakończenia wcześniejszej terapii do aSCT	57
Tabela 12. Współczynniki AIC/BIC dla krzywych dopasowanych do danych OS po przeszczepieniu aSCT.....	59
Tabela 13. Współczynniki AIC/BIC dla krzywych dopasowanych do danych OS po przeszczepieniu aSCT.....	60
Tabela 14. Działania niepożądane uwzględnione w niniejszej analizie	61

Tabela 15. Użyteczności dla opiekunów chorych określone w badaniu winietowym	64
Tabela 16. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu	66
Tabela 17. Wycena punktowa dla uwzględnionych w analizie świadczeń.....	71
Tabela 18. Rozkład dawkowania beksarotenu przedstawiony w <i>ChPL Targretin</i> ® i wykorzystany w niniejszej analizie	73
Tabela 19. Dawkowanie schematów/terapii uwzględnionych w niniejszej analizie w ramieniu komparatorów	75
Tabela 20. Terapie uwzględnione w ramach leczenia kolejnych linii, po progresji pierwszej opcji terapeutycznej	77
Tabela 21. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	78
Tabela 22. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	80
Tabela 23. Świadczenia terapii związanych z naświetlaniem uwzględnione w niniejszej analizie	86
Tabela 24. Koszty leków uwzględnione w niniejszej analizie w przeliczeniu na miligram (PLN).....	87
Tabela 25. Oszacowane koszty za dawkę, wedle przyjętego dawkowania i kosztu za mg uwzględnione w analizie podstawowej.....	88
Tabela 26. Średni koszt leczenia na dawkę mogamulizumabu oszacowany wedle rozkładu chorych	89
Tabela 27. Średni koszt leczenia na dawkę brentuksymabu vedotin oszacowany wedle rozkładu chorych	89
Tabela 28. Koszty leków uwzględnione w analizie wrażliwości – wedle danych NFZ i <i>Obwieszczenia MZ</i>	90
Tabela 29. Koszt podania leków uwzględniony w analizie podstawowej i analizie wrażliwości	91

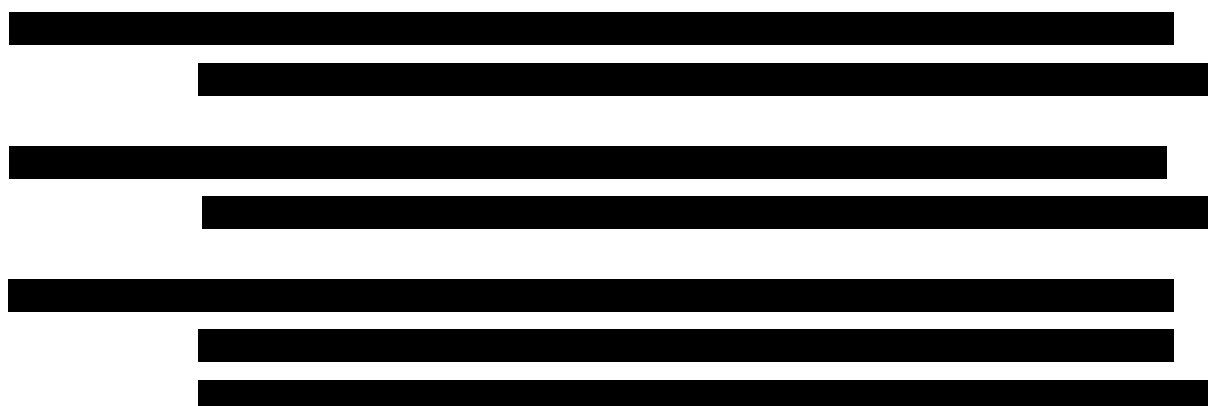
Tabela 30. Koszty podania dla schematów rozpatrywanych w analizie	91
Tabela 31. Wycena badań diagnostycznych - kwalifikacja.....	94
Tabela 32. Wycena badań diagnostycznych w monitorowaniu skuteczności leczenia	95
Tabela 33. Koszty monitorowania w ramach programu lekowego uwzględnione w niniejszej analizie.....	96
Tabela 34. Świadczenia diagnostyki oraz monitorowania poza programem lekowym uwzględnione w niniejszej analizie.....	97
Tabela 35. Terapie uwzględnione w ramach leczenia kolejnych linii, po progresji pierwszej opcji terapeutycznej.....	98
Tabela 36. Koszty kondycjonowania uwzględnione w niniejszej analizie	100
Tabela 37. Koszty przeszczepienia – wycena punktowa z Zarządzeń Prezesa NFZ	101
Tabela 38. Wycena monitorowania po aSCT.....	101
Tabela 39. Koszty profilaktyki GvHD uwzględnione w niniejszej analizie	102
Tabela 40. Koszty leczenia GvHD uwzględnione w analizie	103
Tabela 41. Koszty przeszczepienia	103
Tabela 42. Wycena kosztów działań niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie	104
Tabela 43. Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnione w niniejszej analizie (PLN).....	106
Tabela 44. Wycena świadczeń realizowanych w ramach opieki paliatywnej (terminalnej) .	106
Tabela 45. Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu, dla porównania MOG vs. BEX (PLN).....	107
Tabela 46. Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu, dla porównania MOG vs. ECM (PLN)	108

