



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 22 września 2015r.

[Redacted signature block]

[Redacted signature block]

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 22 września 2015 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.1644.(3).2015MKR. Pierwotnie analiza została zakończona 28 maja 2015 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Weryfikacja procesu modelowania; ⊗ Analiza kosztów; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Aktualizacja danych wejściowych do modelu; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyniki analizy kosztów-efektywności ⊗ Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza progowa ⊗ Podsumowanie, wnioski i dyskusja ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	10
1. Argumenty przemawiające za refundacją wnioskowanej technologii medycznej ..	17
1.1. Waga problemu zdrowotnego i obecna praktyka kliniczna	17
1.2. Wnioskowana terapia jej skuteczność oraz miejsce w procesie leczenia chorego...	24
1.3. Wnioskowana technologia jako lek sierocy stosowany w chorobie rzadkiej.....	35
1.4. Wynik zdrowotny wynikający z zastosowania wnioskowanej technologii	36
1.5. Wnioski	37
2. Cel i zakres analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne.....	37
3. Strategia analityczna.....	39
4. Perspektywa	40
5. Horyzont czasowy	40
6. Ocena wyników zdrowotnych.....	41
6.1. Skuteczność kliniczna	41
6.2. Profil bezpieczeństwa	44
6.3. Dodatkowa skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie badań dla BV jako terapii ratunkowej przed allo-SCT	46
7. Technika analityczna.....	48
8. Analiza kosztów.....	49
8.1. Koszt leków.....	50

8.2. Koszt podania leku Adcetris®	53
8.3. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia BV	54
8.4. Koszty allo-SCT	55
8.5. Koszty immunosupresji	58
8.6. Koszt radioterapii	59
8.7. Koszt chemioterapii (w tym bendamustyny)	61
8.8. Koszt podania chemioterapii	64
8.9. Koszty diagnostyki i oceny skuteczności chemioterapii	66
8.10. Koszty leczenia działań niepożądanych	67
8.10.1. Nudności i wymioty III i IV stopnia	69
8.10.2. Neuropatia obwodowa.....	69
8.10.3. Anemia.....	70
8.10.4. Neutropenia	72
8.10.5. Trombocytopenia	73
8.10.6. Gorączka neutropeniczna	74
8.10.7. Leczenie zakażeń	76
8.10.8. Pozostałe działania niepożądane	78
8.11. Leczenie po przeszczepieniu allogenicznym	78
8.11.1. Koszty leczenia w sytuacji odrzucenia przeszczepienia / choroby GVHD.....	78
8.11.2. Pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy (DLI).....	80
8.11.3. Powikłania infekcyjne po przeszczepie szpiku.....	80

8.12. Koszty leczenia po progresji choroby	81
8.13. Podsumowanie kosztów	83
9. Modelowanie.....	85
9.1. Struktura modelu.....	85
9.2. Jakość życia w modelu Markowa	91
9.3. Modelowanie wyniku zdrowotnego.....	94
9.3.1. Brentuksymab vedotin.....	102
9.3.2. CHEM+/-RT+/-allo-SCT	103
9.3.3. CHEM+/-RT	103
9.3.4. CHEM+/-RT+Allo-SCT	104
9.3.5. BEN+/-RT+/-allo-SCT.....	105
9.4. Założenia i dane wejściowe.....	105
9.5. Dyskontowanie.....	107
9.6. Walidacja modelu.....	107
9.6.1. Walidacja ekstrapolacji danych KM	108
9.6.2. Przebieg krzywych OS i PFS (dane KM i ekstrapolacja).....	114
9.6.3. Alternatywny przebieg krzywych PFS (ekstrapolacja).....	116
9.6.4. Dodatkowy wynik zdrowotny kwalifikacji chorych na allo-SCT.....	117
9.6.5. Walidacja kosztów leczenia w rozważanym wskazaniu	119
10. Wyniki analizy.....	121
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	121

10.2. Zestawienie współczynników kosztów-użyteczności	124
10.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji	124
10.4. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	124
10.5. Analiza progowa.....	143
11. Założenia i ograniczenia	150
12. Podsumowanie i wnioski końcowe	152
13. Dyskusja	153
14. Załączniki	154
14.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	154
14.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	155
14.1.2. Strategia wyszukiwania	155
14.1.3. Selekcja badań.....	156
14.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	158
14.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	158
14.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	158
14.2.2. Strategia wyszukiwania	159
14.2.3. Selekcja badań.....	159
14.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	161
14.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	161

14.3. Jakość życia raportowana w badaniu Swinburn 2014	163
14.4. Koszt poszczególnych schematów chemioterapii ratunkowej przed wykonaniem allo-SCT	164
14.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	166
14.6. Dawkowanie BV	166
14.7. Odpowiedź na leczenie poszczególnymi technologiami medycznymi (HL)	168
14.8. Wyniki analizy w leczeniu chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek	169
14.8.1. Analiza kosztów	169
14.8.2. Modelowanie	177
14.8.3. Opracowanie wyników	185
14.8.4. Wyniki dla alternatywnych wariantów modelowania	186
14.9. Opinia eksperta klinicznego	187
15. Spis tabel	188
16. Spis rysunków	195
17. Bibliografia	198

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
allo-SCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczny przeszczep komórek macierzystych
alter	wartość alternatywna parametru / wariant alternatywny modelowania
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplant</i> – autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku
BEAM	ang. <i>carmustine (B), etoposide (E), cytarabine (A), melphala (M)</i> – schemat chemioterapii składający się z karmustyny, melfalanu, etopozydu, cytarabiny
BEN	bendamustyna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CHEM	chemioterapia
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>complete response/remission</i> – całkowita odpowiedź na leczenie
DHAP	ang. <i>dexamethasone (DH), cytarabine (A), cisplatin (P)</i> – schemat chemioterapii składający się z deksametazonu, cytarabiny oraz cisplatyny
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
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GEM	gemcytabina
GVD	ang. <i>gemcitabine (G), vinorelbine (V), pegylated liposomal formulation of doxorubicin (D)</i> – schemat chemioterapii składający się z gemcytabiny, winorelbiny, liposomalnej pegylowanej doksorubicyny
GVHD	ang. <i>graft-versus-host disease</i> – choroba-przeszczep przeciwko gospodarzowi
HL	ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i> – chłoniak Hodgkina
HLA	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarny
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia ang. <i>health related quality of life</i>
ICE	ang. <i>ifosfamide (I), carboplatin (C), etoposide (E)</i> – schemat chemioterapii składający się z ifosfamidu, karboplatyny, etopozydu
ICUR	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
IGEV	ang. <i>ifosfamide (I), gemcitabine (G), prednisone (E), vinorelbine (V)</i> – schemat chemioterapii składający się z ifosfamidu, gemcytabiny, winorelbiny, prednizonu
mg	miligram
ml	mililitr

MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NHL	ang. <i>Non-Hodgkin's Lymphoma</i> – chłoniak innego typu niż chłoniak Hodgkina
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTCL	ang. <i>peripheral T-cell lymphoma</i> – chłoniak z obwodowych komórek T
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RIC	ang. <i>Reduced Intensity Conditioning</i> – leczenie kondycjonujące o obniżonej intensywności stosowane przed przeszczepieniem
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RT	radioterapia
sALCL	ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma</i> – chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
rtg	rentgen
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TBI	ang. <i>total body irradiation</i> – radioterapia całego ciała
TK	tomografia komputerowa
VIN	winorelbina

Streszczenie

Niniejsza analiza zawiera ocenę zasadności finansowania w Polsce leku Adcetris® (brentuksymab vedotin, BV) stosowanego w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ (HL) oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL).

Precyzyjną populację dla BV zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- ⊕ chorzy na HL powyżej 12 r.ż. z nawrotem lub oporni na leczenie po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia;
- ⊕ chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek od 12 r.ż.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii.

Terapię z zastosowaniem brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina porównano z:

- leczeniem ratunkowym w postaci chemioterapii ogółem (CHEM) stosowanej z lub bez radioterapii radykalnej (RT), która stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepienia allogenicznego (CHEM+/-RT+/-allo-SCT);
- leczeniem ratunkowym w postaci bendamustyny (BEN), stosowanej z lub bez RT, która stanowi pomost do zastosowania allo-SCT (w analizie wyszczególniono wyniki dla tej konkretnej chemioterapii, ponieważ Minister Zdrowia podjął w 2014 roku decyzję o jej finansowaniu ze środków publicznych w ramach chemioterapii niestandardowej w terapii nawrotowego i opornego chłoniaka Hodgkina).

Dotychczasowe leczenie przy pomocy rozważanych komparatorów nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Zastosowanie samej chemioterapii ratunkowej (w tym bendamustyny) nie ma na celu wyleczenia chorego a jedynie, poprzez uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi

na leczenie doprowadzenie go do stanu, w którym możliwe będzie zastosowanie przeszczepienia. W tym miejscu należy zaznaczyć, że duża część chorych nie uzyskuje wystarczającej odpowiedzi na leczenie by możliwe było wykonanie u nich przeszczepienia allogenicznego lub przeszczepienie to wykonuje się pomimo braku wystarczającej odpowiedzi, w związku z czym nie jest ono skuteczne.

Stosowanie BV ma na celu wyleczenie chorego, czemu dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*. Znaczny odsetek chorych uzyskuje długotrwałą odpowiedź całkowitą na leczenie bez zastosowania w kolejnym kroku przeszczepienia allogenicznego. Ponadto odpowiedź częściowa u pozostałych chorych odpowiadających na leczenie trwa na tyle długo, że możliwe jest u nich wykonanie przeszczepienia allogenicznego.

Terapię z zastosowaniem brentuksymabu vedotin w leczeniu sALCL porównano z leczeniem ratunkowym w postaci chemioterapii ogółem stosowanej z lub bez radioterapii radykalnej, która stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepienia autologicznego (CHEM+/-RT+/-ASCT).

W styczniu 2009 roku, lek Adcetris® został uznany przez EMA (ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja Leków) za lek sierocy w leczeniu zarówno HL jak i sALCL. Choroba ta jest na tyle poważna, a populacja na tyle mało liczna, że w świetle przewagi skuteczności leczenia BV w zestawieniu z komparatorami we wrześniu 2012 roku decyzja została przedłużona. Mając na uwadze stopień zaawansowania choroby i linię leczenia, w której zastosowanie znajduje BV estymowana roczna liczba chorych kwalifikujących się do leczenia w Polsce nie przekracza 150 osób (około 134 chorych na HL i 15 chorych na sALCL).

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwana *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwane dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) nie czynią obecnie wyjątków dla leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich i nie zwalniają w tym przypadku z konieczności przedstawienia pełnej analizy ekonomicznej. W związku z tym, aby pozostać w zgodzie z wymogami prawnymi przedstawiono ocenę opłacalności BV względem komparatora, spełniającą wymogi formalne. Jej wyniki nie powinny być jednak jedyną podstawą do podejmowania decyzji refundacyjnej. Pamiętać także należy, że stopa zwrotu z inwestycji jest funkcją liczby chorych i ceny leku.

W związku z tym, aby stopa zwrotu z inwestycji w przypadku chorób rzadkich oraz chorób „powszechnych” były zbliżone, ceny leków sierocych powinny być wyższe niż w przypadku leków stosowanych w chorobach „powszechnych”, a co za tymi idzie progi refundacyjne powinny znajdować się na wyższym poziomie.

METODYKA ANALIZY SPEŁNIAJĄCEJ WYMÓG FORMALNY

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, czyli płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

W analizie porównano brentuksymab vedotin z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, tj. chemioterapią ogółem stosowaną z lub bez radioterapii, która stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepienia allogenicznego oraz z bendamustyną stosowaną z lub bez radioterapii, która stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepienia allogenicznego.

Dla populacji docelowej brakuje rekomendacji określających schemat leczenia uznany za standard postępowania. Należy przyjąć, że chorzy, otrzymują obecnie leczenie, którego skuteczność nie jest zadowalająca, wyłącznie z powodu braku dostępności odpowiedniej, dedykowanej im terapii. Wyniki odnalezionych w *Analizie klinicznej* jednoramiennych badań klinicznych wskazują na próby leczenia chorych z określonej populacji docelowej przy pomocy pewnych schematów lub leków, wskazując jednocześnie na brak zadowalających wyników takiego postępowania, w związku z czym leki te nie stają się ostatecznie rekomendowaną opcją leczenia (stąd brak standardów postępowania w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych). Mimo to są stosowane, ponieważ populacja chorych to w większości ludzie młodzi, we względnie dobrym stanie sprawności, którzy oczekują pomocy medycznej i często nie przyjmują do wiadomości informacji o braku dostępnej opcji leczenia. Należy więc przyjąć, że również wskazywane przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym sposoby leczenia chorych stanowią pewnego rodzaju leczenie ratunkowe, nie stanowiąc solidnej praktyki klinicznej, którą można by było określić jako standard (wyniki badania ankietowego wskazują na dużą różnorodność stosowanych opcji leczenia pomiędzy ośrodkami i ich mnogość). Są to próby pomocy chorym związane z zastosowaniem kolejnych terapii o nieudowodnionej skuteczności. Stosowane obecnie poszczególne schematy leczenia ratunkowe nie stanowią więc z osobna prawdziwej alternatywy dla brentuksymabu vedotin w rozważanej populacji chorych, ponieważ w sytuacji objęcia refundacją

brentuksymabu vedotin leki te, jako niewłaściwe dla leczenia rozważanej populacji chorych, zupełnie przestałyby być stosowane. W świetle powyższej argumentacji oraz wyników *Analizy klinicznej* niewłaściwym byłoby więc wybranie jednego, konkretnego schematu chemioterapii (bądź monoterapii) i określenie go jako właściwy komparator do wykonania analizy porównawczej względem BV. W analizie wyszczególniono tylko wyniki dla bendamustyny, jednak nie z uwagi na jej udowodnioną skuteczność (w wyniku terapii uzyskano co prawda wysoki odsetek odpowiedzi jednak krótkotrwałych) a jedynie ze względu na decyzję MZ o jej finansowaniu ze środków publicznych w ramach chemioterapii niestandardowej w terapii nawrotowego i opornego chłoniaka Hodgkina.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych technologii oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, w której do oceny skuteczności terapii wnioskowanej i komparatorów wykorzystano wyniki badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Na podstawie pełnej analizy skuteczności zaprezentowanej w *Analizie klinicznej* stwierdzono, że terapia BV wiąże się ze znaczącą korzyścią zdrowotną zarówno dla chorych na HL jak i sALCL. W rezultacie zestawienia BV z komparatorami wykazano korzystniejsze wyniki BV w odniesieniu do punktów końcowych takich jak czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego. Jako podstawową miarę efektu zdrowotnego w analizie ekonomicznej przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life years*).

W analizie ekonomicznej wykonanej dla porównania BV z komparatorami we wskazaniu HL oraz sALCL oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICUR, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). W tym celu posłużono się modelem Markowa, wykonanym dla dożywnego horyzontu czasowego. W przypadku sALCL ze względu na fakt, że możliwe było wykonanie porównania jedynie z CHEM+/-RT+ASCT (nie natomiast z CHEM+/-RT+/-ASCT¹) analizę potraktowano jako dodatkową, a jej wyniki przedstawiono w załączniku.

¹ Porównanie to nie było możliwe, ponieważ w *Analizie klinicznej* nie włączono badania dla komparatora, które przedstawiałyby wyniki dla chorych leczonych przy pomocy CHEM+/-RT, czyli reprezentującego skuteczność dla grupy chorych, którzy ostatecznie nie otrzymali przeszczepienia po leczeniu ratunkowym

WYNIKI ANALIZY SPEŁNIAJĄCEJ WYMÓG FORMALNY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki inkrementalne - perspektywa płatnika publicznego

Zastosowanie u chorych BV zamiast CHEM +/- RT +/- allo-SCT pozwala wydłużyć życie chorych skorygowane o jakość [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] współczynnik ICUR przyjmuje wartość [REDACTED] 199 565,72 PLN/QALY [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie u chorych BV zamiast BEN +/- RT +/- allo-SCT pozwala wydłużyć życie chorych skorygowane o jakość [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] współczynnik ICUR przyjmuje wartość [REDACTED] 174 451,69 PLN/QALY [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki inkrementalne - perspektywa wspólna

W perspektywie wspólnej zastosowanie u chorych BV zamiast CHEM +/- RT +/- allo-SCT pozwala wydłużyć życie chorych skorygowane o jakość [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

współczynnik ICUR przyjmuje wartość [REDACTED] 199 386,39 PLN/QALY [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W perspektywie wspólnej zastosowanie u chorych BV zamiast BEN +/- RT +/- allo-SCT pozwala wydłużyć życie chorych skorygowane o jakość [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

współczynnik ICUR przyjmuje wartość [REDACTED] 174 179,09 PLN/QALY [REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Refundacja leczenia BV zapewni chorym na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek dostęp do skutecznego leczenia przy jednoczesnym podwyższeniu jakości życia i wydłużeniu jego trwania. Należy podkreślić, że obecnie stosowane terapie leczenia nie mogą zostać uznane za satysfakcjonujące, dając jedynie niewielkiemu odsetkowi chorych szansę na długotrwałą remisję choroby.

Na podstawie wyników badań zawartych w *Analizie klinicznej* dowiedziono skuteczności BV w porównaniu z CHEM+/-RT+/-allo-SCT oraz z BEN+/-RT+/-allo-SCT, co umożliwiło

wykonanie analizy ekonomicznej techniką kosztów-użyteczności. Wykazano również znaczącą korzyść zdrowotną z leczenia BV w populacji chorych sALCL. Odnotowano jednocześnie liczne ograniczenia badań dla komparatora (raportowane wyniki uwzględniały jedynie chorych z wykonanym przeszczepieniem, czyli odnoszących najwyższe korzyści z zastosowanej terapii ratunkowej).

Chorzy na HL leczeni BV mogą zyskać [REDACTED] lat życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z odpowiednio CHEM+/-RT+/-allo-SCT oraz BEN+/-RT+/-allo-SCT. Ponadto chorzy częściej uzyskują odpowiedź na leczenie, która utrzymuje się w dostatecznie długo by możliwe było wykonanie przeszczepienia w okresie odpowiedzi, co daje im największe szanse na długotrwałą remisję choroby.

Ponadto w analizie dodatkowej ustalono, że chorzy na sALCL leczeni BV mogą zyskać [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z chorymi leczonymi CHEM+/-RT/+ASCT.

Lek Adcetris® jest lekiem sierocym. Wysokie koszty ponoszone na badania i rozwój w przeliczeniu na chorego (związane z niewielką populacją chorych kwalifikujących się do leczenia) przekładają się na wyższe ceny leków w stosunku do innych leków stosowanych w „chorobach powszechnych”. W tym przypadku realia ekonomiczne determinują wyższe wskaźniki ICUR dla tych technologii by mogły się one stać dostępne dla chorego. W związku z powyższym, uzyskane wartości współczynników kosztów użyteczności dla BV w porównaniu z komparatorami będące blisko granic progu opłacalności należy uznać za wyjątkowo korzystne.

1. Argumenty przemawiające za refundacją wnioskowanej technologii medycznej

1.1. Waga problemu zdrowotnego i obecna praktyka kliniczna

Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina należy do stosunkowo rzadkich nowotworów, przy czym w Polsce rejestruje się około 800-1000 nowych zachorowań rocznie. Nawrót po I linii leczenia lub oporność na leczenie w chłoniaku Hodgkina występuje u 15-20% chorych w I i II stopniu zaawansowania oraz u 35-40% w stopniach III i IV [95]. Zastosowanie w drugiej linii leczenia terapii wysokodawkowej (CHEM+/-RT) wspomaganej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych jest skuteczne u 48-65% chorych. Należy również podkreślić, że istnieje grupa chorych, która z uwagi na chemiooporność nie jest w stanie zakwalifikować się do przeszczepienia (ASCT). W przypadku nawrotu HL po procedurze przeszczepowej i po wdrożeniu kolejnych linii terapeutycznych dochodzi szybko do progresji w średnim czasie 3,8 miesiąca, przy czym okres całkowitego przeżycia wynosi jedynie 26 miesięcy [95].

Publikacja *Arai 2013* przedstawia wyniki największego badania, w którym raportowano przeżycie chorych na HL, u których doszło do nawrotu po ASCT (włączono 756 chorych) [5]. Mediana przeżycia chorych od wykonania przeszczepu wyniosła 2,4 lata, natomiast mediana przeżycia po progresji 1,3 lata. W przypadku chorych, u których nawrót nastąpił w ciągu pierwszego roku od ASCT (około 71% chorych) rokowanie jest jeszcze gorsze, a przeżycie od momentu progresji wynosi zaledwie 0,98 roku [5]. **Autorzy badania podkreślają, że rokowanie tych chorych (estymowany czas przeżycia) nie uległo poprawie od 1990 roku i w przypadku tej grupy chorych istnieje duża, niezaspokojona potrzeba na nowe leczenie.**

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*, sALCL) to rzadki, niezziarniczny nowotwór układu chłonnego, który według klasyfikacji WHO należy do chłoniaków z obwodowych komórek T i NK (naturalnej cytotoksyczności) (C.84 wg ICD-10) [19]. Stanowi on około 16% wszystkich chłoniaków z

obwodowych komórek T i NK (dane dla Europy) [94] i występuje w 2 odmianach: ALK+ (6,4%) częściej występujący u ludzi młodych oraz ALK- (9,4%)² częściej występujący u chorych w średnim wieku. Pięcioletni czas przeżycia wolny od niepowodzenia leczenia i 5-letni czas przeżycia całkowitego u chorych z ALK+ wynosi odpowiednio 60% i 70% i jest wyższy niż w przypadku odmiany ALK - na poziomie 36 i 49% chorych. Niestety u znacznego odsetka chorych należy się spodziewać nawrotu choroby (około 40-65% chorych, częściej nawrót występuje u chorych ALK - [61, 41]). Chorzy Ci najczęściej są oporni na kolejne linie leczenia, a jedyne leczenie dające szanse na długotrwałą remisję w postaci ASCT uwarunkowane jest wcześniejszą odpowiedzią na leczenie ratunkowe (CHEM+/-RT) i dobrym stanem ogólnym chorego.

Leczenie ratunkowe i paliatywne

Potrzeba jest by rozgraniczyć leczenie ratunkowe, wskazywane jako potencjalnie dające szansę na wyleczenie lub długotrwałą kontrolę choroby, od leczenia wskazywanego jako paliatywne.

Według wytycznych ESMO z 2014 roku (prezentowanych w *Analizie klinicznej*) **w przypadku chorych na HL** z nawrotem po leczeniu chemioterapią wysokodawkową i ASCT zaleca się zastosowanie allotransplantacji z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (RIC/allo-SCT). Zalecenie to dotyczy chorych w młodym wieku o dobrym stanie zdrowia ogólnego. Natomiast w przypadku chorych z wielokrotnym nawrotem, u których inne terapie nie stanowią opcji leczenia zaleca się rozważenie terapii paliatywnej z użyciem gemcytabiny lub bendamustyny w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowym RT. Podobnie wytyczne BCSH z 2013 roku wskazują, że u chorych nietolerujących toksycznego efektu związanego z bardziej inwazyjnym leczeniem należy rozważyć zastosowanie terapii paliatywnej z wykorzystaniem pojedynczych leków lub doustnych schematów wielolekowych z lub bez winblastyny. Natomiast RIC/allo-SCT wskazano jako opcję terapii u chorych chemiowrażliwych, u których doszło do niepowodzenia ASCT. Tymczasem w przypadku nawrotu po ASCT u chorych, u których nie można przeprowadzić allo-SCT należy zastosować terapię zindywidualizowaną, której celem będzie osiągnięcie kontroli choroby.

² Alternatywne odsetki prezentowane w Walewski 2011 wskazują odpowiednio 6,6 i 5,5% chorych ALK dodatnich i ALK ujemnych

Zgodnie z publikacją *Walewski 2011* **chorzy z HL, u których doszło do nawrotu choroby po ASCT, jak chorzy z potwierdzoną oporną postacią na pierwszą linię leczenia są kandydatami do allo-SCT.** U chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina podejmowane są próby kliniczne z zastosowaniem przeszczepienia allogenicznego szpiku o zredukowanej intensywności (RIC) uzyskując dwuletni okres całkowitego przeżycia na poziomie 50%. Wyniki allo-SCT oparte o RIC są skuteczniejsze u chorych z chorobą wrażliwą na chemioterapię.

W tym miejscu należy wyraźnie podkreślić, że samo przeszczepienie allogeniczne nie stanowi niezależnej technologii medycznej, którą można zastosować u chorego z postacią oporną lub nawrotową. Przeszczepienie jest finalnym etapem złożonej procedury, w skład której wchodzi:

- ⊗ zastosowanie schematu chemioterapii ratunkowej (+/-RT);
- ⊗ zastosowanie mieloablacyjnego leczenia kondycjonującego lub kondycjonowania o zredukowanej intensywności;
- ⊗ przeszczepienie allogeniczne.

Warunkiem kwalifikacji chorego do samej procedury przeszczepu jest wcześniejsze uzyskanie dostatecznej odpowiedzi na leczenie (uzyskanie kontroli choroby na tyle długotrwałe by chory mógł zostać przygotowany do przeszczepu) oraz powodzenie zastosowania leczenia kondycjonującego. Nawet w sytuacji, gdy chemioterapia ratunkowa zakończy się powodzeniem, u chorego wciąż może dojść do progresji, która uniemożliwi przyjęcie przeszczepu. Należy podkreślić również fakt, że już w momencie podania choremu chemioterapii ratunkowej ostatecznym celem leczenia jest wykonanie przeszczepu. Samo przeszczepienie nie może zostać wykonane u chorego, który wcześniej nie otrzymał właściwego leczenia. Znajomość powyższych faktów jest kluczowa i pozwala zrozumieć, w jaki sposób zdefiniowano komparatory w niniejszym raporcie oceny technologii medycznych. Ponadto należy wskazać, że ostatecznie jedynie 27-35% chorych w rozważanym stanie klinicznym otrzymuje allo-SCT [46, 50]. Stąd bardzo ważnym jest, aby wyniki badań dla chorych leczonych allo-SCT traktować z dużą ostrożnością – należy mieć na uwadze, czy w badaniu prezentowane są wyniki jedynie dla wąskiej grupy chorych, która wyjątkowo dobrze odpowiedziała na chemioterapię ratunkową w związku z czym przeszczep allo-SCT dawał dobre rezultaty, czy też badanie obejmuje wyniki dla chorych od momentu wskazania ich jako potencjalnych kandydatów do allo-SCT z prezentowaniem całej ścieżki leczenia

począwszy od CHEM ratunkowej +/- RT (uwzględniając wyniki dla chorych odpowiadających na CHEM i progresujących w trakcie tego leczenia).

Wytyczne odnalezione w *Analizie klinicznej (AKL)* nie wskazują jednoznacznie na konkretne schematy chemioterapii ratunkowej, jakie należy stosować przed zastosowaniem allo-SCT. Również wyniki przeprowadzonej ankiety wśród ekspertów klinicznych wskazują na mnogość schematów chemioterapii, które potencjalnie znajdują zastosowanie w leczeniu ratunkowym. Należy podkreślić, że w *AKL* nie zidentyfikowano badań sugerujących przewagę skuteczności lub profilu bezpieczeństwa konkretnego schematu względem pozostałych. Potwierdzają to również wyniki badania *Mendler 2009*, w którym opisano dostępne leczenie ratunkowe u chorych na HL [48]. Wszelkie prezentowane tam wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla schematów ratunkowych pochodziły z badań jednoramiennych, które nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków wskazujących optymalną terapię. Podkreślono natomiast, że ostateczne wyniki przeszczepienia (zarówno allo-SCT jak i ASCT) zależą od kontroli choroby jaką udaje się uzyskać poprzez zastosowanie leczenia ratunkowego. Biorąc pod uwagę powyższe rozważania wszelkie schematy ratunkowe CHEM wskazywane przez ekspertów klinicznych potraktowano łącznie, wyznaczając dla nich średni koszt. Podejście to jest uzasadnione tym bardziej, że wyniki badań odnalezionych w *AKL* dla komparatora (*Martinez 2010, Martinez 2013, Thomson 2008* [46, 47, 88]) prezentowane są również bez rozróżnienia wyników dla chorych ze względu na konkretne schematy CHEM (w świetle aktualnej wiedzy medycznej schematy CHEM potraktowano jako jedną klasę leczenia).

Według przedstawionych w *AKL* wytycznych (NCCN z 2014 roku oraz BCSH z 2013 roku) **chorym na nawrotowego lub opornego na leczenie ALCL** rekomendowany jest udział w badaniach klinicznych, przeszczep (ASCT / allo-SCT), brentuksymab vedotin oraz schematy oparte na platynie. Wytyczne NCCN z 2014 roku wskazują, że w przypadku braku kwalifikacji do przeszczepu chorym oferowane jest leczenie paliatywne. Należy zakładać, że obecnie jedyną dostępną w Polsce terapią wykonywaną z zamiarem wyleczenia chorego (lub uzyskaniem długookresowej remisji) jest przeszczep (poprzedzony skutecznym leczeniem ratunkowym, w wyniku którego uzyskano odpowiedź na leczenie). Podejście to potwierdzają wyniki badań włączonych do *Analizy klinicznej*.

W publikacji *Walewski 2011* nie odnaleziono szczegółowych informacji i zaleceń dotyczących leczenia **nawrotowego i opornego na leczenia sALCL**. W związku z tym faktem,

przeanalizowano ogólne zalecenia dotyczące leczenia oporności i nawrotu chłoniaków agresywnych. „Najważniejszym celem chemioterapii drugiej czy kolejnej linii leczenia u chorych na chłoniaki agresywne i HL w fazie oporności i nawrotu jest uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Wyrazem efektywności terapii jest zdolność do indukowania całkowitej lub częściowej remisji, po uzyskaniu której można rozważać konsolidację HDT. Terapia drugiej linii wraz z czynnikami wzrostu G-CSF jest wykorzystywana do mobilizacji komórek CD34+ ze szpiku do krwi obwodowej i zbiorki komórek krwiotwórczych będących źródłem dla odnowy układu krwiotwórczego po autotransplantacji. Optymalne leczenie drugiej linii dla chorych na chłoniaki agresywne i na HL nie zostało dotychczas ustalone”. Przyniesiony fragment potwierdza założenia przyjmowane odnośnie podziału terapii na paliatywne (samodzielna CHEM +/- RT, RT) oraz systemowe dające szansę wyleczenia (CHEM+/-RT zakończone przeszczepieniem).

W tym miejscu należy wyraźnie podkreślić, że samo przeszczepienie autologiczne nie stanowi niezależnej technologii medycznej, którą można zastosować u chorego z postacią oporną lub nawrotową. Postępowanie jest analogiczne jak dla opisanego wcześniej przeszczepienia allogenicznego.

Rokowanie pacjentów

Autorzy publikacji *Mocikova 2009* retrospektywnie przedstawiają wyniki leczenia **chorych na HL** po ASCT w Republice Czeskiej. Spośród 70 pacjentów, u których nastąpiła progresja po ASCT wykonanie allo-SCT planowano u 38 chorych, a ostatecznie wykonano jedynie u 25-ciu (66% potencjalnych kandydatów ostatecznie otrzymało przeszczepienie). Autorzy podkreślają, że allo-SCT prawdopodobnie poprawia wyniki przeżycia chorych, ale konieczne jest wprowadzenie nowych leków.

Autorzy publikacji *Sarina 2010* retrospektywnie przedstawiają wyniki leczenia 185 chorych na HL z nawrotem po ASCT, którzy są kandydatami do allo-SCT. Grupa 122 chorych znalazła dawcę, a 104 chorych ostatecznie otrzymało przeszczep (56% spośród kandydatów).

W publikacji *Moskowitz 2013* zaprezentowano wyniki prospektywnego badania eksperymentalnego, w którym chorzy na HL oporni lub z nawrotem po ASCT oraz chorzy niekwalifikujący się do ASCT otrzymywali leczenie bendamustyną. Autorzy badania podkreślają, że pomimo obiecujących wyników w postaci wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie jedynie 20% spośród chorych potencjalnie kwalifikujących się do przeszczepienia

ostatecznie przystąpiło do zabiegu. Jako powód wskazano brak długotrwałej odpowiedzi na leczenie. Wielu spośród chorych doświadczało progresji choroby pomimo początkowej odpowiedzi na leczenie, co uniemożliwiało kontynuację zakładanej ścieżki leczenia. Autorzy badania wnioskuje ponadto, że bendamustyna może być stosowana, jako początkowy lek redukujący nasilenie objawów chorobowych jednak w celu uzyskania długotrwałej odpowiedzi konieczne jest zastosowanie innej terapii. Analizując wyniki zaprezentowane w *Moskowitz 2013*, *Mocikova 2009* oraz *Sarina 2010* zaobserwowano, że w badaniu eksperymentalnym *Moskovitz 2013* znacznie mniejszy odsetek kandydatów do przeszczepienia ostatecznie otrzymał przeszczepienie niż w przypadku badań prospektywnych. Można przypuszczać, że w sytuacji badania eksperymentalnego, chorzy musieli spełniać szereg wcześniej zdefiniowanych kryteriów, przez co odsetek chorych ostatecznie kwalifikujących się do przeszczepienia był znacznie mniejszy, a samo przeszczepienie otrzymali chorzy, u których spodziewano się najwyższej korzyści.

Autorzy publikacji *Martinez 2013* przedstawiają wyniki leczenia chorych na HL, z nawrotem po ASCT. Jest to największe tego typu badanie przeprowadzone w oparciu o rejestry EBMT (European Group for Blood nad Marrow Transplantation) i GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo). Spośród grupy 511 chorych 49 otrzymało jedynie opiekę paliatywną (brak leczenia w postaci CHEM lub RT), u pozostałych 465 podjęto próbę leczenia. Zgodnie z wynikami badania 29% chorych otrzymało allo-SCT, poprzedzony CHEM+/-RT lub RT (dalej w opisie CHEM+/-RT), 8% ponowny przeszczep ASCT (poprzedzony CHEM+/-RT), a 64% chorych jedynie CHEM+/-RT (brak informacji ilu z nich było kandydatami do przeszczepu, a ilu leczonych było paliatywnie). Mediana przeżycia wszystkich chorych wyniosła 29 miesięcy, przy czym zaobserwowano trend wskazujący na dłuższe przeżycie chorych otrzymujących allo-SCT (wynik dodatkowej analizy wieloczynnikowej nie był istotny statystycznie). Warto również podkreślić, że mediana przeżycia chorych, którzy poddani byli jedynie opiece paliatywnej wyniosła tylko 2,6 miesiąca.

Ponadto na podstawie publikacji raportujących wyniki allo-SCT włączonych do AKL można wnioskować, że skuteczność tej terapii zależy od odpowiedzi na leczenie ratunkowe poprzedzające przeszczep. Chorzy chemowrażliwi, odpowiadający na leczenie ratunkowe (zwłaszcza z CR) uzyskiwali dużo korzystniejsze PFS i OS w stosunku do chorych z chorobą stabilną lub z progresją w momencie przeszczepu [19, 18, 45, 70, 75].

Na podstawie przeglądu literatury w *AKL* nie udało się ustalić jaki odsetek **chorych z sALCL** jest w stanie zakwalifikować się do ASCT po progresji leczenia 1 linią. Na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych [19] przyjęto jednak, że może to być odsetek podobny do tego dla chorych na HL przystępujących do przeszczepu allo-SCT.

Analizując wyniki badań dla chorych na sALCL leczonych przy pomocy ASCT stwierdzono, że uzyskiwane PFS i OS różnią się w zależności od wieku chorych włączanych do badania, linii leczenia (część chorych otrzymywała przeszczep bez progresji po pierwszej linii CHEM), postaci ALK oraz uzyskanej odpowiedzi na leczenie chemioterapią ratunkową. Przeżycie wieloletnie po ASCT waha się od około 29 do 85% w zależności od doboru populacji w badaniu.

Wnioski

W podsumowaniu powyższych rozważań odnośnie leczenia HL wyciągnięto następujące wnioski:

- ⊗ rokowanie chorych na HL, u których doszło do nawrotu po ASCT lub u których ASCT nie może zostać wykonane jest wyjątkowo niekorzystne. Przeciętne przeżycie chorych po progresji ASCT lub kolejnej linii leczenia wynosi do kilkunastu miesięcy;
- ⊗ leczeniem, z którym obecnie wiąże się największe nadzieje jest allo-SCT poprzedzony leczeniem ratunkowym, które umożliwi kontrolę choroby i wykonanie samego przeszczepu (długotrwała odpowiedź);
- ⊗ nie istnieją standardy dotyczące stosowania leczenia ratunkowego chorych w rozważanym stanie klinicznym – żaden schemat chemioterapii (+/-RT) nie ma udowodnionej wyższej skuteczności względem pozostałych (przyjęto, że można je traktować równoważnie - chemioterapia ogółem);
- ⊗ żaden ze schematów leczenia ratunkowego nie może zostać uznany za satysfakcjonujący pod kątem możliwości dostatecznej kontroli choroby w związku z czym do przeszczepienia kwalifikuje się mały odsetek chorych lub przeszczepienie wykonywane jest pomimo złego stanu chorego, przez co nie jest on skuteczny;
- ⊗ konieczne jest wprowadzenie do praktyki klinicznej nowego leczenia, które albo umożliwi chorym uzyskanie długotrwałej remisji choroby (leczenie nastawione na wyleczenie) albo umożliwi długotrwałą kontrolę choroby, przez co możliwe będzie

wykonanie u chorych skutecznego przeszczepienia allogenicznego przynoszącego maksymalną korzyść dla chorych.

W podsumowaniu powyższych rozważań odnośnie leczenia sALCL wyciągnięto następujące wnioski:

- ⊗ rokowanie chorych na nawrotowego i opornego na leczenie sALCL, jest wyjątkowo niekorzystne. Większość tych chorych jest oporna na kolejną linię leczenia, nie ma ustalonego optymalnego leczenia dla tych chorych;
- ⊗ leczeniem, które daje szansę na długotrwałą remisję jest ASCT. Leczenie ograniczone jest do ludzi młodych, którzy nie posiadają współistniejących schorzeń i którzy odpowiedzą na leczenie ratunkowe, co jednak należy do rzadkości;
- ⊗ nie istnieją standardy dotyczące stosowania leczenia ratunkowego chorych w rozważanym stanie klinicznym – żaden schemat chemioterapii (+/-RT) nie ma udowodnionej wyższej skuteczności względem pozostałych (przyjęto, że można je traktować równoważnie - chemioterapia ogółem);
- ⊗ żaden ze schematów leczenia ratunkowego nie może zostać uznany za satysfakcjonujący pod kątem możliwości dostatecznej kontroli choroby w związku z czym do przeszczepienia kwalifikuje się mały odsetek chorych lub przeszczepienie wykonywane jest pomimo złego stanu chorego, przez co nie jest ono skuteczne;
- ⊗ konieczne jest wprowadzenie do praktyki klinicznej nowego leczenia, które albo umożliwi chorym uzyskanie długotrwałej remisji choroby (leczenie nastawione na wyleczenie) lub umożliwi długotrwałą kontrolę choroby, przez co możliwe będzie wykonanie u chorych skutecznego przeszczepienia autologicznego przynoszącego maksymalną korzyść dla chorych.

1.2. Wnioskowana terapia jej skuteczność oraz miejsce w procesie leczenia chorego

Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ADC, ang. *antibody drug conjugate*), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Adcetris® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na [ChPL]:

- ⊗ nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina (CD30+):

- ⊗ po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub
- ⊗ po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia.
- ⊗ nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

W ramach *Analizy klinicznej* oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii brentuksymabem vedotin w populacji chorych na HL oraz na sALCL w wieku od 12 roku życia, czyli w populacji szerszej w porównaniu do ChPL leku.

