



Adcetris® w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2023

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Takeda Pharma. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Takeda Pharma sp. z o.o.
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Metody	9
2.1 Strategia i technika analityczna.....	9
2.2 Perspektywa analizy	9
2.3 Horyzont czasowy	10
2.4 Populacja	10
2.5 Model.....	10
2.6 Komparator.....	12
2.7 Parametry kliniczne.....	13
2.7.1 Przeżycie wolne od progresji.....	13
2.7.2 Przeżycie całkowite	14
2.7.3 Ryzyko zgonu	15
2.7.4 Przeżycie po progresji	15
2.7.5 Zdarzenie niepożądane	16
2.8 Koszty	17
2.8.1 Koszty leków.....	17
2.8.1.1 Koszty Adcetris®.....	17
2.8.1.2 Koszty schematu AVD.....	17
2.8.1.3 Koszty komparatora ABVD	20
2.8.2 Koszty podania	20
2.8.2.1 Koszty podania A + AVD	20
2.8.2.2 Koszty podania ABVD	20
2.8.3 Monitorowanie leczenia przed progresją	21
2.8.3.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL	21
2.8.3.2 Ocena skuteczności leczenia chemioterapią ABVD	21
2.8.3.3 Monitorowanie po zakończeniu leczenia.....	21
2.8.4 Koszty związane z chemioterapią	22
2.8.4.1 Leczenie przeciwwymiotne	22
2.8.4.2 Leczenie czynnikami wzrostu	23
2.8.4.3 Leczenie przeciw infekcyjne	23
2.8.4.4 Leczenie przeciwbólowe	24
2.8.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	24
2.8.6 Koszty radioterapii	24

2.8.7	Koszty kolejnych linii leczenia	25
2.8.7.1	Koszty chemioterapii	25
2.8.7.2	Koszty przeszczepu	27
2.8.7.3	Leczenie lekami z PL B.77.	29
2.9	Użyteczności stanu zdrowia	31
2.10	Zestawienie parametrów modelu	34
2.11	Analiza progowa	35
2.12	Analiza wrażliwości	35
2.13	Analiza probabilistyczna	37
2.14	Dyskontowanie	37
2.15	Walidacja	37
2.15.1	Walidacja wewnętrzna	37
2.15.2	Walidacja konwergencji	37
2.15.3	Walidacja zewnętrzna.....	40
3	Wyniki	41
3.1	Scenariusz podstawowy	41
3.2	Analiza wrażliwości	44
3.2.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	44
3.2.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	48
4	Ograniczenia	50
5	Dyskusja.....	51
6	Wnioski	54
7	Aneks	55
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	55
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	59
7.3	Tablice trwania życia	62
7.4	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	64
Spis rycin		66
Spis tabel		67
Bibliografia		69

Wykaz skrótów i akronimów

A	Brentuksymab vedotin (Adcetris®)
A + AVD	Schemat leczenia skojarzonego brentuksymabu vedotin (Adcetris®, A) z chemioterapią: doksorubicyna (A), winblastyna (V) i dakarbazyna (D)
ABVD	Schemat chemioterapii: doksorubicyna (A), bleomycyna (B), winblastyna (V) i dakarbazyna (D)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AVD	Schemat chemioterapii: doksorubicyna (A), winblastyna (V) i dakarbazyna (D)
BEACOPP	Schemat chemioterapii: bleomycyna (B), etopozyd (E), adriamycyna (A, inaczej doksorubicyna), cyklofosfamid (C), winkrystyna (O), prokarbazyna (P), prednizon (P)
BIA	Analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HL	Chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IPS	Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny (ang. <i>International Prognostic Score</i>)
ITT	Rodzaj populacji w badaniu klinicznym, w której pacjenci są wyjściowo przydzieleni do określonych grup (ang. <i>intention-to-treat</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	Schemat analizy (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji brentuksymabu vedotin (Adcetris®) stosowanego w leczeniu skojarzonym ze schematem chemioterapii AVD: doksorubicyna (A), winblastyna (V) i dakarbazyna (D) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania. Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego terapię brentuksymabem vedotin porównano ze schematem chemioterapii ABVD: doksorubicyna (A), bleomycyna (B), winblastyna (V) i dakarbazyna (D).

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich, trójstanowy model przeżycia (model Markova) dostarczony przez Wnioskodawcę. Efektywność kosztową brentuksymabu vedotin (Adcetris®) stosowanego w leczeniu skojarzonym ze schematem chemioterapii AVD porównano z efektywnością kosztową zastosowania schematu chemioterapii ABVD.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywoć. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na zidentyfikowane znikome różnice w kosztach leków stosowanych w trakcie chemioterapii (tylko u części pacjentów) założono, że wyniki z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Parametry określające charakterystykę populacji uzyskano z badania ECHELON-1 (subpopulacja w IV stadium zaawansowania; dane zamieszczone w modelu ekonomicznym), tj. z randomizowanego badania klinicznego III fazy, w którym porównywano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania schematu A+AVD (Adcetris® w skojarzeniu ze schematem chemioterapii AVD) ze schematem ABVD. Badanie ECHELON-1 było również źródłem najważniejszych parametrów klinicznych służących do oszacowania prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia, tj. krzywych czasu do progresji, czasu do zgonu (bez progresji) oraz czasu przeżycia po progresji. W modelu określono też populacyjne ryzyko zgonu w oparciu o dane GUS z tablic trwania życia (2019 r.), a także o współczynnik zwiększający ryzyko śmiertelności po leczeniu chemioterapią. W modelu ekonomicznym zaimplementowano również założenie o możliwości wyleczenia pacjentów ustalając czas odciążenia po okresie obserwacji badania klinicznego (mediana: 73 miesiące).

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ, komunikaty DGL oraz dane z przetargów. Oprócz kosztów samych leków i kosztów ich podania uwzględniono również dodatkowe koszty związane z leczeniem chemioterapią, a także koszty wynikające z diagnostyki i monitorowania pacjentów w trakcie leczenia i po nim, przed, jak i po progresji. W modelu wzięto pod uwagę również koszty zastosowania radioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty w kolejnych liniach leczenia (chemioterapia, przeszczep, leczenie w ramach PL B.77). Oszacowanie kosztów schematów chemioterapii AVD i ABVD wykonano w oparciu o wytyczne kliniczne PTOK 2020, charakterystyki produktów leczniczych oraz dane DGL i dane z przetargów.

Wartości użyteczności stanów przed i po progresji zaimplementowano na podstawie wyników oceny jakości życia z badania ECHELON-1 (EQ-5D-3L). W scenariuszu podstawowym analizy model ekonomiczny szacuje użyteczności pacjentów przed „wyleczeniem” na podstawie modelu powtarzanych pomiarów (model dopasowany do danych z badania ECHELON-1) lub użyteczności w populacji generalnej (w zależności od tego, która z tych wartości jest niższa). Po określonym momencie wyleczenia (73 miesiące) model szacuje użyteczności według danych z populacji generalnej (zależne od wieku). W ramach analizy wrażliwości przetestowano również wariant obliczenia użyteczności oparty wyłącznie na danych z badania klinicznego ECHELON-1, bez uwzględnienia modelowania.

Koszt i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych oraz walidację zastosowanego modelu

Wyniki

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii AVD w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na nieznaczne różnice w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (koszty leków towarzyszących chemioterapii) wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ

Wnioski

[REDACTED]

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji brentuksymabu vedotin (Adcetris®) stosowanego w leczeniu skojarzonym ze schematem chemioterapii AVD: doksorubicyna (A), winblastyna (V) i dakarbazyna (D) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania w porównaniu do schematu chemioterapii ABVD: doksorubicyna (A), bleomycyna (B), winblastyna (V) i dakarbazyna (D). Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie terapii brentuksymabem vedotin (Adcetris®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, ang. *Hodgkin's lymphoma*, HL) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD). Szczegółowe informacje dotyczące brentuksymabu vedotin (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame względem wskazania rejestracyjnego brentuksymabu vedotin ujętego w ChPL Adcetris®. Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Uzasadnienie wyboru komparatora w postaci schematu chemioterapii ABVD przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem standardowego dla onkologii, trójstanowego modelu przeżycia (stan przed progresją, po progresji, zgon), w którym uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, koszty związane z zastosowaniem terapii, koszty monitorowania leczenia i działań niepożądanych) oraz zmniejszenie użyteczności wynikające ze zmian stanu zdrowia. Źródłem parametrów klinicznych w modelu było randomizowane badanie III fazy ECHELON-1, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania schematu A+AVD (Adcetris® w skojarzeniu ze schematem chemioterapii AVD) ze schematem ABVD w I linii leczenia HL w IV stadium zaawansowania.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby.
Interwencja	Brentuksymab vedotin w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (schemat AVD: doksorubicyna - A, winblastyna - V i dakarbazyna - D). Zalecana dawka wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia przez 6 cykli, z koniecznością profilaktyki neutropenii.
Komparator	Schemat ABVD (doksorubicyna - A, bleomycyna - B, winblastyna - V i dakarbazyna - D)
Wyniki	Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) Lata życia (LY) Koszty leczenia

	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)
--	--

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymabu vedotin zostały ocenione w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy ECHELON-1, w którym porównywano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania schematu A+AVD (Adcetris® w skojarzeniu ze schematem chemioterapii AVD) ze schematem ABVD w populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w I linii leczenia w IV stadium zaawansowania choroby (Connors 2018, , Hutchings 2021, Straus 2020, Straus 2021, EMA 2019, AK 2023). Na podstawie wyników badania ECHELON-1 z datą odcięcia: czerwiec 2021 r., zaimplementowanych w modelu ekonomicznym, określono parametry kliniczne w analizie.

Według przeprowadzonej analizy klinicznej terapia brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z AVD w porównaniu z ABVD w I linii leczenia pacjentów w IV stadium zaawansowania HL wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka:

- progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu o 29% (HR=0,711; 95%CI: 0,529; 0,956; p=0,023),
- progresji choroby lub zgonu w ciągu 3-, 5- i 6-letniego okresu obserwacji o odpowiednio o 28%, 27% i 28% (odpowiednio HR=0,72; 95%CI: 0,54; 0,97; p=0,032; HR=0,73; 95%CI: 0,55; 0,98; p=0,035 i HR=0,72; 95%CI: 0,53; 0,96),
- zgonu o 49% w ciągu 2-letniego okresu obserwacji (HR=0,507; 95%CI: 0,265; 0,971; p=0,037) oraz o 52% w ciągu 6-letniego okresu obserwacji (HR=0,48; 95%CI: 0,29; 0,80; p=b.d.) (AK 2023)

Ponadto leczenie A+AVD nie różniło się istotnie statystycznie względem ABVD w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zgonu w trakcie leczenia, zgonu w wyniku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Szczegółowe dane odnośnie bezpieczeństwa terapii opisano w analizie klinicznej dołączonej do wniosku (AK 2023).

Biorąc pod uwagę powyższe wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministerstwa Zdrowia (MZ) dotyczącymi analiz dołączanych do wniosków o refundację przeprowadzono analizę ekonomiczną z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta (Rozporządzenie MZ). W toku analizy danych kosztowych zidentyfikowano znikome różnice w kosztach leków stosowanych w trakcie chemioterapii (tylko u części pacjentów), stąd założono, że wyniki z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ. W dalszym toku analizy opisywano zatem wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ.

2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywotnim. Oceniana technologia wpływa na przeżycie pacjentów stąd też rozpatrywano horyzont dożywotni, aby w pełnym zakresie uwzględnić koszty i wyniki zdrowotne pacjentów od rozpoczęcia leczenia aż do śmierci. Horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 7 dni (tydzień). Zaimplementowano korektę połowy cyklu.

2.4 Populacja

W modelu ekonomicznym uwzględniono dwie możliwości zastosowania populacji z badania ECHELON-1 (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym, data odcięcia: czerwiec 2021):

- Populacja ITT (*ITT*, ang. *intention to treat*):
Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stopniu zaawansowania choroby zgodnie z kryteriami włączenia do badania ECHELON-1 (cała populacja);
- Subpopulacja ITT w IV stopniu zaawansowania (*Stage IV*):
Subpopulacja z badania ECHELON-1 w IV stopniu zaawansowania choroby.

Subpopulacja w IV stopniu zaawansowania (N = 846) pokrywa się z charakterystyką populacji zgodną z zarejestrowanym wskazaniem Adcetris® oraz odpowiada kryteriom kwalifikacji do wnioskowanego PL (szczegółowy zapis PL zamieszczono w analizie wpływu na budżet, BIA 2023), dlatego też subpopulacja ta została uwzględniona w sc. podstawowym analizie ekonomicznej. Wybór populacji w modelu determinuje określenie średniej masy ciała oraz powierzchni ciała, które wpływają na wielkość dawki leków. Zestawienie parametrów umieszczono w Tab. 2.

Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie ECHELON-1).

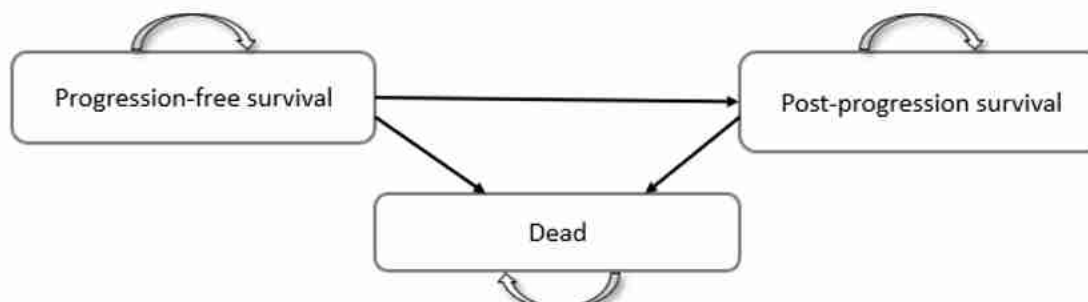
Parametr	Wartość w modelu	Referencja
Populacja Stage IV (N=846)		
Średni masa ciała (kg)	██████	Badanie ECHELON-1: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Średnia powierzchnia ciała (m ²)*	██████	Badanie ECHELON-1: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Populacja ITT (N=1334)		
Średni masa ciała (kg)	██████	Badanie ECHELON-1: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Średnia powierzchnia ciała (m ²)*	██████	Badanie ECHELON-1: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym

2.5 Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę.