Tabela 47. Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu, dla porównania MOG vs. BV (PLN)	110
Tabela 48. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	112
Tabela 49. Scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości	122
Tabela 50. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora BEX.....	126
Tabela 51. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora ECM.....	128
Tabela 52. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora BV	129
Tabela 53. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku z uwzględnieniem RSS, dla porównania MOG vs. BEX.....	131
Tabela 54. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku bez uwzględnienia RSS, dla porównania MOG vs. BEX.....	132
Tabela 55. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku z uwzględnieniem RSS, dla porównania MOG vs. ECM	132
Tabela 56. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku bez uwzględnienia RSS, dla porównania MOG vs. ECM	133
Tabela 57. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku z uwzględnieniem RSS, dla porównania MOG vs. BV	133
Tabela 58. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku bez uwzględnienia RSS, dla porównania MOG vs. BV	134

Tabela 59. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem BEX.....	136
Tabela 60 Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem ECM.....	136
Tabela 61. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem BV.....	137
Tabela 62. Wyniki analizy CUR, z uwzględnieniem RSS, dla porównania MOG vs. BEX ...	138
Tabela 63. Wyniki analizy CUR, bez uwzględnienia RSS, dla porównania MOG vs. BEX ..	139
Tabela 64. Wyniki analizy CUR, z uwzględnieniem RSS, dla porównania MOG vs. ECM ..	139
Tabela 65. Wyniki analizy CUR, bez uwzględnienia RSS, dla porównania MOG vs. ECM .	139
Tabela 66. Wyniki analizy CUR, z uwzględnieniem RSS, dla porównania MOG vs. BV.....	140
Tabela 67. Wyniki analizy CUR, bez uwzględnienia RSS, dla porównania MOG vs. BV.....	140
Tabela 68. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania MOG vs BEX w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego z RSS	142
Tabela 69. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania MOG vs BEX w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego bez RSS	150
Tabela 70. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania MOG vs ECM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego z RSS	157
Tabela 71. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania MOG vs ECM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego bez RSS	165

Tabela 72. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania MOG vs BV w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie płatnika publicznego z RSS	172
Tabela 73. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania MOG vs BV w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie płatnika publicznego bez RSS	178
Tabela 74. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania MOG vs BEX – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	185
Tabela 75. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania MOG vs BEX – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	189
Tabela 76. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania MOG vs ECM – w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	193
Tabela 77. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania MOG vs ECM – w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	197
Tabela 78. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania MOG vs BV – w perspektywie płatnika publicznego z RSS	201
Tabela 79. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania MOG vs BV – w perspektywie płatnika publicznego bez RSS	203
Tabela 80. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	206
Tabela 81. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania MOG vs. BEX.....	208
Tabela 82. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania MOG vs. ECM.....	208
Tabela 83. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania MOG vs. BV	209

Tabela 84. Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	223
Tabela 85. Dane dotyczące median przeżycia z literatury oraz z niniejszej analizy	225
Tabela 86. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych dla porównania MOG vs. ECM z uwzględnieniem różnych scenariuszy	238
Tabela 87. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	241
Tabela 88. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych bezpośrednich badań oceniających jakość życia chorych	244
Tabela 89. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	247
Tabela 90. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	247
Tabela 91. Podsumowanie wypowiedzi dotyczącej liczebności populacji chorych na MF oraz SS oraz uwzględnione parametry w niniejszej analizie na podstawie wskazywanych odpowiedzi	257