HL

Wyniki leczenia BV w populacji HL określono w oparciu o wyniki:

- ⊗ dwóch badań eksperymentalnych prospektywnych: Younes 2012 (0003 trial wraz z pełnymi publikacjami *Younes 2012* i *Gopal 2015*)³ oraz *Han 2013*;
- ⊗ ośmiu badań obserwacyjnych retrospektywnych (prezentujących praktyczną skuteczność i bezpieczeństwo leczenia): *Kahraman 2014*, *Salihoglu 2014*, *Yang 2014*, *Garciaz 2013*, *Gibb 2013*, *Rothe 2012*, *Zinzani 2013* oraz *Sasse 2013*

Na potrzeby wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BV badaniem o najwyższej wartości informacyjnej jest *Younes 2012* (pivotal phase 2 trial). Należy przyjąć, że badania obserwacyjne retrospektywne dostarczają informacji potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne, rzeczywiste zużycie zasobów (dawkowanie BV) oraz możliwość wykorzystania BV jako pomostu do wykonania przeszczepienia allogenicznego dla podgrupy chorych, u której spodziewane są najwyższe korzyści z wykonania przeszczepienia. Najbardziej aktualne wyniki badania *Younes 2012* (badanie niezakończone) prezentowane są dla 3-letniego okresu obserwacji chorych (mediana obserwacji). Do wyników badania *Younes 2012* potwierdzających wysoką skuteczność leczenia BV należą w szczególności: odpowiedź na leczenie wg IRF, czas odpowiedzi na leczenie, OS i PFS z uwzględnieniem wartości dla chorych uzyskujących CR i PR.

³ Uzupełnione o włączoną wtórnie publikację EMA 2012 zawierającą dodatkowe dane nieprzedstawione w publikacjach do badania

Odpowiedź na leczenie (ORR) wg IRF na poziomie 75% (34% odpowiedzi całkowitych i 40% odpowiedzi częściowych) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy badania. Odpowiedź wg oceny badaczy była bardzo zbliżona: ORR = 72% (33% odpowiedzi całkowitych i 38% odpowiedzi częściowych). Wyniki w długim horyzoncie czasowym (dotyczące czasu odpowiedzi na leczenie oraz PFS i OS) z uwagi na konstrukcję badania prezentowano jedynie zgodnie z oceną badaczy. Zaktualizowana mediana PFS wyniosła 9,3 miesiąca (wg oceny badaczy), przy czym mediana PFS dla chorych, którzy uzyskali CR nie została osiągnięta. Oszacowany 3 letni PFS chorych z CR ukształtował się na poziomie 58%. Mediana OS dla wszystkich chorych w badaniu wyniosła 40,5 miesięcy, a 3 letnie przeżycie wyniosło 47%. Z kolei przeżycie 3 letnie 34 chorych uzyskujących CR (tylko sześciu z nich otrzymało przeszczep allo-SCT) wyniosło 73%. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie chorych, którzy uzyskali przynajmniej odpowiedź częściową wyniosła 11,2 miesiące. Mediana czasu trwania odpowiedzi chorych z odpowiedzią całkowitą nie została osiągnięta. Podczas ostatniej oceny stanu zdrowia 18-stu chorych (czyli 25% chorych z ORR i jednocześnie 18% wszystkich chorych) kontynuowało udział w badaniu w stanie remisji choroby bez rozpoczynania kolejnej linii terapii (mediana follow-up tych chorych to 53,3 miesiąca od otrzymania pierwszej dawki leku). Szesnastu z nich uzyskało odpowiedź całkowitą na leczenie BV (4 z nich otrzymało również allo-SCT), dwóch uzyskało odpowiedź częściową (a następnie odpowiedź całkowitą po otrzymaniu allo-SCT). Ponadto 47% chorych, którzy uzyskali CR wciąż jest w remisji i kontynuuje udział w badaniu.

Wyniki skuteczności leczenia BV zestawiono z wynikami dla chorych, u których wykonano przeszczepienie allo-SCT, a więc z wąską grupą chorych, która otrzymuje najskuteczniejsze leczenie. Poniżej przybliżono charakterystyki badań dla allo-SCT i podsumowano ich wyniki.

Publikacja **Sureda 2008** prezentuje retrospektywne wyniki wykonania allo-SCT (RIC i myeloablative) w rozważanej populacji chorych na podstawie danych rejestru EBMT oraz klinik związanych z tą organizacją. Wśród 168 chorych, u których wykonano przeszczep byli zarówno chorzy wrażliwi na leczenie chemią jak i chemiooporni. Nie scharakteryzowano natomiast stanu chorych przed wykonaniem przeszczepienia ze względu na precyzyjny stopień odpowiedzi na leczenie ratunkowe (CR, PR, SD i PD). Prezentowane wyniki dotyczą wyłącznie chorych, u których wykonano przeszczepienie, pomijając wyniki dla grupy chorych, których nie udało się doprowadzić do przeszczepienia w wyniku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie ratunkowe [84].

Publikacja **Devetten 2009** prezentuje retrospektywne wyniki wykonania allo-SCT (RIC) w rozważanej populacji chorych na podstawie danych rejestru CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research). Wśród 143 chorych, u których wykonano przeszczepienie byli zarówno chorzy wrażliwi na leczenie chemią jak i chemooporni. Nie scharakteryzowano natomiast stanu chorych przed wykonaniem przeszczepienia ze względu na stopień odpowiedzi na leczenie ratunkowe (CR, PR, SD i PD). Prezentowane wyniki dotyczą wyłącznie chorych, u których wykonano przeszczepienie, pomijając wyniki dla grupy chorych, których nie udało się doprowadzić do przeszczepienia w wyniku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie ratunkowe [18].

Publikacja **Robinson 2009** retrospektywnie prezentuje wyniki wykonania przeszczepienia allo-SCT (RIC) w rozważanej populacji chorych na podstawie danych rejestru EBMT oraz klinik związanych z tą organizacją. Wśród 285 chorych, u których wykonano przeszczepienie byli zarówno chorzy wrażliwi na leczenie chemią jak i chemooporni jednak odsetek chorych chemoopornych był niemal dwukrotnie niższy niż w *Sureda 2008* i *Devetten 2009*. Wskazano, że 16% chorych przed przystąpieniem do przeszczepienia osiągnęło odpowiedź całkowitą, 43% było chemiowrażliwych (PR, niepotwierdzona CR, nawrót po początkowej odpowiedzi na ostatnią linię leczenia), 25% było opornych na ostatnią linię chemioterapii. Prezentowane wyniki dotyczą wyłącznie chorych, u których ostatecznie wykonano przeszczepienie, pomijając wyniki dla grupy chorych, których nie udało się doprowadzić do przeszczepienia w wyniku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie ratunkowe.

Publikacja **Marcais 2013** retrospektywnie analizuje dane rejestru francuskiego dla 191 chorych, u których wykonano RIC/allo-SCT. Przed przystąpieniem do przeszczepienia 41% chorych było z CR, 33% z PR, a 26% miało chorobę stabilną lub było w progresji: Warto podkreślić, że są to wyniki, jakich nie uzyskano w żadnym badaniu dla leczenia ratunkowego CHEM+/-RT (tym bardziej nie byłyby to wyniki stabilne do czasu wykonania przeszczepienia). Można więc wnioskować o dużym zawężeniu populacji do chorych w dobrym stanie klinicznym (odpowiedź na leczenie; jedynie 14% chorych w wieku powyżej 45 r.ż.).

W publikacji **Sarina 2010** retrospektywnie analizowano dane 185 chorych z 15 włoskich ośrodków, u których wykonano allo-SCT w związku z nawrotem po ASCT. Przed przystąpieniem do przeszczepu 20% chorych było w CR, 45% w PR, a 35% z chorobą stabilną lub w progresji, co jak w przypadku pozostałych badań również wskazuje na

zawężenie populacji otrzymującej przeszczep do chorych z względnie korzystnym rokowaniem.

W przytaczanej już publikacji **Martinez 2013** przedstawiono retrospektywne wyniki dla 465 chorych, którzy poddani zostali leczeniu CHEM+/RT lub CHEM+/-RT+allo-SCT (133 chorych). W publikacji nie przedstawiono jednak wyników OS i PFS dla łącznej grupy, która otrzymała przeszczepienie. Dane KM dla przeżycia całkowitego tych chorych, które wykorzystano w niniejszej analizie, otrzymano jednak od wnioskodawcy (data on file⁴).

Wyniki PFS i OS uzyskiwane przez chorych, u których ostatecznie wykonano allo-SCT podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Podsumowanie PFS i OS raportowanych w badaniach dla chorych, u których wykonano allo-SCT

badanie	PFS w okresie	OS w okresie
Sureda 2008	PFS 3 lata: 19* - 21%** PFS 5 lat: 18* - 20%**	OS 3 lata: 24* - 35%** OS 5 lat: 22* - 28%**
Devetten 2009	PFS 2 lata: 20%	OS 2 lata: 37%
Robinson 2009	PFS 1 rok: 39% PFS 2 lata: 29% PFS 3 lata: 25%	OS 1 rok: 67% OS 2 lata: 52% OS 3 lata: 43%
Marcais 2013	PFS 3 lata: 39%	OS 3 lata: 63%
Sarina 2010	PFS 1 rok: 41% PFS 2 lata: 31%	OS 1 rok: 69% OS 2 lata: 57%

*myeloablative

**RIC

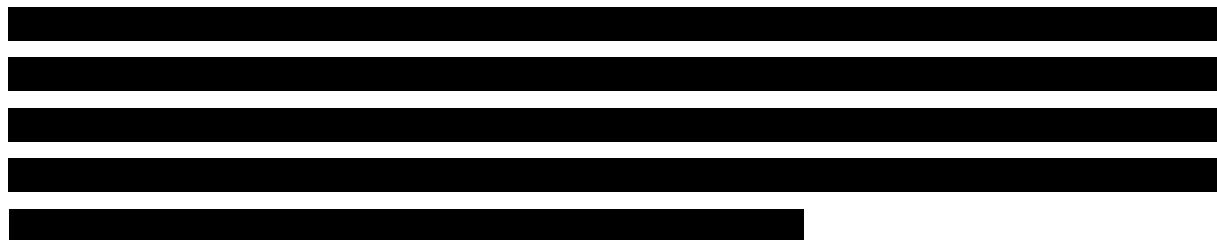
Długookresowe wyniki leczenia BV w postaci PFS i OS chorych należy uznać za porównywalne z wynikami, jakie uzyskują chorzy przystępujący do allo-SCT. Należy przy tym pamiętać, że publikacje dla allo-SCT uwzględniają zawężoną grupę chorych, dla której można spodziewać się największych korzyści z przeprowadzenia przeszczepu. Porównując BV z allo-SCT należałoby uwzględnić również tę część chorych, której nie udało zakwalifikować się do przeszczepienia z uwagi na progresję choroby lub brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie ratunkowe. Uwzględniając chorych, którzy w wyniku leczenia BV uzyskali CR można wnioskować, że uzyskiwane przez nich OS i PFS prezentuje się

⁴ Dane znajdują się w dołączonym do analizy kalkulatorze

znacznie korzystniej w porównaniu z chorymi przystępującymi do allo-SCT po dotychczasowym leczeniu ratunkowym.

Mając na uwadze powyższe wnioski odnośnie zestawienia skuteczności leczenia BV i allo-SCT oraz uwzględniając, że:

- ⊗ w badaniach dla allo-SCT wykazano, że znacząca grupa chorych, która przystępuje do przeszczepienia bez odpowiedzi na leczenie ratunkowe uzyskuje odpowiedź w krótkim okresie od jego wykonania (np. w *Robinson 2009* w wyniku przeszczepienia 56% chorych uzyskało CR, 23% odpowiedź częściową);
- ⊗ w badaniu *Younes 2012* dwóch chorych, którzy uzyskali PR podczas leczenia BV, w wyniku allo-SCT uzyskało CR (chorzy Ci uzyskali długotrwałą remisję);
- ⊗ autorzy publikacji *Chen 2012*, w której przedstawiono grupę chorych leczonych BV wraz z allo-SCT odnosząc się do jej wyników stawiają przypuszczenie, że największe korzyści z przeszczepienia mogą uzyskać chorzy z PR po BV;
- ⊗ odpowiedź na leczenie BV w przypadku chorych z CR można uznać za długotrwałą i jest ona porównywalna z odpowiedzią chorych leczonych BV w połączeniu z allo-SCT (*Younes 2012*, *Gopal 2015*). Innymi słowy nie wykazano dodatkowej istotnej korzyści związanej z przeszczepieniem w tej grupie chorych.



ALCL

Wyniki leczenia BV w populacji sALCL określono w oparciu o wyniki prospektywnego niezakończonego badania eksperymentalnego *Pro 2012* (publikacja pełna *Pro 2012* oraz aktualizacja wyników dla dłuższego okresu obserwacji w postaci dwóch abstraktów konferencyjnych *Pro 2014a* i *Pro 2014b*) [61, 62, 63]. Do wyników badania *Pro 2012 (pivotal phase 2 trial)* potwierdzających wysoką skuteczność leczenia BV w populacji chorych z sALCL należą w szczególności: odpowiedź na leczenie wg IRF i wg badaczy, czas odpowiedzi na leczenie, OS i PFS z uwzględnieniem wartości dla chorych uzyskujących CR.

Odpowiedź na leczenie (ORR) wg IRF na poziomie 86% (57% odpowiedzi całkowitych i 29% odpowiedzi częściowych) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy badania. Odpowiedź wg oceny badaczy była bardzo zbliżona: ORR = 83% (62% odpowiedzi całkowitych i 21% odpowiedzi częściowych). Wyniki w długim horyzoncie czasowym (dotyczące czasu odpowiedzi na leczenie oraz PFS i OS) prezentowano zgodnie z oceną badaczy. W momencie raportowania wyników chorych obserwowano przeciętnie przez okres 46,3 miesiący (mediana). Mediana PFS wyniosła 20 miesięcy, przy czym mediana PFS dla chorych, którzy uzyskali CR nie została osiągnięta. Mediana PFS dla chorych, którzy uzyskali CR i nie przystąpili do przeszczepienia (ASCT lub allo-SCT) wyniosła 37,7 miesiąca, a mediana PFS dla chorych z CR, którzy przystąpili do przeszczepienia nie została osiągnięta. Podczas ostatniej kontroli 62% chorych wciąż żyło, a szacowane 4 letnie OS dla wszystkich chorych wyniosło 64%. Szacowane 4 letnie PFS wyniosło odpowiednio 37 i 38% dla chorych ALK dodatnich i ujemnych. Spośród chorych, którzy osiągnęli CR około 50% wciąż pozostaje w badaniu w stanie wolnym od progresji (11 chorych po przeszczepie, 8 bez przeszczepu)⁵. Autorzy badania sugerują, że BV stanowi terapię dającą szansę na pełne wyleczenie w przypadku części chorych.

Populacja chorych włączona do badania *Pro 2012* odznaczała się wyjątkowo złym rokowaniem. Większość pacjentów (72%) chorowało na postać ALK ujemną (o znacznie gorszym rokowaniu względem postaci dodatniej [19, 41, 77]), 62% było opornych na pierwszą linię leczenia, a u 26% chorych wykonano już ASCT. Przed otrzymaniem BV chorzy poddani byli od 1 do 6 terapii.

Wyniki dla leczenia BV zestawiono poniżej z wynikami dla leczenia przy pomocy CHEM+/-RT+ASCT. Należy podkreślić, że właściwe porównanie powinno dotyczyć chorych, którzy są kandydatami do ASCT i w pierwszej kolejności otrzymują leczenie ratunkowe (CHEM +/-RT). Następnie część z kandydatów, która uzyskuje dostateczną odpowiedź kwalifikuje się do otrzymania schematu kondycjonującego i ASCT, pozostali chorzy nie otrzymują ASCT (ich leczenie kończy się na CHEM+/-RT). Wyniki komparatora stanowią wypadkową z wyników dla chorych, którzy otrzymali ASCT i tych, którzy ASCT nie otrzymali. Porównanie wyników dla BV z wynikami dla chorych jedynie po ASCT faworyzują komparator (ponieważ leczenie to otrzymuje tylko odsetek chorych z najlepszą odpowiedzią na leczenie ratunkowe co

⁵ Wyniki pomiędzy Pro 2014a i 2014b nieznacznie się różniły, zgodnie z Pro 2014b było to 47%.

znacznie zawęży populację – a priori nie wiadomo, którzy chorzy odpowiedzą na leczenie warunkowe). Teoretycznie możliwe byłoby więc porównania wyników BV ze średnim wynikiem dla CHEM+/-RT+ASCT i CHEM+/-RT (ważony odsetkiem chorych kończących terapię na leczeniu ratunkowym i odsetkiem chorych, których wykonano ASCT). W *Analizie klinicznej* nie odnaleziono jednak badań, które spełniałyby kryteria włączenia dla leczenia CHEM+/-RT.

Wyniki dla chorych, u których zastosowano ASCT przedstawiono w *Analizie klinicznej* w oparciu o wyniki 4 badań: *Fukano 2014*, *Jantunen 2004*, *Simith 2007* oraz *Zamkoff 2004* [22, 34, 78, 99].

W publikacji *Fukano 2014* zaprezentowano wyniki badania przeprowadzonego na populacji dzieci w wieku 7-18 lat, z czego 23 chorych otrzymało ASCT. Autorzy nie przedstawili odsetków chorych z ALK dodatnim i ujemnym, jednak z uwagi na wiek chorych można zakładać, że zdecydowana większość posiadała postać dodatnią, o znacznie lepszym rokowaniu [41]. Aż 16 chorych (70%) w momencie przeszczepienia było w stanie odpowiedzi całkowitej, co sugeruje, że jest to populacja wyjątkowo zawężona do najlepiej odpowiadającej na wcześniejsze leczenie ratunkowe. Przedstawiono 5 letni OS na poziomie 51% i EFS (ang. *event free survival*; w praktyce utożsamiany z PFS) na poziomie 38%. Warto podkreślić, że dla chorych z CR 5 letni EFS wyniósł 48%, natomiast dla chorych bez CR jedynie 14% (wynik istotnie różny), co potwierdza, że zawężenie populacji otrzymującej przeszczepienie jedynie do chorych z najlepszą odpowiedzią na leczenie ratunkowe istotnie zawyża wynik skuteczność dla łącznej grupy chorych leczonej z zamiarem otrzymania ASCT.

W publikacji *Jantunen 2004* zaprezentowano wyniki badania przeprowadzonego na dorosłej populacji chorych z PTCL (peripheral T-cell lymphoma) z czego 38% (14 chorych) stanowiło grupę z ALCL. Postać ALK nie została określona w charakterystyce pacjentów. Przed przystąpieniem do ASCT chorzy poddani byli leczeniu ratunkowemu z zastosowaniem schematu opartego o antracykliny. W momencie przeszczepienia wszyscy chorzy znajdowali się w stanie odpowiedzi na leczenie, przy czym dla 43% chorych była to odpowiedź na 1 linię leczenia (chorzy ci nie mieli jeszcze ani progresji ani nawrotu) a dla większości pozostałych chorych odpowiedź na 2 linię leczenia. W porównaniu do populacji uwzględnionej w badaniu *Pro 2012* chorzy w *Jantunen 2004* są więc w nieporównywalnie lepszym stanie klinicznym. W publikacji *Jantunen 2004* mediana obserwacji wyniosła 24 miesiące. Estymowane dane

KM wskazują na OS chorych na poziomie 85% niezmiennie od 18 miesiąca obserwacji do okresu 5 letniego. Należy mieć jednak na uwadze bardzo dużą cenzurę danych, w związku z czym wnioskowanie powyżej 24 miesiąca należy uznać z bardzo ograniczone (co spotęgowane jest populacją w ilości jedynie 14 chorych).

W publikacji *Smith 2007* przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego na dorosłej populacji 21 chorych na ALCL. Około 10% chorych przystępowało do przeszczepienia z odpowiedzią na leczenie pierwszej linii (chorzy ci nie mieli jeszcze ani progresji ani nawrotu), 30% z chorobą oporną na leczenie chemioterapią oraz 52% z odpowiedzią na leczenie kolejnej linii opartej o schemat z antracykliną (po pierwszym nawrocie choroby) i 8% bez odpowiedzi na leczenie po pierwszym nawrocie. Należy przyjąć, że pod tym względem jest to populacja częściowo odpowiadająca tej z *Pro 2012* jednak liczba otrzymanych linii leczenia jest znacznie mniejsza, a postać ALK nie została określona. Estymowane dane KM wskazują 5 letnie OS na poziomie 29% i 5 letni RFS (ang. *relapse free survival*; odpowiadający PFS) na poziomie 28% (dane odczytane z wykresu). W publikacji przedstawiono również łączny wynik dla chorych z ALCL i PTCL (odpowiednio 66% i 34% chorych) wskazujący na 5 letnie przeżycie na poziomie 34% i RFS na poziomie 18%.

W publikacji *Zamkoff 2004* przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego na dorosłej populacji 16 chorych na ALCL. Wszyscy chorzy mieli ujemną postać ALK i wszyscy przystąpili do przeszczepienia po pierwszym nawrocie choroby (podkreślono, że każdy chorych otrzymał przynajmniej jeden cykl CHEM ratunkowej przed przeszczepem). Dokładnie 8 chorych (50%) uzyskało CR na leczenie ratunkowe, jeden CR niepotwierdzone i 6 chorych PR (wszyscy chorzy odpowiadali na chemię). Zakwalifikowanie do procedury przeszczepienia jedynie chorych z odpowiedzią na leczenie sugeruje, znaczne zawężenie populacji. Jednak z uwagi na porównywalny wiek tych chorych i postać ALK ujemną można przyjąć, że populacja ta jest częściowo zbieżna w zakresie czynników rokowniczych z *Pro 2012*. Mediana PFS wyniosła 12 tygodni, natomiast OS 72 tygodnie. Autorzy wnioskują, że u chorych z ALK ujemnym, odpowiadających na CHEM ratunkową, wysokodawkowa chemioterapia z ASCT nie pozwala na osiągnięcie długotrwałej remisji choroby.

Podsumowując powyższe wyniki badań należy stwierdzić, że wyniki PFS i OS leczenia ASCT różnią się w zależności od wieku chorych włączanych do badania, postaci ALK oraz odpowiedzi na leczenie chemioterapią ratunkową. Wnioski te znajdują potwierdzenie w literaturze [41]. Należy zaznaczyć, że wszystkie badania uwzględniały populację z

potencjalnie lepszym rokowaniem niż w przypadku *Pro 2012*. W przypadku wszystkich badań chorzy otrzymali przeciętnie mniej linii leczenia. Ponadto, w przypadku *Fukano 2014* przewaga dotyczyła odsetka chorych z odpowiedzią całkowitą oraz faktu, że dotyczyła populacji dzieci (prawdopodobnie większość z ALK dodatnim). W przypadku *Jantunen 2004* prawie połowa chorych otrzymała przeszczep bez wcześniejszej progresji choroby przy odpowiedzi na pierwszą linię leczenia (ponadto liczba chorych włączonych, i mediana obserwacji w połączeniu z bardzo dużą cenzurą na krzywych przeżycia uniemożliwiają wnioskowanie dotyczące skuteczności leczenia) przy czym wszyscy chorzy przeszczepiani odpowiadali na wcześniejsze leczenie ratunkowe. W przypadku *Zamkoff 2004* przewaga również dotyczyła poziomu odpowiedzi przed przystąpieniem do przeszczepu (wyłącznie chorzy wrażliwi na chemię ratunkową). Należy podkreślić, że w badaniu *Pro 2012* połowa chorych miała chorobę oporną na ostatnią linię leczenia, 62% chorobę oporną na pierwszą linię leczenia, a 26% chorych miało już wykonane ASCT.

Mając na uwadze powyższe zestawienie czynników rokowniczych należy przyjąć, że spośród badań włączonych dla ASCT populacje przedstawione w *Smith 2007* i *Zamkoff 2004* najbardziej odpowiadają rzeczywistej charakterystyce chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek oraz są najbardziej zbliżone do populacji włączonej w badaniu *Pro 2012*. Należy również przyjąć, że badanie *Jantunen 2004* nie może zostać wykorzystane na potrzeby ekstrapolacji wyników leczenia ASCT w dożywotnim horyzoncie czasowym. Jako uzasadnienie wskazano próbę chorych, medianę czasu obserwacji, poziom cenzury na danych, liczbę zdarzeń jakie wystąpiły w okresie obserwacji (co ma wpływ na kształt krzywej nie obrazującej żadnego trendu) oraz fakt, że część chorych nie miała nawrotu choroby przez co ich rokowanie istotnie odbiega od rokowania chorych nawrotowych i opornych.

Wyniki PFS i OS uzyskiwane przez chorych, u których wykonano przeszczep ASCT podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Podsumowanie PFS i OS raportowanych w badaniach dla chorych, u których wykonano ASCT

badanie	PFS w okresie	OS w okresie
Fukano 2014	EFS* 5 lat: 38%	OS 5 lat: 51%
Jantunen 2004	b/d	OS 2 lata: 85% OS 5 lat: 85%

badanie	PFS w okresie	OS w okresie
Smith 2007	RFS* 5 lat: 29%	OS 5 lat: 28%
Zamkoff 2004	mediana PFS: 12 tygodni	mediana OS: 72 tygodnie

*odpowiadający PFS

b/d – brak danych

Pomimo faktu, że w badaniu *Pro 2012* populacja chorych była uprzednio znacznie intensywniej leczona (oraz miała gorsze czynniki rokownicze) można przyjąć, że wyniki przeżycia dla chorych leczonych BV (OS 4 letnie na poziomie 64%, 4 letni PFS na poziomie 37 i 38% odpowiednio dla chorych ALK dodatnich i ujemnych) wypadają korzystnie na tle leczenia ASCT.

Należy przy tym pamiętać, że publikacje dla ASCT uwzględniają zawężoną grupę chorych, dla której można spodziewać się największych korzyści z przeprowadzenia przeszczepienia. Porównując BV z ASCT należałoby uwzględnić również tę część chorych, której nie udało zakwalifikować się do przeszczepienia z uwagi na progresję choroby lub brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie ratunkowe. Uwzględniając chorych, którzy w wyniku leczenia BV uzyskali CR można wnioskować, że uzyskiwane przez nich OS i PFS prezentuje się znacznie korzystniej w porównaniu z chorymi przystępującymi do ASCT po dotychczasowym leczeniu ratunkowym.

Mając na uwadze powyższe wnioski odnośnie zestawienia skuteczności leczenia BV i ASCT oraz uwzględniając, że:

- ⊕ w badaniu *Fukano 2014* chorzy przystępujący do ASCT bez uzyskania CR w leczeniu ratunkowym mieli znacznie krótsze przeżycie bez progresji względem chorych z CR
- ⊕ w badaniu *Fukano 2014* chorzy przystępujący do allo-SCT bez uzyskania CR w leczeniu ratunkowym mieli porównywalne przeżycie bez progresji względem chorych z CR
- ⊕ odpowiedź na leczenie BV w przypadku chorych z CR można uznać za długotrwałą i jest ona porównywalna z odpowiedzią chorych leczonych BV w połączeniu z allo-SCT lub ASCT (*Pro 2012*). Innymi słowy nie wykazano dodatkowej istotnej korzyści związanej z przeszczepieniem w tej grupie chorych.



1.3. Wnioskowana technologia jako lek sierocy stosowany w chorobie rzadkiej

W styczniu 2009 roku, lek Adcetris® został uznany przez EMA (ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja Leków) za lek sierocy w leczeniu zarówno HL jak i sALCL. Choroba ta jest na tyle poważna, a populacja na tyle mało liczna, że w świetle przewagi skuteczności leczenia BV w zestawieniu z komparatorami we wrześniu 2012 roku decyzja została przedłużona [64, 65, 66, 67]. Mając na uwadze stopień zaawansowania choroby i linię leczenia, w której zastosowanie znajduje BV estymowana roczna liczba chorych kwalifikujących się do leczenia w Polsce nie przekracza 150 osób (około 134 chorych na HL i 15 chorych na sALCL).

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwana *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) nie czynią obecnie wyjątków dla leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich i nie zwalniają w tym przypadku z konieczności przedstawienia pełnej analizy ekonomicznej. W związku z tym, aby pozostać w zgodzie z wymogami prawnymi przedstawiono ocenę opłacalności BV względem komparatora, spełniającą wymogi formalne. Jej wyniki nie powinny być jednak jedyną podstawą do podejmowania decyzji refundacyjnej. Pamiętać także należy, że stopa zwrotu z inwestycji jest funkcją liczby chorych i ceny leku. W związku z tym, aby stopa zwrotu z inwestycji w przypadku chorób rzadkich oraz chorób „powszechnych” były zbliżone, ceny leków sierocych powinny być wyższe niż w przypadku leków stosowanych w chorobach „powszechnych”, a co za tymi idzie progi refundacyjne powinny znajdować się na wyższym poziomie.

W związku z powyższym, uzyskane wartości współczynników kosztów użyteczności dla BV w porównaniu z komparatorami, które są bliskie granicom progu opłacalności należy uznać za wyjątkowo korzystne.

1.4. Wynik zdrowotny wynikający z zastosowania wnioskowanej technologii

W wyniku modelowania części ekonomicznej ustalono, że chorzy leczeni BV odniosą istotne korzyści zdrowotne w stosunku do chorych leczonych komparatorem w postaci dłuższego przeżycia w tym również skorygowanego o jakość. W tabeli poniżej przedstawiono zyskane lata życia oraz zyskane lata życia skorygowane o jakość (wyniki niezdyskontowane) u chorych na HL.

Tabela 3.
Wynik zdrowotny w analizie ekonomicznej dla HL

technologia lekowa	zyskane lata życia	lata życia skorygowane o jakość
BV	6,64	4,48
CHEM+/-RT+/-allo-SCT*	5,32	3,03
CHEM+/-RT+allo-SCT**	5,63	3,84
BEN+/-RT+/-allo-SCT	5,60	2,60

*wynik zdrowotny średni dla chorych, którzy po terapii ratunkowej zakwalifikowali się do alloSCT i nie zakwalifikowali się do allo-SCT

**wynik zdrowotny wyłącznie dla chorych, którzy zakwalifikowali się do allo-SCT

Źródło: opracowanie własne

W tabeli poniżej przedstawiono wynik zdrowotny analizy dodatkowej w populacji sALCL. Z uwagi na brak odnalezienia badań dla chorych leczonych wyłącznie schematem ratunkowym (bez późniejszego przeszczepu) dla komparatora przedstawiono wynik modelowany w oparciu o badania dla wszystkich chorych, u których wykonano przeszczepienie. Można zakładać, że w związku z tym wynik dla komparatora jest znacznie zawyżony.

Tabela 4.
Wynik zdrowotny w analizie ekonomicznej dla sALCL

technologia lekowa	zyskane lata życia	lata życia skorygowane o jakość
BV	12,62	7,81
CHEM+/-RT+/-ASCT*	7,38	4,54

Źródło: opracowanie własne

1.5. Wnioski

Nawrotowy i oporny na leczenie chłoniak Hodgkina oraz układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek odznaczają się niekorzystnym rokowaniem dla chorego. Do tej pory nie zostały ustalone optymalne ścieżki leczenia takich chorych, a jedyna terapia (przeszczepienie) dająca szansę na długotrwałą remisję jest warunkowana dostateczną odpowiedzią na poprzedzające leczenie ratunkowe (przy pomocy dostępnych technologii lekowych odpowiedź ta jest niezwykle rzadka). Terapię, która nie prowadzi do przeszczepienia można uznać za leczenie paliatywne.

Wyniki badań klinicznych wskazują, że brentuksymab vedotin jest lekiem skutecznym zarówno gdy stosowany jest jako samodzielna terapia, jak i w przypadku gdy po leczeniu wykonane zostaje przeszczepienie. Zastosowanie terapii BV wiąże się z wydłużeniem życia chorego i poprawą jakości tego życia.

Biorąc pod uwagę fakt, że lek Adcetris® ma status leku sierociego oraz przeznaczony jest do stosowania w chorobach rzadkich o bardzo niekorzystnym rokowaniu, uzyskane w analizie wyniki opłacalności należy uznać za wyjątkowo korzystne.

Wszystkie przytoczone powyżej argumenty dowodzą zasadności finansowania leku Adcetris® z budżetu płatnika publicznego.

2. Cel i zakres analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne

Analiza została przygotowana w celu spełnienia wymogu formalnego w zakresie określenia opłacalności stosowania w Polsce BV (Adcetris®) w leczeniu chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego. Obecnie BV nie jest finansowana przez płatnika publicznego.

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

Populacja:

- ⊕ chorzy w wieku od 12 r.ż. na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina (HL) CD30+:
 - ⊙ po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub
 - ⊙ po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia.
- ⊕ chorzy w wieku od 12 r.ż. na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznym z dużych komórek (sALCL).

Interwencja:

- ⊕ brentuksymab vedotin (BV).

Komparator:

- ⊕ leczenie ratunkowy w postaci chemioterapii ogółem (CHEM) stosowanej z lub bez radioterapii radykalnej (RT), które może stanowić pomost do zastosowania procedury przeszczepienia allogenicznego (CHEM+/-RT+/-allo-SCT);
- ⊕ leczenie ratunkowe w postaci bendamustyny (BEN), stosowanej z lub bez RT, która może stanowić pomost do zastosowania allo-SCT (w związku z pozytywną rekomendacją Rady Przejrzystości AOTMiT w analizie postanowiono wyszczególnić wyniki dla tej konkretnej chemioterapii) – leczenie HL.
- ⊕ leczenie ratunkowe w postaci chemioterapii ogółem (CHEM) stosowanej z lub bez radioterapii radykalnej (RT), która stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepu autologicznego (CHEM+/-RT+/-ASCT) – leczenie sALCL.

Wyniki: efekty zdrowotne i kosztowe mierzone za pomocą:

- ⊕ lata życia skorygowane o jakość (QALY);
- ⊕ kosztów interwencji medycznych wyrażonych w polskich złotych (PLN).

Analiza ekonomiczna spełniająca wymóg formalny została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorych w analizowanym wskazaniu [19].

Zgodnie z wnioskowaniem przedstawionym w rozdziale 1.1. celem leczenia ratunkowego jest doporowadzenie chorych do allo-SCT lub ASCT, jednak nie zawsze jest to możliwe. Z tej przyczyny komparator dla BV stanowi zawsze połączenie leczenia ratunkowego z przeszczepieniem. W przypadku kandydatów do allo-SCT/ASCT lekarz nie jest w stanie przed podaniem leczenia ratunkowego podzielić chorych na tych, którzy odpowiedzą na leczenie (i u których zostanie wykonane przeszczepienie) i na tych, u których dojdzie do progresji (brak przeszczepienia). W tej sytuacji komparatorem dla BV będzie rozpoczęcie leczenia ratunkowego przy pomocy CHEM+/-RT (w tym BEN), a następnie w przypadku chorych, którzy odpowiedzą na leczenie dodatkowo allo-SCT/ASCT (dla tych, którzy nie odpowiedzą na leczenie ratunkowe kończy się ono na CHEM+/-RT) – lekarz stojący przed wyborem opcji leczenia poda choremu BV lub CHEM+/-RT (i dopiero w zależności od rezultatu leczenia wykona lub nie allo-SCT/ASCT).

3. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na zbudowanym od podstaw modelu Markowa (model de novo), w którym uwzględniono wyniki porównania terapii wnioskowanej względem komparatorów w obu rozważanych jednostkach chorobowych.

Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). Obliczenia oparto na: badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [19], opinii eksperckiej uzyskanej na podstawie badania ankietowego [19] oraz danych Kaplana Meiera - KM (data on file) dostarczonych przez Zamawiającego.

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

Wyniki porównania terapii w sALCL, z uwagi na liczne założenia w ekstrapolacji wyniku zdrowotnego, zaprezentowano jako analizę dodatkową, potwierdzającą opłacalność stosowania BV w leczeniu chłoniaków.

4. Perspektywa

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

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia - NFZ [91]);
- oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [72].

5. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* 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 [72].

Z tego względu w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przyjęto, że 30-letni okres modelowania będzie odpowiadał dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. Zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego po tym czasie przeżycie dla porównywanych technologii medycznych wynosi od 1-2%⁶.

⁶ Na podstawie kalkulatora dołączonego do analizy ekonomicznej

6. Ocena wyników zdrowotnych

6.1. Skuteczność kliniczna

W ramach AKL oceniono [19]:

- ⊕ skuteczność i bezpieczeństwo terapii brentuksymabem vedotin w porównaniu z CHEM+/-RT lub allo-SCT u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina osobno w populacji chorych dorosłych oraz w populacji mieszanej (od 12 r.ż.).
- ⊕ skuteczność i bezpieczeństwo terapii brentuksymabem vedotin w porównaniu z ASCT u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek w populacji chorych dorosłych oraz dzieci

Populacja HL, chorzy dorośli

Na podstawie analizowanych badań wykazano, iż u chorych dorosłych przyjmujących BV prawdopodobieństwo rocznego OS jest wyższe w porównaniu do komparatorów i wynosi od 69% do 83%, tymczasem u chorych leczonych z wykorzystaniem allo-SCT wynosi od 67% do 69%, natomiast u chorych poddanych chemioterapii było najniższe – od 59% do 65%. Dodatkowo, analiza w podgrupach BV wykazała, iż prawdopodobieństwo rocznego OS jest wysokie zarówno w grupie po uprzednim przeszczepieniu – 85%, jak i u chorych, u których nie przeprowadzono przeszczepienia – 71%. Najlepszy wyniki uzyskano w podgrupie chorych niskiego ryzyka⁷ – 93% prawdopodobieństwo rocznego przeżycia całkowitego, natomiast w podgrupie chorych wysokiego ryzyka⁸ – 68%.

Wyniki wykazały, iż u chorych przyjmujących BV prawdopodobieństwo rocznego PFS jest również wyższe w porównaniu do komparatorów i wynosi od 43% do 67%, natomiast u chorych leczonych z wykorzystaniem allo-SCT od 39% do 41%, tymczasem u chorych poddanych chemioterapii było najniższe – od 11% do 24%. Ponadto, analiza w podgrupach BV wykazała, iż prawdopodobieństwo rocznego PFS jest wysokie w grupie po uprzednim przeszczepieniu – 78%, jak i u chorych, u których nie przeprowadzono przeszczepienia –

⁷ Brak definicji wskazanej podgrupy chorych

⁸ Podgrupa chorych zdefiniowana jako chorzy na postać pierwotnie oporną na leczenie lub z wczesnym nawrotem oraz chorzy, u których nastąpił nawrót po ostatnim leczeniu

50%. Natomiast w podgrupie chorych niskiego ryzyka prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 59%, a w podgrupie chorych wysokiego ryzyka – 14%.

Niniejsza analiza wykazała, iż w populacji chorych przyjmujących brentuksymab vedotin w najdłuższym okresie obserwacji wynoszącym ok 13 mies. ORR odnotowano u ok 60-72%. Dla porównania, w populacji chorych leczonych CHEM w czasie 14 mies. obserwacji odsetek chorych z ORR wyniósł 20%, natomiast w czasie 16,5 mies.– 50% (przy dłuższych okres obserwacji wyniki wahały się od 22% w czasie 23 mies. do 75% w czasie 36 mies. obserwacji). W ramach analizowanych badań dla allo-SCT nie oceniono ORR.

Populacja HL, chorzy od 12 r.ż.

Na podstawie analizowanych badań wykazano, iż u chorych przyjmujących BV prawdopodobieństwo rocznego OS jest wyższe w porównaniu do komparatorów i wyniosło od 67,2% do 89%, Tymczasem u chorych leczonych z wykorzystaniem chemioterapii prawdopodobieństwo rocznego OS wyniosło 86%, natomiast u chorych poddanych allo-SCT było najniższe – 56%. Ponadto, wykazano, iż dla BV prawdopodobieństwo OS w odniesieniu do czasu obserwacji wynoszącego 20 miesięcy wyniosło 73,8%. Natomiast prawdopodobieństwo dwuletniego OS dla allo-SCT– 37%. Wykazano również, iż w przypadku prawdopodobieństwa trzyletniego OS u chorych stosujących BV, którzy osiągnęli CR lub CR bez konsolidującej terapii allo-SCT, pozostawało ono stosunkowo wysokie, odpowiednio 73% oraz 71%. Z kolei prawdopodobieństwo trzyletniego OS ogółem u chorych, u których przeprowadzono allo-SCT wyniosło 63%.

Wykazano także, iż u chorych przyjmujących BV prawdopodobieństwo rocznego PFS jest również wyższe w porównaniu do komparatorów i wynosi 32,8-58%, natomiast u chorych leczonych z wykorzystaniem allo-SCT wynosi 30%. W badaniach dotyczących wyników dla chemioterapii nie przedstawiono odpowiednich wyników umożliwiających dokonanie porównania. Wykazano również, iż w przypadku prawdopodobieństwa trzyletniego PFS u chorych stosujących BV, którzy osiągnęli CR lub CR bez konsolidującej terapii allo-SCT, wyniosło ono odpowiednio 58% oraz 53%. Natomiast u chorych, u których przeprowadzono allo-SCT, w podgrupie chorych z CR prawdopodobieństwo trzyletniego PFS było nieco niższe i wyniosło 51%.

Analiza wykazała, iż w populacji chorych przyjmujących brentuksymab vedotin odsetek chorych z ORR w najdłuższych okresach obserwacji wynoszących ok 20-28 mies. wyniósł od 32,4% (po 6 cyklach BV) do 76,2%. Dla porównania w populacji chorych leczonych CHEM w czasie 27 mies. obserwacji ORR raportowano ogółem u 76% chorych, natomiast po 6 cyklach leczenia u 8%. W analizowanych badaniach dla allo-SCT w populacji mieszanej nie przedstawiono wyników dla odpowiedzi na leczenie.

Dodatkowo w 3 badaniach wskazano, iż po zakończeniu terapii BV chorzy mogli zostać poddani przeszczepieniu, w tym allogenicznemu. Większość przeszczepień podejmowano u chorych z CR lub PR. Wykazano, iż terapia BV może zostać zastosowana jako terapia ratunkowa przed konsolidującym przeszczepieniem allogenicznym.

W Analizie klinicznej podkreślono, iż wnioskowanie z wielu przyczyn obarczone jest znaczną niepewnością. Najbardziej wiarygodne wydają się być porównania dokonane względem punktów końcowych w ocenianych dla tego samego/zbliżonego okresu obserwacji np. estymowane punkty końcowe (roczny OS i PFS).

Populacja sALCL

W ramach AKL oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii brentuksymabem vedotin w porównaniu z ASCT. W założeniach analizy w ramach komparatorów uwzględniono również CHEM+/-RT, jednakże w trakcie selekcji badania dotyczące tego komparatora zostały wykluczone z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

Na podstawie analizowanych danych wykazano, iż u chorych przyjmujących BV prawdopodobieństwo rocznego OS wynosi 70%, tymczasem prawdopodobieństwo OS w odniesieniu do okresu obserwacji wynoszącego około 104 mies. u chorych leczonych z wykorzystaniem ASCT wynosi od 34% do 85%.

Ponadto wykazano, iż u chorych przyjmujących BV mediana PFS w odniesieniu do okresu obserwacji wynoszącego 18 mies. wynosi 13,3 mies. Natomiast u chorych leczonych z wykorzystaniem ASCT w czasie obserwacji wynoszącym około 104 mies. wynosi 2,8 mies.

Niniejsza analiza wykazała, iż w populacji chorych przyjmujących brentuksymab vedotin w okresie obserwacji wynoszącym 17 mies. ORR wystąpiła u 86,2% chorych, przy czym CR u 60,3%. Dodatkowo, mediana czasu trwania ORR wyniosła 12,6 mies. Natomiast

w populacji chorych leczonych ASCT w czasie 143 mies. obserwacji odsetek chorych z CR wyniósł 50% (brak danych odnośnie ORR).

Dodatkowo, warto podkreślić, iż w populacji chorych przyjmujących brentuksymab vedotin w czasie 17 mies. obserwacji wykazano redukcję wielkości guza u 96,5% chorych, ustąpienie wszystkich objawów B u 82,4% z grupy chorych, u których ich obecność stwierdzono na początku badania oraz całkowite ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych u 93,3% chorych, u których ich obecność stwierdzono na początku badania.

Ponadto, należy zauważyć, iż większość chorych uczestniczących w badaniu brentuksymabu vedotin, na którego wynikach oparto niniejszą analizę chorowała na sALCL AKL ujemny, stąd są to chorzy z gorszym rokowaniem, dlatego też wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie sugeruje, iż BV może osiągnąć wysoką aktywność kliniczną również w grupie chorych ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem oraz ograniczoną liczbą opcji terapeutycznych.

Dodatkowo chorzy leczeni BV mogli zostać poddani przeszczepieniu, w tym allogenicznemu. Przeszczepienie przeprowadzono u chorych z CR. Wykazano, iż terapia BV może zostać zastosowana jako terapia ratunkowa przed konsolidującym przeszczepieniem allogenicznym.

Ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji (leczenia) odnalezionych publikacji wnioskowanie o różnicach pomiędzy BV i ASCT obarczone jest dużą niepewnością.

6.2. Profil bezpieczeństwa

Ze względu na rozbieżności w okresach raportowania punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w AKL odstąpiono od przedstawiania porównań BV względem wybranych komparatorów ponieważ mogą być one obarczone niepewnością. Poniżej podsumowano jedynie profil bezpieczeństwa BV, natomiast odpowiednie podsumowanie dla komparatorów znajduje się dokumencie AKL [19].

Populacja HL, chorzy dorośli

Analiza wykazała, iż większość zdarzeń niepożądanych występujących u chorych stosujących BV to zdarzenia o nasileniu 1. lub 2. stopnia. Częstość zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem raportowano w badaniu *Han 2013*. Wystąpiły one

odpowiednio u wszystkich chorych oraz u 36,5% chorych w populacji 52 chorych na HL. Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu *Gibb 2013*, u chorych stosujących BV, zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u 37,5% chorych.

Na podstawie analizowanych danych wnioskuje się o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL.

Populacja HL, chorzy w wieku od 12 r.ż.

W analizie wykazano, iż ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 14% chorych (w populacji 102 chorych) leczonych z wykorzystaniem BV. Do najczęściej raportowanych należały gorączka oraz polineuropatia demielinizacyjna (2% chorych). W tej samej populacji u 92% chorych odnotowano działania niepożądane ogółem. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) należały zmęczenie (do 50%), obwodowa neuropatia czuciowa (42%) oraz nudności (do 35%).

Ponadto w populacji 22 chorych na HL raportowano działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Do najczęstszych należały neutropenia (do 32%) oraz trombocytopenia (14%).

Na podstawie wyników dla populacji 102 chorych oceniano również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wykazano, iż niezależnie od stopnia nasilenia wystąpiły u one 25% chorych, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia odnotowano jedynie u pojedynczych chorych.

W odniesieniu do oceny zdarzeń niepożądanych, wykazano iż zdarzenia niepożądane w 1. i 2., stopniu nasilenia odnotowano u około 43%, natomiast w co najmniej 3. stopniu nasilenia u około 55%. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) zaliczono neuropatie obwodowe (55%), obwodową neuropatię czuciową (47%), ból głowy (47%), zmęczenie (46%), nudności (42%).

Populacja sALCL

Analiza wykazała, iż ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 17% chorych, jednakże występowały one u pojedynczych chorych (1,7%). Wyjątek stanowiło zakażenie

dróg moczowych (3,4%). Natomiast działania niepożądane wystąpiły ogółem u około 91% chorych.

Ponadto, u ponad 40% chorych stosujących BV odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, przy czym zdarzenia w co najmniej 3. stopniu nasilenia obserwowano u ok. 35% chorych. Żadne z raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wystąpiło u więcej niż 3 chorych (5,2%).

W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) wykazano, iż wystąpiły one u wszystkich 58 chorych, przy czym u około 40% chorych zdarzenia miały 1. lub 2. stopień nasilenia. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) raportowano neuropatię obwodową (53,4%), obwodową neuropatię czuciową (41,4%), nudności (39,7%), zmęczenie (37,9%) oraz gorączkę (34,5%).

Należy podkreślić, iż zdarzeniem niepożądanym specyficznym dla BV względem wybranych komparatorów jest neuropatia obwodowa. Mimo że jest często występującym działaniem/zdarzeniem niepożądanym, należy pamiętać, że jest ona powszechna w przypadku stosowania leków hamujących podział mikrotubul, do których należy BV. Dlatego też leczenie brentuksymabem vedotin może powodować neuropatię obwodową (czuciową lub ruchową). Neuropatia obwodowa wywołana podaniem BV zwykle jest skutkiem kumulacji leku i w większości przypadków jest odwracalna. W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) produktu Adcetris® zamieszczono zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku wystąpienia lub nasilenia obwodowej neuropatii czuciowej lub ruchowej [9].

6.3. Dodatkowa skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie badań dla BV jako terapii ratunkowej przed allo-SCT

W AKL oceny skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin jako terapii ratunkowej przed allo-SCT w populacji chorych dorosłych dokonano w oparciu o wyniki z badania

Chen 2014 (w którym porównano BV + allo-SCT względem allo-SCT⁹) oraz w oparciu o wyniki jednoramiennego badania *Chen 2012* (w którym oceniono BV + allo-SCT).

Nie odnotowano żadnego zgonu w populacji chorych leczonych BV + allo-SCT w czasie 14 miesięcy obserwacji.

Wykazano, iż u chorych poddanych terapii BV + allo-SCT roczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wynosi 100%. Prawdopodobieństwo dwuletniego przeżycia całkowitego wynosi 71,1% i jest wyższe niż u chorych leczonych wyłącznie z pomocą przeszczepienia – 56,5% (nie wskazano na istotność statystyczną różnicy tych wyników).

Tymczasem prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji chorych leczonych BV + allo-SCT wynosi 92,3%. Prawdopodobieństwo dwuletniego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi 59,3% i jest istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą chorych poddanych wyłącznie przeszczepieniu – 26,1%. Terapię BV uznano za niezależny czynnik poprawy PFS.

Następnie wykazano, iż w populacji chorych leczonych BV + allo-SCT roczne prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby jest niskie i wynosi 7,7%. Dwuletnie prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby wynosi 23,8% i jest znamienne statystycznie niższe w porównaniu z grupą, u której przeprowadzono wyłącznie allo-SCT – 56,5%.

W odniesieniu do oceny odpowiedzi na leczenie wykazano, iż w grupie BV + allo-SCT ORR odnotowano u 83-95% chorych w momencie najlepszej odpowiedzi na BV, pod koniec terapii BV liczba chorych z ORR zmniejszyła się do 52-67% chorych, następnie w czasie allo-SCT raportowano wzrost do 71-78% chorych. Dla porównania w grupie poddanej wyłącznie allo-SCT ORR w czasie przeszczepienia raportowano u 44% chorych. Różnica pomiędzy terapiami nie była istotna statystycznie. Przy czym, biorąc pod uwagę wyłącznie chorych z CR wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę terapii z wykorzystaniem allo-SCT poprzedzonego BV (28,6% vs 4,3% chorych). Dodatkowo, w populacji 18 chorych poddanych terapii BV + allo-SCT wykazano, iż po przeszczepieniu ORR wystąpiła u 100% chorych (w tym wszyscy z CR).

⁹ W domyśle CHEM+/-RT+allo-SCT

W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa wykazano, iż prawdopodobieństwo wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby w czasie 100 dni oraz 1 roku po przeszczepieniu było niższe w grupie BV + allo-SCT w porównaniu z grupą bez uprzedniego BV (odpowiednio 0% vs 4,3% oraz 9,5% vs 17,4%) (nie wskazano na istotność statystyczną różnicy tych wyników). Ponadto w populacji 18 chorych poddanych terapii BV i następnie allo-SCT prawdopodobieństwo wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby zarówno w czasie 100 dni oraz 1 roku po przeszczepieniu wynosiło 0%.

W odniesieniu do oceny częstości występowania działań niepożądanych wskazano znamienne statystycznie niższą częstości występowania działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia ogółem w grupie BV + allo-SCT w porównaniu z grupą allo-SCT (0% vs 17%) w czasie 29,9 miesięcy (grupa BV + allo-SCT) oraz 85,3 miesięcy (grupa allo-SCT). W populacji 18 chorych leczonych BV + przeszczepienie allogeniczne w czasie 14 miesięcy również nie odnotowano żadnych działań niepożądanych o 3. i 4. stopniu nasilenia.

Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania oraz prawdopodobieństwa wystąpienia ostrej i przewlekłej GVHD. Natomiast w populacji 18 chorych leczonych BV + allo-SCT ostrą (w 1. lub 2. stopniu nasilenia) i przewlekłą GVDH odnotowano u kolejno 33% oraz 56% chorych.

Dodatkowo wskazano, iż terapia BV nie miała żadnego negatywnego wpływu na przeszczepienie oraz na częstość występowania ostrej oraz przewlekłej GVHD.

7. Technika analityczna

Z uwagi na możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów*

medycznych¹⁰ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [72, 89].

Ponieważ zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 *Ustawy o refundacji leków* w analizie dodatkowo wykonano kalkulację współczynników kosztów-użyteczności dla poszczególnych technologii lekowych porównanych w ramach analizy podstawowej.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTM* [3, 72], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

8. Analiza kosztów

W niniejszym opracowaniu uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztowe (mające istotny wpływ na wynik), związane z leczeniem chorych w rozważanym wskazaniu. Ponieważ w analizie modelowano przeżycie chorych, dlatego też uwzględniono w niej wszystkie znaczące koszty bez względu na fakt, czy zaliczono je do kategorii kosztów różniących czy też nieróżniących oceniane technologie medyczne. W rozdziale przedstawiono jedynie koszty dotyczące analizy podstawowej, a więc wynikające z leczenia chłoniaka Hodgkina (zgodnie z przyjętą strategią – rozdział 3.). Koszty leczenia chłoniaka układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek przedstawiono w załączniku (rozdział 14.8.1.).

W analizie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej, uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszt leków: BV, CHEM (w tym BEN);
- ⊗ koszt przepisania i podania leków;
- ⊗ koszt radioterapii (RT);
- ⊗ koszt przeszczepień allo-SCT;
- ⊗ koszt immunosupresji po przeszczepieniu allo-SCT;
- ⊗ koszt leczenia po przeszczepieniu allo-SCT;
- ⊗ koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszt leczenia po progresji.

¹⁰ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

Tabela 5.
Masa ciała chorych oraz średnia jednorazowa dawka leku Adcetris® i średnia liczba zużytych fiolek w jednym cyklu leczenia

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

Tabela 6.
Cena leku Adcetris® (PLN)

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

[Redacted text block]

Tabela 7.
Suma zrefundowanych opakowań leku Adcetris® (HL i sALCL)

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

--	--	--	--	--

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 8.
Koszt brentuksymabu vedotin w cyklu leczenia i koszt całkowity

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

[REDACTED]

8.2. Koszt podania leku Adcetris®

Zgodnie z ChPL zaleca się dawkowanie leku Adcetris® raz na trzy tygodnie we wlewie dożylnym [9]. Biorąc pod uwagę fakt, że podanie leku następuje w czasie 30 minut przyjęto, że podanie brentuksymabu vedotin rozliczane będzie w ramach *Przyjęcia w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu*. Wyceny dokonano na podstawie Zarządzenie Nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (zwanego dalej Zarządzeniem Prezesa NFZ 14/2015/DGL) [101]. Wycenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [32].

Tabela 9.
Koszt podania leku Adcetris®

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

8.3. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia BV

W analizie przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia brentuksymabem vedotin będzie w przybliżeniu odpowiadać kosztowi diagnostyki w obecnie istniejącym programie leczenia chłoniaków złośliwych (opisanych bliżej w załączniku B.12 rozporządzenia Ministra Zdrowia dotyczącego programów lekowych – Załącznik B.12 Leczenie chłoniaków złośliwych ICD-10, C82, C83). Informacje na temat wyceny punktowej wspomnianego programu oraz całkowitego kosztu diagnostyki i oceny skuteczności leczenia zaczerpnięte zostały z Zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 r. [103].

Całkowity koszt diagnostyki i oceny skuteczności określony na podstawie wyceny punktowej diagnostyki w programie leczenia chłoniaków złośliwych odpowiada kosztowi w rocznym horyzoncie i jest to tym samym roczny zryczałtowany koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia przy pomocy leku Adcetris®. Szczegółowe informacje zawarte zostały w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia lekiem Adcetris®

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Wartość punktu	Całkowity roczny koszt (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych	5.08.08.0000018	62,40	52,00	3 244,80

Źródło: opracowanie własne na podstawie Załącznika nr 2 do zarządzenia Nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. [103]

8.4. Koszty allo-SCT

Koszt allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych określony został jako suma kosztów diagnostyki potencjalnego dawcy, kosztów schematów kondycjonowania (ang. *reduced intensity conditioning*, RIC) oraz kosztu samego przeszczepienia (w zależności od tego, czy komórki macierzyste zostały pobrane od dawcy spokrewnionego lub nie).

Koszt związany ze wstępną diagnostyką dawcy określony został w poniższej tabeli.

Tabela 11.

Koszt wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzania allo-SCT

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I	5.52.01.0001479	33	1 716,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie Załącznika nr 2 do Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [102]

Na podstawie publikacji *Robinson 2009* [70] zidentyfikowano cztery najczęściej stosowane schematy kondycjonowania oraz odsetek chorych stosujących każdą z wymienionych terapii. Podstawą każdego ze schematów jest fludarabina uzupełniana odpowiednio melfalanem, busulfanem, cyklofosfamidem lub radioterapią całego ciała. Dawkowanie oraz długość stosowania konkretnych terapii, które szczegółowo wskazano w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym, zaczerpnięto z publikacji *Sarina 2010* [75] i *Anderlini 2008* [1]. W wycenie fludarabiny przyjęto, że odsetki chorych przyjmujących ten lek dożylnie i doustnie są równe (w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia dotyczącym listy leków refundowanych odnaleziono chemioterapeutyk w postaci doustnej i w postaci dożylniej). W celu obliczenia kosztu radioterapii całego ciała, do analizy włączono natomiast najczęściej stosowane u chorych rodzaje radioterapii wskazane przez eksperta klinicznego w ankiecie (rozdział 14.9.). Średni koszt terapii ważony odsetkami chorych, u których stosuje się odpowiedni schemat kondycjonowania przedstawiono w tabeli poniżej (koszty substancji zostały określone na podstawie cen zawartych w katalogu chemioterapeutyków z Obwieszczenia Ministra Zdrowia dotyczącego listy leków refundowanych).

Tabela 12.
Podsumowanie danych i kosztów dotyczących schematów kondycjonowania w ramach allo-SCT

Schemat	Odsetek stosujących	Koszt schematu (PLN)	Koszt ważony (PLN)
Perspektywa płatnika publicznego			
Fludarabina + melfalan	58%	7 669,51	9 882,34
Fludarabina + busulfan	17%	15 013,23	
Fludarabina + cyklofosfamid	13%	6 817,36	
Niskodawkowe TBI* + fludarabina	13%	16 382,42	

*TBI – ang. *total body irradiation*

Źródło: opracowanie własne

Średni ważony koszt allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych od dawców spokrewnionych i niespokrewnionych określony został na podstawie wyceny grup JGP.

Analizując dane raportowane w statystykach JGP publikowanych na stronach internetowych Narodowego Funduszu Zdrowia [53] należy stwierdzić, że mediana dni hospitalizacji określona w statystykach JGP (Tabela 14.) znacznie przewyższa liczbę dni pobytu w ramach hospitalizacji finansowanej grupą (Tabela 13.). W związku z tym do analizy postanowiono włączyć dane o średniej wartości hospitalizacji publikowane w statystykach JGP.

Tabela 13.
Koszt przeprowadzenia allo-SCT dla dawców spokrewnionych i niespokrewnionych

Nazwa grupy	Kod JGP	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt (PLN)	Liczba dni pobytu finansowanych grupą
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	S22	5.51.01.0016022	2 353	122 356,00	30
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	S23	5.51.01.0016023	4 705	244 660,00	30

Źródło: Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [102]

Tabela 14.

Koszt przeprowadzenia allo-SCT dla dawców spokrewnionych i niespokrewnionych według statystyk JGP

	Odsetek zabiegów	Mediana dni hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji (PLN)	Koszt ważony (PLN)
Przeszczerpienie allogenicznycy komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznycy w HLA	█	42,00	144 869,97	█
Przeszczerpienie allogenicznycy komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnycy	█	48,00	278 199,68	

Źródło: opracowanie własne na podstawie statystyk JGP [53]

Koszt przeszczerpienia naliczano w modelu w ciągu jednycy cyklu, w momencie ukończeni terapii ratunkowej █

█. Naliczenie kosztu w ciągu jednycy cyklu zostało podyktowane konstrukcją modelu (w którym dążono do jak najprostszycy rozwiązań).

Na podstawie analizy poszczególnycy badań oraz przyjmując określone założenia oszacowano odsetek chorych, który w wyniku poszczególnycy terapii zakwalifikowany zostanie w kolejnym kroku do leczenia allo-SCT.

W przypadku chorych **leczoneycy CHEM+/-RT** odsetek chorych kwalifikujący się do allo-SCT █

█. Odsetek ten ustalono w oparciu o zakładany odsetek chorych jaki otrzymał allo-SCT w terapii ratunkowej █ oraz o odsetek chorych będącycy kandydatami do allo-SCT po niepowodzeniu ASCT █.

$$\text{Odsetek kandydatów otrzymujący przeszczerpienie} = \text{Odsetek chorych otrzymujący przeszczerpienie} / \text{Odsetek kandydatów do przeszczerpienia}$$

Należy podkreślić, że badanie *Martinez 2013* przedstawia ścieżkę leczenia dla największej grupy chorych jaką raportowano w badaniach w tym wskazaniu, w związku z czym przedstawiony odsetek uznano za reprezentatywny.

W przypadku leczenia BV uwzględniono wyniki badań włączonych do analizy podstawowej w AKL. Pomijając badania, w których nie przedstawiono informacji dotyczcycy późniejszy

przeszczepień allo-SCT w badaniach dla BV raportowano odsetki z zakresu 7,84% (Younes 2012) do 50% (Garciaz 2013), przy czym średni ważony odsetek wyniósł 17,22%.

W przypadku BEN+/-RT analizowano odsetki chorych z badań włączonych do AKL. Ustalono, że w badaniu eksperymentalnym Moskowitz 2013 do przeszczepienia przystąpiło 13,89% chorych, w badaniu Corazzelli 2013 było to 19,51% natomiast w Ghesquieres 2013 nie przedstawiono takiej informacji. Autorzy badania Moskowitz 2013 wskazują, że niższy od zakładanego odsetek przeszczepień allo-SCT związany był z krótkotrwałą odpowiedzią na leczenie, jaką uzyskiwali chorzy w terapii BEN.

8.5. Koszty immunosupresji

Koszt immunosupresji przeprowadzanej w celu zapobiegania chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease* - GVHD) po przeprowadzeniu allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych wyznaczony został na podstawie informacji zawartych w publikacjach Bolwell 2004 i Ruutu 1997, które zostały odnalezione w wyniku niesystematycznego przeglądu badań [8, 73]. Na ich podstawie określono, że schematami najczęściej stosowanymi w profilaktyce immunosupresyjnej są cyklosporyna, cyklosporyna+metotreksat oraz cyklosporyna+mycophenolate mofetil oraz ustalono ich dawkowanie i czas stosowania w dniach. Udziały poszczególnych terapii ustalone zostały na podstawie danych zawartych w badaniu Robinson 2009.

Z uwagi na fakt, że w badaniu *Ruutu 1997* analizowano schematy immunosupresyjne w ponad 80 ośrodkach na całym świecie, dla każdego ze schematów postanowiono przyjąć jednakowe dawkowanie cyklosporyny niezależnie od stosowanego schematu leczenia (w modelu zaimplementowano medianę dawki cyklosporyny w ośrodkach wynoszącą 10 mg/kg). Dodatkowo przyjęto, że cyklosporyna podawana jest w postaci wlewu dożylnego przez pierwsze 20 dni po przeszczepie (mediana w badaniu *Ruutu 1997*), następnie chorzy przyjmują taką samą dawkę w postaci tabletek. Poniższa tabela zawiera informacje na temat kosztów i udziałów poszczególnych technologii.

Tabela 15.

Koszty immunosupresji w profilaktyce wystąpienia GVHD po allo-SCT w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Schemat	Koszt łączny (PLN)	Udział technologii	Długość trwania leczenia	Koszt ważony (PLN)
Perspektywa płatnika publicznego				
Ciclosporinum	9 847,98	34%	183 dni	10 364,88
Ciclosporinum + Methotrexatum	10 181,42	47%	183 dni (cyklosporyna), 4 dni (metotreksat)	
Ciclosporinum + Mycophenolate mofetil	11 742,46	19%	183 dni (cyklosporyna), 100 dni (MMF)	
Perspektywa wspólna				
Ciclosporinum	10 259,71	34%	183 dni	10 745,69
Ciclosporinum + Methotrexatum	10 516,28	47%	183 dni (cyklosporyna), 4 dni (metotreksat)	
Ciclosporinum + Mycophenolate mofetil	12 183,17	19%	183 dni (cyklosporyna), 100 dni (MMF)	

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ [57]

8.6. Koszt radioterapii

Koszt radioterapii wyceniony został na podstawie wartości punktowej świadczeń zawartych w załącznikach nr 2 i nr 4 do Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [104]. Przyjęto, że radioterapia odbywać się będzie z uwzględnieniem hospitalizacji, której koszt określony został w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Wycena hospitalizacji w ramach radioterapii według katalogu świadczeń odrębnych

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
Hospitalizacja do teleradioterapii	5.52.01.0001440	3	156,00

Źródło: opracowanie własne

Leczenie w obrębie radioterapii może zostać rozliczone zgodnie ze świadczeniami wymienionymi w Tabeli 17. i ich wyceną punktową. Średni odsetek chorych stosujących daną terapię oraz średnia liczba frakcji radioterapii ustalone zostały na podstawie ankiety wypełnionej przez eksperta klinicznego (rozdział 14.9.).

Tabela 17.
Wycena kosztowa świadczeń radioterapii wraz z odsetkami pacjentów poddawanych odpowiednim terapiom

Świadczenie	Wycena punktowa	Wycena punktowa	Wycena punktowa	Wycena punktowa
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie opinii eksperta (rozdział 14.9.)

Na podstawie powyższych danych obliczono ważony koszt radioterapii, który został określony w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Koszt całkowity radioterapii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Rodzaj radioterapii	Koszt całkowity (PLN)
RT radykalna	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

8.7. Koszt chemioterapii (w tym bendamustyny)

Ocena zużycia zasobów i ich wycena w obrębie stosowania chemioterapii w leczeniu chłoniaka Hodgkina przeprowadzona została w oparciu o wyniki *Analizy klinicznej* oraz na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, którego celem w tym zakresie było określenie częstości stosowania wskazanych schematów chemioterapeutycznych wykorzystywanych w opisywanym wskazaniu (u chorych po uprzednio przeprowadzonym autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych oraz u chorych, których do przeszczepienia nie udało się zakwalifikować).

Poniższa tabela przedstawia wyniki badania ankietowego, dostarczając informacji na temat odsetków chorych, u których stosowane jest leczenie z zastosowaniem danego schematu chemioterapeutycznego.

Tabela 19.
Odsetki chorych leczonych danymi schematami chemioterapii (po ASCT oraz bez ASCT)

Schemat chemioterapii	Odsetek chorych leczonych schematem
█	█
█	█
█	█
██████████████████	█
█	█
██████████████████	█
██████	█
█	█
██████████████████	█

*schemat nie uwzględniony z uwagi na brak wskazania przez ekspertów klinicznych w ankiecie
Źródło: opracowanie własne na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych

Należy podkreślić, że w AKL nie zidentyfikowano badań ani wytycznych sugerujących przewagę skuteczności lub profilu bezpieczeństwa konkretnego schematu względem pozostałych. Potwierdzają to również wyniki badania *Mendler 2009*, w którym opisano

dostępne leczenie ratunkowe u chorych na HL [48]. Wszelkie prezentowane tam wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla schematów ratunkowych pochodziły z badań jednoramiennych, które nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków wskazujących optymalną terapię. W związku z tym w analizie zdecydowano się uwzględnić komparator złożony ze wszystkich schematów, dla których w AKL odnaleziono dowody kliniczne (i wskazali je eksperci kliniczni) oraz dokonać ich wyceny poprzez wyznaczenie średniego kosztu ważonego chemioterapii (wszelkie schematy ratunkowe CHEM wskazywane przez ekspertów klinicznych potraktowano łącznie). Podejście to jest uzasadnione tym bardziej, że wyniki badań odnalezionych w AKL dla komparatora (*Martinez 2010, Martinez 2013, Thomson 2008* [46, 47, 88]) prezentowane są również bez rozróżnienia wyników dla chorych ze względu na konkretne schematy CHEM (w świetle aktualnej wiedzy medycznej schematy CHEM potraktowano jako jedną klasę leczenia). Również publikacja *Walewski 2011* potwierdza, że optymalne leczenie drugiej linii dla chorych na chłoniaki agresywne i na HL nie zostało dotychczas ustalone. W literaturze wymienia się dużą liczbę chemioterapeutyków, które znajdują zastosowanie u chorych w opisywanym wskazaniu. Tym samym można uznać za zasadne stwierdzenie, że schematy terapeutyczne stosowane w leczeniu z zastosowaniem chemioterapii mogą nieznacznie różnić się w zakresie skuteczności i wystąpienia działań niepożądanych (ich koszt także waha się w zależności od substancji wchodzących w skład danego schematu).

W analizie ustalono także dawkowanie poszczególnych substancji wchodzących w skład danego schematu oraz długości leczenia z ich zastosowaniem i długość trwania jednego cyklu chemioterapii. W sytuacji, gdy w *Analizie klinicznej* zdefiniowano badanie kliniczne uwzględniające dany schemat CHEM, w którym wskazywano dawkowanie i liczbę cykli chemioterapii, określone dawkowanie i liczbę cykli CHEM uwzględniano w kalkulacji średnich dawek i czasu trwania terapii. Ponadto jeśli w badaniu wskazywano rzeczywistą liczbę podanych cykli to tę informację również uwzględniano. W przypadku, gdy do analizy włączono więcej niż jedno źródło, na podstawie którego określono wartości opisanych wyżej parametrów, w wariancie podstawowym analizy postanowiono uwzględnić wartość stanowiącą średnią arytmetyczną z przyjętych parametrów (szczegółowe kalkulacje znajdują się w dołączonym kalkulatorze).

Na podstawie przyjętego dawkowania i długości leczenia przy pomocy odpowiednich substancji oraz długości trwania cyklu leczenia chemioterapią określono ogólną liczbę dawek leku w horyzoncie leczenia oraz łączną dawkę w terapii. Koszt ważony za 1 mg danej

substancji w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej obliczono na podstawie danych zamieszczonych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia dotyczącym listy leków refundowanych (lista leków stosowanych w chemioterapii) oraz danych dotyczących wielkości refundacji publikowanych przez NFZ [57, 54]. Szczegółowe informacje o kosztach stosowania określonych substancji w konkretnych schematach zamieszczono w załączniku w rozdziale 14.4. Do obliczenia dawek jednorazowych posłużono się danymi o masie ciała Polaków z badania *Estymator 2006*, powierzchnia masy ciała ustalona została na poziomie 1,84 m² na podstawie wzoru DuBois [21, 14]. W poniższej tabeli przedstawiono natomiast całkowity koszt stosowania poszczególnych schematów chemioterapeutycznych w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej. Szczegółowe obliczenia i dane (w tym dawkowanie poszczególnych substancji) przedstawione zostały w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 20.

Całkowity koszt leczenia z zastosowaniem poszczególnych schematów chemioterapii w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej

Schemat chemioterapii	Średni czas trwania terapii (tyg.)	Źródło dla dawkowania i długości leczenia	Całkowity koszt terapii (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt terapii (perspektywa wspólna)
IGE V	12,00	<i>Medscape</i> [80]	11 547,43	11 547,43
		<i>Analiza kliniczna</i> [19]		
GDP	18,00	<i>Midwesterncancercentre.ie</i> [81]	3 213,82	3 332,30
		<i>Crump 2004</i> [16]		
GVD	12,57	<i>Medscape</i> [80]	16 971,51	16 971,51
		<i>Bartlet 2007</i> [7]		
GV	13,50	<i>Validire 2009</i> [92]	3 837,30	3 837,30
		<i>Cole 2008</i> [11]		
Gemcytabina w monoterapii	12,00	<i>Validire 2009</i> [92]	1 234,87	1 234,87
		<i>Venkatesh 2004</i> [93]		
DHAP średnia	10,50	<i>Medscape</i> [80]	2 761,69	2 761,69
		<i>Cancer Research UK</i> [82]		
		<i>Josting 2005</i> [35]		
		<i>Kanat 2010</i> [38]		
ICE	9,00	<i>Medscape</i> [80]	5 837,35	5 837,35
		<i>Analiza kliniczna</i> [19]		

Schemat chemioterapii	Średni czas trwania terapii (tyg.)	Źródło dla dawkowania i długości leczenia	Całkowity koszt terapii (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt terapii (perspektywa wspólna)
		<i>Macmillan Cancer Support</i> [83]		
Bendamustyna w monoterapii	17,40	<i>Medscape</i> [80]	14 943,12	14 943,12
		<i>Moskowitz 2013</i> [51]		
		<i>Corazzelli 2013</i> [13]		
		<i>Ghesquieres 2013</i> [25]		

Źródło: opracowanie własne

Ogólny koszt chemioterapii ważony udziałami odpowiednich schematów leczenia wynosi

██████████ (czas trwania poszczególnych terapii wskazano w Tabela 20. Częstość stosowania poszczególnych terapii w Tabela 19., szczegółowe kalkulacje znajdują się w dołączonym do analizy kalkulatorze). Koszt w modelu naliczany był tygodniowo (rozwiązanie techniczne modelu z uwagi na fakt, że leczenie nie trwa do progresji a do uzyskania zakładanego efektu terapeutycznego).

Koszt leczenia bendamustyną w ramach chemioterapii wynosi ██████████

██████████ (szczegółowe kalkulacje znajdują się w dołączonym do analizy kalkulatorze). Koszt w modelu naliczany był tygodniowo (rozwiązanie techniczne modelu).

8.8. Koszt podania chemioterapii

Ustalono, że chemioterapia może być podawana w ramach wykonania świadczeń z zakresu hospitalizacji onkologicznej (w tym hospitalizacji onkologicznej w trybie jednodniowym) oraz w ramach porad ambulatoryjnych związanych z chemioterapią. Wycenę wymienionych produktów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.

Koszt podania chemioterapii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Całkowity koszt
Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych / zakwaterowanie	5.08.05.0000171	10,00*	520,00

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Całkowity koszt
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	5.08.05.0000175	7,00	364,00
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	5.08.05.0000172	3,00	156,00

*wycena punktowa 10,00 dla pierwszego, drugiego i trzeciego dnia hospitalizacji onkologicznej, wycena dla dnia czwartego i kolejnego 9,00

W obliczeniach uwzględniono wartość punktu 52 PLN [32]

Źródło: opracowanie własne na podstawie Załącznika nr 1e do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. [102]

W celu wyznaczenia kosztów podania poszczególnych schematów chemioterapii oraz kosztu średniego wykorzystano dane na temat liczby cykli odpowiednich schematów, które zaczerpnięte zostały z wymienionych wcześniej publikacji dotyczących leczenia chemioterapeutycznego włączonych do AKL. Postanowiono, że liczba cykli leczenia odpowiadać będzie liczbie wizyt ambulatoryjnych związanych wykonaniem świadczeń z zakresu chemioterapii lub liczbie dni spędzonych przez chorego w szpitalu w ramach hospitalizacji onkologicznej. Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje na temat sposobu rozliczenia poszczególnych schematów leczenia chemioterapeutykami.

Tabela 22.
Podstawy rozliczenia poszczególnych schematów chemioterapii

Schemat chemioterapii	Liczba cykli (średnia)	Podstawa rozliczenia terapii
IGEV	4	Hospitalizacja 4-dniowa
GDP	12	Wizyty ambulatoryjne
GVD	8,38	Wizyty ambulatoryjne
GV	8	Wizyty ambulatoryjne
Gemcytabina w monoterapii	8	Wizyty ambulatoryjne
DAHAP	3,5	Hospitalizacja 3-dniowa
ICE	3	Hospitalizacja 3-dniowa
Bendamustyna w monoterapii	8,76	Wizyty ambulatoryjne

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono koszty podania poszczególnych schematów chemioterapeutycznych z uwzględnieniem liczby cykli (liczby wizyt ambulatoryjnych / czasu trwania hospitalizacji) oraz ważony udziałami koszt średni podania chemioterapii.

Tabela 23.

Koszt podania poszczególnych schematów chemioterapeutycznych oraz średni ważony koszt podania chemioterapii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Źródło: opracowanie własne

Koszt podania poszczególnych schematów w modelu rozliczono w cyklach tygodniowych i naliczono w sposób analogiczny jak koszt chemioterapii (przedstawiony w rozdziale 8.7.).

8.9. Koszty diagnostyki i oceny skuteczności chemioterapii

Ocena kosztowa diagnostyki i skuteczności leczenia z zastosowaniem chemioterapii przeprowadzana jest według świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* wycenionego według Załącznika nr 1j do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. Na podstawie opisu świadczenia ustalono, że średnia liczba świadczeń udzielanych choremu w ciągu roku będzie wynosić 6, tym samym ocena wykonywana będzie co 2 miesiące (świadczeniu w katalogu towarzyszy komentarz, że będzie ono wykonywane nie częściej niż co miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące). Roczny koszt diagnostyki i oceny skuteczności leczenia chemioterapią w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej określony został w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Koszt diagnostyki i oceny skuteczności leczenia w zakresie chemioterapii

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Częstość świadczenia w ciągu roku	Koszt roczny (PLN)
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	5,00	6,00	1 560,00

W obliczeniach uwzględniono wartość punktu 52 PLN [32]

Źródło: opracowanie własne na podstawie Załącznika nr 1j do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.

W modelu techniczna implementacja kosztu leczenia diagnostyki i oceny skuteczności polegała na przeliczeniu z kosztu całkowitego kosztu tygodniowego dla poszczególnych technologii medycznych (przy uwzględnieniu przeciętnego okresu danej terapii).

8.10. Koszty leczenia działań niepożądanych

W analizie założono, że okres, w którym naliczany będzie koszt leczenia działań niepożądanych pokryje się z długością leczenia lekiem Adcetris [redacted]. Koszt leczenia działań niepożądanych rozważano tym samym w okresie terapii z zastosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych (z wyjątkiem samego allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych oraz działań niepożądanych w okresie następującym bezpośrednio po przeszczepie).

Działania i zdarzenia niepożądane występujące w wyniku podania brentuksymabu vedotin oraz stosowania komparatorów określone zostały na podstawie wyników *Analizy klinicznej* [19]. W analizie uwzględniono te działania III i IV stopnia, dla których częstość występowania dla którejkolwiek z technologii medycznych przekraczała 5% ogółu leczonych chorych. Zgodnie z wynikami zawartymi w *Analizie klinicznej* do zdarzeń tych należały: nudności i wymioty, neuropatie obwodowe, anemia, neutropenia, trombocytopenia, gorączka neutropeniczna, zakażenia, duszność oraz leukopenia.

Koszt działań niepożądanych obliczano z uwzględnieniem odsetka chorych, dla którego raportowano dane działanie. Postanowiono, że w wariancie podstawowym analizy uwzględniona zostanie wartość średnia częstości występowania działań niepożądanych obserwowanych po podaniu BV raportowana w następujących badaniach: *Younes 2012*, *Salihogulu 2014*, *Yang 2014*, *Zinzani 2013*, *Rothe 2012*, *Gibb 2013*, *Sasse 2013*, *Han 2013* i *Garciaz 2014* (badanie eksperymentalne i badania dotyczące praktyki klinicznej).

W przypadku komparatorów również uwzględniono średnie wyniki spośród wszystkich badań włączonych do *Analizy klinicznej*. Dokładny sposób kalkulacji odsetków wraz z zakresem min i max znajduje się w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym. Wspomniane wartości wykorzystane w analizie zaprezentowane zostały w tabeli poniżej.

Tabela 25.

Częstość występowania działań niepożądanych dla leku Adcetris® i terapii ratunkowych

Działanie niepożądane	BV	CHEM+/-RT	BEN+/-RT
Nudności i wymioty st. III-IV	2,96%	3,19%	4,96%
Neuropatie obwodowe st. III-IV	6,77%	0,00%	0,00%
Anemia st. III-IV	11,60%	15,93%	19,14%
Neutropenia st. III-IV	18,63%	19,16%	5,59%
Trombocytopenia st. III-IV	8,19%	26,52%	21,00%
Gorączka neutropeniczna	0,00%	6,68%	5,56%
Zakażenie st. III-IV	9,19%	10,52%	15,31%
Duszność	5,77%	3,46%	0,00%
Leukopenia	0,00%	15,52%	0,00%

Źródło: opracowanie własne na podstawie syntezy wyników badań włączonych do *Analizy klinicznej*

Koszty całkowite terapii zaprezentowane w tym podrozdziale zaprezentowane są z uwzględnieniem odsetka chorych, u których obserwuje się występowanie określonych działań niepożądanych oraz długości leczenia konkretnych działań niepożądanych. Koszt leczenia działań niepożądanych (uwzględniając odsetki chorych z działaniami w poszczególnych terapiach) podsumowano w poniższej tabeli. Szczegółowe kalkulacje przedstawiono natomiast w kolejnych podrozdziałach opracowania.

Tabela 26.

Podsumowanie kosztu leczenia działań niepożądanych (PLN)

Działanie niepożądane	BV	CH+/-RT	BEN+/-RT
Nudności i wymioty st. III-IV	47,71	51,44	79,96
Neuropatie obwodowe st. III-IV	17,35	0,00	0,00
Anemia st. III-IV	609,45	837,05	1 005,83
Neutropenia st. III-IV	433,02	445,26	171,16
Trombocytopenia st. III-IV	100,94	326,82	258,80
Gorączka neutropeniczna	0,00	420,87	349,69

Działanie niepożądane	BV	CH+/-RT	BEN+/-RT
Zakażenie st. III-IV	21,46	24,56	35,83
Duszność	0,00	0,00	0,00
Leukopenia	0,00	0,00	0,00
SUMA	1 229,94	2 106,02	1 860,31

Źródło: opracowanie własne

Techniczna implementacja kosztu leczenia działań niepożądanych polegała na przeliczeniu z kosztu całkowitego kosztu tygodniowego dla poszczególnych technologii medycznych (przy uwzględnieniu przeciętnego okresu danej terapii).

8.10.1. Nudności i wymioty III i IV stopnia

W przypadku nudności i wymiotów stopnia III i IV założono, że leczenie odbywać się będzie jednorazowo w całym cyklu leczenia, a jego koszt rozliczony zostanie w ramach grupy Choroby jamy brzusznej (F46). Następnie stosowane będzie leczenie profilaktyczne, którego koszt w niniejszej analizie został pominięty z uwagi na jego nieznaczną wysokość w porównaniu do innych przedstawionych kosztów. Szczegóły na temat kosztów leczenia nudności i wymiotów stopnia III i IV zawarte zostały w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Koszt leczenia nudności i wymiotów dla leku Adcetris® w perspektywie wspólnej i płatnika publicznego

Nazwa grupy	Kod grupy	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
Choroby jamy brzusznej	F46	31	1 612,00

W obliczeniach uwzględniono wartość punktu 52 PLN [32]

Źródło: opracowanie własne

8.10.2. Neuropatia obwodowa

Na podstawie publikacji *Leczenie bólów nowotworowych* określono, że lekami stosowanymi w leczeniu bólu neuropatycznego są opioidy w dużych dawkach, deksametazon, leki przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe, leki znieczulające miejscowo i ich pochodne (lidokaina, meksyletyna), ketamina, TENS oraz leki podawane dokanałowo. Przyjęto, że koszt opioidów jest niski i zostanie pominięty, wyceniono jedynie lek przeciwdepresyjny i przeciwdrgawkowy. Na liście aptecznej zawartej w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia aktualnym na dzień złożenia analizy odnaleziono leki stosowane w leczeniu wspomnianych działań niepożądanych, tj. amitriptylinum i gabapentinum. Na podstawie cen detalicznych

leków, wysokości limitu finansowania i wysokości dopłaty świadczeniobiorcy określono ważony koszt za 1 mg danej substancji w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (przyjęto jednakowy udział obydwu substancji w rynku). Założono także pojedynczy koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z wystąpieniem neuropatii obwodowej w terapii podstawowej. Szczegółowe obliczenia i wyczerpujące dane na temat wspomnianych leków przedstawiono w dołączonym do niniejszej analizy dokumencie elektronicznym.

Wykorzystując dane z publikacji *Younes 2012* przyjęto, że średni czas leczenia neuropatii obwodowej wynosi 76 dni. Koszty leczenia neuropatii obwodowej w terapii BV przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Koszt leczenia neuropatii obwodowej dla BV w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

	Całkowity koszt terapii (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt terapii (perspektywa wspólna)
Leczenie neuropatii	256,23	275,44

Źródło: opracowanie własne

8.10.3. Anemia

W analizie kosztów dla anemii przyjęto średni koszt leczenia niedokrwistości wywołanej niewydolnością hematopoezy i niedokrwistością hemolityczną. Przyjęto, że niezbędne badania poprzedzające leczenie wykonane zostaną w ramach hospitalizacji rozliczanej jako koszt jednorazowy w ramach grup JGP. Szczegóły na temat kosztu hospitalizacji (doboru wykonano na podstawie opisu JGP) przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Koszt jednorazowej hospitalizacji w ramach leczenia anemii

Nazwa grupy	Kod JGP	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt hospitalizacji
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	S07	5.51.01.0016007	6	312,00

W obliczeniach uwzględniono wartość punktu 52 PLN, założono koszt jednorazowy [32]

Źródło: opracowanie własne

Sposób leczenia farmakologicznego anemii określony został na podstawie informacji zawartych w publikacji *Potemski, Krzakowski 2013* oraz *Walewski 2011* [60, 95].

W wykazie leków refundowanych w ramach listy aptecznej odnaleziono leki z substancjami czynnymi darbepoetinum alfa, epoetinum alfa oraz epoetinum beta stosowane w leczeniu niewydolności hematopoezy. Dawkowanie określono na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych (epoetinum alfa, epoetinum beta, darbepoetinum alfa). Leczenie niedokrwistości hemolitycznych z autoimmunizacji wymaga stosowania leków immunosupresyjnych. Lekiem z wyboru są glikokortykosteroidy, np. prednison w dawce 1-2 mg/kg c.c. W przypadku nasilonej hemolizy (przełom hemolityczny) stosowany jest methylprednisolon np. wg schematu: I dzień 1500 mg, II dzień – 1000 mg i III dzień – 500 mg. Następnie stosuje się prednison w dawce 1 mg/kg c.c. Po 2-3 tygodniach leczenia stężenie Hb powinno istotnie wzrosnąć, wówczas należy zmniejszyć dawkę prednisonu do jak najmniejszej, która pozwala utrzymać prawidłowe lub miernie obniżone stężenie Hb. Leczenie glikokortykosteroidami trwa zwykle parę miesięcy. Przyjęto, że połowa chorych stosować będzie prednison, połowa methylprednisolon. Koszt leczenia farmakologicznego w niewydolności hematopoezy i niedokrwistości hemolitycznej określony został w poniższej tabeli. Przyjęto średni koszt leczenia niedokrwistości wywołanej niewydolnością hematopoezy i niedokrwistością hemolityczną (odsetki po 50%).

Tabela 30.
Koszt leczenia farmakologicznego anemii

Substancja czynna	Koszt całkowity leczenia	Koszt ważony
	Niewydolność hematopoezy	
Epoetinum alfa	7 892,64	9 315,16
Epoetinum beta	9 372,51	
Darbepoetinum alfa	9 323,18	
Niedokrwistość hemolityczna		
Prednison	31,85	573,07
Metyloprednisolon	1 114,29	

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia dotyczącego leków refundowanych aktualnego na dzień złożenia analizy obliczono koszt całkowity leczenia anemii w horyzoncie w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej (wraz z opisaną wcześniej hospitalizacją). Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Koszt leczenia anemii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

	Długość terapii (tyg.)	Ważony koszt całkowity terapii
Koszt łączny	8	5 256,11

Źródło: opracowanie własne

8.10.4. Neutropenia

W leczeniu neutropenii założono, że zamyka się ono w jednym cyklu leczenia, następnie możliwa jest profilaktyka, której koszt z uwagi na nieznaczną wysokość uznano za pomijalny w niniejszej analizie. Na podstawie Charakterystyk produktów leczniczych dla leków stosowanych w leczeniu tego działania niepożądanego, publikacji *Potemski, Krzakowski 2013* oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej dla leku filigrastim [69] określono, że u chorych cierpiących na neutropenię wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów oraz czynników wzrostu granulocytów i makrofagów. W analizie uwzględniono koszt hospitalizacji chorego oraz założono, że rozliczona zostanie ona w obrębie grupy JGP *Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni* lub jako wizyta ambulatoryjna (przyjęto odsetki na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, odpowiednio 31% i 69%). Poniższa tabela zawiera dodatkowe szczegóły na temat kosztu hospitalizacji występującej w leczeniu neutropenii.

Tabela 32.
Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii

Nazwa grupy	Kod JGP	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	S07	5.51.01.0016007	6	312
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	n/d	5.08.05.0000173	2	104

W obliczeniach uwzględniono wartość punktu 52 PLN [32]

Źródło: opracowanie własne

Ważony koszt leczenia farmakologicznego (wagi ustalono na podstawie wielkości refundacji leków odnalezionej w komunikacie NFZ o wielkości refundacji) neutropenii obliczony został na podstawie cen detalicznych leków odnalezionych na liście aptecznej Obwieszczenia Ministra Zdrowia o wykazie leków refundowanych (oraz na podstawie wysokości limitów finansowania i wysokości dopłaty świadczeniobiorcy). Na podstawie ChPL odnalezionych na

liście produktów leczniczych ustalono, że włączone do analizy leki podawane są głównie poza okresem hospitalizacji chorego. Dawkowanie leków w analizie ustalono na podstawie informacji zawartych w ChPL odpowiednich leków stosowanych w leczeniu neutropenii (filigrastimum, lipegfilgrastimum, pegfilgrastimum). Poniższe tabela przedstawia koszt całkowity leczenia neutropenii z zastosowaniem leków włączonych do analizy w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

Tabela 33.
Koszt całkowity i tygodniowy leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

	Całkowity koszt leczenia (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt leczenia (perspektywa wspólna)
Koszt łączny (PLN)	2 323,80	2 331,89

Źródło: opracowanie własne

8.10.5. Trombocytopenia

W przypadku wystąpienia trombocytopenii założono, że koszt leczenia tego działania niepożądanego zamyka się w cyklu leczenia i naliczany jest jednorazowo, następnie zastosowane może być leczenie profilaktyczne, którego koszt jest pomijalny.

Na podstawie publikacji *Potemski, Krzakowski 2013* określono, że w przypadku łagodnego przebiegu małopłytkowości bez objawów klinicznych nie podejmuje się leczenia farmakologicznego. Natomiast jeżeli nasiloną małopłytkowość spowodowana jest hipoplazją szpiku i wymaga leczenia objawowego, najczęściej stosowaną formą leczenia jest przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w ilości 4-6 jednostek. Informacje na temat kosztu przetoczenia koncentratu zawarte zostały w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość punktu	Liczba przetaczanych jednostek koncentratu	Koszt świadczenia (PLN)
Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	1,74	52	5	452,4

Źródło: opracowanie własne na podstawie Załącznika nr 3 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.

Koszt hospitalizacji związany z przetoczeniem koncentratu krwinek płytkowych określony został natomiast w tabeli Tabela 35.

Tabela 35.

Koszt hospitalizacji związanej w koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych

Świadczenie	Kod JGP	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt świadczenia (PLN)
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	S04	5.51.01.001600	15	780,00

W obliczeniach uwzględniono wartość punktu 52 PLN [32]

Źródło: opracowanie własne

Koszt całkowity leczenia trombocytopenii o objawach klinicznych przedstawiony został w tabeli poniżej.

Tabela 36.

Całkowity koszt leczenia trombocytopenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

	Łączny koszt na cykl leczenia (PLN)
Całkowity koszt leczenia	1 232,40

Źródło: opracowanie własne

8.10.6. Gorączka neutropeniczna

Za najważniejszy element leczenia chorych, u których występuje gorączka neutropeniczna uważana jest antybiotykoterapia o szerokim spektrum działania [60]. Najczęściej chorzy leczeni są w ramach hospitalizacji oraz z zastosowaniem leczenia ambulatoryjnego. W przypadku leczenia opisywanego działania niepożądanego przyjęto, że chory może być leczony w ramach 3 ścieżek, które zostały zidentyfikowane w procesie wyceny kosztowej. Leczenie w obrębie każdej ze ścieżek zakłada wstępną hospitalizację trzydniową oraz w zależności od wybranego schematu leczenia odpowiednio antybiotykoterapię trwającą od 5 do 7 dni, dalszą hospitalizację z antybiotykoterapią dożylną (5-7 dni) oraz dalszą hospitalizację z zastosowaniem antybiotykoterapii dożylną trwającą minimum 3 dni i dodatkowo 5-7 dni wspomnianej antybiotykoterapii. Założono, że w przypadku dwóch pierwszych opcji leczenia hospitalizacja rozliczona zostanie w ramach grupy JGP *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia*, natomiast w przypadku opcji 3 poprzez grupę *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >10 dni*. Szczegóły dotyczące wyceny świadczeń z zakresu hospitalizacji przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 37.

Wycena kosztowa hospitalizacji przeprowadzanej w ramach leczenia gorączki neutropenicznej w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Świadczenie	Kod JGP	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt świadczenia (PLN)
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	S03	5.51.01.0016003	49	2 548,00
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	S02	5.51.01.0016002	190	9 880,00

W obliczeniach uwzględniono wartość punktu 52 PLN [32]

Źródło: opracowanie własne

Dla chorych leczonych w ramach opieki ambulatoryjnej po przeprowadzeniu wcześniejszej hospitalizacji przyjęto, że przyjmować będą oni cyprofloksacynę lub amoksycylinę [29, 60]; leki te widnieją na liście aptecznej Obwieszczenia Ministra Zdrowia dotyczącym listy leków refundowanych aktualnej na dzień składania analizy. Na tej podstawie dokonano wyceny kosztowej przyjmowania leków w ramach antybiotykoterapii w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej. Szczegóły dotyczące dawkowania określone na podstawie artykułu opublikowanego na portalu Medycyna Praktyczna [29], wysokości limitów finansowania, cen detalicznych oraz cen za 1 mg leku, które był podstawą wyceny przedstawione zostały w dołączonym do niniejszej analizy arkuszu kalkulacyjnym. W przypadku wyceny amoksycyliny do analizy włączono jedynie lek stanowiący podstawę limitu finansowania.

Ostateczna wycena leczenia gorączki neutropenicznej przeprowadzona została jako średnia trzech możliwych ścieżek leczenia. Średni koszt leczenia gorączki neutropenicznej wskazany został w poniższej tabeli.

Tabela 38.

Koszt leczenia gorączki neutropenicznej w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Ścieżka leczenia	Koszt w perspektywie płatnika (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Ścieżka 1	2 561,60	2 573,97
Ścieżka 2	6 448,00	6 448,00
Ścieżka 3	9 880,00	9 880,00
Koszt średni	6 296,53	6 300,66

Źródło: opracowanie własne

8.10.7. Leczenie zakażeń

Do najczęściej występujących zakażeń III lub IV stopnia należą zapalenie płuc, biegunka, podejrzenie bakteremii, zakażenie w obrębie jamy brzusznej lub miednicy, zakażenia skóry, zakażenia grzybicze oraz zakażenia przebiegające z uszkodzeniem błon śluzowych oraz poprzedzone profilaktyką chinolonami. Najczęściej stosowanymi lekami w leczeniu wspomnianych zakażeń są wankomycyna, flukonazol i metronidazol i właśnie te substancje włączone zostały do analizy i wyceny działań niepożądanych związanych z zakażeniami [60, 23, 49, 96].

Dodatkowo przyjęto, że koszt leczenia zakażeń zamyka się w jednym cyklu, tzn. koszt jest kosztem jednorazowym w przypadku wystąpienia u chorego konkretnego działania niepożądanego z grupy zakażeń, w późniejszym etapie stosowana może być profilaktyka, której koszt został pominięty z uwagi na nieznaczną wartość.

Z uwagi na fakt, że flukonazol jest preparatem refundowanym dane kosztowe zaczerpnięte zostały z listy aptecznej Obwieszczenia Ministra Zdrowia dotyczącego listy leków refundowanych. Na podstawie cen detalicznych leków zawierających wankomycynę i stosowanych w obrębie wskazań zawierających leczenie zakażeń, wysokości limitów finansowania oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy obliczono średnią ważoną cenę za 1 mg leku w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (wagę była liczba zrefundowanych mg konkretnego leku zawierającego odpowiednią substancję czynną). Informacje dotyczące dawkowania zaczerpnięto ze strony internetowej serwisu Baza leków - Medycyna Praktyczna. Szczegółowe dane na temat średnich kosztów leczenia zakażeń z zastosowaniem flukonazolu zawarte zostały w dołączonym do analizy dokumencie elektronicznym, poniższa tabela prezentuje średnie koszty leczenia zakażeń flukonazolem.

Tabela 39.
Koszt flukonazolu w leczeniu zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Substancja	Koszt w perspektywie płatnika (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Koszt średni flukonazolu	47,09	106,20

Źródło: opracowanie własne

Wankomycyna i metronidazol nie są substancjami obecnie refundowanymi w Polsce, tak więc świadczeniobiorca ponosi całkowity koszt zakupu leku – koszt w perspektywie płatnika publicznego nie występuje. Informacje o cenach detalicznych leków zawierających

wspomniane substancje zaczerpnięte zostały z serwisu internetowego bartoszmowi.pl oraz serwisu Baza leków - Medycyna Praktyczna. Dawkowanie dla odpowiednich leków ustalono także na podstawie informacji zawartych na stronie Medycyna Praktyczna. Poniższa tabela zawiera informacje o kosztach leczenia zakażeń wankomycyną i metronidazolem w odpowiednich perspektywach.

Tabela 40.

Koszt wankomycyny i metronidazolu w leczeniu zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Substancja	Koszt w perspektywie płatnika (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Koszt średni wankomycyny	0,00	471,54
Koszt średni metronidazolu	0,00	33,15

Źródło: opracowanie własne

Ogólny koszt leczenia zakażeń wyrażony został w modelu jako średnia kosztów dla trzech wyżej wymienionych substancji czynnych wykorzystywanych w leczeniu wspomnianych działań niepożądanych. Dodatkowo uwzględniono koszt hospitalizacji skorygowany o odsetek chorych hospitalizowanych (w oparciu o dane uzyskane z wypełnionych przez ekspertów klinicznych ankiet) zgodnie z danymi grup JGP wskazanymi w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Koszt hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej w ramach leczenia zakażeń uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość punktu	Całkowity koszt
Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym	7,00	52,00	364,00
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2,00	52,00	104,00

Źródło: opracowanie własne

Podsumowanie kosztów leczenia zakażeń zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Średni koszt leczenia zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej

Perspektywa	Koszt średni leczenia zakażeń (PLN)
Perspektywa płatnika publicznego	233,45
Perspektywa wspólna	421,38

Źródło: opracowanie własne

8.10.8. Pozostałe działania niepożądane

Koszty pozostałych działań niepożądanych zostały pominięte w analizie z następujących względów:

- ⊕ W przypadku duszności przyjęto, że koszt leczenia jest nieznaczy i poprzez to pomijalny (u chorych na zaawansowane nowotwory można stosować opioidy doustnie lub pozajelitowo w celu zwalczania duszności);
- ⊕ W przypadku leukopenii założono, że w sytuacji gdy opracowania dotyczące leczenia wspomagającego i paliatywnego w onkologii nie zawierały zaleceń dotyczących leczenia leukopenii, leczenia takiego nie uwzględniono;
- ⊕ W przypadku zespołu zmęczenia (wyczerpania) na podstawie publikacji *Potemski, Krzakowski 2013* przyjęto, że nie występuje leczenie w obrębie tego wskazania – z reguły leczenie farmakologiczne stosuje się przy towarzyszącym bólu, niedokrwistości itp.

8.11. Leczenie po przeszczepieniu allogenicznym

W modelu koszt implementowany był w ciągu jednego cyklu, który odpowiadał przeciętnemu okresowi, po jakim w wyniku danej terapii dochodziło do przeszczepienia. Dla BV był to 27 cykl, dla CHEM+/-RT 13 cykl oraz dla BEN+/-RT 17 cykl modelu (cykl tygodniowy, liczba cykli odpowiada przeciętnej długości trwania terapii).

8.11.1. Koszty leczenia w sytuacji odrzucenia przeszczepienia / choroby GVHD

Niezgodność antygenów leukocytów ludzkich między dawcą a biorcą krwiotwórczych komórek macierzystych umożliwia rozpoznanie allogeniczne poprzez immunokompetentne limfocyty T i naturalne komórki cytotoksyczne oraz indukuje chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) i/lub może spowodować odrzucenie przeszczepu [56].

Koszt leczenia GVHD zależy od jej typu. Na podstawie katalogu świadczeń odrębnych do Zarządzenia nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. (leczenie szpitalne) wyróżniono trzy typy świadczeń dedykowane leczeniu GVHD [104]. Informacje o typach choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease* – GVHD) wraz z wyceną ich leczenia przedstawiono w poniższej tabeli. Przyjęto

koszt punktu na poziomie 52 PLN [32]. Dodatkowo założono, że u chorego, u którego wystąpi GVHD, koszt jest jednorazowy.

Tabela 43.

Koszty leczenia działań niepożądanych po wykonaniu przeszczepu - choroba GVHD w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt świadczenia (PLN)
Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	5.52.01.0001006	60	3 120
Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu (obejmuje: diagnostykę i leczenie sterydowrażliwego odrzucania przeszczepu)	5.52.01.0001460	370	19 240
Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	5.52.01.0001461	442	22 984

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zarządzenia nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. (leczenie szpitalne)

Odsetki chorych poddanych allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych, u których obserwuje się przewlekłą chorobę GVHD (42,00%) oraz chorobę o typie ostrym (28,67%), określone zostały na podstawie publikacji *Robinson 2009*. Odsetek chorych z typem sterydoopornym (67% spośród ostrej postaci GVHD) określono na podstawie danych z publikacji *Alouse 2009*, w której raportowano, że jedynie 25%-41% chorych z postacią ostrą GVHD odpowiada na leczenie kortykosteroidami.

Długość leczenia określonych typów choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (konieczna do określenia pogorszenia jakości życia chorych – rozdział 9.2.) wyznaczona została na podstawie publikacji *Kim 2007*. W przypadku leczenia przewlekłej postaci GVHD przyjęto, że długość leczenia wyniesie 270 dni (mediana czasu leczenia to 270 dni immunosupresji) [39]. Natomiast na podstawie publikacji *Alousi 2009* określono, że mediana czasu, po którym następuje odpowiedź w leczeniu ostrej postaci GVHD wynosi 28 dni w związku z czym taką wartość przyjęto w analizie [4]. Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje o odsetkach chorych z określoną postacią choroby GVHD oraz o długości leczenia każdej z jej podtypów.

Tabela 44.
Odsetek chorych z określoną postacią GVHD wraz z długością leczenia

Typ choroby	Odsetek chorych	Długość leczenia (dni)
Przewlekła GVHD	42,00%	270
Ostra GVHD	28,67%	28
Ostra sterydooporna GVHD	19,21%	28

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Robinson 2009*, *Kim 2007* oraz *Alousi 2009*

8.11.2. Pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)

W celu zapobiegania nawrotu choroby u chorych po allo-SCT stosuje się przetoczenie limfocytów dawcy. Odsetek chorych z przeszczepieniem, u którego zastosowano DLI ustalono w oparciu wyniki badania *Robinson 2009* i *Marcais 2013*, na poziomie 26,46% (wartość średnia z badań) [70, 45].

W przypadku konieczności pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy, procedura ta rozliczona zostanie w ramach grupy JGP bliżej opisanej w poniższej tabeli. Przyjęto, że koszt wystąpi jednorazowo w horyzoncie analizy.

Tabela 45.
Koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy w ramach leczenia powikłań po allo-SCT w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Świadczenie	Kod produktu	Wartość punktowa	Koszt jednorazowy (PLN)
Pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	5.53.01.000093 9	29	1 508,00

W obliczeniach uwzględniono wartość punktu 52 PLN [32]

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Zarządzenia nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.* (leczenie szpitalne)

8.11.3. Powikłania infekcyjne po przeszczepie szpiku

Na podstawie badań dla allo-SCT włączonych do AKL (*Robinson 2009*, *Devetten 2010* oraz *Sureda 2008* [70, 18, 84]) ustalono, że istotny odsetek chorych umiera po przeszczepieniu w wyniku infekcji. Zgon z powodu infekcji dotyczył 6,81-13,29% chorych. Można zakładać, że łączny odsetek chorych, u którego wystąpiły infekcje jest znacznie wyższy (jak np. w publikacji *Lee 2000* [43] na poziomie 34%), jednak we włączonych badaniach nie był on raportowany. Konserwatywnie przyjęto, że określony w rozdziale koszt będzie dotyczył

jedynie odsetków infekcji zakończonych zgonami, przyjętych na podstawie badań włączonych do AKL (wartość średnia równa 10,76%) [19].

Poniższe świadczenia włączone zostały od analizy na podstawie selekcji z katalogu świadczeń kontraktowanych odrębnie w zakresie leczenia szpitalnego [104]. Z uwagi na fakt, że w analizie jako odsetek chorych z infekcjami przyjęto odsetek chorych, którzy zmarli z powodu infekcji, zdecydowano się włączyć jedynie te świadczenia, które dotyczą ciężkich powikłań trwających powyżej 3 dni (przyjęto koszt średni świadczeń). Poniższa tabela zawiera informacje o kosztach powikłań infekcyjnych występujących po wykonaniu allo-SCT.

Tabela 46.

Koszt powikłań infekcyjnych występujących po wykonaniu allo-SCT w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Świadczenie	Wartość punktowa	Koszt (PLN)	Koszt średni (PLN)
Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku > 3 dni	218	11 336,00	17 576
Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego i/lub przeciwwirusowego > 3 dni	458	23 816,00	

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zarządzenia nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.

8.12. Koszty leczenia po progresji choroby

Na podstawie wyników badań włączonych do AKL określono, że chorzy w przypadku braku powodzenia terapii poddawani są często kilku, a nawet kilkunastu terapiom [19, 71]. W związku z tym faktem oraz w oparciu o wyniki badania ankietowego [19] przyjęto, że po wystąpieniu progresji leczenia rozpatrywanymi technologiami chory będzie przystępował do leczenia paliatywnego kolejnymi schematami chemioterapii (w tym radioterapii oraz będzie korzystał z innych świadczeń związanych z opieką paliatywną). Na podstawie publikacji Sasse 2013 włączonej do AKL określono przeciętny okres, jaki upływa od zakończenia nieskutecznej terapii, do rozpoczęcia kolejnej (równy 7,25 tygodnia) [76].

Koszty leczenia stosowanego u chorych, u których zaobserwowano progresję choroby naliczane są w modelu w sposób ciągły od momentu wystąpienia progresji. Na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych (wykorzystując wskazane przez ekspertów klinicznych odsetki chorych, u których stosuje się

daną terapię) stwierdzono, że w ramach leczenia po progresji choroby stosuje się następujące terapie:

- ⊗ Radioterapia paliatywna
- ⊗ Chemioterapia
- ⊗ Leczenie zakażeń
- ⊗ Stosowanie GSF (czynników wzrostu granulocytów, ang. *granulocyte colony-stimulating factor*)
- ⊗ Przetoczenie preparatów krwiopochodnych
- ⊗ Podanie leków przeciwbólowych.

W przypadku RT paliatywnej koszt całkowity został obliczony jako suma średniej wyceny punktowej hospitalizacji w ramach radioterapii (określonej we wcześniejszej części analizy w podrozdziale dotyczącym wyceny radioterapii – rozdział 8.6. na poziomie 364 PLN) i świadczenia w ramach radioterapii paliatywnej. Dokładne informacje dotyczące kosztów chemioterapii paliatywnej zawarte zostały w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Koszt jednorazowy świadczenia radioterapia paliatywna (terapia stosowana w ramach leczenia po progresji)

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt (PLN)
Teleradioterapia paliatywna	5.07.01.0000021	52	2 704,00

Źródło: opracowanie własne

Tabela 48.
Całkowity koszt radioterapii paliatywnej (wraz z hospitalizacją w ramach radioterapii)

Rodzaj radioterapii	Koszt całkowity (PLN)
RT paliatywna	3 068,00

Źródło: opracowanie własne

Koszt chemioterapii stosowanej u chorych, u których doszło do progresji choroby zdefiniowany został jako suma średniego ważonego kosztu chemioterapii, średniego ważonego kosztu jej podania oraz średniego ważonego kosztu radioterapii skorygowanego odsetkiem osób stosujących terapię złożoną (wszystkie omawiane koszty omówione zostały we wcześniejszych podrozdziałach analizy – rozdziały 8.6 - 8.8.).

Dodatkowo założono, że koszty leczenia zakażeń, stosowania GSF, przetoczenia preparatów krwiopochodnych oraz koszty podania leków przeciwbólowych odpowiadać będą kosztom określonym we wcześniejszej części analizy dotyczącym leczenia działań niepożądanych, tj. odpowiednio kosztom leczenia zakażeń stopnia III i IV, kosztom leczenia neutropenii, trombocytopenii i neuropatii obwodowej (rozdział 8.10.).

Tygodniowy koszt leczenia po progresji choroby (uwzględniający przerwę pomiędzy kolejnymi terapiami) określony został w poniższej tabeli. Wyróżniono koszty ponoszone wyłącznie przez płatnika publicznego oraz koszty ujęte w perspektywie wspólnej oraz wskazano odsetki chorych korzystające z poszczególnych terapii (badanie ankietowe [19]).

Tabela 49.
Podsumowanie tygodniowych kosztów leczenia stosowanego po progresji choroby

Zabiegi, świadczenia, leczenie	Odsetek chorych stosujących terapię	Koszt w perspektywie płatnika publicznego [PLN]	Koszt w perspektywie wspólnej [PLN]
██████████	██████	██████	██████
██████████████████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████████████████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
suma	n/d	659,86	665,29

Źródło: opracowanie własne

8.13. Podsumowanie kosztów

W poniższych tabelach zebrano informacje dotyczące kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego oraz kosztów występujących w perspektywie wspólnej przeznaczanych na leczenie chorych na chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem technologii wnioskowanej i wszystkich włączonych do analizy komparatorów.

Tabela 50.
Podsumowanie kosztów dla technologii wnioskowanej oraz komparatorów w perspektywie płatnika publicznego

kategorie kosztowe	BV	CHEM+/-RT+/-allo-SCT	BEN+/-RT+/-allo-SCT
██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████
Radioterapia	0,00	5 151,83	5 151,83
Koszt monitorowania leczenia	1 679,03	379,62	520,18
Leczenie działań niepożądanych	1 229,94	2 106,02	1 860,31
██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt immunosupresji i leczenia po przeszczepie	4 343,78	11 249,29	6 325,59
Leczenie po progresji	76 532,99	102 121,84	157 672,05
██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

Źródło: opracowanie własne

Tabela 51.
Podsumowanie kosztów dla technologii wnioskowanej oraz komparatorów w perspektywie wspólnej

Kategorie kosztowe	BV	CHEM+/-RT+/-allo-SCT	BEN+/-RT+/-allo-SCT
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
radioterapia	0,00	5 151,83	5 151,83
monitorowanie	1 679,03	379,62	520,18
leczenie AEs	1 250,03	2 127,62	1 889,76
██████████	██████████	██████████	██████████
immunosupresja i leczenie po przeszczepie	4 427,03	11 464,88	6 446,82
leczenie po progresji	77 162,80	102 962,22	158 969,57
██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

Źródło: opracowanie własne

9. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania BV względem komparatorów w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano niejednorodny model Markowa. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [19] przyjęto, że prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. Prawdopodobieństwa te będą zależały od czasu, jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia chorego (wykonana zostanie analiza przeżycia).

Modelowanie w niniejszej analizie zostało ukierunkowane na zróżnicowanie czasu, w jakim chorzy leczeni poszczególnymi technologiami medycznymi przechodzą ze stanu wolnego od progresji do kolejnych stanów w modelu, czyli kolejno do progresji oraz zgonu.

Główna niepewność modelowania odnosi się do ustalenia tempa progresji choroby w przypadku chorych leczonych w dożywotnim horyzoncie czasowym, wykraczającym poza okres raportowany w badaniach klinicznych.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2010.

9.1. Struktura modelu

Wykonano model Markowa w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że krzywe przeżycia chorych są wygasające dla długości projekcji bliskiej 1500 cyklom leczenia. W przybliżeniu przekłada się to na okres 30 lat, jaki przyjęto w modelowaniu w analizie podstawowej.

W modelu uwzględniono trzy stany:

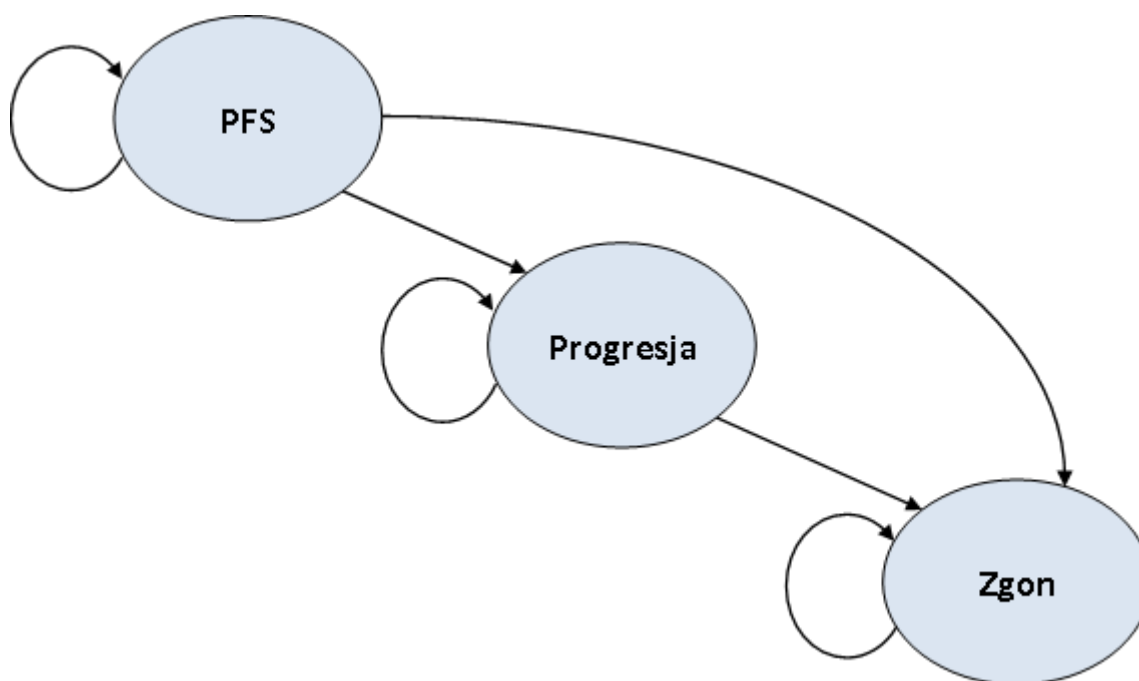
1. brak progresji choroby (PFS),
2. progresja choroby (PROG) – stan, w którym chory znajduje się w następstwie progresji choroby po leczeniu dowolną spośród rozpatrywanych technologii medycznych,
3. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić może w cyklach 7-dniowych, w horyzoncie dożywotnim. Za uwzględnieniem wskazanej długości cyklu przemawia duża dokładność oszacowania oraz fakt, że długość pojedynczego cyklu stosowania BEN i BV są od siebie

różne. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie cyklu. Ponieważ okres tygodniowy jest okresem krótkim nie uwzględniano korekty połowy cyklu (nie wpłynie to na zwiększenie dokładności oszacowania).

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Źródło: opracowanie własne

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu jest stan PFS. Stan ten nie jest stanem powracającym. Oznacza to, że chory, po opuszczeniu tego stanu, nie może do niego powrócić. W stanie PFS chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi do stanu PROG) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON).

Stan PROG jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory otrzymuje leczenie w postaci kolejnych linii leczenia bądź otrzymuje leczenie paliatywne aż do śmierci (stan ZGON). Założenie takie przyjęto z uwagi na fakt, że choroba dotyczy często ludzi młodych (w dobrym ogólnym stanie fizycznym) oraz

dane pochodzące z literatury, które wskazują, że chorzy, w przypadku kolejnych progresji stosują kolejne linie leczenia (często nawet 5 do 10 linii [98, 71]).

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

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.2.

Z uwagi na mnogość komparatorów w postaci chemioterapeutyków oraz fakt, że badania dla poszczególnych schematów uwzględniały stosunkowo niewielką próbę chorych przyjęto, że w analizie ekonomicznej wykonane zostanie porównanie względem komparatora łącznego w postaci chemioterapii ogółem [19]. Za podejściem takim przemawia również fakt, że w AKL odnaleziono badanie *Martinez 2013*, w którym przedstawiono wyniki dla CHEM ogółem bez rozróżniania wyników zdrowotnych dla poszczególnych schematów CHEM. Za powyższym rozwiązaniem przemawia również brak konkretnych schematów CHEM w wytycznych dotyczących leczenia w rozpatrywanym wskazaniu (żaden ze schematów nie odznacza się zadowalającą, czy wyróżniającą się skutecznością) [19, 20]. Jedynie z uwagi na pozytywną opinię Rady Przejrzystości AOTM (nr 298/2013 z dnia 28 października 2013 r.) dla leku bendamustyna zdecydowano się na przedstawienie osobnego modelu i wyników dla porównania z tym komparatorem [1].

W modelowaniu oprócz punktów końcowych w postaci OS i PFS uwzględniono również odpowiedź na leczenie, od której zależy jakość życia chorych (odpowiedź całkowita lub częściowa albo choroba stabilna) oraz działania niepożądane w st. 3 i wyższym, jeśli dotyczyły one przynajmniej 5% chorych leczonych daną technologią medyczną.

W tabeli poniżej przedstawiono badania, których dane wykorzystano do ekstrapolacji PFS i OS dla poszczególnych technologii medycznych.

Tabela 52.

Źródła danych wykorzystane do ekstrapolacji wyników zdrowotnych dla poszczególnych technologii medycznych

Technologia medyczna	dane KM dla OS	dane KM dla PFS
BV	0003 trial (<i>Younes 2012 data on file, Gopal 2015</i>)	0003 trial (<i>Younes 2012 data on file, Gopal 2015</i>)
CHEM+/-RT+/-allo-SCT	<i>Martinez 2010 (dane dostarczone przez klienta), Martinez 2013</i>	<i>Robinson 2009; 0003 trial (Younes 2012, data on file)</i>
BEN+/-RT+/-allo-SCT	<i>Moskowitz 2013</i>	<i>Moskowitz 2013</i>

Źródło: opracowanie własne

Dane KM dla BV przyjęto z badania 0003 trial (publikacja *Younes 2012* oraz *Gopal 2015*) z uwagi na fakt, że było to badanie eksperymentalne oraz uwzględniało największą liczbę chorych, a dane były dostępne w najdłuższym spośród dostępnych horyzoncie czasowym. Dane KM otrzymano od Zamawiającego (data on file, max okres obserwacji PFS – 193 tygodnie, max okres obserwacji OS – 210 tygodni) oraz odczytano z wykresów z publikacji *Gopal 2015* (max okres obserwacji PFS – 240 tygodni, max okres obserwacji OS – 242 tygodnie).

Dane KM dla BEN+/-RT+/-allo-SCT przyjęto z badania *Moskowitz 2013*, z uwagi na fakt, że było to badanie eksperymentalne (porównywalność z badaniem dla BV). Dane KM odczytano z wykresów.

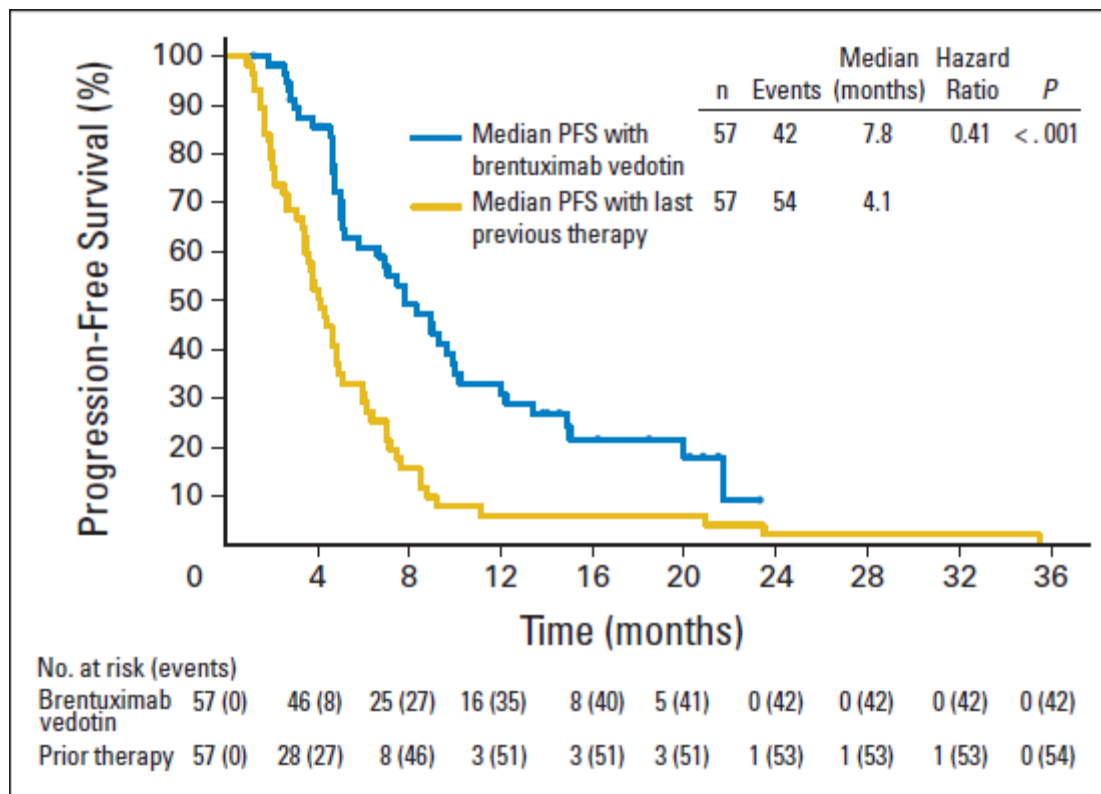
Dane KM przeżycia całkowitego dla CHEM+/-RT+allo-SCT oraz CHEM+/-RT przyjęto na podstawie badania *Martinez 2013*. Dane KM otrzymano od Zamawiającego [17]. Charakterystykę badania przedstawiono w *Analizie klinicznej* [19] oraz w rozdziale 1.1. Badanie to zostało wybrane z uwagi na fakt, że jest ono największym przeprowadzonym do tej pory badaniem w rozważanej populacji chorych przedstawiającym wyniki zastosowania rozważanych interwencji w okresie 6 lat. Dodatkowo uwzględnia ono zróżnicowanie chorych w zależności od liczby czynników ryzyka, na które byli oni narażeni. Krzywe OS w badaniu modelowano tym samym w podziale na chorych, u których obserwowano obecność odpowiednio 0, 1 lub 2 lub więcej niż 2 czynniki ryzyka (co pozwala na zestawienie populacji tych chorych z populacją z *Younes 2012* i umożliwia wykonanie odpowiedniej korekty modelowanego wyniku zdrowotnego o czynniki ryzyka). Czynniki ryzyka wyszczególnione w badaniu obejmowały: nawrót choroby w ciągu 6 miesięcy od wykonania autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, stopień IV zaawansowania choroby w skali Ann Arbor w momencie nawrotu po ASCT, duża masa guza, wiek powyżej 50 lat i zły stan ogólny.

Badanie *Martinez 2010* (data on file) posiada jednakże pewne ograniczenia dotyczące możliwości porównań z wynikami obserwowanymi w przypadku innych technologii medycznych. Po pierwsze wyniki podane są z perspektywy przeprowadzonego wcześniej zabiegu ASCT i zaobserwowanego w późniejszej fazie nawrotu choroby. W związku z tym badanie odzwierciedla jedynie wyniki chorych poddawanych leczeniu pierwszej linii. Dodatkowo w badaniu obecni są zarówno chorzy leczeni chemioterapią i/lub radioterapią, jak i poddawani zabiegowi allo-SCT w pewnym momencie leczenia. Ramię badania, w którym uwzględniono grupę chorych leczonych chemioterapią zawiera jednak osoby niekwalifikujące się do allo-SCT (lub nieposiadające dawcy) oraz osoby leczone z zamiarem przeprowadzenia wspomnianego zabiegu, lecz u których nie wystąpiła oczekiwana odpowiedź na leczenie chemioterapeutykami. W ramieniu badania, w którym zawarto chorych poddawanych allo-SCT, znaleźli się natomiast chorzy zakwalifikowani do zabiegu, mający odpowiedniego dawcę i odpowiadający na zastosowaną chemioterapię.

Dane KM przeżycia wolnego od progresji dla CHEM+/-RT+allo-SCT przyjęto na podstawie wyników badania *Robinson 2009*. Badanie to zostało wybrane ze względu na fakt, że uczestniczyła w nim najliczniejsza grupa chorych (285 chorych na chłoniaka Hodgkina) oraz z uwagi na okres raportowania wyników (horyzont około 60 miesięcy).

Dane KM dla przeżycia wolnego od progresji dla CHEM+/-RT przyjęto na podstawie wyników badania 0003 trial (*Younes 2012*), w którym przedstawiono wyniki leczenia grupy 57 chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedno leczenie ratunkowe po ASCT przed otrzymaniem BV. Dane zaprezentowano na wykresie poniżej.

Rysunek 2.
PFS chorych na HL leczonych terapią ratunkową po niepowodzeniu terapii ASCT



Źródło: zrzut z *Younes 2012*

Dane dla PFS postanowiono uwzględnić na podstawie tego konkretnego badania z uwagi na fakt, że reprezentuje ono wynik dla różnorodnych schematów ratunkowych stosowanych w leczeniu chorych, co odzwierciedla praktykę kliniczną. Ponadto wykorzystanie danych z tego badania pozwala minimalizować różnice pomiędzy charakterystyką chorych prezentowaną w poszczególnych badaniach (co ma miejsce w przypadku porównań opartych na badaniach jednoramiennych). Należy przyjąć, że stan chorych przy pierwszej terapii ratunkowej po ASCT był nie gorszy (prawdopodobnie był znacząco lepszy) niż w momencie zastosowania BV (często jako 2-4 linia ratunkowa po ASCT). Przyjęcie wyników jest podejściem konserwatywnym przede wszystkim z tego punktu widzenia, że przeżycie wolne od progresji dla 57 chorych leczonych determinowane jest jedynie progresją choroby, nie natomiast progresją lub występowaniem zgonów (jak w przypadku chorych leczonych BV w *Younes 2012*).

9.2. Jakość życia w modelu Markowa

W modelu w celu obliczenia wyniku zdrowotnego, czyli lat życia skorygowanych o jakość, uwzględniono jakość życia chorych ze względu na stopień odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz jej obniżki związane z wystąpieniem określonych we wcześniejszej części analizy działań niepożądanych. W ramach przeprowadzonego zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących użyteczności stanów zdrowia* w analizowanym wskazaniu odnaleziono publikację *Swinburn 2014*, w której oszacowano jakość życia chorych w odniesieniu do leczenia i występowania zdarzeń niepożądanych w chłoniaku Hodgkina i układowym chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek. Przedstawione w publikacji oraz wykorzystane w niniejszej analizie wartości przypisane zostały konkretnym typom odpowiedzi na leczenie u chorych w Wielkiej Brytanii, Australii, Tajlandii, Korei Południowej, Brazylii, Meksyku; na ich podstawie podano także wartości średnie dla populacji globalnej. W wariantcie podstawowym analizy przyjęto wartości przypisane chorym z Wielkiej Brytanii z uwagi na największą zgodność z populacją Polski (jedyne kraj europejski, rasa kaukaska), wybrane warianty alternatywne podlegają testowaniu w analizie wrażliwości (rozdział 10.4). Poniższa tabela przedstawia wartości jakości życia przypisane odpowiednim typom odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz występowaniu określonych działań niepożądanych wykorzystane w wariantcie podstawowym analizy. Wartości alternatywne dla pozostałych krajów (minimalne i maksymalne zostały uwzględnione w analizie wrażliwości) przedstawione są w załączniku (rozdział 14.3.).

Tabela 53.

Przypisane wartości QoL dla populacji UK wykorzystane w wariancie podstawowym analizy w podziale na typ odpowiedzi na leczenie oraz ze względu na wystąpienie działań niepożądanych

	Wartość QoL (UK)
Odpowiedź całkowita	0,91
Odpowiedź częściowa	0,79
Choroba stabilna	0,71
Choroba stabilna + objawy B	0,59
Choroba postępująca	0,38
Odpowiedź całkowita + aGVHD	0,39
Odpowiedź całkowita + cGVHD	0,52
Odpowiedź całkowita + neuropatia obwodowa	0,56

Źródło: opracowanie własne na podstawie Swinburn 2014 [86]

Z uwagi na fakt, że w wyniku zastosowania BV u większości chorych następuje całkowite ustąpienie objawów B [19, 61] w analizie nie uwzględniono jakości życia, która odpowiadała stanowi choroba stabilna + objawy B. Podejście takie należy uznać za konserwatywne mając na uwadze niższą skuteczność i brak informacji odnośnie ustępowania objawów B w wyniku leczenia komparatorami.

Odpowiedź na leczenie chorych będących w PFS przyjęto w oparciu o wyniki przedstawione w rozdziale 14.7., stosując następujący przelicznik (zademonstrowany na przykładzie CR) pozwalający na brak uwzględnienia w wartościach chorych z progresją:

$$CR_{pfs} = CR_{publ} / (CR_{publ} + PR_{publ} + choroba\ stabilna_{publ})$$

W związku z tym wartości w analizie będą się różnić od wartości prezentowanych w publikacjach i badaniach. Należy również podkreślić, że przyjęcie wartości kalkulowanych w ten sposób w całym horyzoncie analizy jest podejściem konserwatywnym z uwagi na fakt, że w długim horyzoncie to głównie chorzy z CR pozostają w stanie wolnym od progresji [62, 28].



[REDACTED]

[REDACTED] Szczegóły zawarte zostały w poniższej tabeli.

Tabela 55.
Obniżki wartości QoL dla poszczególnych działań niepożądanych wraz z czasem ich trwania

	Anemia	Neuropatia obwodowa	Nudności i wymioty	Gorączka neutropeniczna	Ostra GVHD	Przewlekła GVHD
Obniżka QOL	0,12	0,36	0,14	0,12	0,44	0,36
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

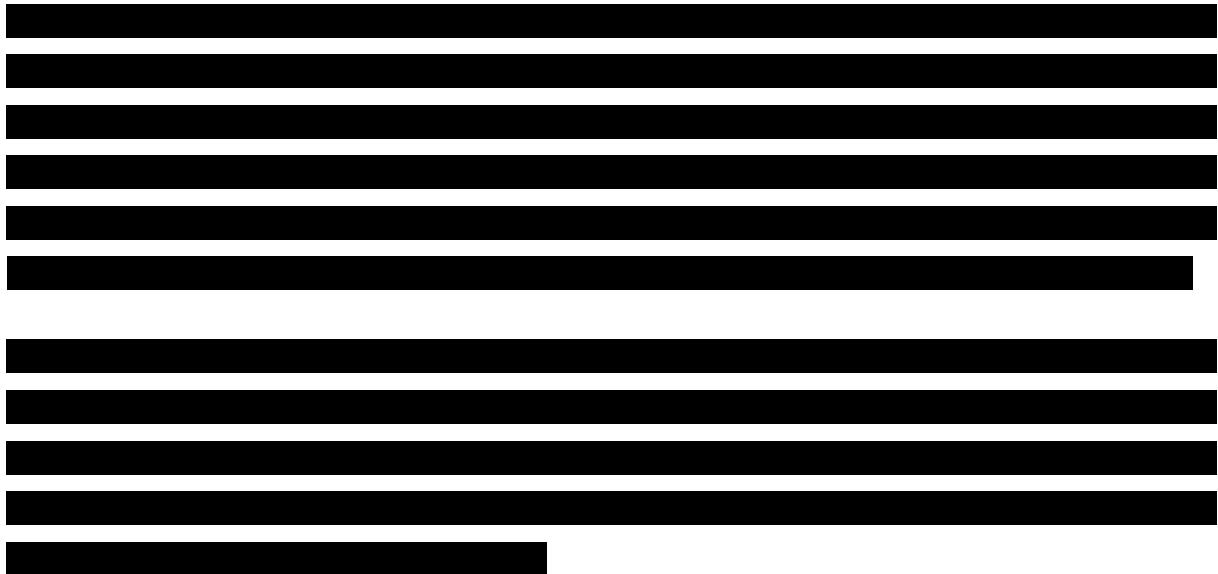
Należy zaznaczyć, że dla działań niepożądanych takich jak leukopenia, neutropenia, trombocytopenia założono brak obniżki użyteczności ze względu na fakt, że działania te dotyczą parametrów laboratoryjnych.

9.3. Modelowanie wyniku zdrowotnego

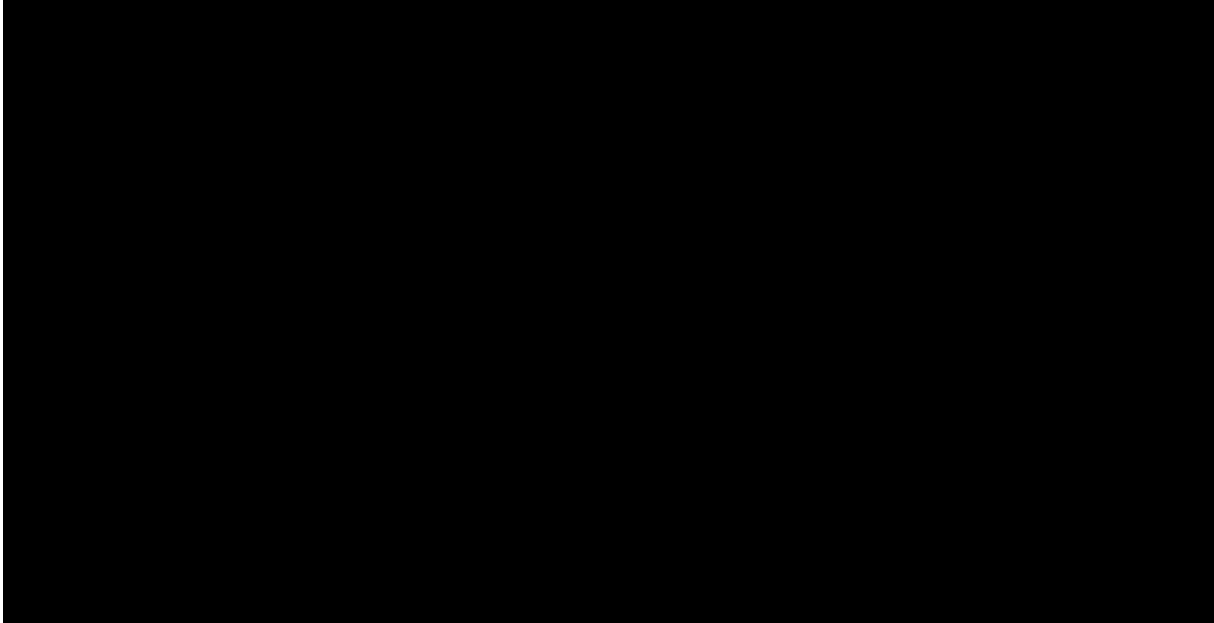
W ramach analizy ekonomicznej skonstruowano model, w którym porównano BV z technologiami medycznymi, dla których wykonane zostało porównanie w AKL. Modelowanie wykonano w trzydziestoletnim horyzoncie czasowym. Przyjętą miarą wyniku zdrowotnego w analizie są lata życia skorygowane o jego jakość. Ich modelowanie przeprowadzone zostało na podstawie odnalezionych w *Analizie klinicznej* badań dla wskazanych komparatorów (CHEM+/-RT+/-allo-SCT oraz BEN+/-RT+/-allo-SCT w leczeniu chłoniaka Hodgkina, w których zawarto informacje na temat przeżycia chorych leczonych wskazaną technologią medyczną, a dokładniej informacje na temat przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS). Dane te umożliwiają modelowanie QALY z rozróżnieniem dla stanu wolnego od progresji choroby (PFS) oraz dla progresji (OS-PFS). Przyjęto, że wynik zdrowotny dla danej technologii medycznej wyrażony jest jako suma lat życia chorego (skorygowana jakością w poszczególnych stanach zaawansowania choroby)

w stanach PFS i PROG (uśredniona udziałami chorych w poszczególnych stanach zaawansowania choroby i skorygowana liczbą cykli leczenia w ciągu roku) i pomniejszona o efekt występowania działań niepożądanych związanych z zastosowaniem danej technologii medycznej.

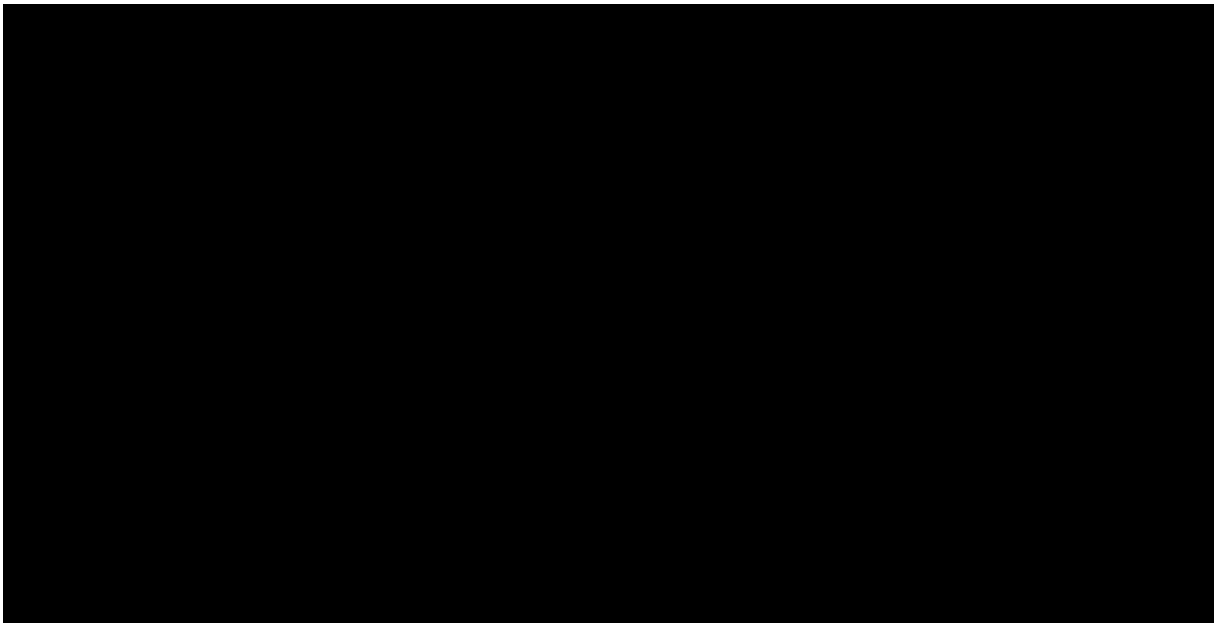
Modelowanie oparto na analizie przeżycia (ang. *survival analysis*), która umożliwiła ekstrapolację przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) na okres horyzontu analizy wynoszący 30 lat. Do modelowania prawdopodobieństwa przeżycia chorych we wskazaniu obejmującym chłoniaka Hodgkina wykorzystano badania *Younes 2012* wraz z publikacją *Gopal 2015* raportującą wyniki badania w dłuższym horyzoncie czasowym (dla wnioskowanej technologii medycznej), *Martinez 2010* (data on file), *Robinson 2009* i *Moskovitz 2013* (dla komparatora). Zawarte w nich dane o przeżyciu chorych przedstawione na wykresach odczytane zostały za pomocą programu Engauge Digitizer 4.1 lub dostarczone przez Zamawiającego, na ich podstawie odtworzono krzywe przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji oraz przeprowadzono wspomnianą ekstrapolację na czas określony poprzez horyzont analizy.



Rysunek 3.



Rysunek 4.



W oparciu o analizę powyższych wykresów wyciągnięto następujące wnioski:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

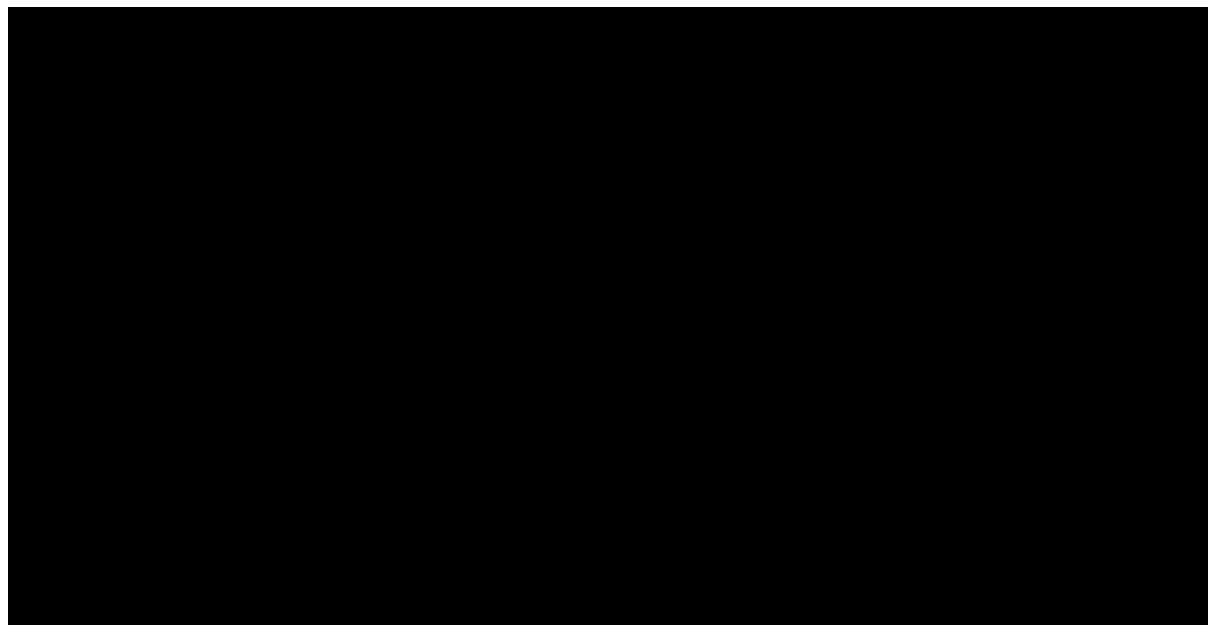
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 5.

[Redacted text]



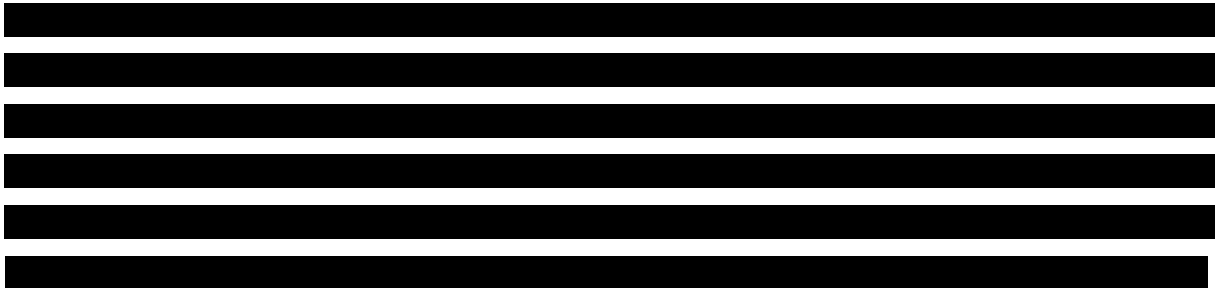
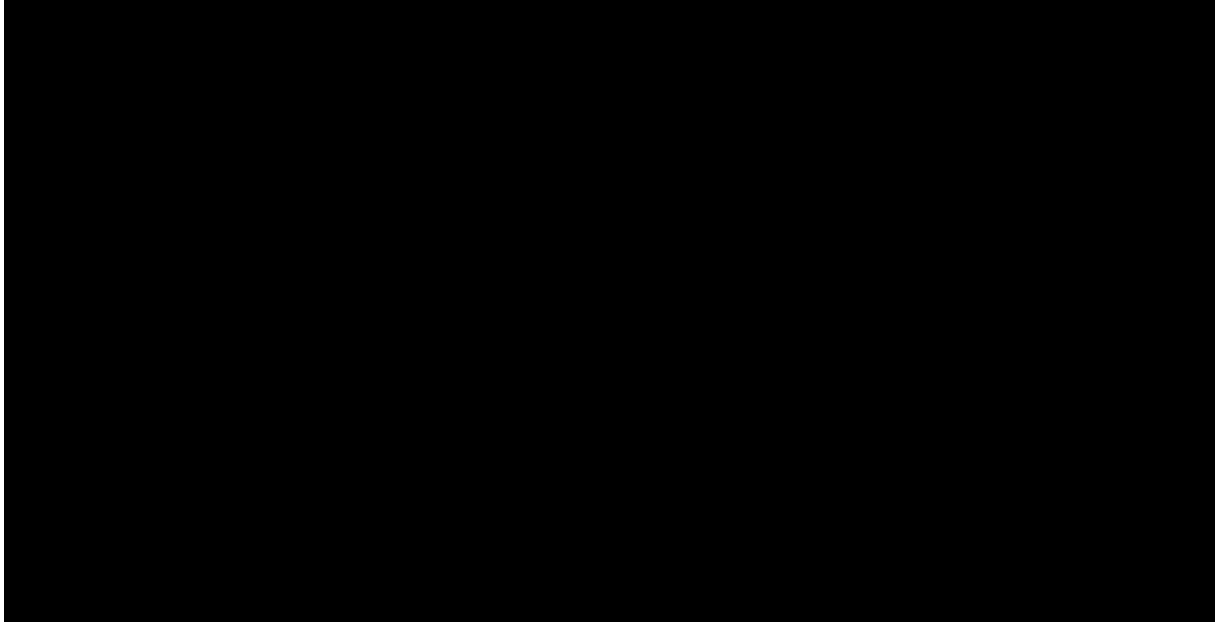
[Redacted text]

[Redacted text]

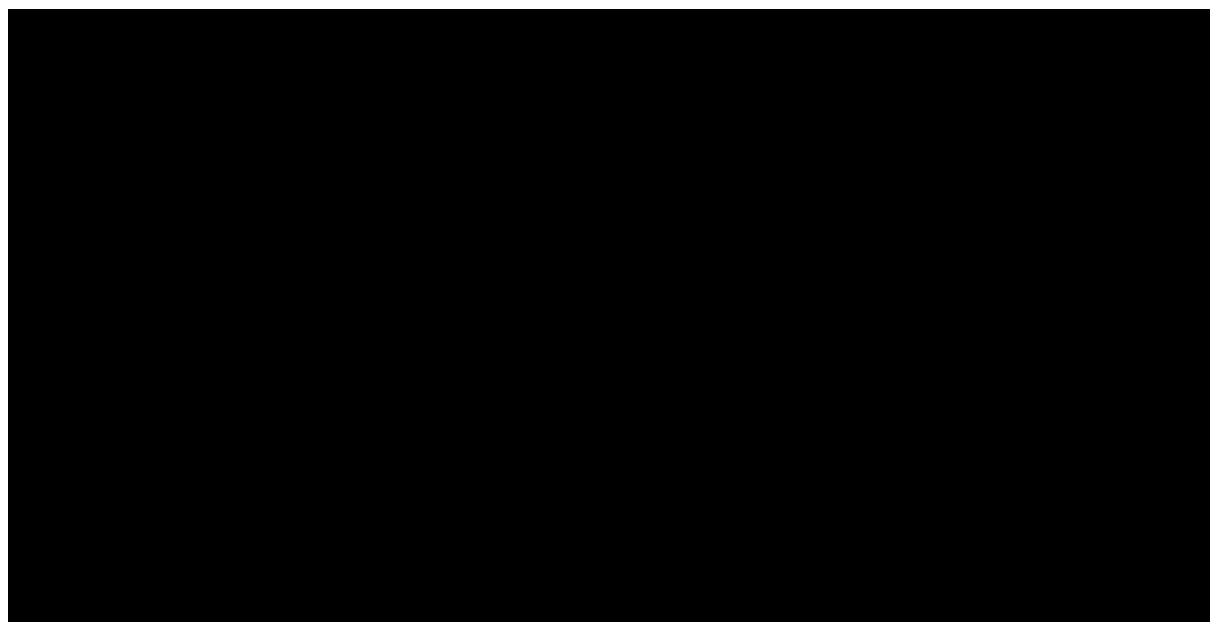
[Redacted text]

[Redacted text]

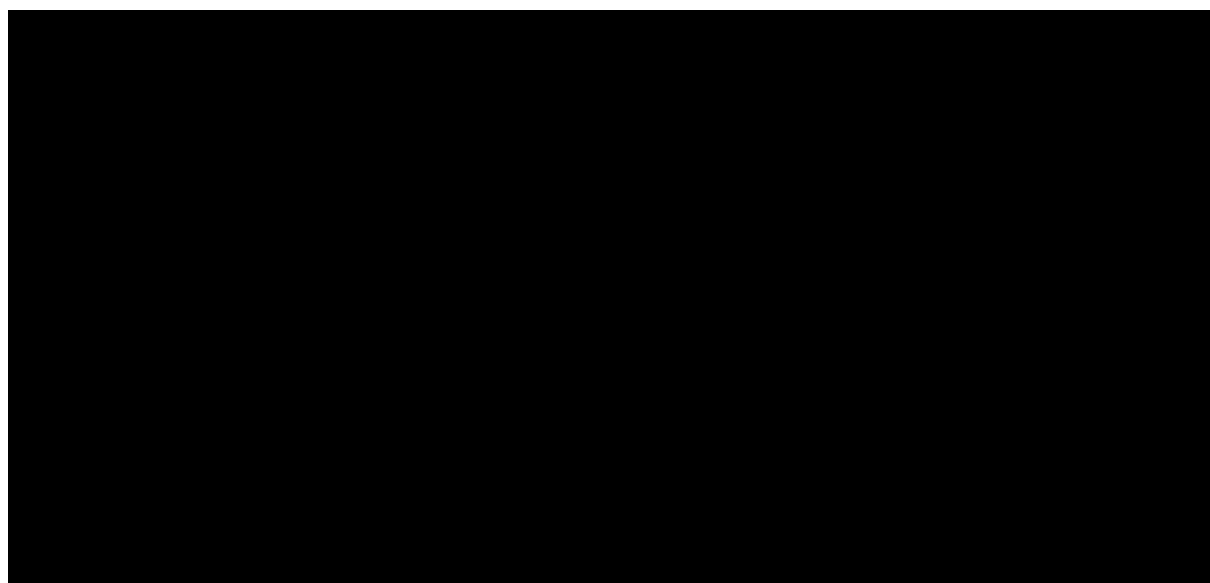
Rysunek 6.



Rysunek 7.



Rysunek 8.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.3.1. Brentuksymab vedotin

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

9.3.2. CHEM+/-RT+/-allo-SCT

[REDACTED]

9.3.3. CHEM+/-RT

[REDACTED]

Tabela 56.

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

9.3.4. CHEM+/-RT+Allo-SCT

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 57.

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

9.3.5. BEN+/-RT+/-allo-SCT

[Redacted content]

9.4. 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 58.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy (lata)	30 lat (dożywotni)	Założenie na podstawie analizy krzywych przeżycia (dołączony kalkulator)
Długość cyklu w modelowaniu	1 tydzień	Założenie (rozdział 9.1.)
Masa ciała chorych	Tabela 77.	[Redacted]

Parametr	Wartość	Źródło
Powierzchnia ciała chorych	1,84 m ²	[REDACTED]
Jakość życia chorych w poszczególnych stanach	Tabela 53., Tabela 55.	<i>Swinburn 2014, Swinburn 2010, Connock 2011, Lloyd 2006, Nafees 2008 [86, 85, 52, 44, 12]</i>
Odpowiedź na leczenie chorych leczonych rozważanymi technologiami medycznymi	Tabela 54.	<i>Younes 2012, Robinson 2009, Moskowitz 2013, Ghesquieres 2013; Corazzelli 2013 [98, 70, 51, 25, 13]</i>
UCZ opakowania leku Adcetris® (fiolka 50 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba cykli podania BV w leczeniu HL	1	[REDACTED]
Koszt podania leku Adcetris®	104 PLN	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ 14/2015/DGL, Informator o umowach NFZ [103, 32]</i>
Koszt poszczególnych schematów chemioterapii	Tabela 20.	<i>Obwieszczenie Ministra Zdrowia [57], Analiza kliniczna [19]</i>
Koszt radioterapii	Tabela 17.	<i>Załącznik nr 2 i nr 4 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [104]</i>
Koszt podania chemioterapii (w tym bendamustyny)	Tabela 21., Tabela 22.	<i>Zarządzenie nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r., Informator o umowach NFZ [102, 32]</i>
Roczny ryczałt za diagnostykę w Programie lekowym	Tabela 10.	<i>Zarządzenia Nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. [103], założenie</i>
Koszt diagnostyki i oceny skuteczności chemioterapii	Tabela 24.	<i>Załącznika nr 1j do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. [102]</i>
Koszt allo-SCT	Tabela 11., Tabela 12., Tabela 14.	<i>Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r., Statystyki JGP, Obwieszczenie MZ, Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Kielcach, Robinson 2009, Sarina 2010, Anderlini 2008 [104, 57, 53, 68, 70, 75, 1]</i>
Koszt immunosupresji po allo-SCT	Tabela 15.	<i>Obwieszczenie MZ, Bolwell 2004, Ruutu 1997 [57, 8, 73]</i>
Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (st. 3 i 4) dla poszczególnych terapii	Tabela 26.	rozdział 8.10.
Koszt leczenia po allo-SCT	Tabela 43., Tabela 45., Tabela 46.	<i>Zarządzenie nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r [104]</i>
Koszt leczenia po progresji	Tabela 49.	rozdział 8.12.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych przystępujących do allo-SCT po leczeniu BV / BEN+/-RT / CHEM+-RT		rozdział 8.4.
Marża hurtowa	0,05	Ustawa o refundacji [89]
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	Wytyczne AOTM [3]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTM [3] i Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [72]
		Dane od Zamawiającego [17]

Źródło: opracowanie własne

9.5. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie 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 AOTM* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [3].

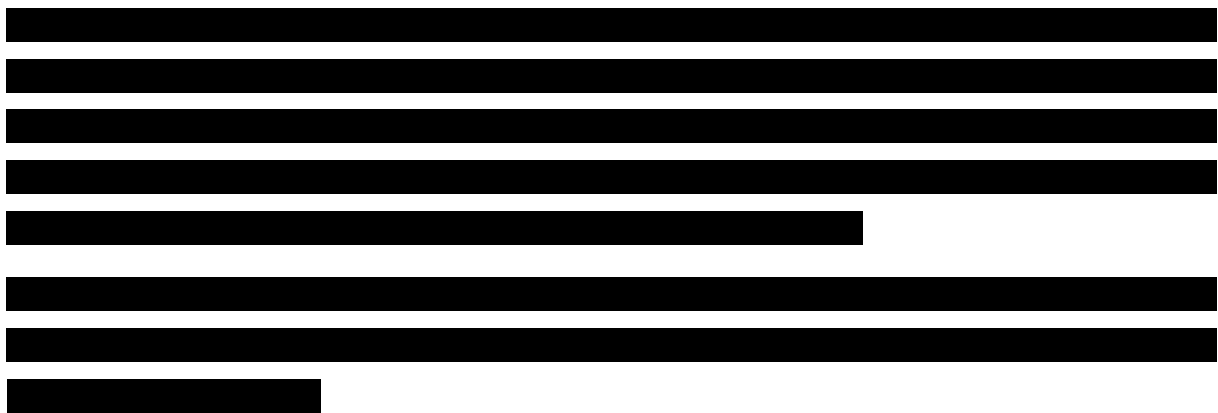
9.6. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.4. Zmiana wartości każdego z parametrów skutkowałą przewidywanym kierunkiem zmiany wartości kosztów, wyników zdrowotnych oraz ICUR.

W celu walidacji zewnętrznej wykonano przegląd innych analiz ekonomicznych (rozdział 14.1.) celem porównania wyników opłacalności prezentowanych w niniejszej analizie z wynikami wskazanymi w innych opracowaniach. W wyniku przeglądu nie odnaleziono jednak analiz dla leku Adcetris®.

Dodatkowo w rozdziałach poniżej przedstawiono walidacje sposobu ekstrapolacji danych KM oraz walidację kosztów leczenia chorych w rozważanym wskazaniu.

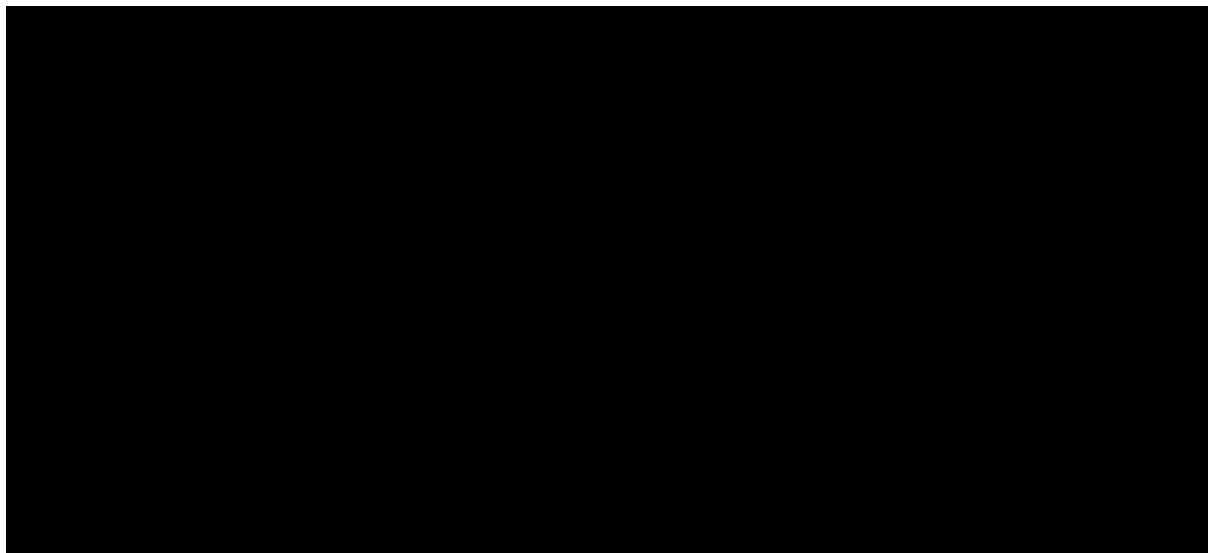
9.6.1. Walidacja ekstrapolacji danych KM



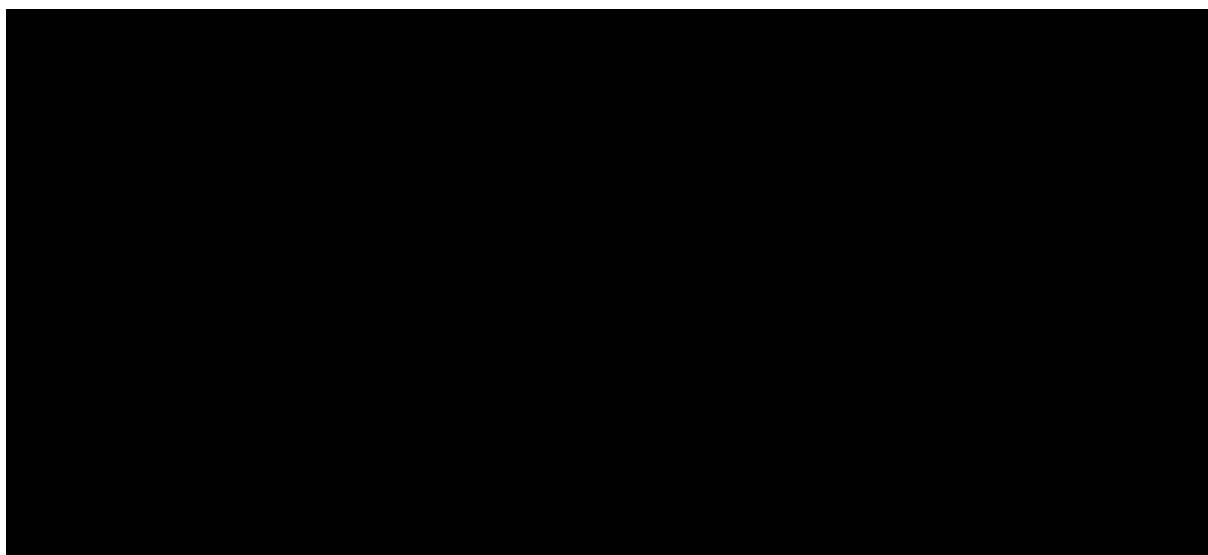
Rysunek 9.



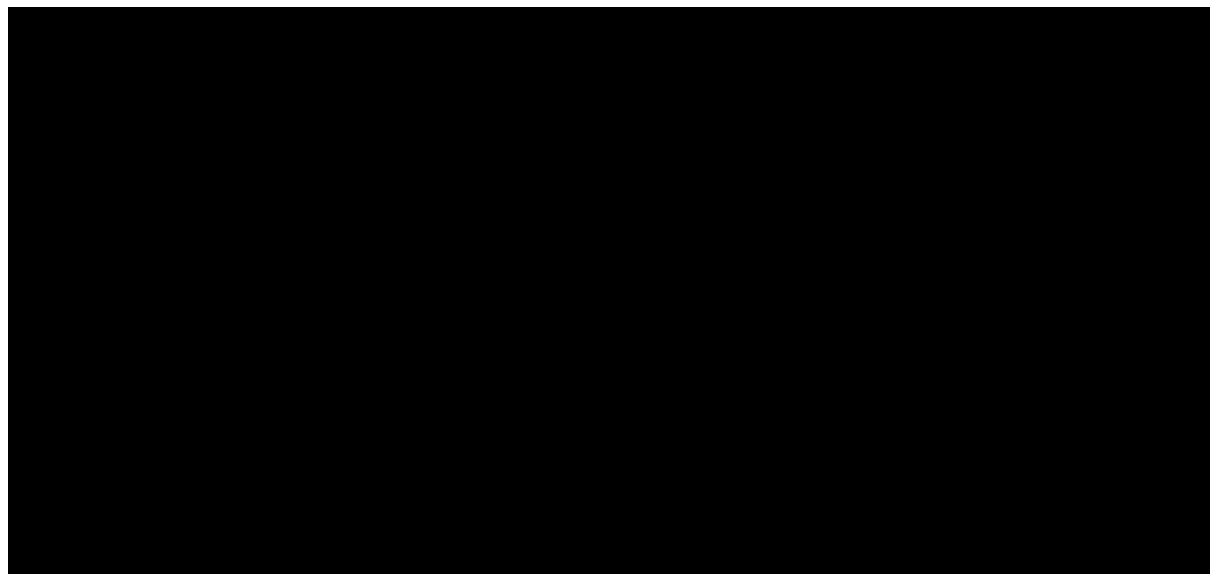
Rysunek 10.



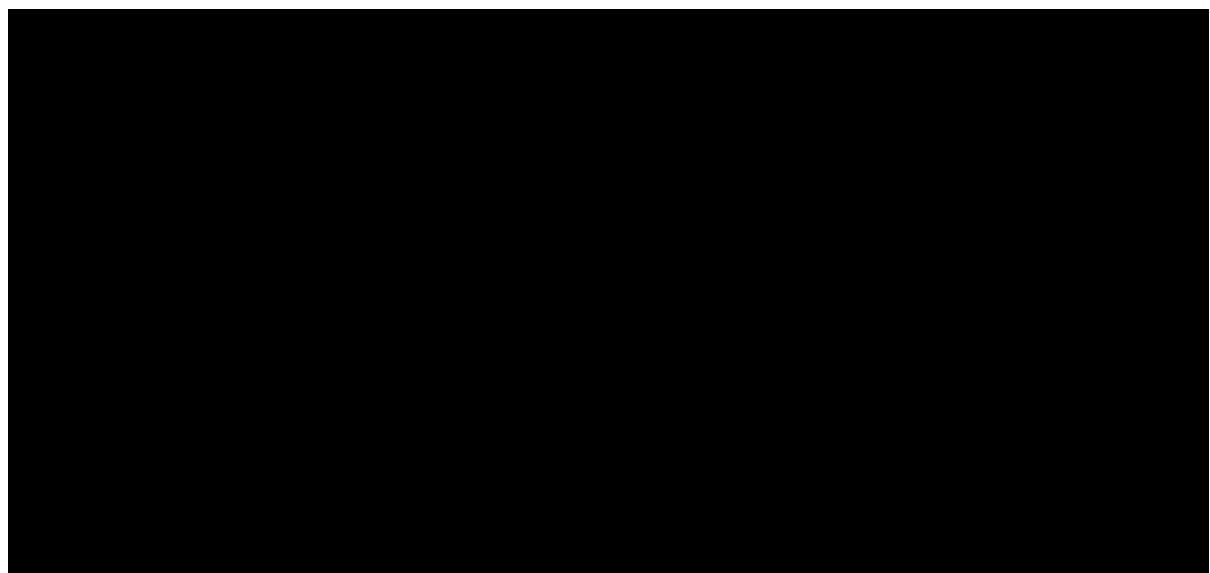
Rysunek 11.



Rysunek 12.

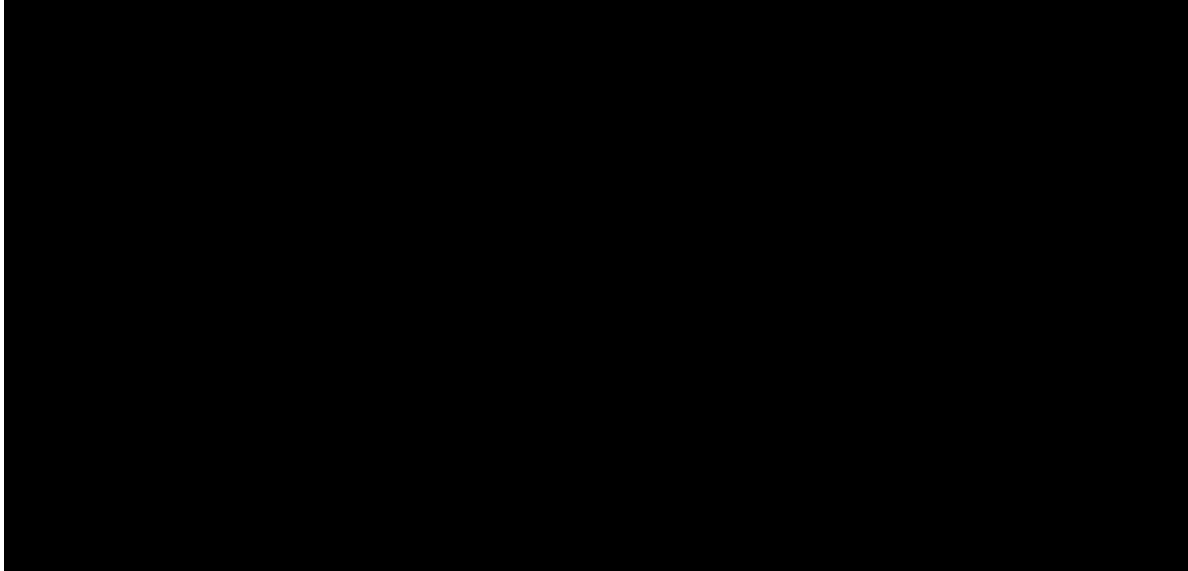


Rysunek 13.



Rysunek 14.

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

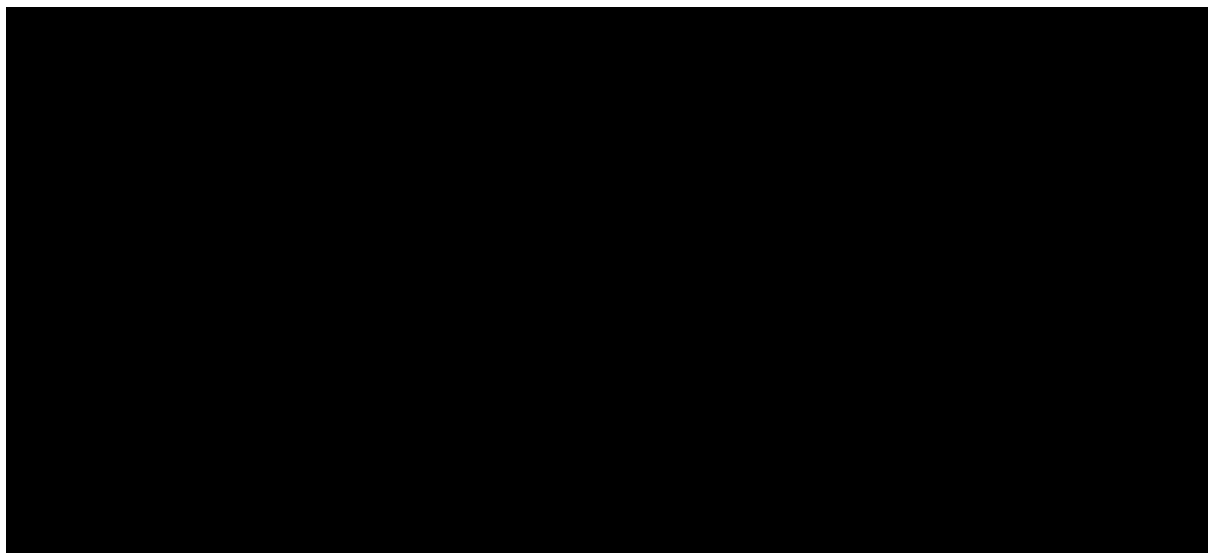
[Redacted text block]

[Redacted text block]

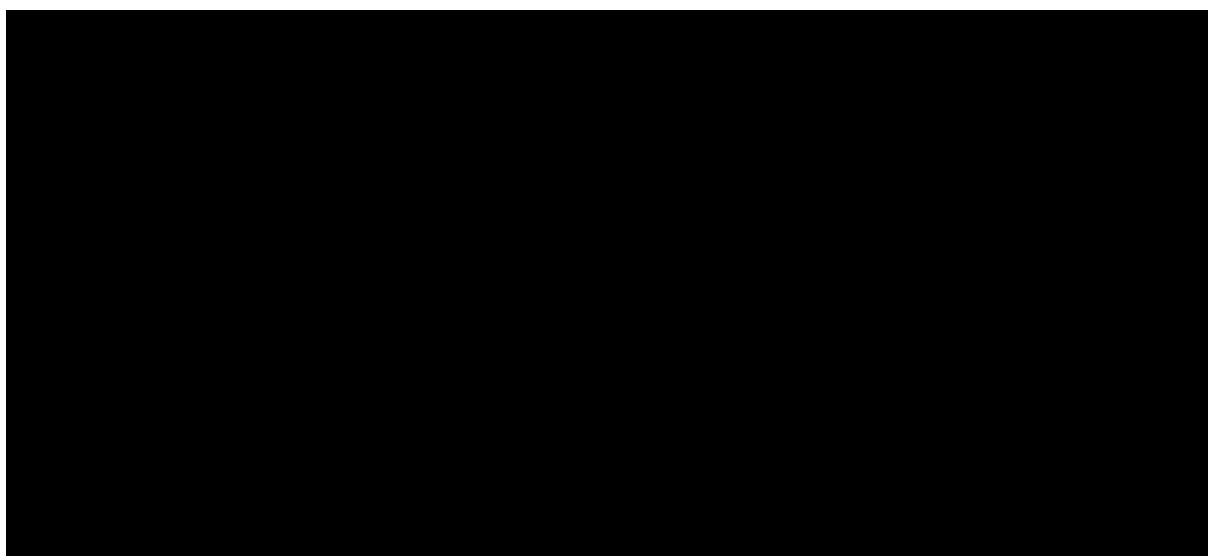
[Redacted text block]

[Redacted text block]

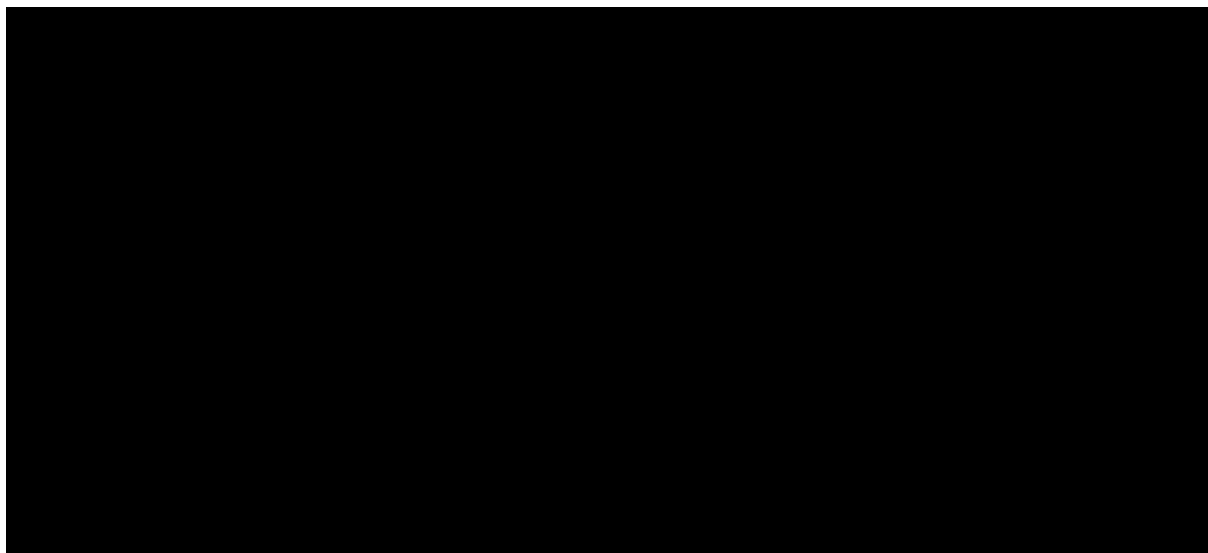
Rysunek 15.



Rysunek 16.



Rysunek 17.

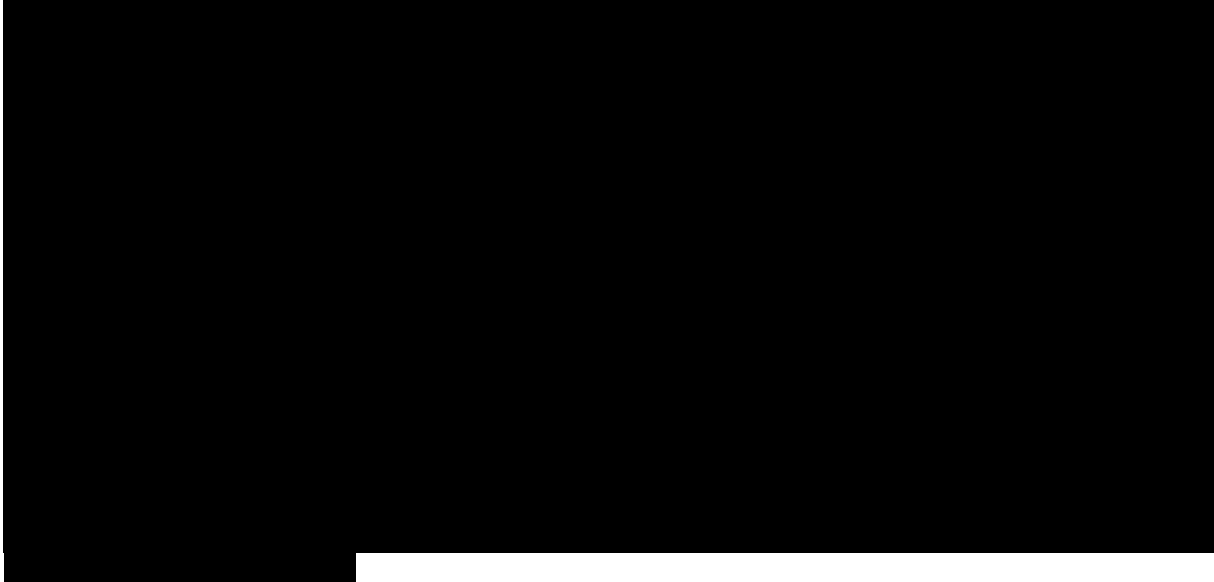


Rysunek 18.



Rysunek 19.

[Redacted text]



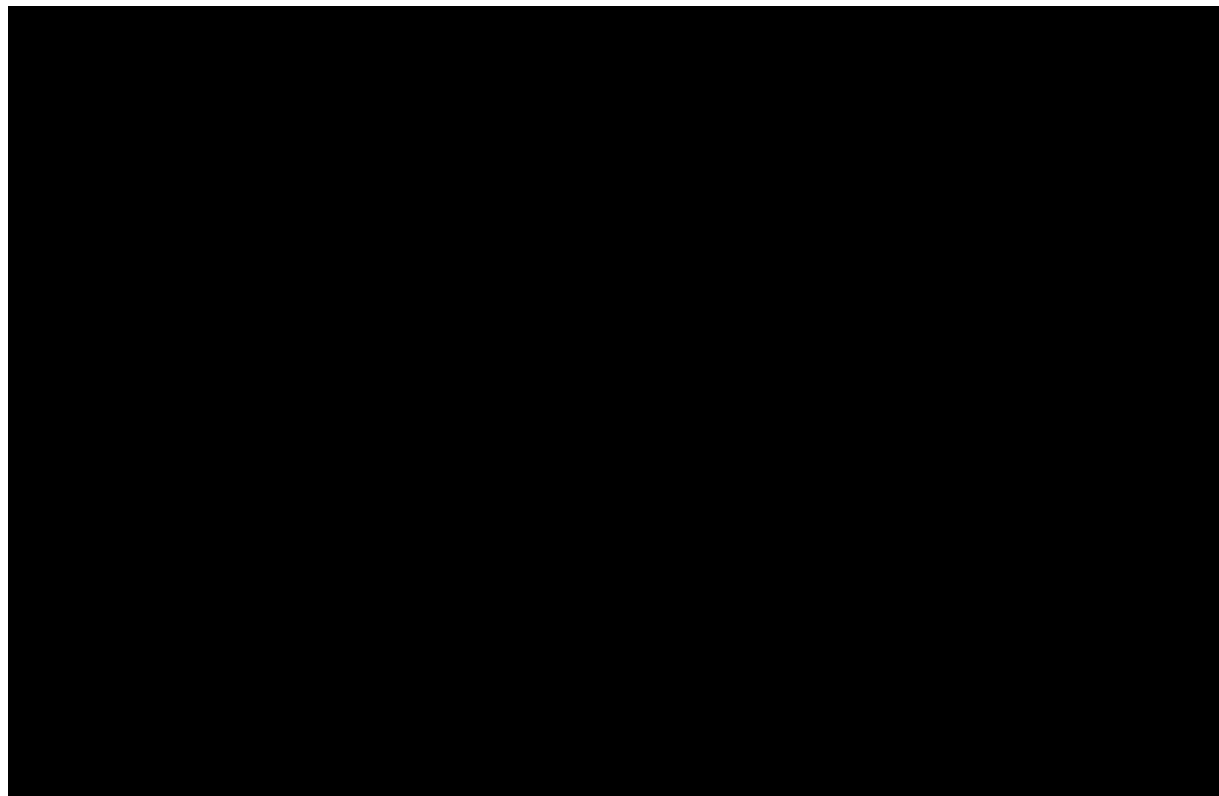
[Redacted text]

9.6.2. Przebieg krzywych OS i PFS (dane KM i ekstrapolacja)

[Redacted text]

Rysunek 20.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Rysunek 21.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

9.6.3. Alternatywny przebieg krzywych PFS (ekstrapolacja)

[Redacted text]

[Redacted text]

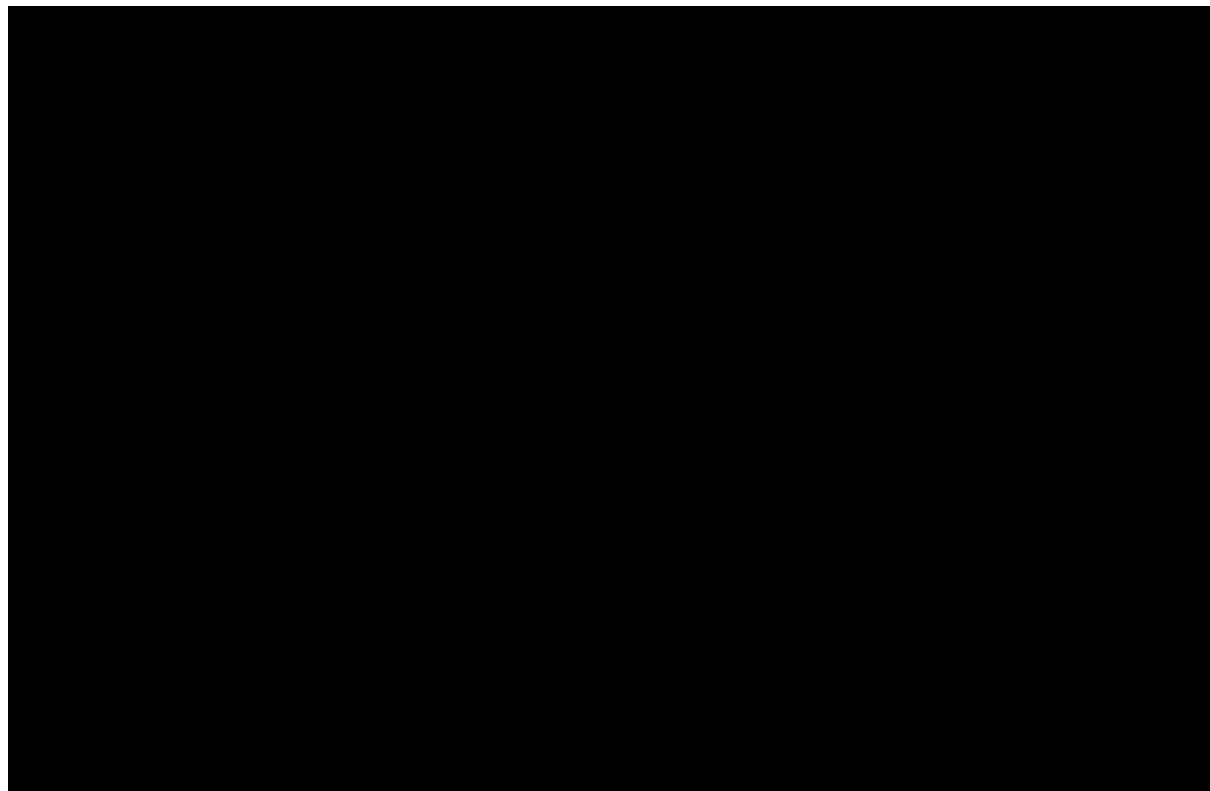
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Rysunek 22.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

9.6.4. Dodatkowy wynik zdrowotny kwalifikacji chorych na allo-SCT

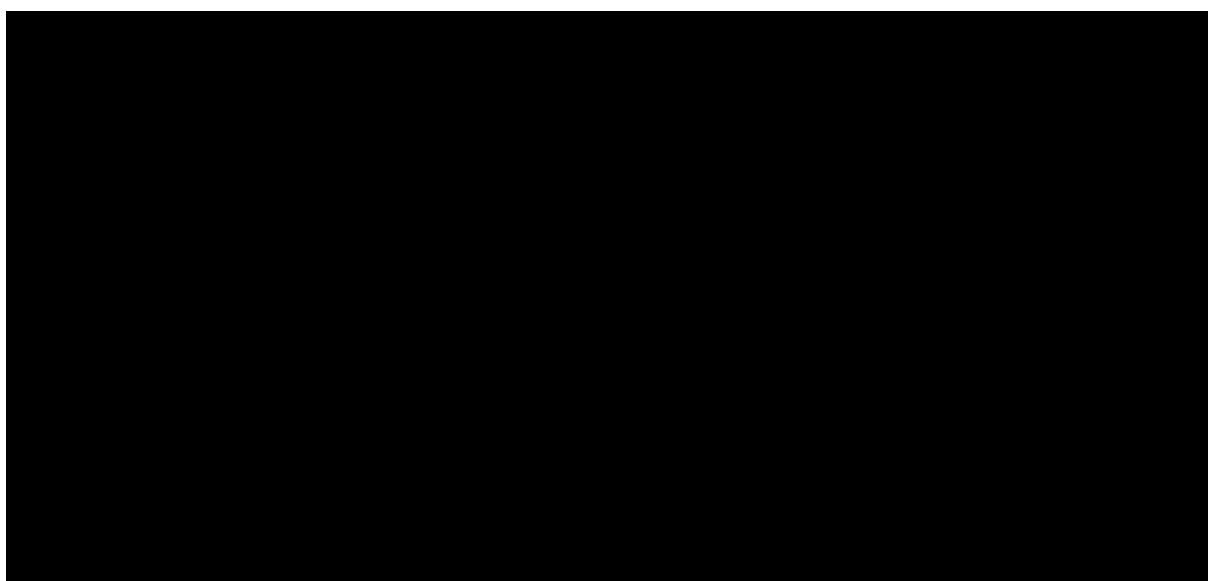
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

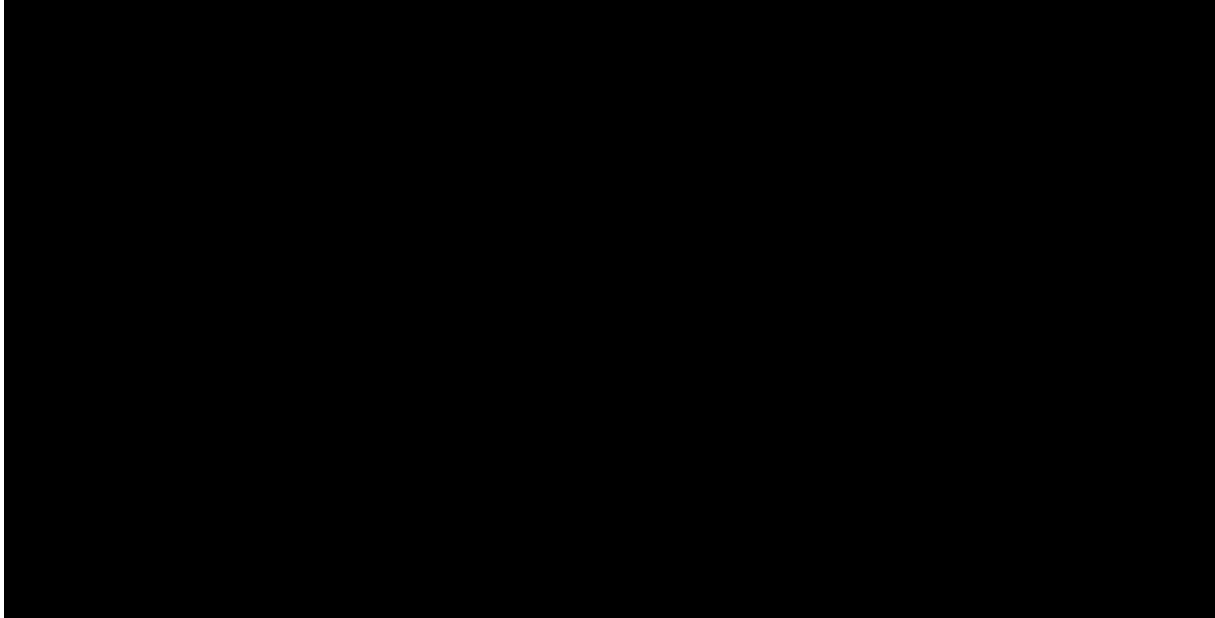
Rysunek 23.

[Redacted text block]



[Redacted text block]

Rysunek 24.



9.6.5. Walidacja kosztów leczenia w rozważanym wskazaniu

W analizie ekonomicznej oszacowana została wysokość kosztów leczenia chłoniaka Hodgkina. Ostateczny wynik zwalidowany został na podstawie porównania otrzymanej wartości z wynikami raportowanymi w innych odnalezionych analizach kosztowych dotyczących leczenia chorych w omawianym wskazaniu (z uwagi na fakt, że nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla BV). Wyniki te potwierdzają, że leczenie chorych, u których doszło do nawrotu choroby lub progresji znacząco wpływa na wysokość kosztów leczenia, przy czym koszty te są wysokie także wśród chorych bez nawrotów oraz wśród których nie wystąpiła progresja choroby.

W publikacji *Charliński 2006* [10] autorzy analizowali wysokość kosztów leczenia chorych na chłoniaka ziarniczego w warunkach polskich. Średni koszt leczenia chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie (pomimo zastosowania co najmniej dwóch rzutów chemioterapii, chorzy z aktywną chorobą) wyniósł około 174 648 PLN. Na koszt leczenia wpływ miał przede wszystkim koszt hospitalizacji, który wahał się od 1/3-1/2 całkowitego kosztu leczenia. Jeżeli po przeszczepieniu autologicznego szpiku kostnego doszło do

nawrotu chłoniaka i podjęto decyzję o stosowaniu kolejnych rzutów chemioterapii, wiązało się to z eskalacją kosztów, które obejmując leczenie 4-rzutowe wyniosło 354 774 PLN. W grupie osób, u których po zastosowaniu leczenia pierwszego rzutu oraz po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych doszło do całkowitej remisji choroby, koszt leczenia uplasował się po poziomie około 132 889 PLN.

W publikacji *Lee 2010* [43] przedstawiono koszty leczenia przy wykorzystaniu allo-SCT. Koszt określono w oparciu o doświadczenie w leczeniu 181 chorych w różnych jednostkach chorobowych w okresie 1994 – 1997. Określono, że mediana kosztu allo-SCT wyniosła 105 300 dolarów, z zakresem od 32 500 do 338 000. Znaczący wpływ na koszt leczenia allo-SCT miał rozwój wczesnych powikłań choroby (przewlekłe GVHD nie zostało uwzględnione) takich jak: ostre GVHD, infekcje, choroba wenookluzyjna wątroby oraz rozlane krwawienie pęcherzykowe. W publikacji wskazano, że łączny koszt zabiegu zależał od ilości komplikacji i wyniósł 90 100 dolarów w przypadku braku komplikacji w następstwie przeszczepienia, 100 500 w przypadku jednej komplikacji, 122 500 w przypadku 2 komplikacji 153 500 przy 3 komplikacjach oraz 206 700 przy 4 komplikacjach. Określono, że wystąpienie infekcji średnio wpływało na wzrost kosztu o 15 300 dolarów, ostrego GVHD o 28 100 dolarów, choroby wenookluzyjnej 18 600 dolarów oraz rozlanego krwawienia pęcherzykowego o 5 800. Wyniki publikacji wskazują również, że koszt w kolejnych latach miał tendencję rosnącą, co sugeruje, że obecne koszty mogą być na jeszcze wyższym poziomie. Należy podkreślić, że w publikacjach dla allo-STC uwzględnionych w niniejszej analizie nie raportowano zdarzeń niepożądanych w postaci wenookluzyjnej choroby wątroby oraz rozlanego krwawienia pęcherzykowego. Konsekwentnie nie uwzględniano tego kosztu w analizie postępując konserwatywnie zaniżając koszt komparatora.

W publikacji *Hansen 2014* [31], której celem było określenie wpływu nawrotów chłoniaka Hodgkina na wysokość kosztów leczenia w Stanach Zjednoczonych, autorzy oszacowali koszty leczenia chorych z nawrotami oraz porównali je z wysokością kosztów leczenia chorych, u których nie zaobserwowano progresji podczas podjętego leczenia. W pierwszej z podgrup chorych (chorzy z nawrotami lub po progresji) średni koszt leczenia chłoniaka Hodgkina wyniósł około 401 529 dolarów (z odchyleniem standardowym wynoszącym 262 385 dolarów), natomiast wśród pacjentów z grupy osób bez progresji oraz nawrotów koszty leczenia wyniosły około 89 709 dolarów (odchylenie standardowe 105 799 dolarów). Różnica w kosztach wynosi tym samym średnio około 311 820 dolarów.

Wyniki przedstawionych publikacji potwierdzają, że przedstawione w analizie koszty komparatora i koszty leczenia po progresji choroby nie są zawyżone.

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

W analizie kosztów-użyteczności (CUA) wyniki zdrowotne przedstawiono jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Koszty dla każdej rozważanej technologii medycznej przedstawiono w rozbiciu na poszczególne kategorie oraz łącznie. Wynikiem analizy CUA jest współczynnik ICUR (dla technologii wnioskowanej względem każdego z komparatorów), oraz współczynniki CUR (dla każdej z porównywanych technologii medycznej osobno). Wyniki (zdyskontowane) przedstawiono w poniższej tabeli w wariancie z i bez RSS oraz odrębnie w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.

Tabela 59.

Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu (wartości zdyskontowane)

	BV	CHEM+/-RT+/-allo-SCT	BEN+/-RT+/-allo-SCT
Koszty w perspektywie płatnika publicznego (PLN)			
podanie	924,44	4 155,28	903,99
radioterapia	0,00	5 123,04	5 111,55
monitorowanie	1 658,30	377,50	516,11
leczenie AEs	1 214,76	2 094,25	1 845,76
immunosupresja i leczenie po przeszczepie	4 205,63	11 038,53	6 183,34
leczenie po progresji	60 514,31	76 054,95	110 149,87
Koszty w perspektywie wspólnej (PLN)			
podanie	924,44	4 155,28	903,99
radioterapia	0,00	5 123,04	5 111,55

	BV	CHEM+/-RT+/-allo-SCT	BEN+/-RT+/-allo-SCT
monitorowanie	1 658,30	377,50	516,11
leczenie AEs	1 234,60	2 115,73	1 874,99
immunosupresja i leczenie po przeszczepie	4 347,77	11 248,83	6 301,15
leczenie po progresji	61 012,29	76 680,83	111 056,31

Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wynikające z porównania BV względem CHEM+/-RT+/-allo-SCT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania BV względem CHEM+/-RT+/-allo-SCT

	uwzględnienie RSS	brak RSS
perspektywa płatnika publicznego		
ICUR (PLN/QALY)		199 565,72
perspektywa wspólna		
ICUR (PLN/QALY)		199 386,39

Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wynikające z porównania BV względem BEN+/-RT+/-allo-SCT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61.
Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania BV względem BEN+/-RT+/-allo-SCT

	uwzględnienie RSS	brak RSS
perspektywa płatnika publicznego		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (PLN/QALY)	[REDACTED]	174 451,69
perspektywa wspólna		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (PLN/QALY)	[REDACTED]	174 179,09

Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.2. Zestawienie współczynników kosztów-użyteczności

Wyniki analizy CUR – zestawienie współczynników kosztów-użyteczności zaprezentowano w tabelach poniżej.

Tabela 62.
Wyniki analizy CUR dla rozważanych technologii medycznych

Chłoniak Hodgkina_ podsumowanie	Koszt (PLN)	QALY	CUR (PLN/QALY)
perspektywa płatnika publicznego			
BV	██████████	███	131 753
██████████	██████████	███	██████████
CHEM +/- RT +/- allo-SCT	██████████	███	100 566
BEN +/- RT +/- allo-SCT	██████████	███	102 623
perspektywa wspólna			
BV	██████████	███	131 938
██████████	██████████	███	██████████
CHEM +/- RT +/- allo-SCT	██████████	███	100 919
BEN +/- RT +/- allo-SCT	██████████	███	103 121

Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu

10.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych przedstawiono w rozdziałach 10.1. oraz 10.4.

10.4. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości przeprowadzona została dla parametrów, które przypuszczalnie wywierają największy wpływ na końcowe kształtowanie się wyników w modelu. Dla wybranych parametrów analizy przyjęto wartości średnie, minimalne oraz maksymalne, zakładając najbardziej prawdopodobne, optymistyczne i pesymistyczne warianty kształtowania się ich wielkości. Poza analizą wielkości włączono także alternatywne scenariusze dla zjawisk decydujących o postaci modelu (ocena wpływu modyfikacji

scenariuszy w modelu), np. w sytuacji alternatywnego sposobu ekstrapolacji krzywych przeżycia w analizie.

Szczegóły dotyczące parametrów wywierających wpływ na ostateczny wynik modelu oraz na jego postać zawarte zostały w poniższej tabeli.

Tabela 63.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Zakres zmienności	Uzasadnienie wyboru zmienności parametru	Źródło
Parametry wspólne dla wszystkich technologii			
Stopa dyskonta dla kosztów i dla wyników zdrowotnych	0-5%	Wytyczne AOTM	Wytyczne AOTM [3] i Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [72]
horyzont czasowy	20-40 lat	Wartości wybrano w oparciu o analizę krzywych przeżycia. Horyzont czasowy zaliczono do kluczowych parametrów modelu	model ekonomiczny w dołączonym kalkulatorze
odsetek chorych z rodzeństwem identycznym w HLA	██████	alternatywne wartości prezentowane w odnalezionych materiałach; parametr o istotnym wpływie na koszt allo-SCT	████████████████████
Jakość życia chorych	tabele prezentowane w rozdziale 14.3.	W publikacji przedstawiono wartości qol dla poszczególnych stanów zdrowia ze wskazaniem wartości dla różnych krajów. W analizie podstawowej uwzględniono wartości dla UK z uwagi na fakt, że był to jedyny kraj europejski. W analizie wrażliwości przedstawiono wyniki min i max ze wszystkich krajów oraz wyniki dla 95% przedziału ufności w rozkładzie gamma dla wartości brytyjskich oraz wynik średni dla wszystkich uwzględnionych krajów	Swinburn 2014 [86]
koszt tygodniowy leczenia po progresji	531,72 – 820,91 PLN	Parametr uwzględniono z uwagi na silne dowody wskazujące na stosowanie leczenia po progresji. Jest to znaczący koszt w analizie. Wartość min i max ustalono w oparciu o odpowiedzi ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym	Badanie ankietowe ekspertów klinicznych [19]

Parametr	Zakres zmienności	Uzasadnienie wyboru zmienności parametru	Źródło
koszt leczenia całkowitego po przeszczepieniu allo-SCT	8 406 – 15 586 PLN	Na rozważany koszt składają się koszty przetoczenia limfocytów dawcy, leczenia GVHD (ostrej i przewlekłej) oraz leczenia powikłań infekcyjnych. Z uwagi na rozbieżności dotyczące odsetka chorych w poszczególnych badaniach dla allo-SCT, u których występowały poszczególne komplikacje postanowiono testować wartości minimalne i maksymalne w analizie wrażliwości. Zakres zmienności wyznaczono w oparciu o wartości skrajne prezentowane w badaniach włączonych do AKL	<i>Sureda 2008, Marcais 2013 Devetten 2010, Robinson 2009 oraz Sarina 2010</i> [18, 45, 70, 75, 84]
Parametry dla BV			
odpowiedź na leczenie BV (dla chorych w PFS)	CR: 0,25-0,43 PR: 0,43-0,48 stabilizacja: 0,10-0,33	Zakres ustalony został w oparciu o wyniki badań włączonych do analizy podstawowej w AKL. Parametr wpływa na jakość życia chorych w PFS. Min (<i>Rothe 2012</i>) i max (<i>Salihoglu 2014</i>) ustalano według łącznej odpowiedzi ORR (badanie <i>Kahrman 2014</i> pominięto z uwagi na odstające wyniki).	załącznik 14.7.
Parametry dla CHEM+/-RT+/-allo-SCT			

Parametr	Zakres zmienności	Uzasadnienie wyboru zmienności parametru	Źródło
koszt CHEM	1 234,87 – 16 971,51 PLN	koszt minimalny i maksymalny spośród kosztów dla poszczególnych schematów CHEM prezentowanych w rozdziale 8.7.	źródła wskazano w rozdziale 8.7.
odpowiedź na leczenie CHEM	CR: 0,25-0,43 PR: 0,43-0,48 stabilizacja: 0,10-0,33	Zakres ustalony został w oparciu o wyniki badań włączonych do analizy podstawowej w AKL. Parametr wpływa na jakość życia chorych w PFS. Min (<i>Venkatesh 2004</i>) i max (<i>Cole 2009</i>) ustalano według łącznej odpowiedzi ORR	załącznik 14.7.
koszt radioterapii	10 322 – 19 708 PLN	Zakres wyznaczono w oparciu o najtańszą i najdroższą spośród radioterapii wskazanych przez eksperta klinicznego. Koszt minimalny odpowiada teleradioterapii 2D	opinia eksperta klinicznego (rozdział 14.9.)
odsetek allo-SCT po CHEM	0,52-0,58	Wartości uzyskane w oparciu o dane z publikacji, które posłużyły do wyznaczenia wariantu podstawowego	<i>Martinez 2013, Sarina 2010</i> [47, 75]
Parametry dla BEN+/-RT+/-allo-SCT			
koszt BEN (koszt leku i podania)	łącna dawka leku: 1 267 – 2 644 mg liczba wizyt w placówce w celu podania leku: 6,57 - 12	Wartości uzyskane w oparciu o schematy dawkowania i rzeczywiste wielkości zużycia leków prezentowane w badaniach włączonych do AKL oraz na stronie internetowej Medscape. Parametry są kluczowe dla ustalenia kosztu komparatora – rozpatrywane łącznie ponieważ związane są ze schematem, na który jednocześnie składa się dawka i liczba cykli	Medscape oraz badania kliniczne [80, 13, 25, 51]
odpowiedź na leczenie BEN	CR: 0,29-0,30 PR: 0,21-0,38 stabilizacja: 0,07-0,07	Zakres ustalony został w oparciu o wyniki badań włączonych do analizy podstawowej w AKL. Parametr wpływa na jakość życia chorych w PFS. Min (<i>Ghesquieres 2013</i>) i max (<i>Corazzelli 2013</i>) ustalano według łącznej odpowiedzi ORR	<i>Corazzelli 2013, Ghesquieres 2013</i> [13, 25]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-efektywności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach. Ponieważ wyniki analizy podstawowej w perspektywie wspólnej i w perspektywie płatnika publicznego są praktycznie identyczne (różnią się o niespełna 0,2%), przedstawione wyniki AW należy traktować jako wyniki właściwe dla obu rozważanych perspektyw. Zmienność wyniku analizy w zależności od zmienności zdefiniowanych parametrów jest w perspektywach analogiczna.

10.5. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [72] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji* [89]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [90]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012* [58] PKB per capita wyniosło w Polsce 39 859 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **119 577 PLN**.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej, zarówno dla perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego, przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 68.

Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego

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

CNZ – cena zbytu netto

Źródło: opracowanie własne

Tabela 69.
Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej

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

CNZ – cena zbytu netto
 Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-efektywności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.4. Ponieważ wyniki analizy podstawowej w perspektywie wspólnej i w perspektywie płatnika publicznego są praktycznie identyczne (różnią się o niespełna 0,2%), przedstawione wyniki AW należy traktować jako wyniki właściwe dla obu rozważanych perspektyw. Zmienność wyniku analizy w zależności od zmienności zdefiniowanych parametrów jest w perspektywach analogiczna.

11. Założenia i ograniczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

12. Podsumowanie i wnioski końcowe

Nawrotowy i oporny na leczenie chłoniak Hodgkina oraz układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek odznaczają się niekorzystnym rokowaniem dla chorego. Do tej pory nie została ustalona optymalna ścieżka leczenia chorych w rozważanym wskazaniu, a obecnie stosowane terapie, dając jedynie niewielkiemu odsetkowi chorych szansę na długotrwałą remisję choroby, nie mogą zostać uznane za satysfakcjonujące.

Refundacja leczenia BV zapewni chorym na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek dostęp do skutecznego leczenia, przy jednoczesnym podwyższeniu jakości życia i wydłużeniu jego trwania. Brentuksymab vedotin jest lekiem, który daje szansę na długotrwałą remisję oraz pełne wyleczenie chorego zarówno, gdy stosowany jest jako samodzielna terapia, jak i w przypadku gdy po leczeniu wykonane zostaje przeszczepienie.

W analizie ekonomicznej w leczeniu chłoniaka Hodgkina porównano BV z CHEM+/-RT+/-allo-SCT oraz z BEN+/-RT+/-allo-SCT. W populacji chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek BV porównano z CHEM+/-RT+ASCT. Oceniane technologie porównano przy zastosowaniu techniki kosztów-użyteczności.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej chorzy na HL leczeni BV zyskują [REDACTED] lat życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z odpowiednio CHEM+/-RT+/-allo-SCT oraz BEN+/-RT+/-allo-SCT. Ponadto chorzy częściej uzyskują odpowiedź na leczenie, która utrzymuje się w dostatecznie długo by możliwe było wykonanie przeszczepienia w okresie odpowiedzi, co daje im największe szanse na długotrwałą remisję choroby. Ponadto w analizie dodatkowej ustalono, że chorzy na sALCL leczeni [REDACTED] at życia skorygowanych o jakość w porównaniu z chorymi leczonymi CHEM+/-RT+ASCT.

Lek Adcetris® jest lekiem sierocym. Wysokie koszty ponoszone na badania i rozwój w przeliczeniu na chorego (związane z niewielką populacją chorych kwalifikujących się do leczenia) przekładają się na wyższe ceny leków w stosunku do innych leków stosowanych w „chorobach powszechnych”. W tym przypadku realia ekonomiczne determinują wyższe wskaźniki ICUR dla tych technologii by mogły się one stać dostępne dla chorego. W związku z powyższym, uzyskane w niniejszym opracowaniu wartości współczynników kosztów użyteczności dla BV w porównaniu z komparatorami [REDACTED] należy uznać za wyjątkowo korzystne.

Wszystkie przytoczone powyżej argumenty dowodzą zasadności finansowania leku Adcetris® z budżetu płatnika publicznego.

13. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania brentuksymabu vedotin u chorych powyżej 12 r.ż. na nawrotowego lub opornego na

leczenie¹¹ chłoniaka Hodgkina oraz u chorych powyżej 12 r.ż. na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Wykonano przegląd systematyczny przedstawiony w załączniku (rozdział 14.1), w wyniku którego nie odnaleziono analiz ekonomicznych, prezentujących wyniki opłacalności stosowania BV w porównaniu z innymi technologiami medycznymi w omawianym wskazaniu (jest to jedyne wskazanie do stosowania BV, w związku z czym nie wykonano dodatkowego przeglądu w szerszej populacji).

Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych, w których porównano BV z komparatorami przeprowadzono rozbudowaną walidację modelowania oraz walidację kosztów stosowania poszczególnych technologii medycznych (w tym Polsce; rozdział 9.6.). Wyniki walidacji wpływają na zwiększenie wiarygodności wyników uzyskanych w niniejszym opracowaniu.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości określono, że parametrami o największym wpływie na wyniki analizy są:

[REDACTED]

¹¹po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia

14. Załączniki

14.1. 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.

14.1.1. 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:** chorzy na chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z komórek dużych;
- ⊕ **interwencja:** Adcetris®;
- ⊕ **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;
 - ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.
-

14.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 72.

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

Data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2015

Źródło: opracowanie własne

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.

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 73.

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

Data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2015

Źródło: opracowanie własne

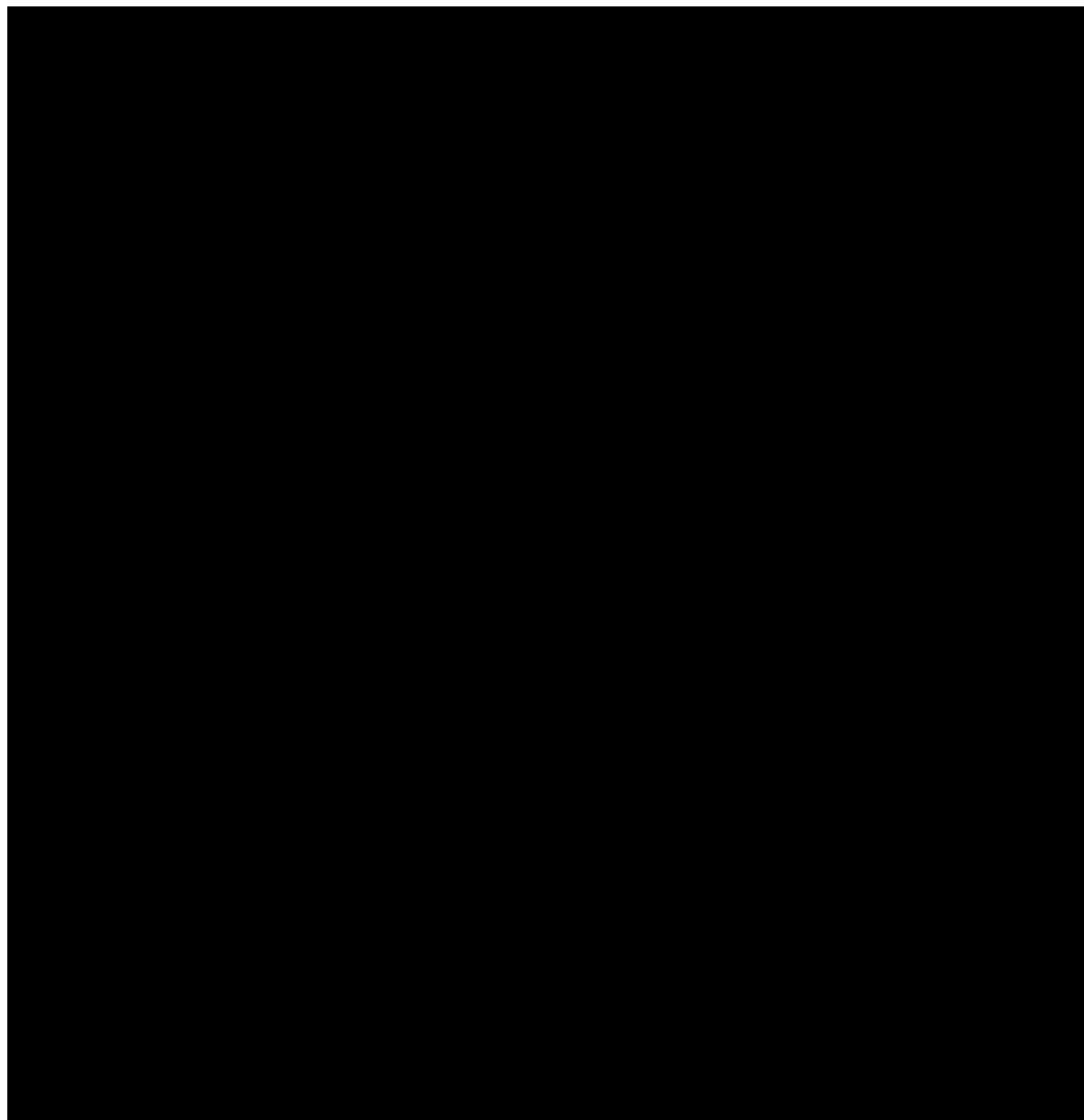
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji.

14.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 25.



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej nie włączono żadnych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

14.2. 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.

14.2.1. 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:** chorzy na chłoniaka Hodgkina i chłoniaka anaplastycznego z komórek dużych;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

14.2.2. 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.

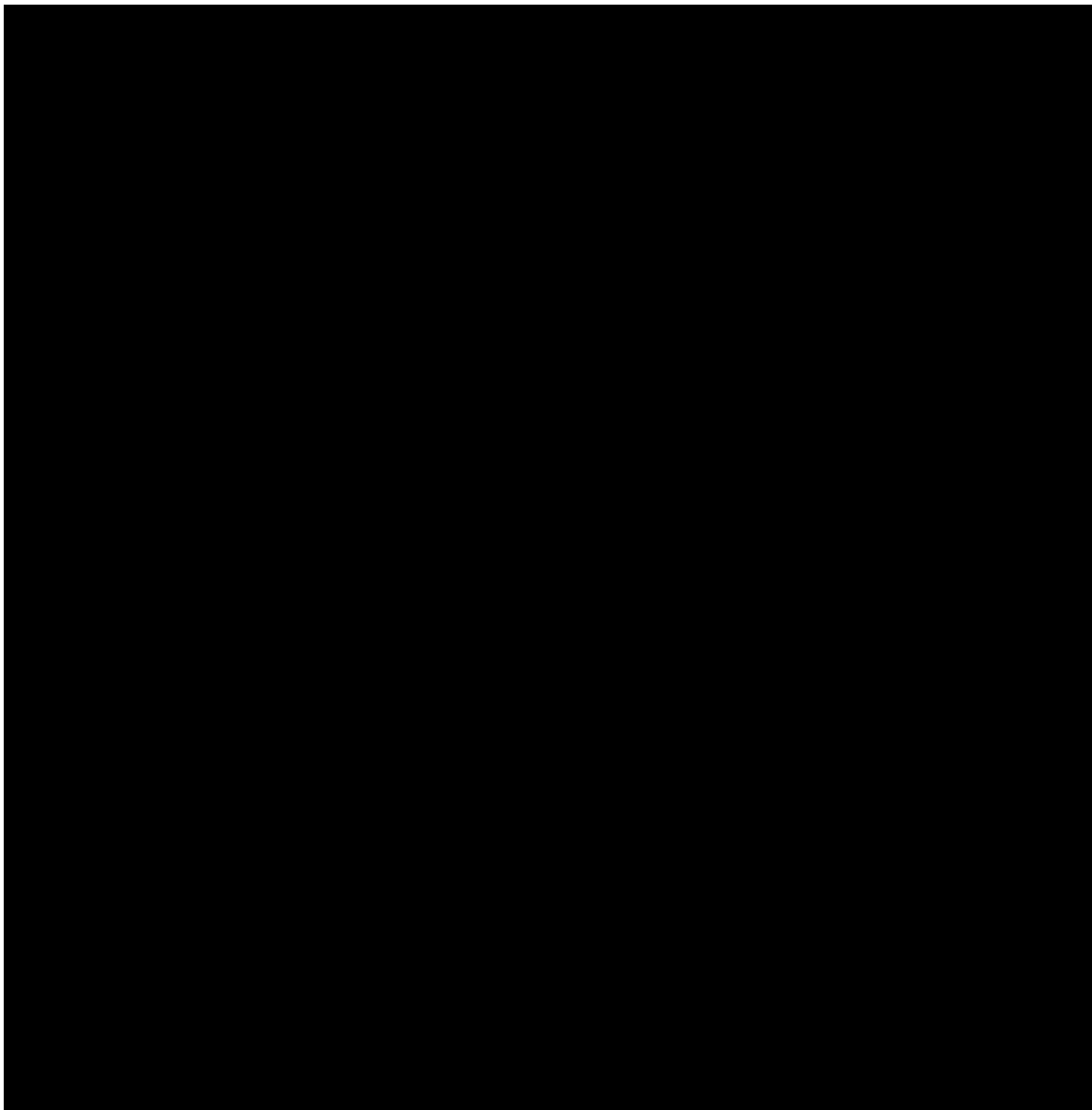
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

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*.

14.2.3. 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 (RO, GB). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

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



Rysunek 26.



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Celem publikacji *Swinburn 2014* było uzyskanie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia odpowiadających określonym rezultatom leczenia chorych na chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z komórek dużych z uwzględnieniem typu odpowiedzi na leczenie (tzn. odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa) oraz z uwzględnieniem obniżek jakości życia spowodowanych wystąpieniem działań niepożądanych (w analizie rozważano m. in. następujące działania niepożądane: tzw. *B-symptoms* – objawy charakterystyczne dla chłoniaków, ostra i przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi GVHD oraz neuropatia obwodowa). Odpowiednie badania równolegle przeprowadzone zostały w Wielkiej Brytanii, Australii, Tajlandii, Korei Południowej, Brazylii i Meksyku. Autorzy opracowali poszczególne kategorie stanów zdrowia i typów odpowiedzi na zastosowane leczenie na podstawie informacji zgromadzonych z różnych źródeł, w tym na podstawie wyników przeglądów systematycznych literatury opisującej wskazane problemy zdrowotne, konsultacji z ekspertami klinicznymi oraz na

podstawie pogłębionych jakościowych wywiadów przeprowadzonych z chorymi. Opisy poszczególnych stanów zdrowia opracowane zostały tak, aby były jak najbardziej zgodne z formatem standardowego formularza używanego do określenia jakości życia osób chorych, czyli formularza EQ-5D. Tym samym w badaniu określano wpływ leczenia w obrębie pięciu podstawowych domen, tzn. zdolność poruszania się, samoopieka, zwykła działalność (np. praca, nauka, czynności domowe), ból/dyskomfort, niepokój/przygnębiecie.

Główne badanie jakości życia poprzedzone zostało zdefiniowaniem poszczególnych stanów zdrowia. Przy użyciu metody *time trade-off* reprezentatywna próba z populacji generalnej (niereprezentatywna wobec chorych na chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z komórek dużych, próba dobierana była losowo, a więc mogła zawierać chorych na HL lub sALCL) w 7 różnych krajach poproszona została o ocenę 9 stanów zdrowia związanych z omawianymi jednostkami chorobowymi (na podstawie dokładnych charakterystyk każdego ze stanów zdrowia), badane osoby nie wiedziały jednak, jakiej jednostki chorobowej dotyczą pytania. Podejście to dodatkowo uwzględnia różnice w ocenie stanów zdrowia między krajami, dzięki jego zastosowaniu publikacja jest pierwszym tego typu zestawieniem, w którym publikowane są wyniki badań nad jakością życia w omawianych wskazaniach w ujęciu międzynarodowym.

Ograniczeniem badania jest fakt „pośredniego” badania jakości życia poprzez dokładne określenie charakterystyk stanów zdrowia i opisanie ich w taki sposób, aby były one jak najbardziej zrozumiałe dla badanych osób z populacji generalnej przy założeniu, że nie wiedzą one, jakiej choroby dotyczy badanie. Autorzy zapewniają jednocześnie, że dołożono wszelkich starań, aby jak najdokładniej opisać poszczególne stany zdrowia i działania niepożądane.

Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wraz z wartościami użyteczności w przypadku wystąpienia wspomnianych wcześniej działań niepożądanych raportowane w badaniu *Swinburn 2014* zaprezentowano w rozdziale 14.3.

W publikacji autorzy zaznaczają dodatkowo, że możliwe jest wyodrębnienie trzech grup krajów ze względu na wysokość wartości QoL. Do pierwszej grupy z najwyższymi wartościami współczynnika zaliczyć można Wielką Brytanię, Australię i Koreę Południową, natomiast do grupy drugiej Brazylię i Meksyk - w krajach tych wyniki przyjmują wartości nieco mniejsze. Trzecią grupę stanowią kraje o najniższej wartości QoL tzn. Tajlandia i Tajwan. Autorzy podkreślają jednak, że różnice w wartościach wynikać mogą z różnic kulturowych.

Wartości raportowane w omawianym badaniu wykorzystane zostały w wariacie podstawowym analizy oraz wykorzystane zostały w analizie wrażliwości

14.4. Koszt poszczególnych schematów chemioterapii ratunkowej przed wykonaniem allo-SCT

Tabela 76.

Całkowity koszt leków wchodzących w skład schematów stosowanych w chemioterapii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (uwzględniając dawkowanie i długość stosowania)

Schemat chemioterapii	Substancje	Koszt 1 mg (perspektywa płatnika publicznego) (PLN)	Koszt 1 mg (perspektywa wspólna) (PLN)	Całkowity koszt leku (perspektywa płatnika publicznego) (PLN)	Całkowity koszt leku (perspektywa wspólna) (PLN)
IGEV	Ifosfamid	0,12	0,12	6 919,64	6 919,64
	Gemcytabina	0,09	0,09	1 016,72	1 016,72
	winorelbina	6,28	6,28	922,92	922,92
	mesna	0,04	0,04	2 688,15	2 688,15
	prednizolon	0,00	0,00	0,00	0,00
GDP	Gemcytabina	0,09	0,09	1 906,35	1 906,35
	dexamethazon	0,99	1,15	710,12	828,59
	cisplatin	0,72	0,72	597,35	597,35
GVD	gemcytabina	0,09	0,09	1 192,10	1 192,10
	winorelbina	6,28	6,28	1 680,87	1 680,87
	liposomalna doksorubicyna	73,97	73,97	14 098,54	14 098,54
gemcytabina + rytuksymab	gemcytabina	0,09	0,09	1 191,47	1 191,47
	rytuksymab	12,84	12,84	53 030,11	53 030,11
GV	gemcytabina	0,09	0,09	953,17	953,17
	vinrelbina	6,28	6,28	2 884,12	2 884,12
gemcytabina mono	średnia dla GEM	0,09	0,09	1 234,87	1 234,87
DHAP średnia	Dexamethazon	0,00	0,00	0,00	0,00
	Cisplatyna	0,72	0,72	476,22	476,22
	Cytarabina	0,09	0,09	2 285,47	2 285,47

Schemat chemioterapii	Substancje	Koszt 1 mg (perspektywa płatnika publicznego) (PLN)	Koszt 1 mg (perspektywa wspólna) (PLN)	Całkowity koszt leku (perspektywa płatnika publicznego) (PLN)	Całkowity koszt leku (perspektywa wspólna) (PLN)
ICE	Ifosfamid	0,12	0,12	3 243,58	3 243,58
	Karboplatyna	0,28	0,28	661,41	661,41
	Etopozyd	0,17	0,17	281,09	281,09
	mesna	0,04	0,04	1 651,27	1 651,27
bendamustyna	bendamustyna	8,16	8,16	14 943,12	14 943,12

Źródło: opracowanie własne

14.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Adcetris® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [89]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją brentuksymabu vedotin może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Adcetris® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

14.6. Dawkowanie BV

14.7. Odpowiedź na leczenie poszczególnymi technologiami medycznymi (HL)

Tabela 79.

Odpowiedź na leczenie poszczególnymi technologiami medycznymi (HL)

technologia medyczna	CR	PR	ORR	stabilizacja lub PD
BV (populacja mieszana)				
Younes 2012	0,3431	0,4020	0,7451	
Kahrman 2014	0,0833	0,0833	0,1667	0,3333
Salihoglu 2014	0,3673	0,4082	0,7755	0,0816
Yang 2014	0,1905	0,5714	0,7619	0,1905
Zinzani 2013	0,2154	0,4923	0,7077	0,1692
BV (populacja dorosłych)				
Garciaz 2013	0,4583	0,2083	0,6667	0,3333*
Gibb 2013	0,1667	0,5556	0,7222	b/d
Han 2013	0,4082	0,2857	0,6939	0,2449
Rothe 2012	0,2222	0,3778	0,6000	0,2889
CHEM (populacja mieszana)				
Cole 2009 (GV)	0,2400	0,0800	0,3200	0,0800
CHEM (populacja dorosłych)				
Bartlett 2007 (GVD)	0,1667	0,5833	0,7500	0,1389
Validire 2008 (Gem)	0,1091	0,0909	0,2000	b/d
Venkatesh 2004 (Gem)	0,0000	0,2222	0,2222	0,5185
Oki 2008 (Gem)	0,1515	0,3333	0,4848	b/d
BEN (populacja dorosłych)				
Corazzelli 2013	0,3049	0,3780	0,6829	0,0732
Ghesquieres 2013	0,2857	0,2143	0,4286	0,0714
Moskowitz 2012	0,3333	0,1944	0,5278	b/d
allo-SCT (populacja dorosłych)				
Sarina 2010	0,4038	b/d	b/d	b/d
Robinson 2009	0,5168	b/d	b/d	b/d

*stabilizacja lub progresja

Źródło: opracowanie własne w oparciu o publikacje włączone do AKL [19]

14.8. Wyniki analizy w leczeniu chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek

14.8.1. Analiza kosztów

W niniejszym opracowaniu uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztowe (mające istotny wpływ na wynik), związane z leczeniem chorych w rozważanym wskazaniu. Ponieważ w analizie modelowano przeżycie chorych, dlatego też uwzględniono w niej wszystkie znaczące koszty bez względu na fakt, czy zaliczono je do kategorii kosztów różniących czy też nieróżniących oceniane technologie medyczne.

W analizie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej, uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszt leków: BV, CHEM (ratunkowej);
- ⊗ koszt przepisania i podania leków;
- ⊗ koszt radioterapii (RT);
- ⊗ koszt allo-SCT;
- ⊗ koszt immunosupresji po allo-SCT;
- ⊗ koszt leczenia po allo-SCT;
- ⊗ koszt ASCT (wraz ze schematem kondycjonującym);
- ⊗ koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszt leczenia po progresji.

W przypadku szacowania zużycia poszczególnych zasobów przyjmowano analogiczne założenia jak w przypadku szacunków wykonanych dla leczenia chorych na chłoniaka Hodgkina (rozdział 8.).

Koszt leku Adcetris®

Dawkowanie leku Adcetris® jest analogiczne jak dla chłoniaka Hodgkina. Przy wykorzystaniu tych samych źródeł określono masę ciała chorych. Przyjęto również analogiczne założenie, że straty leku nie występują ze względu na możliwość dzielenia leku pomiędzy chorych. Przyjęto, odsetek chorych ze zmniejszoną dawką leku (z 1,8 do 1,2 mg/kg mc.) na podstawie wyników badania *Pro 2012* [61].

Informacje o średniej masie ciała chorych przyjętej w modelu oraz o średniej ważonej dawce leku Adcetris® przypadającej na jeden cykl leczenia wraz ze wskazaniem średniej liczby zużytych fiolek przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 80.

Masa ciała chorych oraz średnia jednorazowa dawka leku Adcetris® i średnia liczba zużytych fiolek w jednym cyklu leczenia

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text]

[Redacted text] Cenę opakowania leku Adcetris® przedstawiono w tabeli (Tabela 6.).

Powyższe informacje posłużyły do obliczenia kosztu leku w jednym cyklu leczenia (tzn. kosztu jednorazowego związanego ze zużyciem leku w jednym cyklu leczenia) oraz kosztu całkowitego terapii w horyzoncie stosowania brentuksymabu vedotin. Szczegółowe informacje przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 81.

Koszt brentuksymabu vedotin w cyklu leczenia sALCL i koszt całkowity

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

Czas leczenia to 21 tygodni co odpowiada 7 cyklom podania leku

Źródło: opracowanie własne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 82.

Koszt podania leku Adcetris®

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

[REDACTED]

Koszt terapii ratunkowej (CHEM+/RT)

Na podstawie publikacji *Walewski 2011* określono, że do najczęściej stosowanych schematów chemioterapii poprzedzających ASCT należą: ICE, DHAP, ESHAP oraz CEP (lomustyna, etopozyd, prednimustyna) [95]. Również na stronie internetowej Medscape wskazano 3 podstawowe schematy: ICE, DHAP i ESHAP [80]. Schematy te zostały również wskazane przez ekspertów klinicznych w ankiecie [19]. Ponieważ w AKL nie włączono żadnych badań dla CHEM ratunkowej (które wskazywałyby częstość stosowania poszczególnych schematów oraz dawkowanie) w analizie uwzględniono 3 schematy oraz przyjęto ich równy udział w stosowaniu. Ponadto w oparciu o publikację *Walewski 2011* przyjęto, że chorzy otrzymują od 2 do 3 cykli leczenia CHEM (przyjęto średnią równą 2,5). Dawkowanie schematu ESHAP przyjęto również w oparciu o *Walewski 2011*, z kolei dawkowanie ICE i DHAP przyjęto analogiczne jak w rozdziale 8.7.

W tabelach poniżej podsumowano zużycie zasobów oraz koszty terapii rozważanych schematów ratunkowych.

Tabela 83.
Zużycie zasobów CHEM ratunkowej poprzedzającej ASCT

schemat	substancja	łączna dawka w terapii (mg)	łączny koszt leku w terapii (PLN)	średnio wizyt w placówce	koszt podania (PLN)
ESHAP	etopozyd	734,45	124,93	2,50*	6 240,00
	metylprednizolon	9 180,58	n/d		
	cytarabina	9 180,58	816,24		
	cisplatyna	459,03	331,81		
ICE	ifosfamid	22 951,45	2 702,98	2,50**	3 900,00
	karboplatyna	2 000,00	551,17		
	etopozyd	1 377,09	234,24		
	mesna	39 100,00	1 376,06		
DHAP	dexamethazon	200,00	197,26	2,5**	3 900,00
	cisplatyna	470,50	340,16		
	cytarabina	18 361,16	1 632,48		

* hospitalizacja 5 dniowa

** hospitalizacja 3 dniowa

Źródło: opracowanie własne

Tabela 84.
Podsumowanie kosztów CHEM ratunkowej (perspektywa płatnika publicznego oraz wspólna)

schemat	koszt leków [PLN]	koszt podania [PLN]	przyjęty udział
ICE	4 864,46	3 900,00	33%
DHAP	2 169,89	3 900,00	33%
ESHAP	1 273,03	6 240,00	33%
średnia	2 769,13	4 680,00	n/d

Źródło: opracowanie własne

Koszty radioterapii radykalnej oraz odsetek chorych, u którego jest ona stosowana przyjęto analogicznie jak w rozdziale 8.6.

Koszt allo-SCT, immunosupresji oraz leczenia po przeszczepieniu



Koszt allo-SCT, immunosupresji oraz leczenia po przeszczepieniu przedstawiono w rozdziałach 8.4., 8.5. oraz 8.11.

Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Koszt monitorowania i skuteczności leczenia BV przyjęto analogicznie jak w rozdziale 8.3., natomiast koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia ratunkowego poprzedzającego ASCT przyjęto na podstawie rozdziału 8.9.

Koszt ASCT

Koszt ASCT składa się z kosztu świadczenia oraz kosztu schematu kondycjonującego. Koszt przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych wyznaczono w oparciu o *Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.* [104]. Koszt punktu przyjęto w oparciu o Informator o umowach NFZ [32].

Tabela 85.
Koszt ASCT

świadczenie	wycena punktowa	koszt punktu	koszt [PLN]	Kod grupy JGP
ASCT	1 000	52	52 000,00	S21

Źródło: opracowanie własne


Na podstawie badań włączonych do AKL dla leczenia ASCT ustalono, że najczęstszym schematem kondycjonującym jest BEAM (karmustyna+etopozyd+Ara-C+malfalan) [34, 22, 78, 99]. Znajduje to potwierdzenie w publikacji *Walewski 2011* gdzie BEAM również wskazywany jest jako najczęstszy schemat kondycjonowania [95]. W związku z tym w analizie uwzględniono koszt tego konkretnego schematu. Koszt substancji etopozyd, cytarabina i malfalan określono na podstawie Obwieszczenia MZ [57] (analogicznie jak w rozdziałach 8.4. i 8.7.) natomiast karmustyna finansowana jest w Polsce jedynie w ramach importu docelowego [79]. 

Tabela 86.

Dawkowanie leków w schemacie wyznaczono w oparciu o protokół odnaleziony na stronie internetowej z domeną nhs.uk [6]. Koszt schematu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 87.
Koszt schematu BEAM

substancja	łączy koszt (PLN)
karmustyna	2 352,81
etopozyd	499,72
cytarabina	130,60
malfalan	1 576,53
suma	4 559,65

Źródło: opracowanie własne

Przyjęto, że koszt podania schematu BEAM jest rozliczony w ramach świadczenia *Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych* w związku z czym nie naliczono dodatkowego kosztu hospitalizacji chorych.

Koszt leczenia działań niepożądanych

Koszt leczenia działań niepożądanych wyznaczono analogicznie jak w przypadku opracowania dla chłoniaka Hodgkina w rozdziale 8.10. Odsetki występowania działań niepożądanych dla BV ustalono w oparciu o wyniki *Analizy klinicznej* i badania *Pro 2012*. Ponieważ do AKL nie włączono żadnych badań dla leczenia ratunkowego przed ASCT odsetki działań niepożądanych dla leczenia ratunkowego przyjęto na identycznym poziomie jak w przypadku leczenia ratunkowego w chłoniaku Hodgkina (rozdział 8.10.). Z uwagi na

bardziej agresywne leczenie poprzedzające ASCT w porównaniu do allo-SCT (AKL, *Walewski 2011*) przyjęto, że jest to rozwiązanie konserwatywne. Uwzględnione odsetki działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 88.
Odsetek chorych z poszczególnymi działaniami (st. 3 lub 4) w terapiach sALCL

Działanie niepożądane	BV	CH+/-ASCT
Nudności i wymioty	3,45%	3,19%
Neuropatie obwodowe	13,79%	0,00%
Anemia	6,90%	15,93%
Neutropenia	20,69%	19,16%
Trombocytopenia	13,79%	26,52%
Gorączka neutropeniczna	b/d	6,68%
Zakażenie	8,62%	10,52%
Duszność	1,72%	3,46%
Leukopenia	b/d	15,52%

Źródło: opracowanie własne

W tabeli poniżej przedstawiono koszt leczenia poszczególnych działań niepożądanych uwzględniając odsetki chorych z działaniami w poszczególnych terapiach.

Tabela 89.
Podsumowanie kosztu leczenia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	BV	CH+/-RT
Nudności i wymioty st. III-IV	55,59	51,44
Neuropatie obwodowe st. III-IV	35,34	0,00
Anemia st. III-IV	362,49	837,05
Neutropenia st. III-IV	480,79	445,26
Trombocytopenia st. III-IV	169,99	326,82
Gorączka neutropeniczna	0,00	420,87
Zakażenie st. III-IV	20,12	24,56
Duszność	0,00	0,00
Leukopenia	0,00	0,00
SUMA	1 124,32	2 106,02

Źródło: opracowanie własne

Koszt leczenia po progresji

Koszt leczenia po progresji przyjęto analogicznie jak w przypadku opracowania dla chłoniaka Hodgkina w rozdziale 8.12.

Podsumowanie kosztów

W tabelach poniżej przedstawiono podsumowanie kosztów terapii w sALCL kolejno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

Tabela 90. Podsumowanie kosztów w perspektywie płatnika publicznego (PLN)

kategorie kosztowe	BV	CHEM+/-RT+ASCT
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
radioterapia	0,00	5 151,83
monitorowanie	1 305,92	224,23
leczenie AEs	1 124,32	2 106,02
██████████	██████████	██████████
immunosupresja i leczenie po allo-SCT	3 190,87	0,00
leczenie po progresji	220 137,15	123 080,54
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

Źródło: opracowanie własne

Tabela 91. Podsumowanie kosztów w perspektywie wspólnej (PLN)

kategorie kosztowe	BV	CHEM+/-RT+ASCT
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
radioterapia	0,00	5 151,83
monitorowanie	1 305,92	224,23
leczenie AEs	1 144,84	2 127,62
██████████	██████████	██████████
immunosupresja i leczenie po allo-SCT	3 190,87	0,00
leczenie po progresji	221 948,70	124 093,39

kategorie kosztowe	BV	CHEM+/-RT+ASCT
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█

Źródło: opracowanie własne

14.8.2. Modelowanie

Struktura modelu

Struktura modelu wykonanego w porównaniu technologii medycznych stosowanych w sALCL jest identyczna jak w przypadku HL. Opis stanów w modelu i możliwych przejść pomiędzy nimi został przedstawiony w rozdziale 9.1. Model wykonano w horyzoncie 35 letnim (decyzję podjęto po wnikliwej analizie modelowanych krzywych przeżycia), długość cyklu odpowiada 1 tygodniowi.

Główna część modelowania sprowadza się do ekstrapolacji krzywych przeżycia (OS i PFS) w oparciu o trend zaobserwowany w danych KM pochodzących z uwzględnionych w analizie badań. W tabeli poniżej przedstawiono badania, których dane wykorzystano do ekstrapolacji PFS i OS dla poszczególnych technologii medycznych.

Tabela 92.

Źródła danych wykorzystane do ekstrapolacji wyników zdrowotnych dla poszczególnych technologii medycznych

Technologia medyczna	KM dla PFS i OS	wykorzystany trend w ekstrapolacji danych
BV	<i>Pro 2014a, Pro 2014b [62, 63]</i>	<i>Pro 2014a, Pro 2014b [62, 63]</i>
CHEM+/-RT+/-ASCT	<i>Fukano 2014, Zamkoff 2004, Smith 2007 [22, 99, 78]</i>	<i>Fukano 2014, Smith 2007 [22, 78]</i>

Źródło: opracowanie własne

Krzywą przeżycia dla komparatora wyznaczono w oparciu o dane KM pochodzące z 3 spośród 4 badań włączonych do Analizy klinicznej. Z przyczyn omówionych już wcześniej w rozdziale 1.2. (dobór próby chorych i jej liczebność, medianę czasu obserwacji, poziom cenzury na danych) nie uwzględniono danych zaprezentowanych w badaniu *Jantunen 2004* [34]. Z przyczyn technicznych w ekstrapolacji danych nie uwzględniono trendu

zaobserwowanego w danych KM prezentowanych w badaniu *Zamkoff 2004* (krzywa osiągnęła poziom zerowy, szczegóły przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do opracowania). Jest to rozwiązanie konserwatywne ponieważ krzywa prezentowana w badaniu *Zamkoff 2004* wskazywała najkrótsze estymowane przeżycie.

W przypadku modelowania wyników dla BV wykorzystano dane KM wskazane w publikacjach *Pro 2014a* i *Pro 2014b* z uwagi na najdłuższy dostępny okres obserwacji dla leczenia (aktualizacja wyników badania *Pro 2012* [61]) oraz z uwagi na przedstawienie PFS i OS z podziałem dla chorych ze względu na uzyskiwaną odpowiedź na leczenie.

Jakość życia w modelu Markowa

Jakość życia w poszczególnych stanach jest również analogiczna jak w modelu dla HL (rozdział 9.2.).

Poniższa tabela zawiera informacje na temat rozkładu chorych według odpowiedzi na zastosowane leczenie i w zależności od technologii medycznej (stopień odpowiedzi ma wpływ na jakość życia chorych).

Tabela 93.

Udziały chorych według odpowiedzi na leczenie i zastosowanej technologii medycznej

	BV	CHEM+/-RT
Odpowiedź całkowita	70%	50%
Odpowiedź częściowa	22%	31%
Choroba stabilna	7%	19%

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Pro 2012 (BV)* i *Zamkoff 2014 (ASCT)* [61, 99]

Modelowanie wyniku zdrowotnego

Przygotowany na potrzeby analizy model (w którym porównano BV z CHEM+/-RT+ASCT) stworzony został w programie MS Excel 2013, natomiast modelowanie oparto na analizie przeżycia (ang. *survival analysis*), która umożliwiła ekstrapolację przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) na okres horyzontu analizy wynoszący 35 lat.

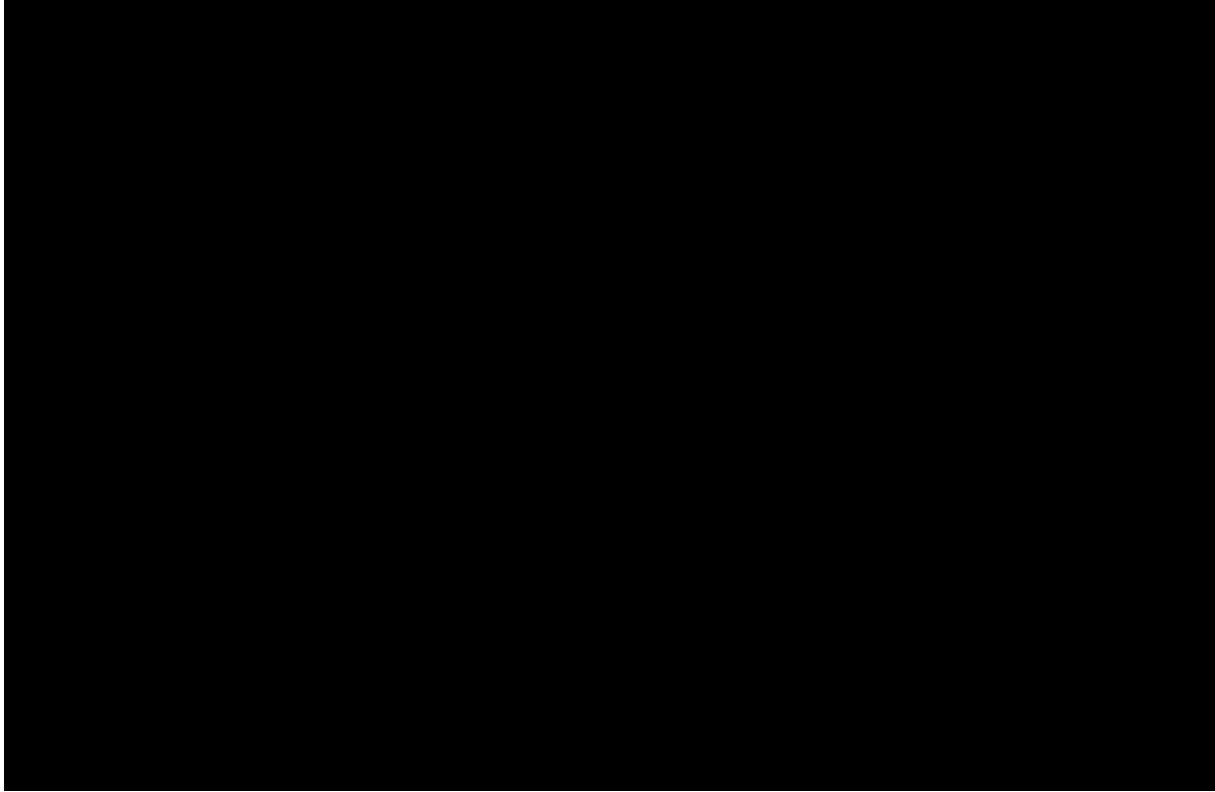
Przyjęto, że wynik zdrowotny dla danej technologii medycznej wyrażony jest jako suma lat życia chorego (skorygowana jakością w poszczególnych stanach zaawansowania choroby)

w stanach PFS i PROG (uśredniona udziałami chorych w poszczególnych stanach zaawansowania choroby i skorygowana liczbą cykli leczenia w ciągu roku) i pomniejszona o efekt występowania działań niepożądanych związanych z zastosowaniem danej technologii medycznej.

[Redacted content]

Rysunek 27.

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item 1]
- [Redacted list item 2]
- [Redacted list item 3]
- [Redacted list item 4]
- [Redacted list item 5]
- [Redacted list item 6]
- [Redacted list item 7]
- [Redacted list item 8]
- [Redacted list item 9]
- [Redacted list item 10]
- [Redacted list item 11]
- [Redacted list item 12]

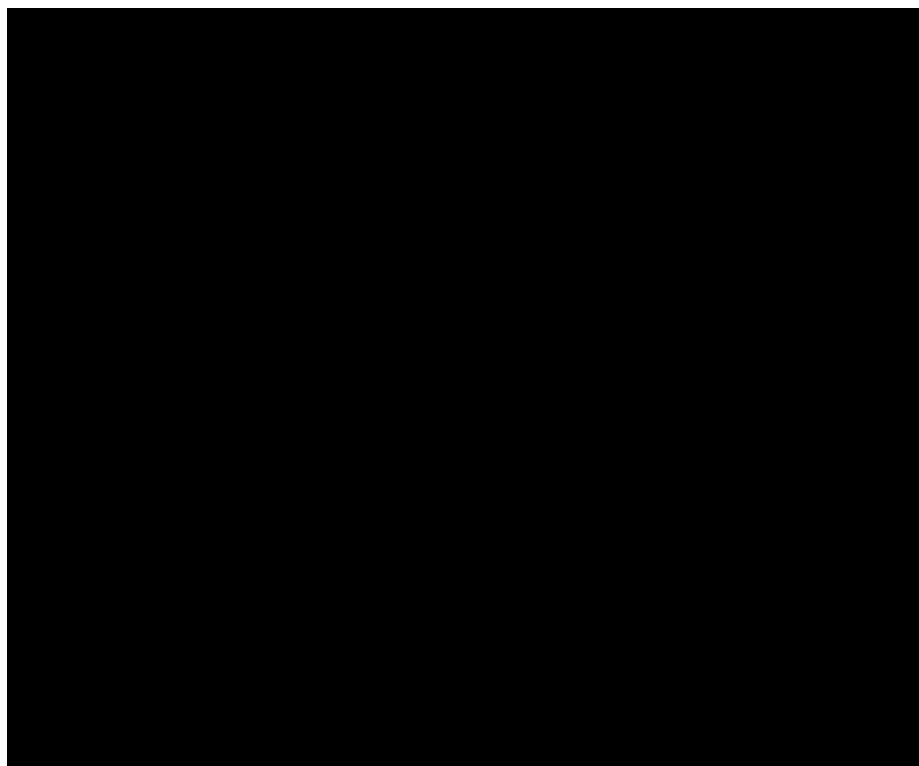
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 28.

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 94.

[Redacted text line]

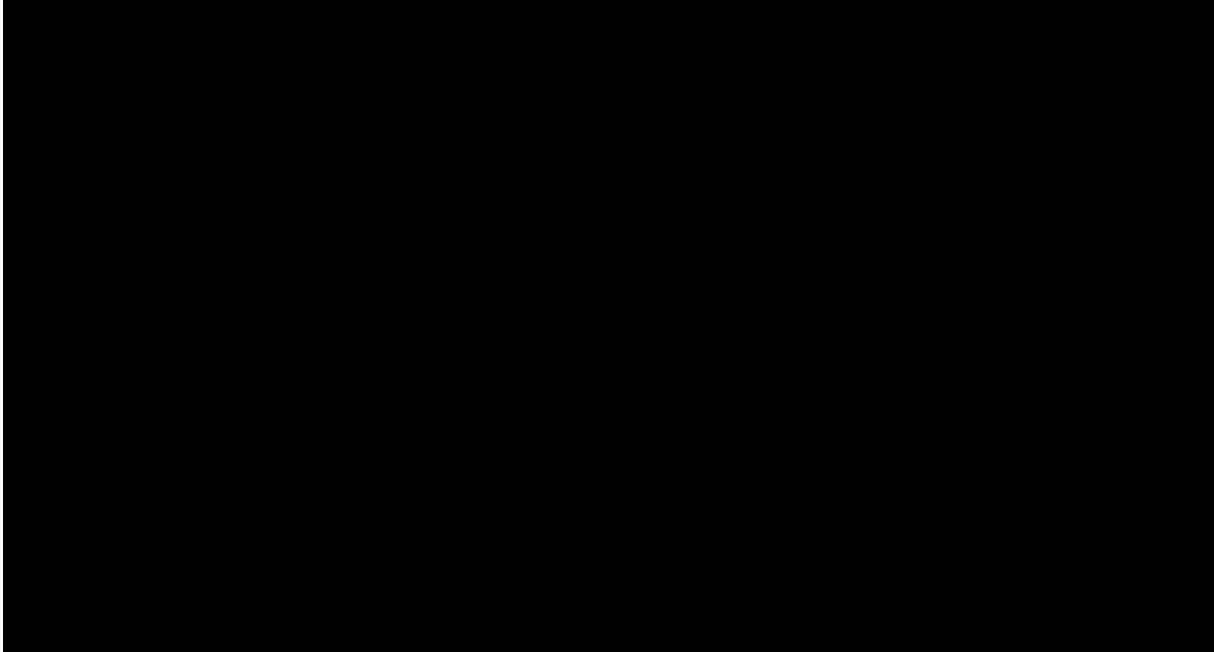
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

Rysunek 29.

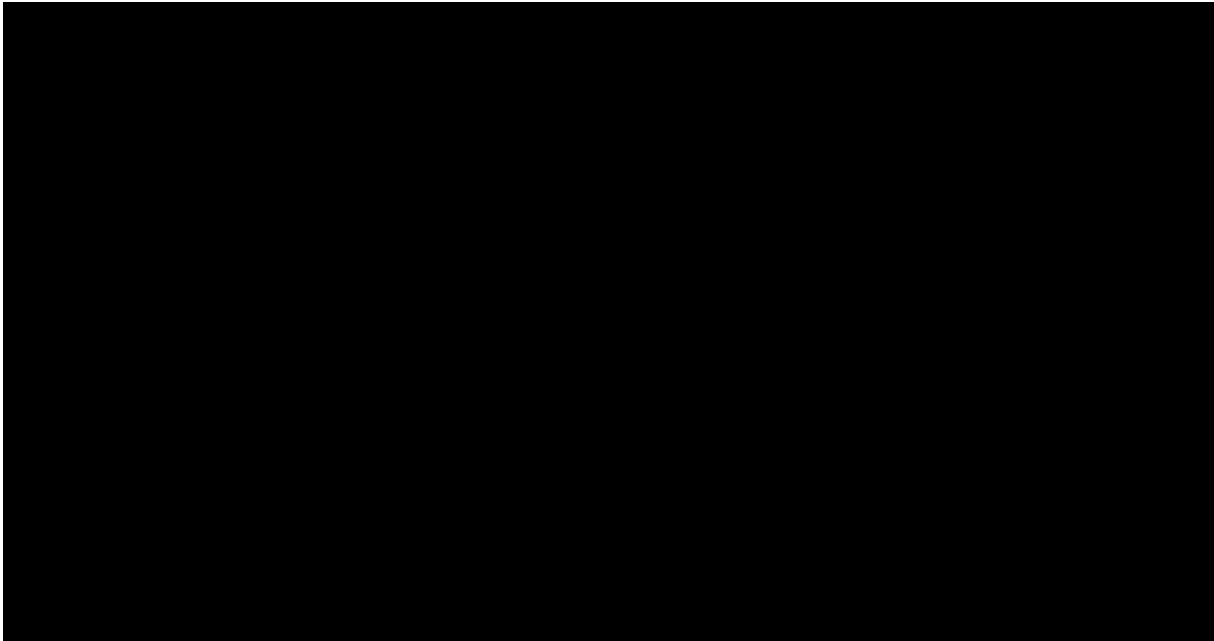
[Redacted text]



[Redacted text]

Rysunek 30.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Brentuksymab vedotin

[Redacted text block]

[Redacted text block]

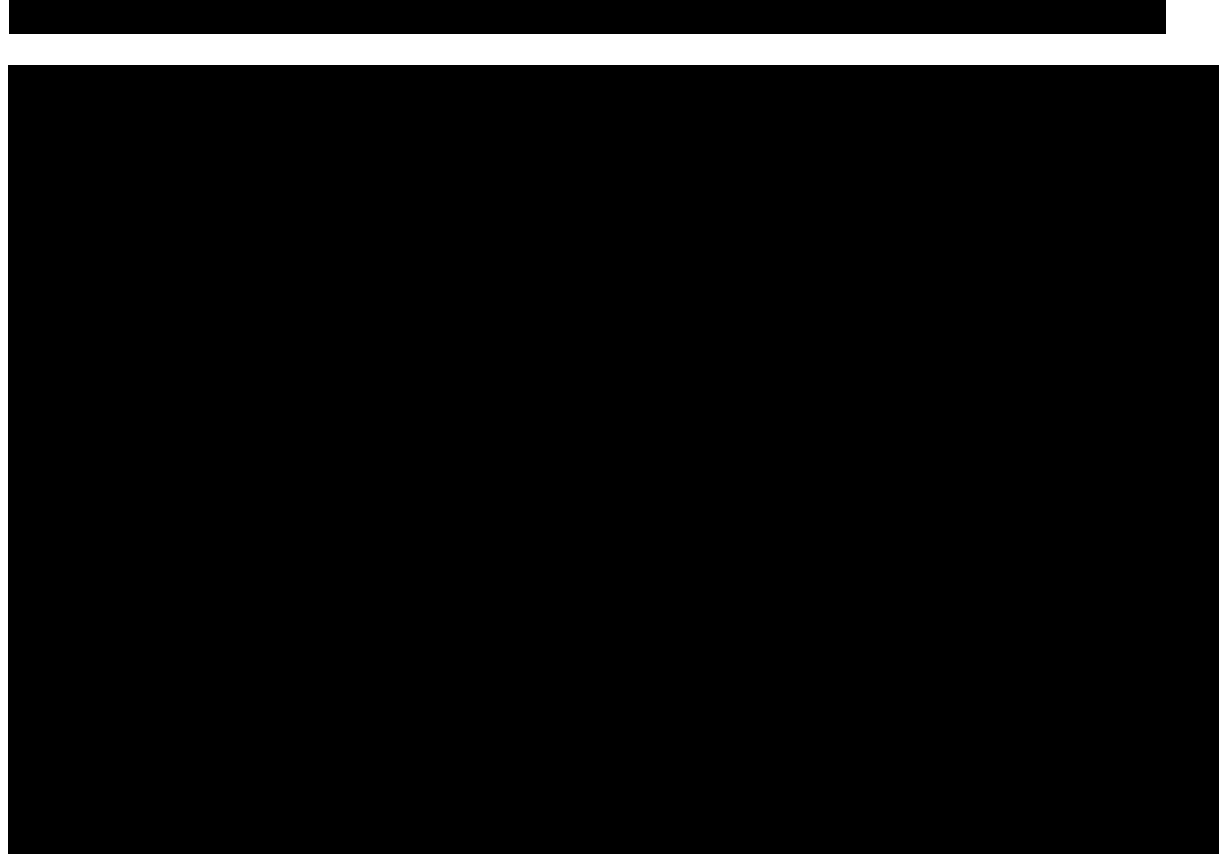
CHEM+/-RT+ASCT

[Redacted text block]

Przebieg krzywych OS i PFS (dane KM i ekstrapolacja)



Rysunek 31.



14.8.3. Opracowanie wyników


Wynikiem analizy dodatkowej analizy CUA jest współczynnik ICUR (PLN/QALY). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli  oraz odrębnie w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.

Tabela 95.
Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania BV względem CHEM+/-RT+ASCT

	uwzględnienie RSS	brak RSS
perspektywa płatnika publicznego		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (PLN/QALY)	[REDACTED]	153 036,64
perspektywa wspólna		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (PLN/QALY)	[REDACTED]	153 198,78

Źródło: opracowanie własne

14.8.4. Wyniki dla alternatywnych wariantów modelowania

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy dla uwzględnienia alternatywnych wariantów modelowania w perspektywie płatnika publicznego (z uwagi na znikome różnice pomiędzy wynikami w perspektywach wartości dla perspektywy wspólnej nie prezentowano – nie ma to żadnego wpływu na wnioskowanie). Wskazane wartości dowodzą, że w wyborze wariantów modelowania postępowano w sposób konserwatywny.

Tabela 96.
Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantów alternatywnych modelowania (porównanie BV względem CHEM+/-RT+ASCT u chorych na sALCL)

wariant alternatywny	ICUR (PLN/QALY) z RSS	ICUR (PLN/QALY) bez RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

14.9. Opinia eksperta klinicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

15. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie PFS i OS raportowanych w badaniach dla chorych, u których wykonano allo-SCT	28
Tabela 2. Podsumowanie PFS i OS raportowanych w badaniach dla chorych, u których wykonano ASCT.....	33
Tabela 3. Wynik zdrowotny w analizie ekonomicznej dla HL	36
Tabela 4. Wynik zdrowotny w analizie ekonomicznej dla sALCL.....	36
Tabela 5. Masa ciała chorych oraz średnia jednorazowa dawka leku Adcetris® i średnia liczba zużytych fiolek w jednym cyklu leczenia	51
Tabela 6. Cena leku Adcetris® (PLN).....	52
Tabela 7. Suma zrefundowanych opakowań leku Adcetris® (HL i sALCL).....	52
Tabela 8. Koszt brentuksymabu vedotin w cyklu leczenia i koszt całkowity	53
Tabela 9. Koszt podania leku Adcetris®	54
Tabela 10. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia lekiem Adcetris®	54
Tabela 11. Koszt wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzania allo-SCT	55
Tabela 12. Podsumowanie danych i kosztów dotyczących schematów kondycjonowania w ramach allo-SCT	56
Tabela 13. Koszt przeprowadzenia allo-SCT dla dawców spokrewnionych i niespokrewnionych	56
Tabela 14. Koszt przeprowadzenia allo-SCT dla dawców spokrewnionych i niespokrewnionych według statystyk JGP.....	57

Tabela 15. Koszty immunosupresji w profilaktyce wystąpienia GVHD po allo-SCT w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	59
Tabela 16. Wycena hospitalizacji w ramach radioterapii według katalogu świadczeń odrębnych	60
Tabela 17. Wycena kosztowa świadczeń radioterapii wraz z odsetkami pacjentów poddawanych odpowiednim terapiom	60
Tabela 18. Koszt całkowity radioterapii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	60
Tabela 19. Odsetki chorych leczonych danymi schematami chemioterapii (po ASCT oraz bez ASCT).....	61
Tabela 20. Całkowity koszt leczenia z zastosowaniem poszczególnych schematów chemioterapii w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej.....	63
Tabela 21. Koszt podania chemioterapii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	64
Tabela 22. Podstawy rozliczenia poszczególnych schematów chemioterapii	65
Tabela 23. Koszt podania poszczególnych schematów chemioterapeutycznych oraz średni ważony koszt podania chemioterapii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej	66
Tabela 24. Koszt diagnostyki i oceny skuteczności leczenia w zakresie chemioterapii	67
Tabela 25. Częstość występowania działań niepożądanych dla leku Adcetris® i terapii ratunkowych.....	68
Tabela 26. Podsumowanie kosztu leczenia działań niepożądanych (PLN)	68
Tabela 27. Koszt leczenia nudności i wymiotów dla leku Adcetris® w perspektywie wspólnej i płatnika publicznego	69

Tabela 28. Koszt leczenia neuropatii obwodowej dla BV w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	70
Tabela 29. Koszt jednorazowej hospitalizacji w ramach leczenia anemii.....	70
Tabela 30. Koszt leczenia farmakologicznego anemii	71
Tabela 31. Koszt leczenia anemii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej	72
Tabela 32. Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii.....	72
Tabela 33. Koszt całkowity i tygodniowy leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej	73
Tabela 34. Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych	73
Tabela 35. Koszt hospitalizacji związanej w koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych.....	74
Tabela 36. Całkowity koszt leczenia trombocytopenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	74
Tabela 37. Wycena kosztowa hospitalizacji przeprowadzanej w ramach leczenia gorączki neutropenicznej w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	75
Tabela 38. Koszt leczenia gorączki neutropenicznej w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	75
Tabela 39. Koszt flukonazolu w leczeniu zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	76
Tabela 40. Koszt wankomycyny i metronidazolu w leczeniu zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	77
Tabela 41. Koszt hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej w ramach leczenia zakażeń uwzględniony w analizie	77

Tabela 42. Średni koszt leczenia zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej.....	77
Tabela 43. Koszty leczenia działań niepożądanych po wykonaniu przeszczepu - choroba GVHD w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej	79
Tabela 44. Odsetek chorych z określoną postacią GVHD wraz z długością leczenia....	80
Tabela 45. Koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy w ramach leczenia powikłań po allo-SCT w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	80
Tabela 46. Koszt powikłań infekcyjnych występujących po wykonaniu allo-SCT w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	81
Tabela 47. Koszt jednorazowy świadczenia radioterapia paliatywna (terapia stosowana w ramach leczenia po progresji)	82
Tabela 48. Całkowity koszt radioterapii paliatywnej (wraz z hospitalizacją w ramach radioterapii).....	82
Tabela 49. Podsumowanie tygodniowych kosztów leczenia stosowanego po progresji choroby	83
Tabela 50. Podsumowanie kosztów dla technologii wnioskowanej oraz komparatorów w perspektywie płatnika publicznego.....	84
Tabela 51. Podsumowanie kosztów dla technologii wnioskowanej oraz komparatorów w perspektywie wspólnej.....	84
Tabela 52. Źródła danych wykorzystane do ekstrapolacji wyników zdrowotnych dla poszczególnych technologii medycznych	88
Tabela 53. Przypisane wartości QoL dla populacji UK wykorzystane w wariancie podstawowym analizy w podziale na typ odpowiedzi na leczenie oraz ze względu na wystąpienie działań niepożądanych	92

Tabela 54. Odpowiedź na leczenie poszczególnymi technologiami medycznymi (HL).....	93
Tabela 55. Obniżki wartości QoL dla poszczególnych działań niepożądanych wraz z czasem ich trwania	94
Tabela 56. Rozkład czynników ryzyka w badaniach	103
Tabela 57. Rozkład czynników ryzyka w badaniach	104
Tabela 58. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	105
Tabela 59. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu (wartości zdyskontowane).....	121
Tabela 60. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania BV względem CHEM+/-RT+/-allo-SCT	122
Tabela 61. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania BV względem BEN+/-RT+/-allo-SCT	123
Tabela 62. Wyniki analizy CUR dla rozważanych technologii medycznych	124
Tabela 63. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	126
Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BV vs CHEM+/-RT+/-allo-SCT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS	131
Tabela 65. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BV vs CHEM+/-RT+/-allo-SCT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z uwzględnieniem RSS	134
Tabela 66. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BV vs BEN+/-RT+/-allo-SCT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS	137

Tabela 67. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BV vs BEN+/-RT+/-allo-SCT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z uwzględnieniem RSS	140
Tabela 68. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego	143
Tabela 69. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej.....	144
Tabela 70. Wyniki analizy progowej dla porównania BV vs CHEM+/-RT+/-allo-SCT z uwzględnieniem i bez RSS	145
Tabela 71. Wyniki analizy progowej dla porównania BV vs BEN+/-RT+/-allo-SCT z uwzględnieniem i bez RSS	147
Tabela 72. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	155
Tabela 73. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	156
Tabela 74. Jakość życia raportowana w badaniu <i>Swinburn 2014</i>.....	163
Tabela 75. Szacunkowy przedział ufności dla jakości życia oszacowanej dla populacji Wielkiej Brytanii	163
Tabela 76. Całkowity koszt leków wchodzących w skład schematów stosowanych w chemioterapii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (uwzględniając dawkowanie i długość stosowania)	164
Tabela 77. Dawkowanie BV w zależności od masy ciała chorych na HL.....	167
Tabela 78. Dawkowanie BV w zależności od masy ciała chorych na sALCL	167

Tabela 79. Odpowiedź na leczenie poszczególnymi technologiami medycznymi (HL).....	168
Tabela 80. Masa ciała chorych oraz średnia jednorazowa dawka leku Adcetris® i średnia liczba zużytych fiolek w jednym cyklu leczenia	170
Tabela 81. Koszt brentuksymabu vedotin w cyklu leczenia sALCL i koszt całkowity.	171
Tabela 82. Koszt podania leku Adcetris®	171
Tabela 83. Zużycie zasobów CHEM ratunkowej poprzedzającej ASCT	172
Tabela 84. Podsumowanie kosztów CHEM ratunkowej (perspektywa płatnika publicznego oraz wspólna)	172
Tabela 85. Koszt ASCT.....	173
Tabela 86. Szacunkowy koszt karmustyny dostępnej w Polsce w ramach importu docelowego.....	174
Tabela 87. Koszt schematu BEAM	174
Tabela 88. Odsetek chorych z poszczególnymi działaniami (st. 3 lub 4) w terapiach sALCL.....	175
Tabela 89. Podsumowanie kosztu leczenia działań niepożądanych.....	175
Tabela 90. Podsumowanie kosztów w perspektywie płatnika publicznego (PLN).....	176
Tabela 91. Podsumowanie kosztów w perspektywie wspólnej (PLN).....	176
Tabela 92. Źródła danych wykorzystane do ekstrapolacji wyników zdrowotnych dla poszczególnych technologii medycznych	177
Tabela 93. Udziały chorych według odpowiedzi na leczenie i zastosowanej technologii medycznej	178
Tabela 94. Rozważane warianty dla modelowania krzywej OS – wybór okresu obserwacji.....	182

Tabela 95. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania BV względem CHEM+/-RT+ASCT	186
---	------------

Tabela 96. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantów alternatywnych modelowania (porównanie BV względem CHEM+/-RT+ASCT u chorych na sALCL).....	186
--	------------

16. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	86
--	-----------

Rysunek 2. PFS chorych na HL leczonych terapią ratunkową po niepowodzeniu terapii ASCT	90
---	-----------

Rysunek 3. Dane Kaplana-Meiera dla PFS dla poszczególnych technologii lekowych wykorzystane w analizie.....	96
--	-----------

Rysunek 4. Dane Kaplana-Meiera dla OS dla poszczególnych technologii lekowych wykorzystane w analizie.....	96
---	-----------

Rysunek 5. Modyfikacja krzywej PFS dla chorych leczonych CHEM+/-RT+allo-SCT	98
---	-----------

Rysunek 6. Dopasowania funkcji parametrycznych do danych KM w przypadku przeżycia wolnego od progresji dla chorych leczonych BV	99
--	-----------

Rysunek 7. Krzywa przeżycia całkowitego chorych na HL leczonych BV ze względu na odpowiedź na leczenie	100
---	------------

Rysunek 8. Krzywa przeżycia całkowitego chorych na HL leczonych BV ze względu na odpowiedź na leczenie	100
---	------------

Rysunek 9. Skumulowane ryzyko dla PFS leczenia CHEM+/-RT+allo-SCT dla pełnego okresu obserwacji (254 tygodnie).....	108
--	------------

Rysunek 10. Skumulowane ryzyko dla PFS leczenia CHEM+/-RT+allo-SCT dla okresu 50 miesięcy (210 tyg.)	109
---	------------

Rysunek 11. Ogon danych KM dla PFS leczenia CHEM+/-RT+allo-SCT dla okresu 40 miesięcy (168 tyg.).....	109
Rysunek 12. Skumulowane ryzyko dla PFS leczenia CHEM+/-RT+allo-SCT dla okresu 30 miesięcy (128 tyg.)	110
Rysunek 13. Skumulowane ryzyko dla PFS leczenia CHEM+/-RT+allo-SCT dla okresu 154 tygodni (punkt odcięcia 100 tygodni)	110
Rysunek 14. Skumulowane ryzyko dla PFS leczenia CHEM+/-RT+allo-SCT dla okresu 204 tygodni (punkt odcięcia 50 tygodni)	111
Rysunek 15. Skumulowane ryzyko dla OS leczenia CHEM+/-RT+/-allo-SCT dla pełnego okresu obserwacji (300 tygodni).....	112
Rysunek 16. Skumulowane ryzyko dla OS leczenia CHEM+/-RT+/-allo-SCT dla okresu 230 tygodni (punkt odcięcia 70 tygodni)	112
Rysunek 17. Ogon danych KM dla PFS leczenia CHEM+/-RT+allo-SCT dla okresu 180 tygodni (punkt odcięcia 120 tygodni).....	113
Rysunek 18. Ogon danych KM dla PFS leczenia CHEM+/-RT+allo-SCT dla okresu 150 tygodni (punkt odcięcia 150 tyg.)	113
Rysunek 19. Ogon danych KM dla PFS leczenia CHEM+/-RT+allo-SCT dla okresu 120 tygodni (punkt odcięcia 180 tygodni).....	114
Rysunek 20. Kształt krzywych PFS uwzględnionych w modelu w wariancie podstawowym.....	115
Rysunek 21. Kształt krzywych OS uwzględnionych w modelu w wariancie podstawowym.....	116
Rysunek 22. Wpływ przyjęcia wariantu alternatywnego na przebieg krzywej PFS.....	117
Rysunek 23. Wpływ uwzględnienia dodatkowego wyniku zdrowotnego na przebieg krzywych PFS dla BV i BEN+/-RT+/-allo-SCT.....	118

Rysunek 24. Wpływ uwzględnienia dodatkowego wyniku zdrowotnego na przebieg krzywych OS dla BV i BEN+/-RT+/-allo-SCT	119
Rysunek 25. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	157
Rysunek 26. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu	160
Rysunek 27. Dane Kaplana-Meiera dla PFS i OS dla porównywanych technologii lekowych wykorzystane w analizie.....	180
Rysunek 28. Zrzut krzywej OS chorych HL leczonych BV z publikacji Pro 2014a	181
Rysunek 29. Dopasowanie krzywej Weibulla do danych KM dla OS leczonych BV	183
Rysunek 30. Dopasowanie krzywej Weibulla do danych KM dla PFS leczonych BV ..	183
Rysunek 31. Kształt krzywych PFS i OS uwzględnionych w modelu w wariancie podstawowym.....	185

17. Bibliografia

1. Anderlini P., Saliba R., Acholonu S., *Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience*, *Haematologica* 2008, 93(2):257-64
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Opinia Rady Przejrzystości nr 298/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Levact (Bendamustinum hydrochloridum), EAN 5909990802210 oraz EAN 5909990802234, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
4. Alousi A., Wiesdorf D., Logan B., *Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network*, *Blood* 2009; 114(3): 511–517
5. Arai S., Fabale M., deVos S., i in., *Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse form autologous hematopoietic cell transplant*, *Leukemia & Lymphoma*, 2013; Early Online 1-3
6. Avon, Somerset and Wiltshire Cancer Services, ASWCS Haematology Chemotherapy Protocols, <http://www.avon.nhs.uk/aswcs-chemo/HCP/Part8/Prot%208.3%20BEAM.pdf> (data dostępu 15.01.2015 r.)
7. Bartlett N.L., Niedzwiecki D., Johnson J.L. i in., *Gemcitabine, Vinorelbine, and pegylated liposomal Doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804*, *Annals of Oncology* 2007, 18(6): 1071-1079
8. Bolwell B., Sobecks R., Pohlman B., *A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation*, *Bone Marrow Transplant* 2004, 34(7):621-5

-
30. Han T., Chen R., Advani R. i in., Brentuximab vedotin does not cause clinically relevant QTc interval prolongation in patients with CD30-positive hematologic malignancies, *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Jul;72(1):241-9
 31. Hansen R., Ramsey S., Slejko J., *The cost of relapse in Hodgkin lymphoma*, *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl; abstr e17537), <http://meetinglibrary.asco.org/content/130730-144> (data dostępu: 13.01.2015)
 32. Informator o umowach NFZ na rok 2015
 33. Instytut Matki i Dziecka, siatki centylowe, http://www.wczp-lodz.pl/Dokumenty/siatki_centylowe.pdf (data dostępu 10.01.2015 r.)
 34. Jantunen E., Wiklund T., Juvonen E. i in., *Autologous stem cell transplantation in adult patients with peripheral T-cell lymphoma: A nation-wide survey*, *Bone Marrow Transplantation* 2004, 33(4): 405-410
 35. Josting A., Rudolph C., Mapara M., *Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG)*, *Annals of Oncology* 2005, 16: 116-123
 36. Kahraman D., Theurich S., Rothe A., *18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for assessment of response to brentuximab vedotin treatment in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma*, *Leukemia & Lymphoma* 2014, 55(4): 811-816
 37. ██████████ 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 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
 38. Kanat O., Ozet A., Ataergin S. i in., *Modified outpatient dexamethasone, cytarabine and cisplatin regimen may lead to high response rates and low toxicity in lymphoma*, *Medical Principles and Practice* 2010, 19(5): 344-347
 39. Kim S., Jung C., Lee J., *New clinical grading system for chronic GVHD predicts duration of systemic immunosuppressive treatment and GVHD-specific and overall survival*, *Bone Marrow Transplant* 2007, 39(11) : 711-6
 40. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/> (data dostępu: 15.01.2015 r.)
-

-
41. Kurczab P., *Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek – trzy różne jednostki chorobowe*, Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 3: 146–151
 42. Larsson S., Wolk A., *Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of prospective studies*, European Journal of Cancer 2011, 47: 2422-2430
 43. Lee S., Klar N., Weeks J., *Predicting Costs of Stem-Cell Transplantation*, Journal of Clinical Oncology 2000, 18 (1): 64-71
 44. Lloyd A., Nafees b., Narewska J., *Health state utilities for metastatic breast cancer*, British Journal of Cancer (2006) 95, 683 – 690
 45. Marçais A., Porcher R., Robin M. i in., *Impact of disease status and stem cell source on the results of reduced intensity conditioning transplant for Hodgkin's lymphoma: A retrospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)*, Haematologica 2013, 98(9): 1467-1475
 46. Martinez C., Canals C., Sarina B. i in., *Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation*, Annals of Oncology 2013, 24(9): 2430–2434
 47. Martinez C., Canals C., Alessandrino E., i in., Bone Marrow Transplantation Conference: 36th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT 2010 Vienna Austria Conference Start: 20100321 Conference End: 20100324 Conference: 36th Annual Meeting of the European Group f 2010;(var.pagings) Bone Marrow Transplantation 45; (Suplement 2):S44-S45. (dane udostępnione przez Zamawiającego)
 48. Mandler J., Friedberg J., *Salvage therapy in Hodgkin's Lymphoma*, The Oncologist 2009, 14:425-432
 49. *Metronidazol – opis profesjonalny*, Portal Medycyna Praktyczna – Baza leków; http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?item_id=38128&id=25868 (dostęp: 7 kwietnia 2015 r.)
 50. Mocikova H, Pytlik R, Raida L, Zak P, Markova J, Kral Z, et al. Management of Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphomas After ASCT in Czech Republic. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009 114: Abstract 4357 <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/4357> (data dostępu 16.03.2015)
-

-
51. Moskowitz A.J., Hamlin Jr. P.A., Perales M.A. i in., *Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma*, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013, 31(4): 456-460
 52. Nafees B., Stafford M., Gavriel S., *Health state utilities for non small cell lung cancer*, *Health and Quality of Life Outcomes* 2008, 6:84
 53. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki JGP
 54. Narodowy Fundusz Zdrowia, Dane refundacyjne NFZ styczeń-grudzień 2014r.
 55. Nauka w Polsce, Przeszczep – brzytwa dla tonącego, <http://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news,73501,przeszczep---brzytwa-dla-tonacego.html> (data dostępu: 01.12.2014 r.).
 56. Nowak J., *Rola niezgodności HLA w transplantacjach komórek krwiotwórczych*, *Hematologia* 2010, 1(1): 49-58
 57. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.
 58. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012; *Monitor Polski*, Warszawa, dnia 5 listopada 2014 r.
 59. Oki Y., Pro B., Fayad L.E. i in., *Phase 2 study of gemcitabine in combination with rituximab in patients with recurrent or refractory Hodgkin lymphoma*, *Cancer* 2008, 112(4): 831-836
 60. Potemski P, Krzakowski M. (red.), *Leczenie wspomagające*, Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych
 61. Pro B., Advani R., Brice P. i in., *Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: Results of a phase II study*, *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30 (18): 2190-2196
 62. Pro B., Advani R., Brice P. i in., *Four-Year Survival Data from an Ongoing Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma*, Oral and Poster Abstracts Session: 624. Lymphoma: Therapy with Biologic Agents, excluding Pre-Clinical Models: Poster II, 2014, 1-4
-

-
63. Pro B., Advani R., Brice P. i in., *Four-Year Survival Data from an Ongoing Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma*, Abstract No. 3095 American Society of Hematolog, San Francisco, CA 2014, 1
 64. Public summary of opinion on orphan designation. Monoclonal antibody against human CD30 covalently linked to the cytotoxin monomethylauristatin E for the treatment of Hodgkin lymphoma. Orphan designation EU/3/08/596. European Medicines Agency
 65. Public summary of opinion on orphan designation. Monoclonal antibody against human CD30 covalently linked to the cytotoxin monomethylauristatin E for the treatment of anaplastic large cell lymphoma. Orphan designation EU/3/08/595. European Medicines Agency
 66. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Adcetris (brentuximab vedotin) for the treatment of Hodgkin lymphoma. 27 November 2012. EMA/COMP/601841/2012. Committee for Orphan Medicinal Products
 67. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Adcetris (brentuximab vedotin) for the treatment of anaplastic large cell lymphoma. 27 November 2012. EMA/COMP/601842/2012. Committee for Orphan Medicinal Products
 68. Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Kielcach, ABC przeszczepiania szpiku, Grudzień 2010, <http://www.rckik-kielce.com.pl/inf/images/katalog.pdf> (data dostępu 5.02.2015 r.)
 69. Rekomendacja nr 3/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „filigrastim (Neupogen®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”
 70. Robinson S.P., Sureda A., Canals C. i in., *Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: Identification of prognostic factors predicting outcome*, *Haematologica* 2009, 94(2): 230-238
-

-
71. Rothe A., Sasse S., Goergen H. i in., *Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: The German Hodgkin Study Group experience*, Blood 2012, 120(7): 1470-1472
 72. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
 73. Ruutu T., Niederweiser D., Gratwohl A., *A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT*, Bone Marrow Transplant 1997, 19(8):759-64
 74. Salihoglu A., Elverdi T., Karadogan I. i in., *Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey*, Annals of Hematology 2014, 1-6
 75. Sarina B., Castagna L., Farina L. i in., *Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: A retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability*, Blood 2010, 115(18): 3671-3677
 76. Sasse S., Rothe A., Goergen H. i in., *Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naive relapsed/refractory Hodgkin lymphoma*, Leukemia and Lymphoma 2013, 54(10): 2144-2148
 77. Savage K., Harris N., Vose J., *ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project*, Blood 2008 Jun 15;111(12):5496-504
 78. Smith S.D., Bolwell B.J., Rybicki L.A. i in., *Autologous hematopoietic stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma using a uniform high-dose regimen*, Bone Marrow Transplantation 2007, 40(3): 239-243
 79. Sokołowska-Wojdyło M., Marańda-Lech E., Placek W., *Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG)*, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010, tom 6, nr 1, 29–47, <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/article/viewFile/9223/7850> (data dostępu 10.01.2105 r.)
-

-
80. Strona internetowa Medscape, *Hodgkin Lymphoma Treatment Protocols*, <http://emedicine.medscape.com/article/2006680-overview> (data dostępu: 10.11.2014)
 81. Strona internetowa Midwesterncancercentre, Department of Medical Oncology – Chemotherapy Protocols, <http://www.midwesterncancercentre.ie/protocols/HodkinsChemoProtocols.pdf> (data dostępu: 10.11.2014).
 82. Strona internetowa Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/cancer-drugs/dhap>, (data dostępu: 10.11.2014).
 83. Strona internetowa Mcmillan cancer support, *ICE chemotherapy for lymphoma*, <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertreatment/Treatmenttypes/Chemotherapy/Combinationregimen/ICER-ICE.aspx> (data dostępu 26.11.2014 r.)
 84. Sureda A., Robinson S., Canals C. i in., *Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*, *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26(3): 455-62
 85. Swinburn P., Lloyd A., Nathan P., *Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma*, *Current Medical Research & Opinion* 2010, 26 (5): 1091–1096
 86. Swinburn P., Shingler S., Acaster S., *Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma*, *Leukemia & Lymphoma* 2014; Early Online: 1–7
 87. TCI Deutschland GMBH, <http://www.tcichemicals.com/eshop/en/de/commodity/C2634/> (data dostępu 20.01.2015 r.)
 88. Thomson K.J., Peggs K.S., Smith P. i in., *Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation*, *Bone Marrow Transplantation* 2008, 41(9): 765-770
 89. 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 z poz. zm.)
 90. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 91. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
-

-
92. Validire P., Ferme C., Brice P. i. in., *A multicenter study of gemcitabine-containing regimen in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma patients*, *Anti-Cancer Drugs* 2008, 19(3): 309-315
 93. Venkatesh H., Di Bella N., Flynn T.P. i. in., *Results of a phase II multicenter trial of single-agent gemcitabine in patients with relapsed or chemotherapy-refractory Hodgkin's lymphoma*, *Clinical Lymphoma* 2004, 5(2): 110-115
 94. Vose J., Armitage J., Weisenburger D., *International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes*, *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26 (25): 4124-4130
 95. Walewski J., *Nowotwory układu chłonnego*, Warszawa 2011, 1-256
 96. *Wankomycyna – opis profesjonalny*, Portal Medycyna Praktyczna – Baza leków; http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=831 (dostęp: 7 kwietnia 2015 r.)
 97. Yang Q.-M., Hong J.Y., Ko Y.H. i. in., *Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma: A multicenter analysis from Asia*, *OncoTargets and Therapy* 2014, 1717-1722
 98. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. i. in., *Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma*, *Journal of Clinical Oncology* 2012, 30(18): 2183-2189
 99. Zamkoff K.W., Matulis M.D., Mehta A.C. i. in., *High-dose therapy and autologous stem cell transplant does not result in long-term disease-free survival in patients with recurrent chemotherapy-sensitive ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma*, *Bone Marrow Transplantation* 2004, 33(6): 635-638
 100. *Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ prezesa narodowego funduszu zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna*
 101. *Zarządzenia Prezesa NFZ 15/2014/DGL z dnia 7 kwietnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)*
 102. *Zarządzenie nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (z późniejszymi zmianami)*
-

-
103. *Zarządzenie Nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)*
 104. *Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (z późniejszymi zmianami)*
 105. Zinzani P., Viviani S., Anastasia A. i in., *Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: The Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials*, *Haematologica*, 2013, 98(8): 1232-1236
-