W programie Microsoft Excel® zaimplementowano standardowy dla onkologii, trójstanowy model przeżycia (przed progresją, po progresji, zgon), którego ogólną charakterystykę zaprezentowano na Ryc. 1.

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.



W modelu przeżycia zakłada się, że każdy pacjent może znajdować się w następujących, wzajemnie wykluczających się stanach zdrowia przez całe życie. Są to: stan przed progresją (ang. *Progression free survival*, PFS), po progresji (ang. *Post progression survival*) oraz zgon. W analizie zastosowano kohortowy model Markova, w którym określono prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami w określonych przedziałach czasowym zwanych cyklami modelu (trwającymi tydzień). Koszty i wyniki zdrowotne są szacowane w stałych punktach czasowych na podstawie proporcji pacjentów w każdym stanie zdrowia w danym czasie. Struktura zastosowanego w tej analizie modelu Markova odzwierciedla wpływ „wyleczenia” pacjentów oraz wpływ występowania progresji na przeżycie oraz jakość życia i nie opiera się na niedojrzałych danych OS z badania ECHELON-1. W tym modelu OS jest funkcją wszystkich poszczególnych przejść, gdzie wskaźnik śmiertelności odzwierciedla zmieniający się odsetek pacjentów w stanie progresji i różnice w śmiertelności między pacjentami bez progresji i pacjentami z progresją.

Pacjenci wchodzą do modelu w stanie przed progresją i rozpoczynają leczenie w I linii. Następnie, w kolejnych cyklach, pacjenci mogą pozostać w tym stanie zdrowia, przejść do stanu zdrowia po progresji lub umrzeć. Gdy pacjenci znajdują się w stanie zdrowia po progresji koszty i wyniki zdrowotne są szacowane na podstawie stałego prawdopodobieństwa pozostania w tym stanie lub zgonu, niezależnie od wcześniejszego leczenia. Jest to zgodne z założeniem o braku pamięci w modelach Markova.

Długość cyklu modelu wynosi jeden tydzień - jest to wspólny mianownik częstotliwości leczenia interwencji i komparatora oraz oddaje możliwość wystąpienia progresji i zgonu w krótkim czasie. W modelu zaimplementowano korektę połowy cyklu.

Na podstawie wyników z badań klinicznych oraz biorąc pod uwagę długie, płaskie plateau krzywych Kaplana-Meiera dla PFS i OS w badaniu ECHELON-1 (data odcięcia: czerwiec 2021 r.) sugerujących występowanie długoterminowej remisji, uwzględniono w modelu możliwość wyleczenia pacjenta po I linii leczenia (Blank 2017, Allen 2017, ECHELON-1). Punkt czasowy dla wyleczenia określono w modelu na 73 miesiące, co jest zgodne z medianą czasu obserwacji badania ECHELON-1. W analizie wrażliwości przetestowano wariant 60 miesięcy, wskazywany w wytycznych klinicznych jako czas ograniczenia obserwacji po leczeniu (ESMO 2018, NCCN 2023). Model zakłada, że wyleczeni pacjenci nie są już narażeni na ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu spowodowanego chorobą. Po czasie wyleczenia pacjentom w stanie

zdrowia PFS nie są już naliczane koszty monitorowania choroby, a wyniki QALY wyznaczone są w oparciu o użyteczności w populacji zależne od wieku.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano również inne podejście do modelowania oparte na wynikach pochodzących bezpośrednio z krzywych PFS i OS z badania klinicznego ECHELON-1. Modelowanie techniką *partitioned survival model* polega na podzieleniu kohorty pacjentów w danym punkcie czasowym według przebiegu PFS i OS i obliczenia pola pod krzywą. Modelowanie to zakłada jednak niezależność przebiegu OS i PFS, uwzględnia długoterminową ekstrapolację danych OS, co obarczone jest niepewnością wyniku, oraz nie daje możliwości modyfikacji późniejszego leczenia i jego wpływu na wyniki przeżycia. Wszystko to sprawia, że modelowanie to nie zostało wybrane w scenariuszu podstawowym analizy.

2.6 Komparator

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest schemat chemioterapii ABVD: doksorubicyna (A), bleomycyna (B), winblastyna (V) i dakarbazyna (D).

Obecnie w Polsce pacjenci z chłoniakiem Hodgkina mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. Program lekowy B.77 obejmuje jednak stosowanie brentuksymabu vedotin i niwolumabu wyłącznie w monoterapii, w populacji chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina. W ramach katalogu chemioterapii z kolei obecnie w Polsce w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (ICD-10: C81) finansowanych jest 24 substancji czynnych.

We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych klinicznych w I linii leczenia HL w IV stopniu zaawansowania wskazywany jest schemat leczenia ABVD, a z pewnymi zastrzeżeniami również schemat BEACOPP. Wytyczne kliniczne z 2023 roku (NCCN 2023) wskazują na preferowane opcje leczenia chłoniaka Hodgkina w III-IV stadium zaawansowania. Są to: ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) oraz brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD (doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną). Z kolei wytyczne polskie (PTOK 2020) oraz europejskie (ESMO 2018) w I linii leczenia pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania wskazują na schematy ABVD oraz BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna (inaczej doksorubicyna), cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), zazwyczaj w skojarzeniu z radioterapią na zmiany resztkowe lub okolice pierwotnie zajęte, przy czym schematu BEACOPP nie należy podawać pacjentom >60 r.ż. W wytycznych NCCN na 2023 rok schemat BEACOPP zalecany jest wyłącznie w pewnych okolicznościach tj. u wybranych pacjentów, jeśli międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (IPS) ≥ 4 oraz wiek nie przekracza 60 lat (NCCN 2023).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Efektywność kliniczną zastosowania schematu ABVD w I linii leczenia HL w IV stadium zaawansowania przedstawiono w analizie klinicznej w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy ECHELON-1, w którym porównywano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania schematu A+AVD (Adcetris® w skojarzeniu ze schematem chemioterapii AVD) ze schematem ABVD (Connors 2018, , Hutchings 2021, Straus 2020, Straus 2021,

EMA 2019, AK 2023). W modelu ekonomicznym parametry kliniczne zaimplementowano na podstawie wyników badania ECHELON-1.

2.7 Parametry kliniczne

Wybrane w scenariuszu podstawowym podejście do modelowania wg modelu Markova determinuje określenie następujących parametrów klinicznych:

- Czas do progresji
- Czas do zgonu
- Czas przeżycia po progresji

Źródłem danych do oceny powyższych parametrów jest badanie ECHELON-1, które zawiera oszacowania zarówno dla ramienia interwencji (A+AVD), jak i komparatora (ABVD). Dane z badania ECHELON-1 zamieszczono w modelu ekonomicznym (data odcięcia: czerwiec 2021 r.). Mediana czasu obserwacji w badaniu ECHELON-1 wynosi 73,0 miesiące (95%CI: 72,3; 73,6).

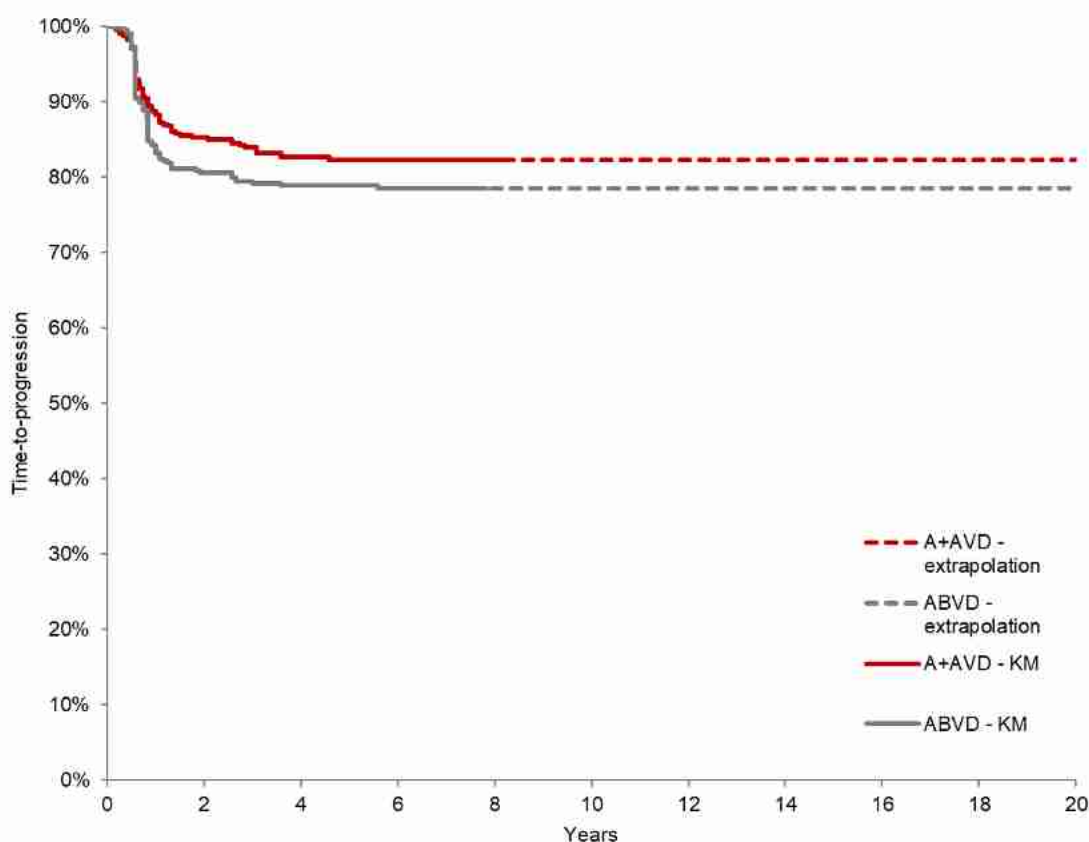
2.7.1 Przeżycie wolne od progresji

W analizie podstawowej do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera (KM) czasu do progresji z badania ECHELON-1. Po czasie obserwacji model następnie ekstrapoluje przebieg krzywej w oparciu o ostatni obserwowany punkt na krzywej KM z badania, co wynika z przyjętego założenia o możliwości wyleczenia pacjentów. Krzywa czasu do progresji z badania ECHELON-1 wykazuje pojawienie się wydłużonej fazy *plateau*. Przebieg krzywych i ekstrapolacji przedstawiono na Ryc. 2.

W analizie wrażliwości przetestowano metodę oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia progresji wykorzystującą dopasowanie krzywych z rozkładów do istniejących danych z badania klinicznego ECHELON-1. Przetestowano sześć rozkładów: Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, wykładniczy, Gompertza oraz uogólniony gamma. Szacowane proporcje wyleczonych pacjentów oraz statystyki oceny dopasowania rozkładów przedstawiono w Tab. 3.

W innym scenariuszu analizy wrażliwości przetestowano również określenie prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji według danych z badania ECHELON-1 o zmodyfikowanym przeżyciu wolnym od progresji zdefiniowanym jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu według niezależnego ośrodka kontrolnego, po którym wdrożono dalsze leczenie przeciwnowotworowe.

Ryc. 2. Krzywe czasu do progresji z badania ECHELON-1 i ich ekstrapolacja w modelu (subpopulacja w IV stopniu zaawansowania).



Tab. 3. Statystyki dopasowania rozkładów do krzywych KM czasu do progresji i oszacowane proporcje wyleczonych pacjentów.

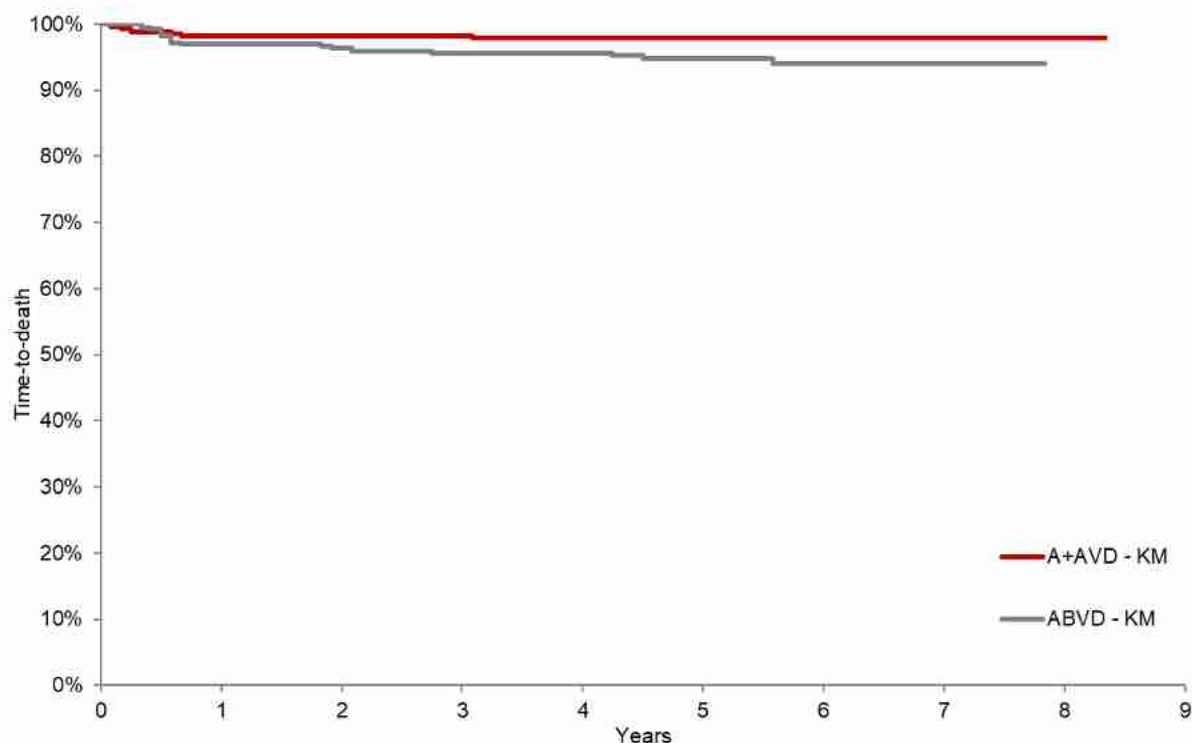
Model	AIC	BIC	Odsetek wyleczonych	
			A+AVD	ABVD
Wykładniczy	1856	1875	82%	79%
Weibulla	1833	1857	82%	79%
Log-normalny	1785	1808	82%	79%
<u>Log-logistyczny</u>	<u>1774</u>	<u>1798</u>	<u>82%</u>	<u>79%</u>
Uogólniony gamma	1783	1811	82%	78%
Gompertza	1856	1880	82%	79%

Podkreślone i pogrubione rozkłady to odpowiednio pierwszy i drugi w rankingu dopasowania.

2.7.2 Przeżycie całkowite

Na podstawie krzywych KM z badania ECHELON-1 oszacowano prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów leczonych A+AVD i ABVD. Przebieg krzywych zaprezentowano na Ryc. 3. Ekstrapolowanie długoterminowego ryzyka zgonu oszacowano na podstawie tablic trwania życia oraz współczynnika uwzględniającego zwiększone ryzyko zgonu wśród pacjentów leczonych chemioterapią (por. Rozdz. 2.7.3).

Ryc. 3. Krzywe czasu do zgonu z badania ECHELON-1 (subpopulacja w IV stopniu zaawansowania).



2.7.3 Ryzyko zgonu

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2019 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2019). Zdecydowano się zastosować dane z 2019 r. ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w 2020 r., spowodowane pandemią COVID-19. Tablice trwania życia zamieszczono w Aneksie 7.3.

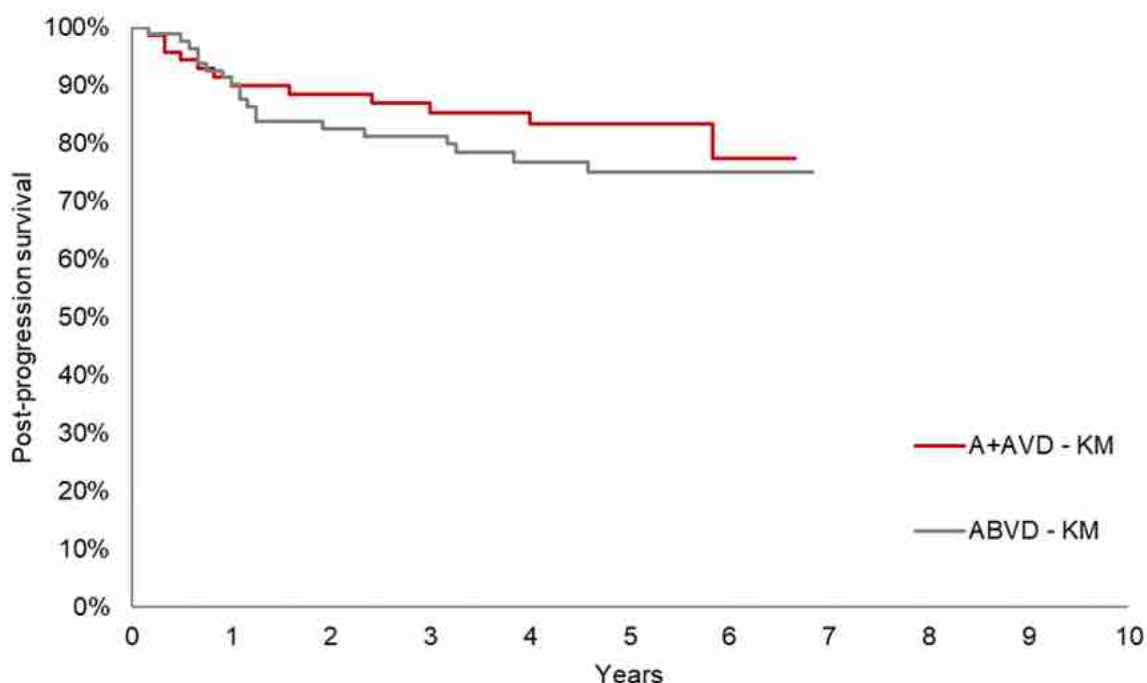
Śmiertelność w populacji ogólnej została oszacowana jako średnia ważona dla dziesięciu podgrup (grup wiekowych), by dostosować się do modelowania śmiertelności ogólnej w modelu uwzględniającym pacjentów, którzy są wyleczeni i niewyleczeni (*mixture-cure model*).

Śmiertelność ogólna została skorygowana w celu uwzględnienia zwiększonego ryzyka zgonu wynikającego z długoterminowego wpływu leczenia raka (np. wtórne nowotwory złośliwe i choroby układu krążenia) (Ng 2016). Współczynnik uwzględniający zwiększone ryzyko zgonu został oparty na opinii brytyjskich klinicystów (na etapie budowy modelu) oraz na dowodach klinicznych, według których pacjenci z HL w wyniku leczenia chemioterapią mogą mieć większe ryzyko zgonu z powodu zwiększonego ryzyka zawału mięśnia sercowego (Swerdlow 2007). Współczynnik ten wynosił 2,0 (95%CI: 1,4-2,9) i został zaimplementowany jako zwiększenie ryzyka zgonu określonego na podstawie tablic trwania życia.

2.7.4 Przeżycie po progresji

W modelu zaimplementowano prawdopodobieństwo przejścia ze stanu zdrowia po progresji do zgonu. „Bezpamięciowy” charakter modelu Markowa wymaga użycia prawdopodobieństwa, które jest stałe w czasie, dlatego w analizie podstawowej zastosowano model wykładniczy. Krzywe KM dla czasu przeżycia po progresji pokazano na Ryc. 4.

Ryc. 4. Krzywe czasu przeżycia po progresji z badania ECHELON-1 (subpopulacja w IV stopniu zaawansowania).



2.7.5 Zdarzenie niepożądane

W analizie ekonomicznej zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia, które w badaniu ECHELON-1 występowały z częstością co najmniej 5% (Connors 2018, Tab. 4). Założono, że dla populacji w IV stadium zaawansowania zdarzenia niepożądane będą odpowiadały tym z populacji ogólnej (ITT). Wyniki z analizy klinicznej nie wskazywały na różnice w profilu bezpieczeństwa między populacją w IV stadium zaawansowania a ogólną populacją badania ECHELON-1 (AK 2023).

Tab. 4. Częstość zdarzeń niepożądanych z badania ECHELON-1 (Connors 2018).

Zdarzenia niepożądane	A+AVD	ABVD
Anemia	8%	4%
Gorączka neutropeniczna	19%	8%
Neutropenia	54%	39%
Zmniejszona Liczba neutrofilii	13%	10%
Neuropatia obwodowa	9%	1%

2.8 Koszty

2.8.1 Koszty leków

2.8.1.1 Koszty Adcetris®

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie brentuksymabu vedotin (Adcetris®, A) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania w trybie refundacji leku w ramach istniejącego programu lekowego B.77.: „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. Treść proponowanego fragmentu programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2023).

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje opakowanie preparatu Adcetris®:

- 1 fiolka, 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Wnioskowana cena zbytu netto brentuksymabu vedotin (Adcetris®) wynosi [REDACTED] (Tab. 5).

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

Tab. 5. Cena leku Adcetris® na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę.

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

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania we wskazaniu wcześniej nieleczonego chłoniaka ziarniczego brentuksymab vedotin stosuje się w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (doksorubicyna (A), winblastyna (V) i dakarbazyna (D) (AVD)), gdzie zalecana dawka wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia przez 6 cykli. [REDACTED]

[REDACTED] Średnią masę ciała w subpopulacji pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby, uwzględnioną w modelu ekonomicznym, opisano w Rozdz. 2.4.

Leczenie odbywało się do momentu progresji choroby lub maksymalnie przez 6 cykli leczenia. Średnią liczbę cykli leczenia pozyskano z wyników badania ECHELON-1. [REDACTED]

2.8.1.2 Koszty schematu AVD

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie brentuksymabu vedotin (Adcetris®) stosowanego w leczeniu skojarzonym ze schematem chemioterapii AVD: doksorubicyna (A), winblastyna

(V) i dakarbazyna (D). Koszty NFZ za mg poszczególnych substancji czynnych zamieszczono w Tab. 6.

Dokсорubicynę, winblastynę i dakarbazynę podaje się dożylnie w 1. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Liczba cykli zależy od tolerancji chemioterapii, ale przede wszystkim od stadium choroby. W IV stadium zaawansowania HL schemat jest zwykle stosowany w 6-8 cyklach (PTOK 2020). Zgodnie z wytycznymi PTOK 2020 oraz dawkowaniem w badaniu ECHELON-1 dokсорubicynę stosuje się w dawce 25 mg/m² powierzchni ciała, winblastynę 6 mg/m², a dakarbazynę 375 mg/m². Wartość średniej powierzchni ciała w subpopulacji pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby, uwzględnionej w modelu ekonomicznym, opisano w Rozdz. 2.4.

Dokсорubicyna i dakarbazyna są obecnie refundowane w leczeniu chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81) w ramach katalogu chemioterapii. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ winblastyna nie jest objęta refundacją (Obwieszczenie MZ). Średni koszt za mg dokсорubicyny uzyskano z danych NFZ o średnim koszcie substancji czynnych z chemioterapii i programów lekowych (DGL 2022a, listopad 2022). Koszt za mg dakarbazyny oszacowano na podstawie wyników odnalezionego przetargu. Koszt ten był równy kosztowi za mg oszacowanemu wg Obwieszczenia MZ (Przetargi, Obwieszczenie MZ). Średni koszt za mg winblastyny oszacowano na podstawie wyników odnalezionych przetargów (Przetargi).

[Redacted content]

Tab. 6. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów A+AVD i ABVD.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Liczba podań w cyklu	Średnia intensywność dawki [%]	Średnia liczba cykli	Koszt NFZ za opak./mg [zł]	Źródło
Schemat A+AVD							
brentuksymab vedotin	1,2 mg/kg	dożylnie	2	■	■	Tab. 5	Dane Wnioskodawcy
doksorubicyna	25 mg/m ²	dożylnie	2	■	■	0,62 zł	DGL 2022a
winblastyna	6 mg/m ²	dożylnie	2	■	■	13,50 zł	Przetargi
dakarbazyna	375 mg/m ²	dożylnie	2	■	■	0,16 zł	Obwieszczenie MZ
Schemat ABVD							
doksorubicyna	25 mg/m ²	dożylnie	2	■	■	0,62 zł	DGL 2022a
bleomycyna	10 jedn./m ²	dożylnie	2	■	■	19,06 zł	Obwieszczenie MZ
winblastyna	6 mg/m ²	dożylnie	2	■	■	13,50 zł	Przetargi
dakarbazyna	375 mg/m ²	dożylnie	2	■	■	0,16 zł	Obwieszczenie MZ

2.8.1.3 Koszty komparatora ABVD

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest schemat chemioterapii ABVD, tj. dokсорubicyna (A), bleomycyna (B), winblastyna (V) i dakarbazyna (D). Koszty NFZ za mg poszczególnych substancji czynnych zamieszczono w Tab. 6.

Bleomycynę, podobnie jak dokсорubicynę, winblastynę i dakarbazynę, podaje się dożylnie w 1. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Zgodnie z wytycznymi PTOK 2020 oraz dawkowaniem w badaniu ECHELON-1 dokсорubicynę stosuje się w dawce 25 mg/m² powierzchni ciała, bleomycyna 10 jedn./m², winblastynę 6 mg/m², a dakarbazynę 375 mg/m². Wartość średniej powierzchni ciała uwzględnionej w modelu ekonomicznym opisano w Rozdz. 2.4.

Koszt za mg bleomycyny oszacowano na podstawie przetargu (Przetargi). Podobnie jak w przypadku dakarbazyny koszt ten był równy kosztowi oszacowanemu na podstawie Obwieszczenia MZ (Obwieszczenie MZ).

2.8.2 Koszty podania

2.8.2.1 Koszty podania A + AVD

Podanie leku Adcetris® wraz z leczeniem skojarzonym w postaci chemioterapii (AVD) będzie odbywać się w 1. i 15. dniu cyklu leczenia i rozliczane będzie w ramach świadczenia: „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 7.

Tab. 7. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 160/2022/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72

2.8.2.2 Koszty podania ABVD

Jako koszt podania schematu chemioterapii ABVD zdecydowano się uwzględnić świadczenie: „Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych”. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 8.

Tab. 8. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem nr 19/2023/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	686,00

2.8.3 Monitorowanie leczenia przed progresją

2.8.3.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL

W modelu ekonomicznym założono, że koszty monitorowania chorych w programie lekowym będą równe obecnym kosztom diagnostyki i monitorowania w PL B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. Koszty te opisano w Tab. 9.

Tab. 9. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL dla Adcetris® (Zarządzenie 160/2022/DGL ujedn.)

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [zł]
5.08.08.0000110	Diagnostyka w programie leczenia chorych na oporną i nawrotową postać klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu	3 302,67

2.8.3.2 Ocena skuteczności leczenia chemioterapią ABVD

Monitorowanie leczenia chemioterapią ABVD odbywa się w ramach świadczenia: „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (por. Tab. 10). Zgodnie z zarządzeniem monitorowanie to odbywa się nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. Ponieważ monitorowanie w PL odbywa się co miesiąc w trakcie trwania leczenia założono taką samą częstość monitorowania w ramach leczenia chemioterapią ABVD.

Tab. 10. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 19/2023/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40

2.8.3.3 Monitorowanie po zakończeniu leczenia

Zgodnie z opisem w wytycznych klinicznych PTOK 2020 założono, że wizyty kontrolne obejmujące wywiad, badanie przedmiotowe, morfologię krwi z rozmazem, OB oraz badanie biochemiczne będą odbywać się co 3 miesiące przez pierwsze pół roku od zakończenia leczenia, następnie co 6 miesięcy do 4. roku, a później raz w roku (Tab. 13). Koszt obejmujący wizyty kontrolne oszacowano jako koszt świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (Tab. 11).

Tab. 11. Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia (Zarządzenie 12/2023/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00

Poza wizytami kontrolnymi pacjent zostaje poddany również badaniu obrazowemu. Według wytycznych PTOK 2020 badanie obrazowe powinny być wykonywane tylko w przypadku wystąpienia objawów klinicznych sugerujących wznowę. Przyjęto zatem założenie, że przez

pierwsze pół roku po zakończeniu leczenia pacjent będzie miał raz wykonaną tomografię komputerową (TK), ponieważ jedna została wykonana, zgodnie z zapisem PL, na zakończenie leczenia. Następnie założono, że w okresie do 4. roku chory będzie miał wykonaną TK raz na dwa lata, a później już nie (Tab. 13). Średni koszt tomografii komputerowej oszacowano w Tab. 12.

Tab. 12. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 12/2023/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	233,00
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436,00
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491,00
Średni koszt [zł]		386,67

Tab. 13. Charakterystyka częstości monitorowania choroby w stanie przed progresją.

Parametr	Częstość/rok			
	0-0,5 roku	0,5-1 rok	1-4 lata	≥4 lata
Diagnostyka i monitorowanie w PL (A+AVD)	2*	-	-	-
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (ABVD)	12**	-	-	-
Porada specjalistyczna	-	4	2	1
TK	-	1	0,5	0

*Uwzględniono ryczałt roczny za diagnostykę; **Założono częstość monitorowania raz w miesiącu jak w zapisie PL

2.8.4 Koszty związane z chemioterapią

2.8.4.1 Leczenie przeciwwymiotne

Zastosowane w ramach schematów chemioterapii AVD i ABVD substancje czynne takie jak dokсорubicyna i dakarbazyna wiążą się z wysokim ryzykiem wystąpienia nudności i wymiotów (Kawecki 2018). Wobec powyższego w modelu ekonomicznym zaimplementowano zastosowanie substancji czynnych stosowanych w ramach zapobiegania oraz zmniejszenia nasilenia objawów związanych z występowaniem nudności i wymiotów (Kawecki 2018, NCCN 2018a). Dawkowanie oraz koszt leczenia przeciwwymiotnego opisano w Tab. 14. Koszty za mg oszacowano na podstawie danych DGL (DGL 2022b).

Tab. 14. Koszty leków przeciwwymiotnych (DGL 2022b).

Leki	Dawkowanie (dzień 1)	Dawkowanie (dzień 2-4)	Koszt NFZ za mg [zł]	Koszt za mg z p. wspólnej [zł]
Deksametazon	12 mg	8 mg	0,62 zł	0,92 zł
Ondansetron	24 mg	-	0,45 zł	0,54 zł
Aprepitant	125 mg	80 mg	0,27 zł	0,28 zł

2.8.4.2 Leczenie czynnikami wzrostu

W modelu ekonomicznym zaimplementowano stosowanie leczenia wspomagającego w postaci zastosowania czynników wzrostu. Zgodnie z ChPL Adcetris® u wszystkich dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem ziarniczym, u których stosowane jest leczenie skojarzone, zalecana jest główna profilaktyka ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF) stosowana od podania pierwszej dawki.

W badaniu ECHELON-1 pacjenci stosowali filgrastym w dawce 5 µg/kg (0,5 mln j./kg) przez 28 dni cyklu lub pegfilgrastym w dawce 6 mg podanej jednorazowo na cykl. Koszty leczenia czynnikami wzrostu oszacowano w Tab. 15 na podstawie danych DGL (DGL 2022a).

Tab. 15. Koszt zastosowania czynników wzrostu G-CSF (DGL 2022a).

Leki	Dawkowanie	Średnia masa ciała	Koszt za 1 mln j.m./Koszt za mg [zł]	Koszt całkowity/cykl [zł]
Filgrastym	5 µg/kg przez 28 dni cyklu	73,5 kg	1,07	1 098,83 zł
Pegfilgrastym	6 mg podane jednorazowo na cykl		34,62	207,71 zł

2.8.4.3 Leczenie przeciw infekcyjne

W modelu ekonomicznym zaimplementowano leczenie profilaktyczne przeciwko infekcjom. W badaniu ECHELON-1 pacjenci stosowali aciclovir i levofloxacin, jednak w Polsce tylko aciclovir znajduje się na liście leków refundowanych (Obwieszczenie MZ). Biorąc to pod uwagę oszacowano koszt leczenia przeciw infekcyjnego jako koszt zastosowania acicloviru. Dawkowanie przyjęto na podstawie wytycznych NCCN 2018b oraz publikacji Potemski 2020. Koszt leczenia przeciwzapalnego oszacowano na podstawie danych DGL (Tab. 16, DGL 2022b).

Tab. 16. Koszt leczenia przeciwzapalnego (DGL 2022b).

Leki	Dawkowanie	Koszt NFZ za mg [zł]	Koszt za mg z p. wspólnej	Koszt całkowity/cykl [zł]
Aciclovir	400 mg przez 7 dni	0,001 zł	0,002 zł	2,91 zł

2.8.4.4 Leczenie przeciwbólowe

Koszty leczenia przeciwbólowego zaimplementowano w modelu ekonomicznym uwzględniając koszty zastosowania tramadolu oraz oksykodonu. Koszt za mg obu leków oszacowano na podstawie danych DGL (DGL 2022b). Dawkowanie przyjęto na podstawie wytycznych NCCN 2018c.

Tab. 17. Koszt leczenia przeciwbólowego (DGL 2022b).

Leki	Dawkowanie	Koszt NFZ za mg [zł]	Koszt za mg z p. wspólnej	Koszt całkowity/cykl [zł]
Tramadol	100 mg przez 7 dni	0,005 zł	0,008 zł	3,70 zł
Oksykodon	20 mg przez 7 dni	0,061 zł	0,067 zł	8,51 zł

2.8.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas terapii z lekiem Adcetris® oraz terapii ABVD. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w poszczególnych ramionach terapii. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2020), które przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 18).

Tab. 18. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2020).

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Anemia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,73
Gorączka neutropeniczna	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,73
Neutropenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,73
Zmniejszona liczba neutrofilii	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0
Neuropatia obwodowa	Grupa A31: Choroby nerwów obwodowych	1 682,29

2.8.6 Koszty radioterapii

Wytyczne kliniczne zalecają oprócz chemioterapii także zastosowanie radioterapii. W badaniu ECHELON-1 u pacjentów, u których nie uzyskano pełnej odpowiedzi na leczenie pod koniec pierwszej linii leczenia, zastosowano radioterapię. Przyjęto, że pacjenci otrzymują 20 frakcji radioterapii w dawce całkowitej 30 Gy. Według badania Collins 2018 w realnej praktyce klinicznej 15% pacjentów będzie miało zastosowaną radioterapię (Collins 2018). Koszt radioterapii oszacowano w Tab. 19.

Tab. 19. Koszty radioterapii [Zarządzenie 21/2023/DSOZ].

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
Hospitalizacje do teleradioterapii (20 seansów)		
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii/terapii prototypowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku >17 r.ż.	352,00
Teleradioterapia - za cały cykl leczenia		
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560,00
5.07.01.0000022	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7 501,00
Średni koszt teleradioterapii radykalnej		9 531,00
Koszt całkowity (teleradioterapia + hospitalizacja do teleradioterapii)		16 571,00

2.8.7 Koszty kolejnych linii leczenia

Koszty w kolejnych liniach leczenia oszacowano na podstawie odsetków pacjentów z badania ECHELON-1. W skład tych kosztów wliczono: chemioterapię, radioterapię, przeszczep szpiku i inne. Wyniki z badania ECHELON-1 pochodzą z danych pojedynczych pacjentów i zostały umieszczone w modelu ekonomicznym (data odcięcia: czerwiec 2021).

2.8.7.1 Koszty chemioterapii

Najczęściej stosowaną terapią w kolejnych liniach jest chemioterapia. Dla uproszczenia przyjęto tu koszt zastosowania schematu DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), który był najczęściej stosowanym schematem w badaniu Collins 2018 oraz został wskazany przez eksperta klinicznego w opracowaniu AOTMiT dotyczącym m.in. leczenia chłoniaka Hodgkina (AOTMiT 197/2017) oraz w wytycznych klinicznych PTOK (PTOK 2020).

Tab. 20. Koszt substancji czynnych wchodzących w skład schematu DHAP w ramach kolejnej linii chemioterapii.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Liczba podań w cyklu	Średnia intensywność dawki [%]*	Liczba cykli	Koszt NFZ za opak./mg [zł]	Źródło
Schemat DHAP							
deksametazon	40 mg	dożylnie	4	100%	2**	0,62 zł	DGL 2022b
cytarabina	4000 mg/m ²	dożylnie	2	100%		0,09 zł	DGL 2022a
cisplatyna	100 mg/m ²	dożylnie	1	100%		0,48 zł	DGL 2022a

*Założenie; **Założono 2 cykle chemioterapii na podstawie PTOK 2020 i zapisu w modelu ekonomicznym

Tab. 21. Koszt całkowity zastosowania schematu DHAP.

Substancja czynna	Dawka	Koszt jednego podania [zł]*	Liczba podań w cyklu	Koszt jednego cyklu [zł]	Koszt całkowity [zł]
deksametazon	40 mg	24,6 zł	4	1 495 zł	2 990 zł
cytarabina	4000 mg/m ²	653,9 zł	2		
cisplatyna	100 mg/m ²	88,6 zł	1		

2.8.7.2 Koszty przeszczepu

Według wytycznych PTOK 2020 wysokodawkowana chemioterapia z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*, auto-HSCT) jest standardem postępowania w nawrotowej/opornej postaci chłoniaka Hodgkina. Według danych z badania ECHELON-1 część pacjentów miała również przeprowadzony przeszczep allogeniczny krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Odsetek pacjentów w każdym z ramion, u których wykonano auto-HSCT lub allo-HSCT zamieszczono w Tab. 22.

Koszt przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych oszacowano na podstawie statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP): auto-HSCT wg grupy S21, allo-HSCT wg grup S22 i S23 (Tab. 23). W przypadku przeszczepu allo-HSCT od dawcy alternatywnego (JGP S23) uwzględniono koszt doboru dawcy niespokrewnionego wg wyceny POLTRANSPLANT. Ponadto dla przeszczepów allogenicznych (grupa JGP S22 i S22) uwzględniono koszt monitorowania i leczenia w pierwszym roku po przeszczepie zgodnie z analizą ekonomiczną dla ponatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (AE do zlecenia 104/201). Oszacowanie kosztu auto-HSCT i allo-HSCT przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 22. Odsetek chorych z wykonanym przeszczepem auto-HSCT i allo-HSCT.

Ramię	Odsetek pacjentów z auto-HSCT w kolejnej linii leczenia	Odsetek pacjentów z allo-HSCT w kolejnej linii leczenia	Źródło
A+AVD	■	■	ECHELON-1 (dane w modelu ekonomicznym)
ABVD	■	■	ECHELON-1 (dane w modelu ekonomicznym)

Tab. 23. Oszacowanie kosztu przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Rodzaj przeszczepu	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji (NFZ 2020)	Udział (NFZ 2020)	Średnia wartość grupy [zł] (NFZ 2020)	Koszt doboru dawcy niespokrewnionego [zł] (POLTRANSPLANT 2022)	Roczny koszt monitorowania i leczenia po allo-HSCT w 1. roku po przeszczepie [zł] (AE do zlecenia 104/201)	Całkowity koszt NFZ przeszczepu [zł] (oszacowanie)
auto-HSCT	S21 Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	1 041	nd	56 953,93	nd	nd	56 953,93
allo-HSCT	S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA*	154	29,5%	144 070,14	nd	41 111,00	296 215,25*
	S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*	368	70,5%	277 569,61	24 000,00		

* średnia ważona udziałem liczby hospitalizacji w grupie S22 i S23; auto-HSCT - przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT - przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

2.8.7.3 Leczenie lekami z PL B.77.

Zgodnie z zapisem programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)” w ramach terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina możliwe jest zastosowanie terapii w postaci brentuksymabu vedotin w monoterapii lub niwolumabu w monoterapii. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne terapie określono na podstawie odsetków w badaniu ECHELON-1 (Tab. 24).

Koszty poszczególnych leków opisano w Tab. 25 i Tab. 26. Na potrzeby analizy, przy uwzględnieniu zapisów PL, założono, że uwzględniony zostanie koszt 13 cykli leczenia (zarówno odnośnie brentuksymabu, gdzie wg PL pacjent może otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia, jak i odnośnie niwolumabu, gdzie maksymalny czas leczenia nie został określony w zapisie PL).

Tab. 24. Odsetki pacjentów stosujących brentuksymab i niwolumab w badaniu ECHELON-1.

Ramię	Odsetek pacjentów stosujących brentuksymab	Odsetek pacjentów stosujących niwolumab	Źródło
A+AVD	■	■	ECHELON-1 (dane w modelu ekonomicznym)
ABVD	■	■	ECHELON-1 (dane w modelu ekonomicznym)

Tab. 25. Koszt zastosowania brentuksymabu w monoterapii w PL B.77.

Substancja czynna	Dawka	Koszt jednego podania [zł]	Liczba podań w cyklu (21 dni)	Koszt podania [zł]*	Koszt jednego cyklu [zł]	Liczba cykli	Całkowity koszt leczenia [zł]
brentuksymab	1,8 mg/kg	22 472,5 zł	1	486,7 zł	22 959,2 zł	13	298 469,4 zł

*Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (Tab. 7).

Tab. 26. Koszt zastosowania niwolumabu w monoterapii w PL B.77.

Substancja czynna	Dawka	Koszt jednego podania [zł]	Liczba podań w cyklu (14 dni)	Koszt podania [zł]*	Koszt jednego cyklu [zł]	Liczba cykli	Całkowity koszt leczenia [zł]
niwolumab	240 mg	8 817,3 zł	1	486,7 zł	9 304,0 zł	13	120 952,0 zł

*Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (Tab. 7).

2.9 Użyteczności stanu zdrowia

W modelu ekonomicznym zawarto oszacowania jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL), osobno dla ramienia interwencji (A+AVD) oraz komparatora (ABVD), dla stanów zdrowia przed progresją (w trakcie i po leczeniu) i po progresji. Dane te zostały oparte na analizie wyników kwestionariusza oceny HRQoL EQ-5D-3L zebranych w badaniu ECHELON-1. Wyniki te zostały następnie przeliczone w modelu na użyteczności zgodnie z brytyjskimi normami tzw. *value set* (Dolan 1997). Dane EQ-5D-3L zostały zebrane w ECHELON-1 dla wszystkich pacjentów zgodnie z następującym harmonogramem:

- podczas badania przesiewowego,
- pierwszego dnia każdego cyklu leczenia,
- pod koniec leczenia (30 [±7] dni po ostatniej dawce I linii leczenia)
- w czasie monitorowania po zakończeniu leczenia (co 3 miesiące do 3 lat od ostatniej dawki z I linii leczenia lub wystąpienia potwierdzonej progresji choroby, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).

W scenariuszu podstawowym analizy model ekonomiczny szacuje użyteczności pacjentów przed „wyleczeniem” na podstawie modelu powtarzanych pomiarów (model dopasowany do danych z badania ECHELON-1) lub użyteczności w populacji ogólnej (w zależności od tego, która z tych wartości jest niższa). Po określonym momencie wyleczenia (73 miesiące) model szacuje użyteczności według danych z populacji ogólnej (zależne od wieku).

W ramach modelu powtarzanych pomiarów zawarto tzw. efekt losowy w celu uwzględnienia autokorelacji wyników użyteczności z powodu wielu obserwacji zarejestrowanych dla danego pacjenta. W modelach regresji początkowo uwzględniono następujące zmienne towarzyszące:

- A+AVD,
- w trakcie leczenia,
- A+AVD w trakcie leczenia (efekt interakcji),
- progresja choroby (jest to podyktowane brzmieniem punktu końcowego, tak by dopasować się do analizy wyników klinicznych),
- wiek,
- bazowa użyteczność,
- czas od randomizacji i transformowany czas od randomizacji.

Dla oszacowania użyteczności w subpopulacji w IV stadium zaawansowania zostały dodatkowo uwzględnione następujące zmienne:

- IV stadium zaawansowania w ramieniu A + AVD,
- IV stadium zaawansowania i leczenie,
- IV stadium zaawansowania i leczenie A + AVD.

Pomimo tego, że zmienne te dotyczące interakcji nie były statystycznie istotne, zostały uwzględnione ze względu na ich znaczenie kliniczne. Odpowiednie wyniki modelu regresji

Tab. 29. Wyniki obliczonych użyteczności bezpośrednio z badania ECHELON-1 w subpopulacji w IV stadium zaawansowania.

Ocena	Stan zdrowia	Leczenie	W trakcie leczenia	Po leczeniu
■	██████████	██████	████	████
	██████████	██████	████	████
	██████████	██████	████	████
	██████████	██████	████	████
	██████████	██████	████	████
■	██████████	██████	████	████
	██████████	██████	████	████
	██████████	██████	████	████
	██████████	██████	████	████
	██████████	██████	████	████

W następnym kroku oszacowano wartości użyteczności pacjentów „wyleczonych”. Biorąc pod uwagę możliwość ich długoterminowego wyleczenia konieczne było określenie wpływu tego wyniku na użyteczność stanu zdrowia. ██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

W scenariuszu podstawowym założono użyteczność w populacji ogólnej oszacowaną wg polskich norm populacyjnych dla kwestionariusza EQ-5D-3L (Golicki 2015). W scenariuszu analizy wrażliwości przetestowano brytyjski algorytm oparty na preferencjach, który szacuje wartości użyteczności dla wielu schorzeń, w tym użyteczności dla populacji ogólnej (Ara 2010).

Tab. 30. Oszacowanie użyteczności w populacji ogólnej Polski (Golicki 2015).

Wiek	Średnia wartość użyteczności
25-34	0,962
35-44	0,943
45-54	0,903
55-64	0,861
65-74	0,815
75-100	0,730

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego poszukiwano użyteczności w stanie po progresji, aby móc ją zastosować w modelu. Nie odnaleziono badań dotyczących

użyteczności chorych w I linii leczenia oraz w progresji po tym leczeniu. Odnalezione użyteczności w chłoniaku Hodgkina (Golicki 2020 i obecny przegląd) dotyczyły choroby odpornej i nawrotowej.

2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane parametry wejściowe do modelu ekonomicznego (Tab. 31).

Tab. 31. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr	Założenie/Wartość	
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa	NFZ	
Horyzont analizy	Dożywotni	
Długość cyklu w modelu	7 dni (tydzień)	
Charakterystyka populacji (Stage IV)		
Wiek początkowy		
Proporcja mężczyzn		
Średnia powierzchnia ciała (BSA)		
Średni masa ciała (kg)		
Parametry kliniczne		
Przeżycie wolne od progresji: A+AVD	KM czas do progresji z badania ECHELON-1	
Przeżycie wolne od progresji: ABVD	KM czas do progresji z badania ECHELON-1	
Przeżycie całkowite: A+AVD	KM czas do zgonu z badania ECHELON-1	
Przeżycie całkowite: ABVD	KM czas do zgonu z badania ECHELON-1	
Ryzyko zgonu	Tablice trwania życia (GUS 2019)	
Współczynnik uwzględniający zwiększone ryzyko zgonu z powodu leczenia chemioterapią	2,0 (Swerdlow 2007)	
Przeżycie po progresji	Model wykładniczy	
Zdarzenia niepożądane	ECHELON-1	
Parametry kosztowe		
Koszty za mg, dawkowanie, średnia intensywność dawki, średnia liczba cykli AVD i ABVD	Tab. 6	
Koszt podania A + AVD	486,72 zł (Tab. 7)	
Koszt podania ABVD	686,00 zł (Tab. 8)	
Koszt diagnostyki i monitorowania w PL	3 302,67 zł (Tab. 9)	
Ocena skuteczności leczenia ABVD	270,40 zł (Tab. 10)	
Monitorowanie po zakończeniu leczenia (W12)	75,00 zł (Tab. 11)	
Monitorowanie po zakończeniu leczenia (TK)	386,67 zł (Tab. 12)	
Charakterystyka monitorowania przed progresją	Tab. 13	
Koszty leków przeciwwymiotnych	Tab. 14	
Koszty zastosowania czynników wzrostu	Tab. 15	
Koszty leczenia przeciwzapalnego	Tab. 16	
Koszty leczenia przeciwbólowego	Tab. 17	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Tab. 18	
Koszty radioterapii	Tab. 19	
Koszty chemioterapii w kolejnej linii leczenia	Tab. 20 i Tab. 21	
Koszty przeszczepu	Tab. 23	
Koszty zastosowania brentuksymabu w ramach PL B.77.	Tab. 25	

Parametr	Założenie/Wartość
Koszty zastosowania niwolumabu w ramach PL B.77.	Tab. 26
Użyteczności	

2.11 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13, Rozporządzenie MZ 2021). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie średni trzyletni PKB wynosi 58 642 zł (GUS 2022). Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 175 926 zł/QALY.

Cenę progową oszacowano w arkuszu „Wyniki eksport” zamieszczonym w modelu ekonomicznym.

2.12 Analiza wrażliwości

Wykonano scenariuszową analizę wrażliwości. Wykonane scenariusze dotyczyły parametrów o największej niepewności. Opis wykonanych scenariuszy wraz z uzasadnieniem zamieszczono w tabeli poniżej (Tab. 32).

Tab. 32. Scenariusze analizy wrażliwości.

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOT-MiT 2016).
Horyzont analizy	Dożywotni	30 lat	Sprawdzenie efektywności kosztowej w krótszym horyzoncie czasowym.
Charakterystyka populacji	Charakterystyka oparta na subpopulacji <i>Stage IV</i> badania ECHELON-1	Charakterystyka oparta na populacji ITT badania ECHELON-1	Sprawdzenie efektywności kosztowej dla populacji ogólnej badania ECHELON-1 bez uwzględniania specyficznej subpopulacji (zgodnej z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym)
Podejście do modelowania	Model Markova	Modelowanie techniką partitioned survival model	Uwzględnienie innego sposobu modelowania, również stosowanego w modelach onkologicznych
Punkt odcięcia związany z wyleczeniem	73 miesiące	60 miesięcy	Uwzględnienie czasu do wyleczenia zgodnie ze wskazaniami w wytycznych klinicznych odnośnie ograniczenia monitorowania i obserwacji po leczeniu
Oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji (1)	Na podstawie krzywych KM PFS z badania ECHELON-1	Na podstawie krzywych mPFS (zmodyfikowane) z badania ECHELON-1	Uwzględnienie innego punktu końcowego z badania ECHELON-1
Oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji (2)	Na podstawie krzywych KM PFS z badania ECHELON-1	Na podstawie rozkładu log-logistycznego (najlepiej dopasowany) dopasowanego do krzywych PFS z badania ECHELON-1	Uwzględnienie innego sposobu modelowania
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL	3 302,67 zł	+/- 10%	Uwzględnienie niepewności oszacowania kosztu diagnostyki
Zużycie fiolek	Zakładamy rozliczenia kosztu leku Adcetris® za zużyte mg	Zakładamy rozliczenia kosztu leku Adcetris® za zużyte fiołki	Uwzględnienie innego sposobu rozliczania kosztu leku (poglądowo)
Modelowanie użyteczności	Model powtarzanych pomiarów dopasowany do wyników oceny HRQoL z badania ECHELON-1	Surowe wyniki oceny HRQoL z badania ECHELON-1	Uwzględnienie innego sposobu uwzględnienia użyteczności z badania ECHELON-1
Użyteczności w populacji generalnej zależne od wieku	Użyteczności na podstawie polskich norm (Golicki 2015)	Użyteczności na podstawie brytyjskiego algorytmu (Ara 2010)	Uwzględnienie innego niż polskie normy użyteczności

2.13 Analiza probabilistyczna

Wykonano analizę probabilistyczną dla 1000 powtórzeń. W analizie wykorzystano rozkłady beta, uogólniony gamma, log-normalny i normalny, zgodnie z konwencją stosowaną w analizach ekonomicznych. Opis rozkładów przypisanych do poszczególnych parametrów zamieszczono w Tab. 33, a szczegółowe informacje zawarto w arkuszu „PSA” modelu ekonomicznego.

Tab. 33. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład
Parametry regresji dla rozkładów	Rozkłady normalne wielowymiarowe
Prawdopodobieństwo przeżycia dla krzywych KM	Beta
Koszty jednostkowe	Gamma
Zużycie zasobów	Gamma
Prawdopodobieństwo wykorzystania zasobów	Beta
Czas trwania zdarzeń niepożądanych	Gamma
Prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych	Beta

2.14 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.15 Walidacja

2.15.1 Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

2.15.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono cztery publikacje oceniające efektywność kosztową zastosowania brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w skojarzeniu z AVD w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania. Opis metodyki poszczególnych analiz zestawiono w Tab. 34.

Tab. 34. Metodyka odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Kraj	Sponsor	Model	Komparator	Horyzont czasowy	Dyskontowanie
Raymakers 2020	Kanada	Genome BC, Genome Canada, CIHR i the BC Cancer Foundation	Model Markova (analiza probabilistyczna)	ABVD	15-letni	1,5% (dla kosztów i wyników klinicznych)
Vijenthira 2020	Kanada	Brak	Model Markova (analiza probabilistyczna)	ABVD (i inne)	20-letni	1,5% (dla kosztów i wyników klinicznych)
Delea 2019	USA	Seattle Genetics Inc.	Model Markova	ABVD	Dożycotni	3,0% (dla kosztów i wyników klinicznych)
Huntington 2018	USA	Lowe Endowment Fund, Grant No. T35HL007649	Model Markova	ABVD	Dożycotni	3,0% (dla kosztów i wyników klinicznych)

Lata publikacji poszczególnych analiz ekonomicznych wskazują, że co prawda parametry kliniczne bazują na wynikach badania ECHELON-1, jednak są to dane z krótszego okresu obserwacji (25 mies.) niż dane zamieszczone w niniejszej analizie (73 mies.). Ponadto trzeba zaznaczyć, że poniższe publikacje dotyczą analiz w populacji z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina, jednak uwzględniają również dane chorych w III stadium zaawansowania. Nie odnaleziono analizy ekonomicznej bezpośrednio odnoszącej się wyłącznie do danych klinicznych z IV stadium zaawansowania chłoniaka Hodgkina, stąd też wyniki i wnioski płynące z zaprezentowanej poniżej walidacji konwergencji należy interpretować biorąc pod uwagę opisane powyżej ograniczenia.

W analizie Raymakers 2020 zastosowanie schematu A + AVD pozwalało uzyskać o 0,46 QALY więcej w porównaniu do zastosowania schematu ABVD. Terapia A + AVD wiązała się jednak z większymi kosztami całkowitymi (ok. 617 995 zł) w 15-letnim horyzoncie czasowym i prowadziła do wyniku ICUR na poziomie 1 343 468 zł/QALY, przez co nie została oceniona pozytywnie w kontekście efektywności kosztowej z perspektywy płatnika.

W analizie Vijenthira 2020 zastosowanie schematu A + AVD pozwalało uzyskać o 0,6 QALY więcej w porównaniu do zastosowania schematu ABVD. Terapia A + AVD wiązała się jednak z większymi kosztami całkowitymi (ok. 469 289 zł) w 20-letnim horyzoncie czasowym i prowadziła do wyniku ICUR na poziomie 782 149 zł/QALY. W analizie tej porównywano również inne schematy chemioterapii.

W analizie Delea 2019 zastosowanie schematu A + AVD pozwalało uzyskać o 0,76 QALY więcej w porównaniu do zastosowania schematu ABVD. Terapia A + AVD wiązała się jednak z większymi kosztami całkowitymi (ok. 579 760 zł) w dożywotnim horyzoncie czasowym i prowadziła do wyniku ICUR na poziomie 763 251 zł/QALY. Wynik ten mieści się w zakresie progów opłacalności w onkologii (w USA), stąd terapia ta została uznana za efektywną kosztowo.

W analizie Huntington 2018 zastosowanie schematu A + AVD pozwalało uzyskać o 0,56 QALY więcej w porównaniu do zastosowania schematu ABVD. Terapia A + AVD wiązała się jednak z większymi kosztami całkowitymi (ok. 784 418 zł) w dożywotnim horyzoncie czasowym i prowadziła do wyniku ICUR na poziomie 1 407 212 zł/QALY, przez co nie została oceniona pozytywnie w kontekście efektywności kosztowej z perspektywy płatnika.

Tab. 35. Wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Perspektywa analizy	QALY			Różnica w kosztach (zł*)	ICUR (zł*/QALY)
		A + AVD	ABVD	Różnica		
Raymakers 2020	Płatnika	9,62	9,16	0,46	\$192,336 (617 995 zł)	\$418,122 (1 343 468 zł/QALY)
Vijenthira 2020	Płatnika	12,3	11,7	0,6	\$146,055 (469 289 zł)	(782 149 zł/QALY)**
Delea 2019	Płatnika	15,07	14,31	0,76	\$130,706 (579 760 zł)	\$172,074 (763 251 zł/QALY)
Huntington 2018	Płatnika	19,86	19,30	0,56	\$176,846 (784 418 zł)	\$317,254 (1 407 212 zł/QALY)

*koszt w PLN określony na podstawie średniego kursu (1 USD kanadyjski = 3,2131 zł; 1 USD = 4,4356) w dniu 09.03.2023 opublikowanym na stronie Narodowego Banku Polskiego, <https://www.nbp.pl/>; **oszacowanie własne

2.15.3 Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna była przeprowadzana przez autorów modelu na etapie jego budowania i implementacji.

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii AVD w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na nieznaczne różnice w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (koszty leków towarzyszących chemioterapii) wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Wyniki analizy progowej przedstawiono w Tab. 38.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

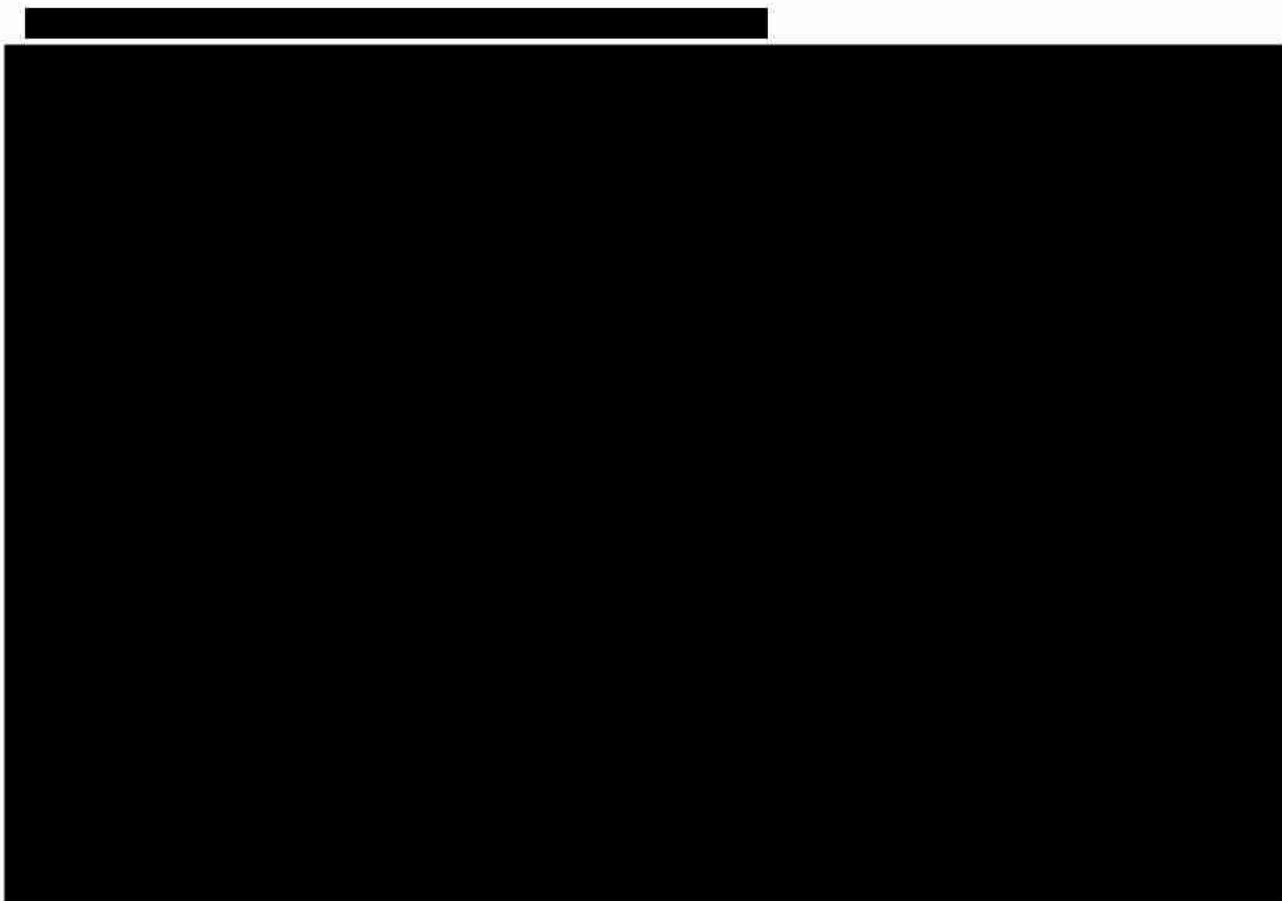
[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted] Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono na Ryc. 5 i Ryc. 6.

[Redacted]

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





4 Ograniczenia

Jednym z ograniczeń analizy może być przyjęte założenie o 73 miesiącu jako punkcie odcięcia pacjentów traktowanych jako wyleczonych. Wyniki krzywych KM przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego z badania ECHELON-1 (mediana obserwacji: 73 miesiące) wykazują pojawienie się wydłużonej fazy *plateau*, która może być interpretowana jako możliwość wyleczenia pacjentów. O możliwym wyleczeniu mówią też wytyczne kliniczne wskazując ograniczenie monitorowania chorego po okresie 5 lat, stąd także ten wariant przetestowano w analizie wrażliwości jako możliwy punkt odcięcia dla wyleczenia. Wynik z analizy wrażliwości dla tego scenariusza (11% w wariancie z RSS) wskazuje, że parametr punktu odcięcia nie ma kluczowego znaczenia dla końcowych wyników analizy i nie zmienia wnioskowania o opłacalności terapii brentuksymabem.

Innym ograniczeniem może być również oszacowanie kosztów diagnostyki i monitorowania w PL B.77. W scenariuszu podstawowym przyjęto oceną wycenę ryczałtu rocznego za diagnostykę, jednak w ramach analizy wrażliwości przetestowano warianty uwzględniające niepewność wielkości tego kosztu (+/- 10%).

5 Dyskusja

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich, trójstanowy model przeżycia (model Markova) dostarczony przez Wnioskodawcę. Efektywność kosztową brentuksymabu vedotin (Adcetris®) stosowanego w leczeniu skojarzonym ze schematem chemioterapii AVD: doksorubicyna (A), winblastyna (V) i dakarbazyna (D) porównano z efektywnością kosztową zastosowania schematu chemioterapii ABVD: doksorubicyna (A), bleomycyna (B), winblastyna (V) i dakarbazyna (D).

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywotnym. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na zidentyfikowane znikome różnice w kosztach leków stosowanych w trakcie chemioterapii (tylko u części pacjentów) założono, że wyniki z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Populację docelową analizy ekonomicznej stanowią wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby (BIA 2023). W modelu ekonomicznym, w scenariuszu podstawowym, wybrano subpopulację ITT w IV stopniu zaawansowania, z uwagi na zbieżność jej charakterystyki z opisem zarejestrowanego i jednocześnie wnioskowanego wskazania. Wybór populacji w modelu determinuje określenie średniej masy ciała oraz powierzchni ciała, które wpływają na wielkość dawki leków. Parametry odnoszące się do charakterystyki populacji zaczerpnięto z badania ECHELON-1 (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest schemat chemioterapii ABVD: doksorubicyna (A), bleomycyna (B), winblastyna (V) i dakarbazyna (D). We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych klinicznych, w tym polskich, w I linii leczenia HL w IV stopniu zaawansowania wskazywany jest schemat leczenia ABVD, a z pewnymi zastrzeżeniami również schemat BE-ACOPP. [REDACTED]

Parametry kliniczne w modelu, tj. parametry służące do określenia prawdopodobieństwa przejść między określonymi stanami zdrowia (przed progresją, po progresji, zgon) pochodzą z randomizowanego badania klinicznego III fazy ECHELON-1, w którym porównywano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania schematu A + AVD (Adcetris® w skojarzeniu ze schematem chemioterapii AVD) ze schematem ABVD. W modelu ekonomicznym zaimplementowano wyniki badania ECHELON-1 z datą odcięcia: czerwiec 2021 r. Na podstawie przebiegu krzywych KM czasu do progresji, czasu do zgonu (bez progresji), czasu przeżycia po progresji oraz uwzględniając ekstrapolacje przebiegów ponad czas obserwacji z badania klinicznego z zastosowaniem najlepiej dopasowanych rozkładów, oszacowano prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia. W modelu określono też populacyjne ryzyko zgonu w oparciu o dane GUS z tablic trwania życia (2019 r.), a także o współczynnik zwiększający ryzyko śmiertelności po leczeniu chemioterapią. W modelu ekonomicznym zaimplementowano również założenie o możliwości wyleczenia pacjentów ustalając czas odcięcia po okresie obserwacji badania klinicznego (73 miesiące).

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ, komunikaty DGL oraz dane z przetargów. Oprócz kosztów samych leków i kosztów ich podania uwzględniono również dodatkowe koszty związane z leczeniem chemioterapią, a także koszty wynikające z diagnostyki i monitorowania pacjentów w trakcie leczenia i po nim, przed, jak i po progresji. W modele wzięto pod uwagę również koszty zastosowania radioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty w kolejnych liniach leczenia (chemioterapia, przeszczep, leczenie w ramach PL B.77). Oszacowanie kosztów schematów chemioterapii AVD i ABVD wykonano w oparciu o wytyczne kliniczne PTOK 2020, charakterystyki produktów leczniczych oraz dane DGL i dane z przetargów. Niepewność związaną z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby w PL zaadresowano w ramach scenariusza analizy wrażliwości. Poglądowo przedstawiono również w analizie wrażliwości wyniki dla założenia o rozliczaniu kosztu leku za zużyte opakowanie, jednak zakłada się, że NFZ płaci tylko za zużyte mg leku stosowanego w ramach PL.

Wartości użyteczności stanów przed i po progresji zaimplementowano na podstawie wyników oceny jakości życia z badania ECHELON-1 (EQ-5D-3L). W scenariuszu podstawowym analizy model ekonomiczny szacuje użyteczności pacjentów przed „wyleczeniem” na podstawie modelu powtarzanych pomiarów (model dopasowany do danych z badania ECHELON-1) lub użyteczności w populacji generalnej (w zależności od tego, która z tych wartości jest niższa). Po określonym momencie wyleczenia (73 miesiące) model szacuje użyteczności według danych z populacji generalnej (zależne od wieku). W ramach analizy wrażliwości przetestowano również wariant obliczenia użyteczności oparty wyłącznie na danych z badania klinicznego ECHELON-1, bez uwzględniania modelowania.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania brentuksymabu vedotin w populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w I linii leczenia. Odnaleziono cztery publikacje (Raymakers 2020, Vijenthira 2020, Delea 2019, Huntington 2018) spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Należy jednak zaznaczyć, że pomimo iż publikacje te dotyczą analiz w populacji z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina, to uwzględniają również dane chorych w III stadium zaawansowania. Nie odnaleziono natomiast analizy ekonomicznej bezpośrednio odnoszącej się wyłącznie do danych klinicznych z IV stadium zaawansowania chłoniaka Hodgkina, jak to ma miejsce w niniejszej analizie. Ponadto, parametry kliniczne w tych publikacjach bazują na wynikach badania ECHELON-1, jednak są to dane z krótszego okresu obserwacji (25 mies.) niż dane zamieszczone w niniejszej analizie (73 mies.). Tylko w jednej z czterech publikacji (Delea 2019) terapia A+AVD została uznana za efektywną kosztowo względem obowiązującego progu efektywności. Wyniki wszystkich analiz wskazywały jednak na znaczące różnice w kosztach obu schematów leczenia (znacznie większe niż w niniejszej analizie), co wiąże się z wyceną kosztową leczenia chemioterapią w tych krajach.

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii AVD w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. [REDACTED]



Ze względu na nieznaczne różnice w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (koszty leków towarzyszących chemioterapii) wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej oraz analizę probabilistyczną. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na końcowe rezultaty ICUR mają: dyskontowanie, horyzont analizy, charakterystyka populacji oraz założenie o rozliczenie kosztu leku (za mg lub za opakowanie). Przetestowano również wpływ sposobu modelowania oraz wpływ punktu odcięcia związany z założeniem o wyleczeniu (i uwzględnieniu sposobu monitorowania chorych), jednak scenariusze te miały mniejszy wpływ na końcowe wyniki. Inne scenariusze analizy wrażliwości miały tylko nieznaczny wpływ na wartość współczynnika ICUR. Wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej.

6 Wnioski



7 Aneks

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania brentuksymabu vedotin w populacji docelowej:

- MEDLINE (PubMed): do 01.03.2023;
- EMBASE do 01.03.2023.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 43 i Tab. 44). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 7).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	dorośli pacjenci, wcześniej nieleczeni, z chłoniakiem Hodgkina w IV stopniu zaawansowania choroby
<i>Rodzaj interwencji:</i>	leczenie brentuksymabem vedotin
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

W wyniku przeglądu odnaleziono 4 publikacje zawierających analizy ekonomiczne brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stopniu zaawansowania (Tab. 46). Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 45.

Tab. 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 01.03.2023.

1	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	3 095
2	„Quality of Life”[Mesh]	260 257
3	„Value of Life”[Mesh]	5 800
4	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	15 433
5	„Models, Economic”[Mesh]	16 182

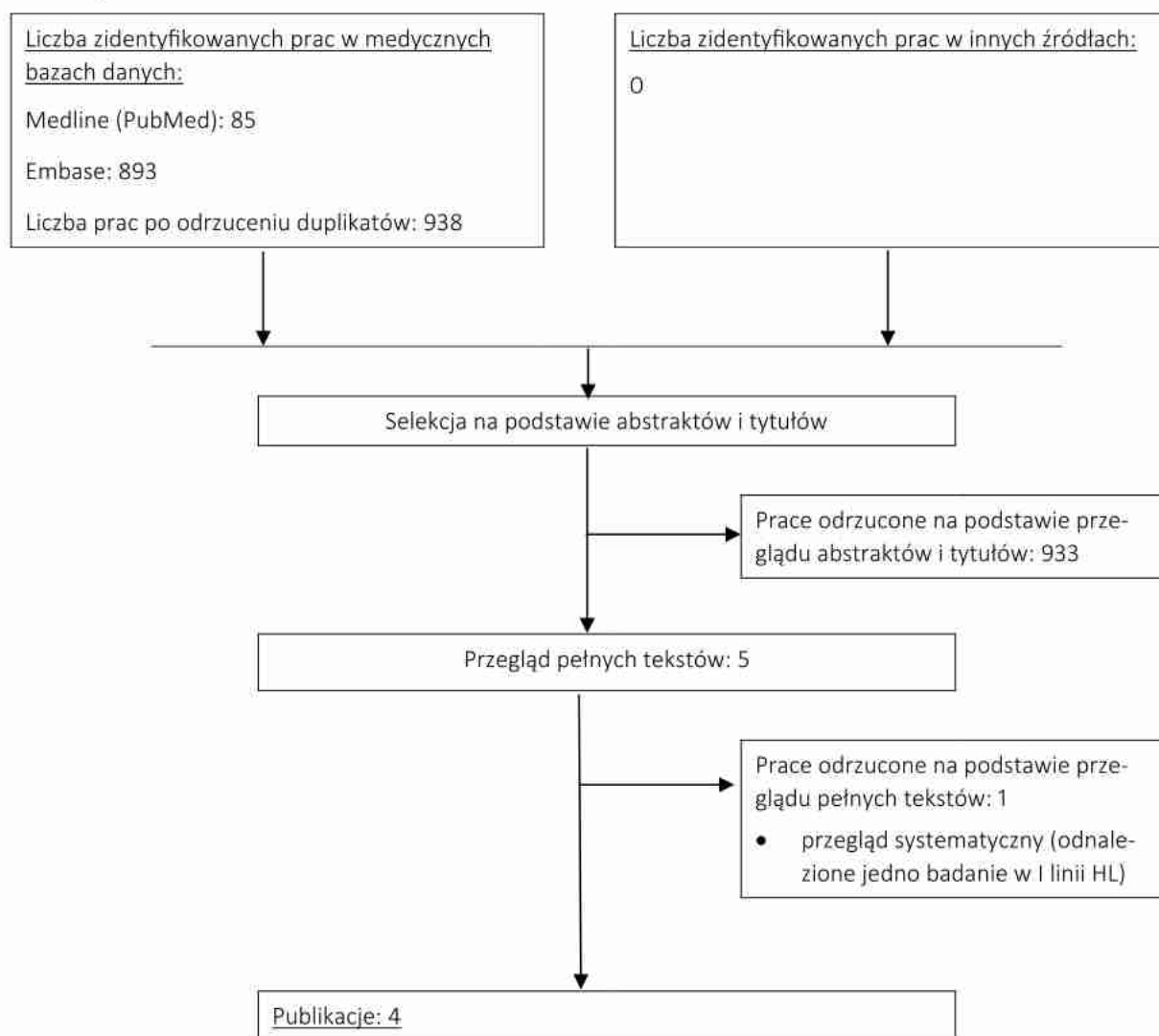
6	„Markov Chains”[Mesh]	15 904
7	„Monte Carlo Method”[Mesh]	31 951
8	„Decision Trees”[Mesh]	12 152
9	economic* [tw]	782 417
10	cost* [tw]	868 022
11	costing* [tw]	6 392
12	costly [tw]	44 367
13	costed [tw]	480
14	price* [tw]	47 531
15	pricing* [tw]	7 114
16	pharmacoeconomic* [tw]	4 917
17	„quality of life” [tw]	420 094
18	qol* [tw]	50 977
19	hrqol* [tw]	23 055
20	“Quality adjusted life year*” [tw]	23 324
21	qaly* [tw]	13 981
22	cba [tw]	27 850
23	cea [tw]	26 546
24	cua [tw]	1 665
25	utilit* [tw]	260 023
26	markov* [tw]	35 474
27	„monte carlo” [tw]	67 314
28	„decision tree” [tw]	11 799
29	„decision model” [tw]	2 211
30	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29)	2 141 380
31	“Brentuximab Vedotin” [Supplementary Concept]	803
32	Brentuximab Vedotin [Text Word]	1 323
33	„A+AVD” [Text Word]	20
34	#31 OR #32 OR #33	1 325
35	#30 AND #34	85

Tab. 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 01.03.2023.

1	‘health economics’/exp OR ‘health economics’ AND [embase]/lim	779 744
2	‘quality of life’/exp OR ‘quality of life’ AND [embase]/lim	657 233
3	‘value of life’:ab,ti AND [embase]/lim	291

4	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [em-base]/lim	31 963
5	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	19 054
6	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	321 768
7	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [em-base]/lim	795 079
8	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	53 361
9	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	8 687
10	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	70 758
11	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	6 169
12	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	464 708
13	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	32 648
14	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [em-base]/lim	32 831
15	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	23 522
16	cba:ab,ti AND [embase]/lim	12 395
17	cea:ab,ti AND [embase]/lim	35 318
18	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 416
19	utility*:ab,ti AND [embase]/lim	295 349
20	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	28 236
21	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	40 269
22	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [em-base]/lim	185 675
23	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	2 523 939
24	'brentuximab vedotin'/syn	5 549
25	'brentuximab vedotin'/exp	5 304
26	A+AVD	105
27	#24 OR #25 OR #26	5 555
28	#23 AND #27	893

Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 45. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Chen Z, Cheng Y, DeRemer D, Diaby V. Cost-effectiveness and drug wastage of immunotherapeutic agents for hematologic malignancies: a systematic review. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2021 Oct;21(5):923-941.	Przeгляд systematyczny (odnaleziono jedno badanie w I linii HL)

Tab. 46. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Kod badania	Referencja
Raymakers 2020	Raymakers AJN, Costa S, Cameron D, Regier DA. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin in advanced stage Hodgkin's lymphoma: a probabilistic analysis. BMC Cancer. 2020 Oct 13;20(1):992.
Vijenthira 2020	Vijenthira A, Chan K, Cheung MC, Prica A. Cost-effectiveness of first-line treatment options for patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a modelling study. Lancet Haematol. 2020 Feb;7(2):e146-e156.
Delea 2019	Delea TE, Sharma A, Grossman A, Eichten C, Fenton K, Josephson N, Richhariya A, Moskowitz AJ. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin plus chemotherapy as frontline treatment of stage III or IV classical Hodgkin lymphoma. J Med Econ. 2019 Feb;22(2):117-130.
Huntington 2018	Huntington SF, von Keudell G, Davidoff AJ, Gross CP, Prasad SA. Cost-Effectiveness Analysis of Brentuximab Vedotin With Chemotherapy in Newly Diagnosed Stage III and IV Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2018 Oct 4;36(33):JCO1800122.

7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia z modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 09.03.2023;

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego badacza (■■■■). W procesie wyszukiwania badań użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjną strategię (Tab. 47). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 8).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda pomiaru użyteczności</i>	EQ-5D
<i>Populacja</i>	dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania
<i>Definicja stanów zdrowia</i>	zgodna z występującą w modelu
<i>Typ publikacji</i>	przegląd systematyczny, badanie użyteczności
<i>Stan publikacji</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Z uwagi na aktualność przeglądu systematycznego użyteczności w chorobach hematologicznych (Golicki 2020) zdecydowano się nałożyć dodatkowy filtr, który obejmie prace opublikowane po 2018, tj. roku, w którym wykonano przegląd Golicki 2020.

W wyniku przeglądu nie odnaleziono publikacji spełniających podane kryteria włączenia. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 50

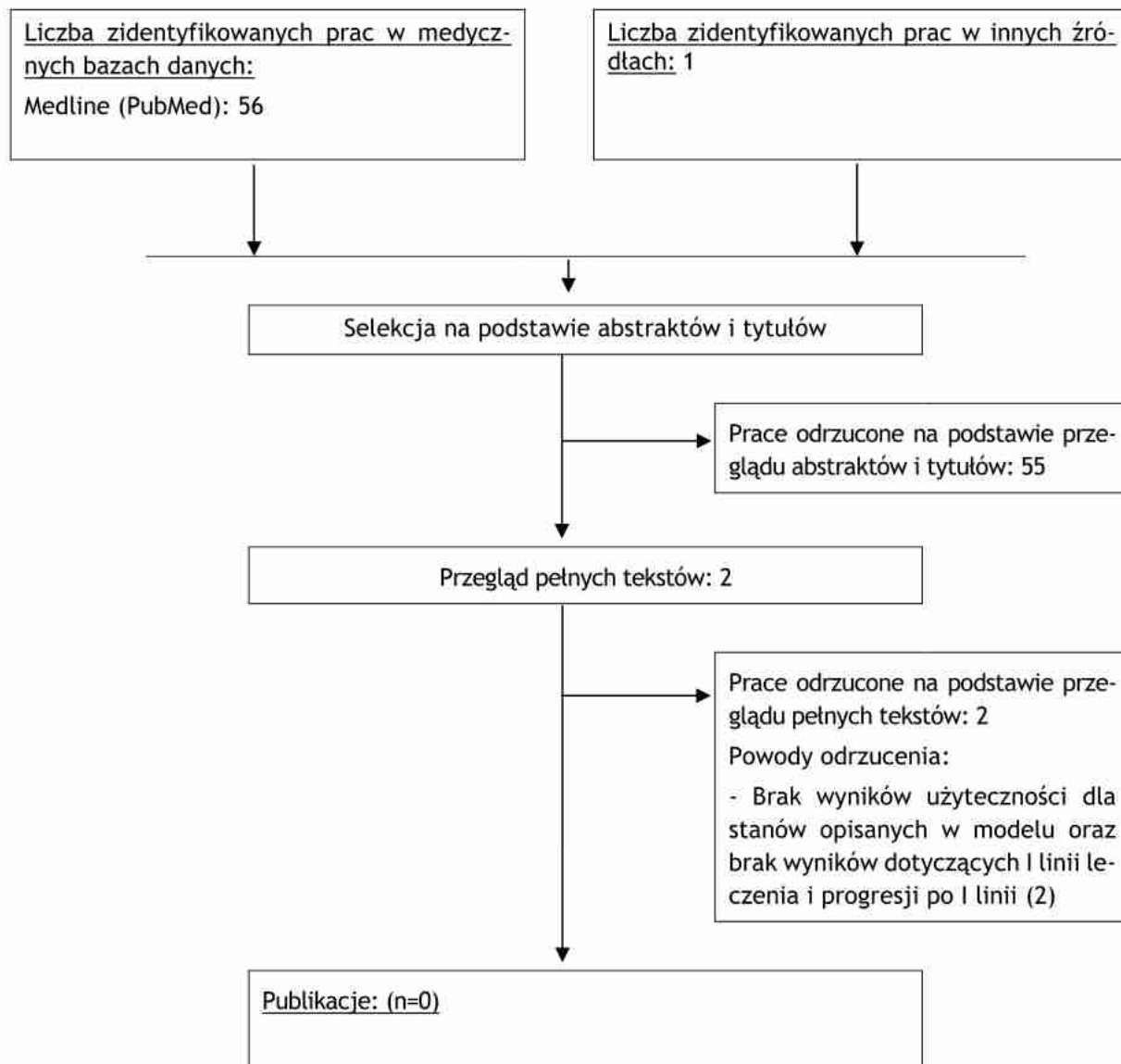
Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 09.03.2023.

1.	Hodgkin lymphoma [MeSH Terms]	35 648
2.	Hodgkin lymphoma [Text Word]	20 907
3.	Hodgkin disease [Text Word]	36 226
4.	Hodgkin lymphomas [Text Word]	3 465
5.	hl [Text Word]	35 542
6.	hd [Text Word]	52 620
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	135 372
8.	EQ 5D [tw]	11 932
9.	EQ5D [tw]	9 055
10.	EuroQoL [tw]	7 913
11.	EQ-5D-3L [tw]	1 609
12.	#8 OR #9 OR #10 OR #11	15 941
13.	#7 AND #12	100
14.	(#7 AND #12) Filters: from 2018 - 2023	56

Tab. 48. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
von Tresckow B, Fanale M, Ardeshtna KM, Chen R, Meisner J, Morschhauser F, Moskowitz C, Zinzani PL, Giezek H, Balakumaran A, Vo TT, Raut M, Brice P. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-087, a phase 2 study of pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2019 Nov;60(11):2705-2711.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.
Raut M, Singh G, Hiscock I, Sharma S, Pilkhwal N. A systematic literature review of the epidemiology, quality of life, and economic burden, including disease pathways and treatment patterns of relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. <i>Expert Rev Hematol</i> . 2022 Jul;15(7):607-617.	Brak wyników użyteczności populacji w I linii lub w progresji po I linii leczenia.

Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



7.3 Tablice trwania życia

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie tablic trwania życia w 2019 roku (Tab. 49). Ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w 2020 r. i w 2021 r., spowodowane pandemią COVID-19, zdecydowano się zastosować dane z 2019 r. Szczegółowe wyjaśnienie zamieszczono w rozdz. 2.7.3.

Tab. 49. Tablice trwania życia (GUS 2019).


Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00391	0,00366	51	0,00701	0,00264
1	0,00027	0,00021	52	0,00768	0,00288
2	0,00018	0,00014	53	0,00840	0,00317
3	0,00012	0,00010	54	0,00921	0,00350
4	0,00010	0,00008	55	0,01013	0,00389
5	0,00009	0,00008	56	0,01117	0,00434
6	0,00009	0,00008	57	0,01231	0,00485
7	0,00009	0,00009	58	0,01353	0,00543
8	0,00009	0,00009	59	0,01480	0,00606
9	0,00009	0,00009	60	0,01613	0,00672
10	0,00009	0,00009	61	0,01754	0,00739
11	0,00010	0,00009	62	0,01907	0,00808
12	0,00011	0,00009	63	0,02075	0,00880
13	0,00013	0,00011	64	0,02255	0,00958
14	0,00018	0,00013	65	0,02441	0,01044
15	0,00025	0,00015	66	0,02625	0,01137
16	0,00035	0,00018	67	0,02804	0,01239
17	0,00047	0,00021	68	0,02978	0,01349
18	0,00060	0,00023	69	0,03155	0,01469
19	0,00070	0,00024	70	0,03342	0,01603
20	0,00077	0,00023	71	0,03548	0,01752
21	0,00082	0,00023	72	0,03778	0,01921
22	0,00086	0,00023	73	0,04029	0,02105
23	0,00090	0,00023	74	0,04313	0,02312
24	0,00095	0,00024	75	0,04629	0,02537
25	0,00100	0,00025	76	0,04980	0,02776
26	0,00104	0,00025	77	0,05371	0,03037
27	0,00109	0,00026	78	0,05813	0,03338
28	0,00115	0,00028	79	0,06331	0,03710
29	0,00123	0,00030	80	0,06946	0,04186
30	0,00132	0,00032	81	0,07674	0,04794
31	0,00142	0,00035	82	0,08541	0,05564
32	0,00152	0,00038	83	0,09506	0,06463
33	0,00161	0,00041	84	0,10515	0,07441
34	0,00170	0,00045	85	0,11528	0,08453
35	0,00179	0,00050	86	0,12517	0,09471
36	0,00189	0,00055	87	0,13501	0,10497
37	0,00201	0,00060	88	0,14521	0,11563
38	0,00214	0,00066	89	0,15624	0,12711
39	0,00229	0,00073	90	0,16838	0,13962
40	0,00247	0,00080	91	0,18217	0,15386
41	0,00268	0,00089	92	0,19681	0,16907
42	0,00293	0,00100	93	0,21230	0,18528
43	0,00321	0,00113	94	0,22864	0,20247

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
44	0,00353	0,00127	95	0,24582	0,22065
45	0,00389	0,00144	96	0,26384	0,23979
46	0,00430	0,00161	97	0,28267	0,25988
47	0,00475	0,00180	98	0,30229	0,28088
48	0,00526	0,00200	99	0,32267	0,30276
49	0,00581	0,00220	100	0,34377	0,32546
50	0,00639	0,00241	-		



7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 50 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2022a, DGL 2022b), danych przetargowych (Przetargi) oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 20 lutego 2023 r. (Obwieszczenie MZ).
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.12 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 Metody
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<p>§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	
<p>§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Nie dotyczy
<p>§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdział 2.14
<p>§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdział 7.1
<p>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; 	Rozdział 2.12
<ul style="list-style-type: none"> • uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Wpływ zmienność parametrów wejściowych testowano w ramach analizy wrażliwości.
<p>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> • z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
<p>§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdział 2.3
<p>§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1. i 7.2
<p>§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

Spis rycin

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.....	11
Ryc. 2. Krzywe czasu do progresji z badania ECHELON-1 i ich ekstrapolacja w modelu (subpopulacja w IV stopniu zaawansowania).	14
Ryc. 3. Krzywe czasu do zgonu z badania ECHELON-1 (subpopulacja w IV stopniu zaawansowania).....	15
Ryc. 4. Krzywe czasu przeżycia po progresji z badania ECHELON-1 (subpopulacja w IV stopniu zaawansowania).	16
	48
	49
Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	58
Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).....	61

Spis tabel



Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.	7
Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie ECHELON-1).....	10
Tab. 3. Statystyki dopasowania rozkładów do krzywych KM czasu do progresji i oszacowane proporcje wyleczonych pacjentów.	14
Tab. 4. Częstość zdarzeń niepożądanych z badania ECHELON-1 (Connors 2018).....	16
Tab. 5. Cena leku Adcetris® na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę.....	17
Tab. 6. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów A+AVD i ABVD.....	19
Tab. 7. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 160/2022/DGL ujedn.	20
Tab. 8. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem nr 19/2023/DGL ujedn.	20
Tab. 9. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL dla Adcetris® (Zarządzenie 160/2022/DGL ujedn.)	21
Tab. 10. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 19/2023/DGL ujedn.).....	21
Tab. 11. Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia (Zarządzenie 12/2023/DSOZ ujedn.).....	21
Tab. 12. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 12/2023/DSOZ ujedn.).....	22
Tab. 13. Charakterystyka częstości monitorowania choroby w stanie przed progresją.....	22
Tab. 14. Koszty leków przeciwwymiotnych (DGL 2022b).....	23
Tab. 15. Koszt zastosowania czynników wzrostu G-CSF (DGL 2022a).....	23
Tab. 16. Koszt leczenia przeciwzapalnego (DGL 2022b).....	23
Tab. 17. Koszt leczenia przeciwbólowego (DGL 2022b).....	24
Tab. 18. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2020).....	24
Tab. 19. Koszty radioterapii [Zarządzenie 21/2023/DSOZ].....	25
Tab. 20. Koszt substancji czynnych wchodzących w skład schematu DHAP w ramach kolejnej linii chemioterapii.....	26
Tab. 21. Koszt całkowity zastosowania schematu DHAP.....	26
Tab. 22. Odsetek chorych z wykonanym przeszczepem auto-HSCT i allo-HSCT.....	27
Tab. 23. Oszacowanie kosztu przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.....	28
Tab. 24. Odsetki pacjentów stosujących brentuksymab i niwolumab w badaniu ECHELON-1.....	29
Tab. 25. Koszt zastosowania brentuksymabu w monoterapii w PL B.77.....	30
Tab. 26. Koszt zastosowania niwolumabu w monoterapii w PL B.77.....	30

Tab. 27. Wyniki regresji dla zmiennych towarzyszących w subpopulacji w IV stadium zaawansowania.....	32
Tab. 28. Oszacowane średnie wartości użyteczności pacjentów „przed wyleczeniem” w subpopulacji w IV stadium zaawansowania.	32
Tab. 29. Wyniki obliczonych użyteczności bezpośrednio z badania ECHELON-1 w subpopulacji w IV stadium zaawansowania.	33
Tab. 30. Oszacowanie użyteczności w populacji ogólnej Polski (Golicki 2015).	33
Tab. 31. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.....	34
Tab. 32. Scenariusze analizy wrażliwości.	36
Tab. 33. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.	37
Tab. 34. Metodyka odnalezionych analiz ekonomicznych.	38
Tab. 35. Wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.	39
.....	42
.....	43
.....	43
.....	45
.....	46
.....	47
.....	48
Tab. 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 01.03.2023.	55
Tab. 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 01.03.2023.	56
Tab. 45. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....	58
Tab. 46. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.	59
Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 09.03.2023.	60
Tab. 48. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	60
Tab. 49. Tablice trwania życia (GUS 2019).	62
Tab. 50 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).	64

Bibliografia

- AE do zlecenia 104/201** Analiza ekonomiczna do zlecenia 104/201; Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny ponatynib (ICLUSIG®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I; Wersja 1.0; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AW/104_AW_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+_AE.pdf [dostęp: 26.02.2023].
- AK 2023** [redacted]
- Allen 2017** Allen PB, Gordon LI. Frontline Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma by Stage and Prognostic Factors. *Clin Med Insights Oncol.* 2017;11.
- Ansell 2022** Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 387(4): 310-320.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3,0. 2016.
- APD 2023** [redacted]
- Ara 2010** Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010;13(5):509-18.
- Ara 2010** Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010;13(5):509-18.
- BIA 2023** [redacted]
- Blank 2017** Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, N. S. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4.
- ChPL Adcetris®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Adcetris. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.02.2023].
- Collins 2018** Collins G, Rueda A, Salles G. Management of Hodgkin lymphoma in the era of brentuximab vedotin: real-world data from five European countries. *Leukaemia & Lymphoma.* 2018;5(6):1-9.
- Connors 2018** Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al; ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018 Jan 25;378(4):331-344. doi: 10.1056/NEJMoa1708984. Epub 2017 Dec 10. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018 Mar 1;378(9):878.
- DGL 2022a** NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8335.html> [dostęp: 10.02.2023].
- DGL 2022b** NFZ. Raport refundacyjny za okres styczeń-listopad 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8341.html> [dostęp: 20.02.2023].
- Dolan 1997** Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care.* 1997;35(11):1095-108.

EMA 2019	EMA Assessment report. Adcetris. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 13 December 2018. EMA/6661/2019.
ESMO 2018	Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv19-iv29, 2018.
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2015;125(1-2):18-26.
Golicki 2020	Golicki D, Jaśkowiak K, Wójcik A, Młyńczak K, Dobrowolska I, Gawrońska A, Basak G, Snarski E, Hołownia-Voloskova M, Jakubczyk M, Niewada M. EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. <i>Value Health.</i> 2020 Jul;23(7):953-968.
GUS 2019	Serwis internetowy Głównego Urzędu Statystycznego. Tablice trwania życia dla 2019 roku. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku.2.14.html [dostęp: 01.03.2023].
GUS 2022	https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2018-2020-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,9.html [dostęp: 02.03.2023].
Hutchings 2021	Hutchings M, Radford J, Ansell SM, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in patients with advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma: A prespecified subgroup analysis of high-risk patients from the ECHELON-1 study. <i>Hematol Oncol.</i> 2021 Apr;39(2):185-195.
Kawecki 2018	Kawecki A, Krzakowski M. Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią. <i>Varia Medica</i> 2018, tom 2, nr 2, strony 159-167.
NCCN 2018a	NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Antiemesis. 2018.
NCCN 2018b	NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Prevention and treatment of cancer-related infections. 2018.
NCCN 2018c	NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Adult cancer pain. 2018.
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hodgkin Lymphoma. Version 2.2023 – November 8, 2022.
NFZ 2020	NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2020 roku. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 15.02.2023].
Ng 2016	Ng AK, van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance. <i>Semin Hematol.</i> 2016;53(3):209-15.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-na-1-marca-2023-r [dostęp: 21.02.2023].
POLTRANSPLANT 2022	POLTRANSPLANT. Zasady poszukiwania i doboru niespokrewnionych i/lub haploidentycznych dawców komórek krwiotwórczych w okresie od 1 stycznia 2022 roku. https://bip.poltransplant.org.pl/userfiles/file/Konkursy2021/Alogeniczny/05_Zalacznik_nr_1_do_umowy_Zasady_i_zalecane_algorytmy_ALOGENICZNY_dobor_2022.pdf [dostęp: 26.02.2023].
Potemski 2020	Potemski P, Krzakowski M. Leczenie wspomagające Profilaktyka i leczenie zakażeń. <i>Onkologia w praktyce klinicznej – EDUKACJA</i> 2020, tom 6, nr 3.

Przetargi	Dakarbazyna - stosowana w ramach chemioterapii. Przetarg Jelenia Góra z dnia 06.05.2022 r. [dostęp: 10.02.2023]. https://platformazakupowa.pl/transakcja/609279 Winblastyna - stosowana w ramach chemioterapii. Przetarg Jelenia Góra z dnia 06.05.2022 r. i 09.01.2020 r. [dostęp: 10.02.2023]. https://platformazakupowa.pl/transakcja/609279 https://platformazakupowa.pl/transakcja/299227 Bleomycyna - stosowana w ramach chemioterapii. Przetarg Jelenia Góra z dnia 06.05.2022 r. [dostęp: 10.02.2023]. https://platformazakupowa.pl/transakcja/609279
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Wróbel T. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Chłoniak Hodgkina. Aktualizacja w dniu 26.05.2020.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
	
Straus 2020	Straus DJ, Długosz-Danecka M, Alekseev S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. <i>Blood</i> . 2020 Mar 5;135(10):735-742.
Straus 2021	Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Haematol</i> . 2021 Jun;8(6):e410-e421. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2. Erratum in: <i>Lancet Haematol</i> . 2022 Feb;9(2):e91.
Swerdlow 2007	Swerdlow A, Higgins C, Smith P, Cunningham D. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2007;99(3):206-14.
Zarządzenie 12/2023/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 12/2023/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1644/ [dostęp: 20.02.2023].
Zarządzeniem nr 160/2022/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 160/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1552/ [dostęp: 20.02.2023]
Zarządzeniem nr 19/2023/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 19/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1666/ [dostęp: 20.02.2023].