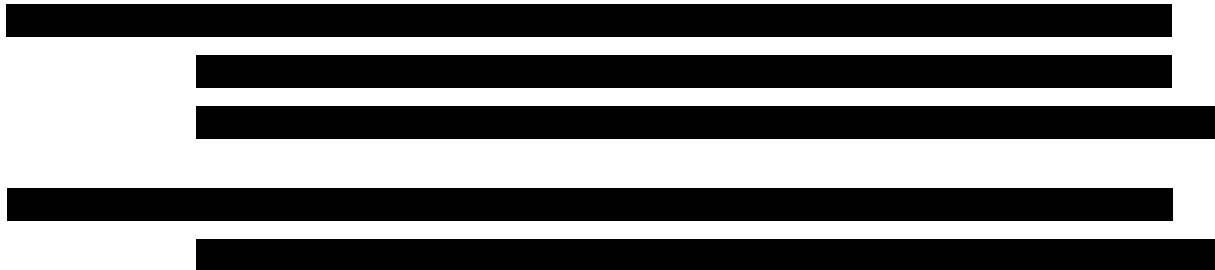


Tabela 97. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi
w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.....260

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej w analizie podstawowej.....	30
Rysunek 2. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej w analizie wrażliwości	31
Rysunek 3. Dopasowanie krzywych OS do danych dla mogamulizumabu, w porównaniu MOG vs. BEX / ECM, metoda IPCW	41
Rysunek 4. Dopasowanie krzywych OS do danych dla BEX / ECM, metoda IPCW.....	41
Rysunek 5. Dopasowanie krzywych OS do danych dla mogamulizumabu, w porównaniu MOG vs. BEX / ECM, metoda TSE	42
Rysunek 6. Dopasowanie krzywych OS do danych dla BEX / ECM, metoda TSE	42
Rysunek 7. Dopasowanie krzywych OS do danych dla mogamulizumabu, dla porównania MOG vs. BV.....	47
Rysunek 8. Dopasowanie krzywych OS do danych dla BV	47
Rysunek 9. Dopasowanie krzywych PFS do danych dla mogamulizumabu, dla porównania MOG vs. BEX / ECM	50
Rysunek 10. Dopasowanie krzywych PFS do danych dla BEX / ECM.....	50
Rysunek 11. Dopasowanie krzywych PFS do danych dla mogamulizumabu, dla porównania MOG vs. BV	52
Rysunek 12. Dopasowanie krzywych PFS do danych dla BV	52
Rysunek 13. Dopasowanie krzywych NTFS do danych dla mogamulizumabu,.....	54
Rysunek 14. Dopasowanie krzywych NTFS do danych dla BEX / ECM.....	54
Rysunek 15. Dopasowanie krzywych ToT do danych dla mogamulizumabu	56
Rysunek 16. Dopasowanie krzywych ToT dla BEX / ECM.....	56

Rysunek 17. Dopasowanie krzywych OS do danych dla chorych po przeszczepieniu aSCT, na podstawie <i>NICE TA577</i>	59
Rysunek 18. Dopasowanie krzywych DFS do danych dla chorych po przeszczepieniu aSCT, na podstawie <i>NICE TA577</i>	60
Rysunek 19. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego z RSS, dla porównania MOG z BEX	209
Rysunek 20. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego bez RSS, dla porównania MOG z BEX	210
Rysunek 21. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego z RSS, dla porównania MOG z ECM	211
Rysunek 22. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego bez RSS, dla porównania MOG z ECM	213
Rysunek 23. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego z RSS, dla porównania MOG z BV	213
Rysunek 24. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego bez RSS, dla porównania MOG z BV.....	215
Rysunek 25. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika z RSS, dla porównania MOG vs. BEX	216
Rysunek 26. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika bez RSS, dla porównania MOG vs. BEX	216
Rysunek 27. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika z RSS, dla porównania MOG vs. ECM	217
Rysunek 28. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika bez RSS, dla porównania MOG vs. ECM	219

Rysunek 29. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika z RSS, dla porównania MOG vs. BV.....	219
Rysunek 30. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika bez RSS, dla porównania MOG vs. BV.....	221
Rysunek 31. Przeżycie całkowite dla danych ze statystyk szpitalnych wraz z dopasowaniem krzywej wykładniczej oraz dopasowania z korektą <i>cross-over</i> do danych OS dla worinostatu z populacji <i>Advanced</i> , przedstawione w publikacji <i>Hawkins 2022</i>	227
Rysunek 32. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	242
Rysunek 33. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	249
Rysunek 34. Wykresy log-skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz wykres QQ dla krzywych przeżycia OS z uwzględnieniem metody IPCW.....	251
Rysunek 35. Wykresy log-skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz wykres QQ dla krzywych przeżycia OS z uwzględnieniem metody TSE	252
Rysunek 36. Wykresy log-skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz wykres QQ dla krzywych przeżycia OS dla porównania MOG vs. BV	253
Rysunek 37. Wykresy log-skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz wykres QQ dla krzywych NTFS	254
Rysunek 38. Wykresy log-skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz wykres QQ dla krzywych ToT	255
Rysunek 39. Wykresy log-skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz wykres QQ dla krzywych PFS, dla porównania MOG vs. BEX / ECM	256

Rysunek 40. Wykresy log-skumulowanego hazardu, rezyduów Schoenfelda oraz wykres
QQ dla krzywych PFS, dla porównania MOG vs. BV257

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Agar 2010	Agar N.S., Wedgeworth E., Crichton S., i in., <i>Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal</i> . J Clin Oncol. 2010; 28(31):4730-9.
Analiza ekonomiczna Adcetris 2015	Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. MAHTA. 2015. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/114/AW/114_AW_OT_4351_39_Adcetris_AE_16.10.2015.pdf
Analiza kliniczna	<i>Poteligeo® (mogamulizumab) w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego. Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2023
Analiza problemu decyzyjnego	<i>Poteligeo® (mogamulizumab) w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego. Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2023
Badanie kwestionariuszowe	Badanie kwestionariuszowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych w celu określenia stosowanych opcji terapeutycznych, populacji oraz zużywanych zasobów wśród chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego
ChPL Adcetris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171110139025/anx_139025_pl.pdf (data dostępu: 20.11.2023 r.)
ChPL Oxsoralen®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxsoralen®, https://leki.urpl.gov.pl/files/Oxsoralen.pdf (data dostępu: 06.02.2023 r.)
ChPL Poteligeo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Poteligeo®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/poteligeo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 26.09.2022 r.)
ChPL Targretin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Targretin®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/targretin-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 20.11.2023 r.)
Czyż 2015	Czyż A., <i>Zasady opieki potransplantacyjnej</i> , Praktyka Hematologiczna 2015, Warszawa, https://docplayer.pl/24244382-Zasady-opieki-potransplantacyjnej-anna-czyz-katedra-i-klinika-hematologii-i-transplantacji-szpiku-universytet-medyczny-w-poznaniu.html
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz danych dotyczących skuteczności stosowanej technologii i komparatora oraz ich bezpieczeństwa na podstawie badania MAVORIC oraz wykonanych porównań
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (dane z 04.2023, https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8422.html , https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8437.html)
Davis 2012	Davis S., Tappenden P., Cantrell A., <i>A review of studies examining the relationship between progression-free survival and overall survival in advanced or metastatic cancer</i> , http://www.nicedsu.org.uk/PFSOS%20Report.FINAL.06.08.12.pdf
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)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Domingo-Domenech 2020	Domingo-Domenech E., Duarte R.F., Boumedil A., i in., <i>Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. An updated experience of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> , Bone Marrow Transplant. 2021 Jun;56(6):1391-1401
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
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 Jul;133:120-130
Duvic 2001	Duvic M., Martin A.G., Kim Y., i in., <i>Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma</i> . Archives of dermatology. 2001; 137(5):581-93.
Elsea 2023	Elsea D., Savage K.J., Lilley C., i in., <i>Cost-Effectiveness of Brentuximab Vedotin Versus Physician's Choice of Methotrexate or Bexarotene for the Treatment of Cutaneous T-cell Lymphoma in Canada</i> . Adv Ther. 2023 May;40(5):2326-2338.
Grimm 2022	Grimm S.E., Witlox W., Wolff R., i in., <i>Mogamulizumab for Previously Treated Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal</i> , Pharmacoeconomics (2022). 40:509-518
Guyot 2012	Guyot P., Ades A.E., Ouwens M. i Welton N.J., <i>Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves</i> , BMC Med Res Methodol. 2012 Feb 1:12:9.
Hawkins 2022	Hawkins N., Muszbek N., Evans R., i in., <i>Adjusting for treatment crossover in the MAVORIC trial: survival in advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome</i> . J Comp Eff Res. 2022 Aug;11(11):805-813
Holahan 2018	Holahan H.M., Farah R.S., Fitz S., i in., <i>Health-related quality of life in patients with cutaneous T-cell lymphoma?</i> Int J Dermatol. 2018 Nov;57(11):1314-1319
Informator o umowach NFZ	Informatorach o umowach NFZ, https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search
Kim 2003	Kim Y.H., Liu H.L., Mraz-Gernhard S., i in., <i>Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression</i> . Arch Dermatol. 2003; 139(7):857-66.
Łanda 2009	Łanda K., <i>Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka</i> , Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
Lechowicz 2020	Lechowicz M.J., Lazarus H.M., Carreras J., i in., <i>Allogeneic hematopoietic cell transplantation for mycosis fungoides and Sezary syndrome</i> . Bone Marrow Transplant. 2014 Nov;49(11):1360-5
Maeda 2017	Maeda Y., Nishimori H., Yoshida I., i in., <i>Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707</i> . Haematologica. 2017 Dec;102(12):2097-2103
Masson 2014	Masson A., Beylot-Barry M., Bouaziz J.D., i in., <i>Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas</i> , Haematologica. 2014 Mar;99(3):527-34
Medycyna praktyczna 2023	Koszt dla pacjenta preparatu Oxoralen - https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/40596,Oxoralen-kapsulki-miekkie (data dostępu 10.07.2023)
Muszbek 2023	Muszbek N., Remak E., Xin Q., i in., <i>Cost-utility analysis of mogamulizumab in advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome cutaneous T-cell lymphoma</i> . J Comp Eff Res. 2023 Jul;12(7):CER

Publikacja/Źródło danych	Referencje
NICE TA577	National Institute for Health and Care Excellence. <i>Brentuximab vedotin for treating CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma</i> . National Institute for Health and Care Excellence. 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ta577
NICE TA754	National Institute for Health and Care Excellence. <i>Mogamulizumab for previously treated mycosis fungoides and Sézary syndrome [ID1405]</i> . London: National Institute for Health and Care Excellence. 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ta754 , data dostępu (22.12.2022)
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals</i> . 2008
NICE TSD 14	Latimer N., NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data. Decision Support Unit, University of Sheffield. 2013
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Poltransplant 2023	<i>Zasady poszukiwania i doboru niespokrewnionych i/lub haploidentycznych dawców komórek krwiotwórczych w okresie od 1 stycznia 2023 roku</i> , Załącznik nr 1a, Poltransplant,
Program lekowy B.66	Program lekowy „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10: c 84) regulowany załącznikiem B.66 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r.
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 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
Scarisbrick 2015	Scarisbrick J.J., Prince H.M., Vermeer M.H., i in., <i>Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model</i> . <i>J Clin Oncol</i> . 2015; 33(32):3766-73.
Sokołowska-Wojdyło 2016	Sokołowska-Wojdyło M., Florek A., Zaucha J.M., i in., <i>Polish Lymphoma Research Group Experience With Bexarotene in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma</i> . <i>Am J Ther</i> . 2016 May-Jun;23(3):e749-56.
Sprawozdania NFZ	Załącznik IV.3.2. do Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał za rok 2022 r.
Stainthorpe 2020	Stainthorpe A., Fleeman N., Houten R., i in., <i>Brentuximab Vedotin for Treating Relapsed or Refractory CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal</i> . <i>Pharmacoecon Open</i> . 2020 Dec;4(4):563-574
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ, https://statystyki.nfz.gov.pl/

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Swinburn 2015	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</i> . Leuk Lymphoma. 2015; 56(6):1839-45.
Talplur 2012	Talpur R, Singh L, Daulat S, i in., <i>Long term outcomes of 1263 patients with Mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009</i> . Clin Cancer Res. 2012; 18(18):10.1158/078-0432.CCR-12-604.
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 z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. 1938 i 2105)
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
van Agthoven 2001	van Agthoven M., Vellenga E. Fibbe W.E., i in., <i>Cost analysis and quality of life assessment comparing patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease. a prospective randomised trial</i> . Eur J Cancer. 2001 Sep;37(14):1781-9
Williams 2020	Williams K., Gibson A., McNamara L. i in., <i>Health state utilities associated with caring for an individual with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)</i> . J Med Econ. 2020 Oct;23(10):1142-1150
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r.
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 103/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 4 lipca 2023 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 77/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 58/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna	Zarządzenie nr 45/2023/DSOZ z dnia 1 marca 2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 62/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 6 kwietnia 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe