



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

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Wkład pracy

[REDACTED]
[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.....	11
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	16
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 przeciwiinfekcyjne	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	33
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	63
	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)
allo-HSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
auto-HSCT	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AVD	Schemat chemioterapii: doksorubicyna (A), winblastyna (V) i dakarbazyna (D)
BIA	Analiza wpływu na budżet
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DHAP	Schemat chemioterapii: deksametazon, cytarabina, cisplatyna
EQ-5D-3L	Kwestionariusz generyczny oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w wersji 3-stopniowej skali (ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i>)
G-CSF	Czynnik wzrostu kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony stimulating factor</i>)
HL	Chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ITT	Rodzaj populacji w badaniu klinicznym, w której pacjenci są wyjściowo przydzieleni do określonych grup (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OB	Odczyn Biernackiego
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	Program lekowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
TK	Tomografia komputerowa

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 III 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 dożywotnim. 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 (populacja ITT uwzględniająca pacjentów w III i w IV stadium zaawansowania choroby; 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 (2022 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.

[Redacted text block]

Wnioski

Zastosowanie brentuksymabu vedotin (Adcetris®) stosowanego w leczeniu skojarzonym ze schematem chemioterapii AVD w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III stadium zaawansowania wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym oraz dodatkowymi wydatkami w porównaniu z zastosowaniem schematu chemioterapii ABVD. [Redacted text]

[Redacted text] Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni chorym możliwość zastosowania alternatywnego, bardziej skutecznego schematu leczenia

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 III 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 III 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® (aktualne na dzień 6 grudnia 2023 r.). 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 populacji ITT, w której leczeni byli pacjenci w III i w IV stadium zaawansowania choroby.

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 III 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-żyteczności (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 III i 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 populacji ITT obejmującej pacjentów w III i 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 według NKO o 23% (HR=0,77; 95%CI: 0,60; 0,98; p=0,004) oraz według badacza o 28% (HR=0,72; 95%CI: 0,57; 0,91; p=0,006),
- progresji choroby lub zgonu w ciągu 2- i 4-letniego okresu obserwacji o 30% (odpowiednio HR=0,701; 95%CI: 0,542; 0,905; p=0,006; HR=0,704; 95%CI: 0,550; 0,901; p=0,005) oraz w ciągu 5- i 6-letniego okresu obserwacji o 32% (HR=0,678; 95%CI: 0,532; 0,863; p=0,0017 i HR=0,68; 95%CI: 0,53; 0,86),
- zgonu o 41% i 39% odpowiednio w ciągu 6- i 8-letniego okresu obserwacji (odpowiednio HR=0,59; 95%CI: 0,40; 0,88; p=0,009 i HR=0,607; 95%CI: 0,414; 0,892; p=0,010) (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

Populację docelową analizy ekonomicznej stanowią wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina CD30+ w III stadium zaawansowania choroby. Zarówno III jak i IV stadium określają chorobę zaawansowaną, którą ujęto w zarejestrowanym wskazaniu (ChPL Adcetris®). Z uwagi jednak na fakt, że rejestracja wskazań w III i IV stadium została rozłożona w czasie (ponieważ oczekiwano na bardziej dojrzałe wyniki badania klinicznego ECHELON-1), stąd wniosek refundacyjny złożono wstępnie dla IV stadium, a dopiero teraz dla stadium III. Uwzględniając jednak wskazanie rejestracyjne, obejmujące w całości chorobę zaawansowaną oraz biorąc pod uwagę siłę statystyczną wyników dla populacji ogólnej, w modelu ekonomicznym zdecydowano się określić charakterystykę populacji w oparciu o dane populacji ogólnej ITT z badania ECHELON-1 (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym, data odjęcia: czerwiec 2021), do której należeli wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stopniu zaawansowania choroby zgodnie z kryteriami włączenia do badania ECHELON-1. Wnioskowana populacja docelowa w III stadium zaawansowania choroby, zgodna z zarejestrowanym wskazaniem Adcetris®, stanowi część ogólnej populacji badania ECHELON-1 (N = 483, 36%). Szczegółowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego PL dla tej populacji zamieszczono w analizie wpływu na budżet (BIA 2023).

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).

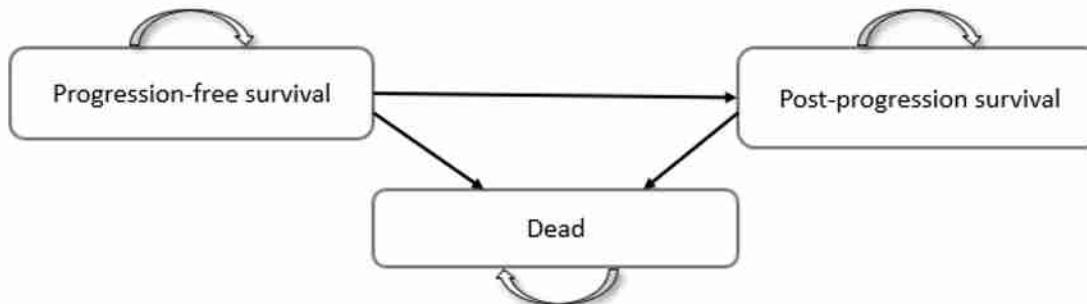
Parametr	Wartość w modelu	Referencja
Populacja ITT (N=1334)		
Wiek początkowy w modelu	██████	████████████████████ ████████████████████
Proporcja mężczyzn	██	████████████████████ ████████████████████
Średni masa ciała (kg)	██████	████████████████████ ████████████████████
Średnia powierzchnia ciała (m ²)	██████	████████████████████ ████████████████████

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 za-prezentowano 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 wyznaczane 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)” (Obwieszczenie MZ). Program lekowy B.77 obejmuje stosowanie brentuksymabu vedotin i niwolumabu wyłącznie w monoterapii, w populacji chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina. Projekt Obwieszczenia MZ, aktualnego na dzień 1 stycznia 2024 r., zakłada jednak, że finansowana będzie również terapia brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania (Projekt Obwieszczenia). 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 III/IV stadium zaawansowania wskazywany jest schemat leczenia ABVD, a z pewnymi zastrzeżeniami również schemat eBEACOPP. 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). W wytycznych brytyjskich BSH wskazuje się na możliwość zastąpienia bleomycyny w schemacie ABVD brentuksymabem vedotin (BV) zgodnie z badaniem ECHELON-1 (BSH 2022). W wytycznych amerykańskich SITC z 2020 roku brentuksymab vedotin w skojarzeniu z chemioterapią również wskazano jako preferowaną, obok schematu ABVD, opcję leczenia pierwszego rzutu chłoniaka Hodgkina w III/IV stadium zaawansowania. W wytycznych Hitz 2022, sporządzonych na podstawie rekomendacji przedstawicieli 13 szwajcarskich ośrodków, wskazano, że niektórzy eksperci alternatywnie leczyli starszą grupę wiekową za pomocą schematu brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD przez łącznie sześć cykli (alternatywa dla schematów zawierających bleomycynę). W wytycznych Relecom 2020 wskazano, że schemat BV+AVD należy traktować jako alternatywę leczenia w warunkach maksymalnych zasobów.

Wytyczne polskie (PTOK 2020) oraz europejskie (ESMO 2018) w I linii leczenia pacjentów z HL w zaawansowanym stadium wskazują na schematy ABVD oraz eBEACOPP (bleomycyna,

etopozyd, adriamycyna (inaczej doksorubicyna), cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon, G-CSF), 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).

W dokumencie AWA Adcetris dla I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania powołano się na opinię eksperta klinicznego Prof. Lidii Gil, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, która wskazała na to, że w Polsce głównym standardem leczenia chłoniaka Hodgkina w I linii jest schemat ABVD. Według eksperta klinicznego Prof. Lidii Gil schemat ABVD jest obecnie stosowany u 70% pacjentów, z kolei schematy ABVD/AVD i BEACOPP stosowane są obecnie u odpowiednio 15% i 10% chorych (AWA Adcetris).

Mając na uwadze powyższe komparatorem w analizie ekonomicznej wybrano schemat chemioterapii ABVD. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Efektywność kliniczną zastosowania schematu ABVD w I linii leczenia HL w III 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 w populacji ogólnej ITT obejmującej pacjentów w III i IV stadium zaawansowania choroby.

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 Kapłana-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.

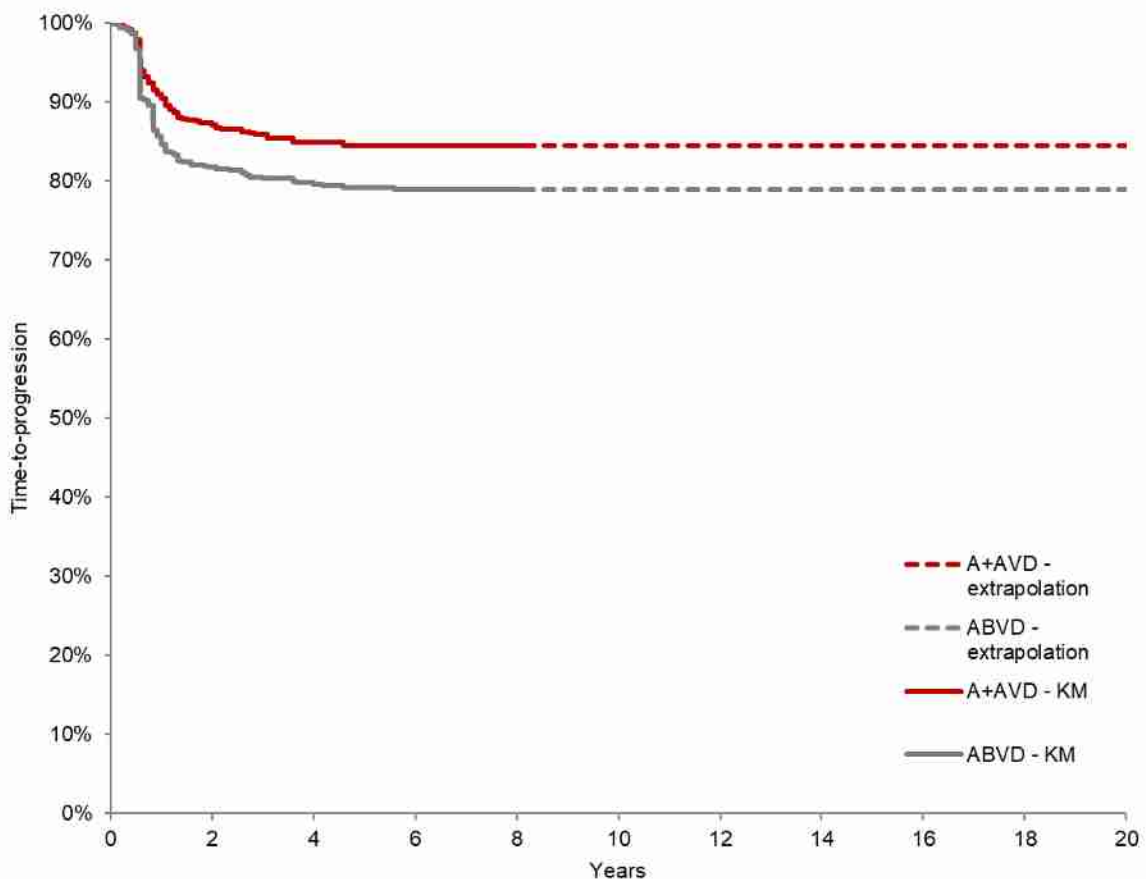
W analizie wrażliwości przetestowano metodę oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia progresji wykorzystującą dopasowanie krzywych z rozkładów do istniejących danych z badania klinicznego ECHELON-1. Przetestowano sześć rozkładów: Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, wykładniczy, Gompertza oraz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

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. 2. Krzywe czasu do progresji z badania ECHELON-1 i ich ekstrapolacja w modelu (populacja ogólna ITT).

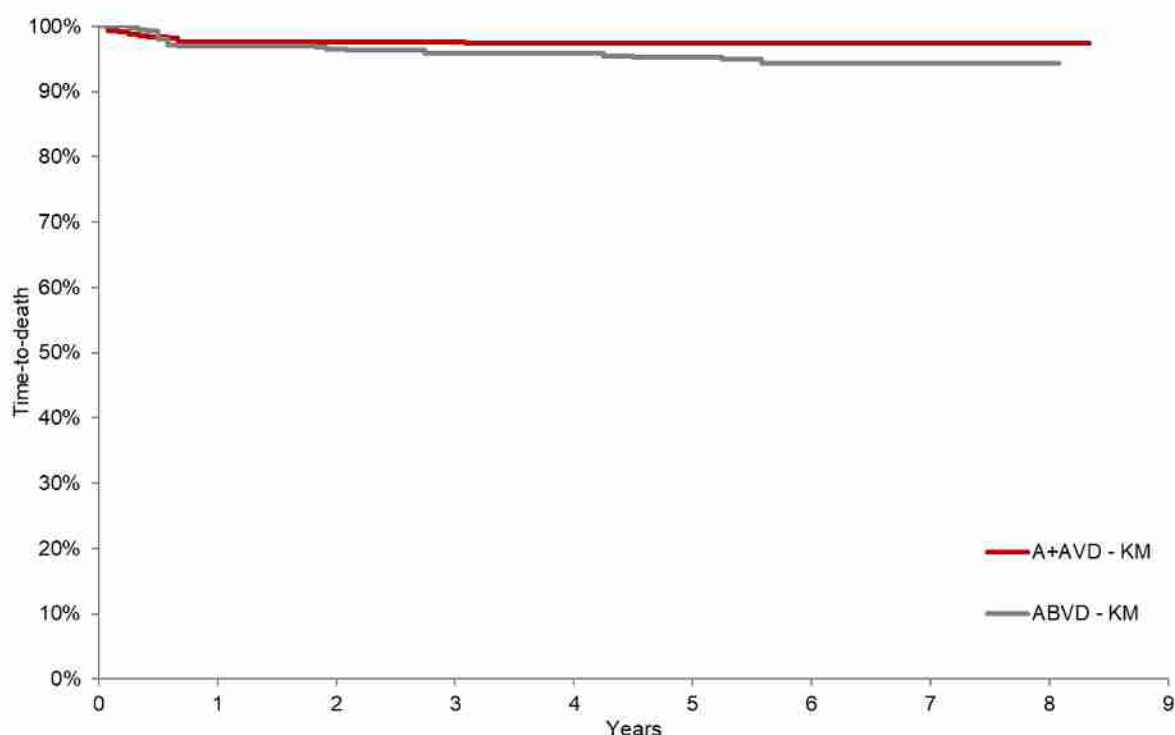


Tab. 3. Statystyki dopasowania rozkładów do krzywych KM czasu do progresji i oszacowane proporcje wyleczonych pacjentów.

Model	AIC	BIC	Odsetek wyleczonych	
			A+AVD	ABVD
Weibulla	2741	2767	84%	79%
Log-normalny	2686	2712	84%	79%
<u>Log-logistyczny</u>	<u>2672</u>	<u>2698</u>	<u>84%</u>	<u>79%</u>
Wykładniczy	2766	2787	84%	79%
Gompertza	2767	2793	84%	79%
Uogólniony gamma	2687	2718	84%	79%

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

Ryc. 3. Krzywe czasu do zgonu z badania ECHELON-1 (populacja ogólna ITT).



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 2022 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2022). 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*).

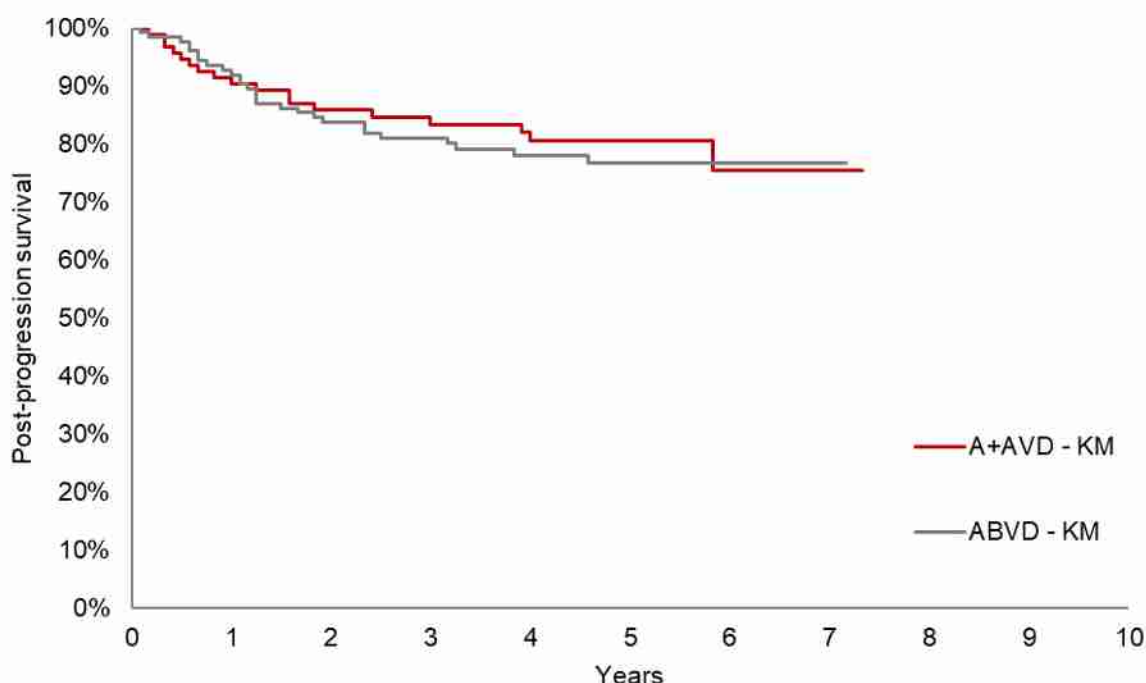
Śmiertelność ogólna została skorygowana w celu uwzględnienia zwiększonego ryzyka zgonu wynikającego z długoterminowego wpływu leczenia raka (np. wtórne nowotwory złośliwe i choroby układu krążenia) (Ng 2016). Współczynnik uwzględniający zwiększone ryzyko zgonu został oparty na opinii brytyjskich klinicystów (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 (populacja ogólna ITT).



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 III stadium zaawansowania zdarzenia niepożądane będą odpowiadały tym z populacji ogólnej (ITT).

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 III 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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe oszacowanie kosztów NFZ po wprowadzeniu mechanizmu RSS przedstawiono w [REDACTED].

[REDACTED]

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

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania we wskazaniu wcześniej nieleczzonego chłoniaka ziarnicznego w III lub IV stadium zaawansowania choroby, brentuksymab vedotin stosuje się w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (doksorubicyna (A), winblastyna (V) i dakarbazyna (D) (AVD)). Zalecana dawka brentuksymabu vedotin 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 (ChPL Adcetris®). W modelu założono intensywność dawki z badania ECHELON-1 wynoszącą 94,0%, obliczoną jako iloraz średniej stosowanej dawki i średniej dawki zalecanej w populacji ogólnej (ITT) pacjentów w III i IV stadium zaawansowania choroby (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym, data odcięcia: czerwiec 2021; Tab. 6). Średnią masę ciała w subpopulacji pacjentów w III 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. Dla brentuksymabu vedotin wynosiła ona 5,5 cykli (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym, data odcięcia: czerwiec 2021; Tab. 6).

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.

Doksorubicynę, 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 III-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 doksorubicynę 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 III stadium zaawansowania choroby, uwzględnionej w modelu ekonomicznym, opisano w Rozdz.2.4.

Doksorubicyna 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 doksorubicyny uzyskano z danych NFZ o średnim koszcie substancji czynnych z chemioterapii i programów lekowych (DGL 2023a, sierpień 2023). Koszt za mg dakarbazyny oszacowano na podstawie wyników odnalezionego przetargu. Koszt ten był niższy niż koszt za mg oszacowany wg Obwieszczenia MZ (Przetargi, Obwieszczenie MZ). Średni koszt za mg winblastyny oszacowano na podstawie wyników odnalezionego przetargu (Przetargi). Ze względu na fakt, że winblastyna nie jest obecnie refundowana, koszt ten nie został uwzględniony w perspektywie NFZ.



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	████	5,5	Tab. 5	Dane Wnioskodawcy
doksorubicyna	25 mg/m ²	dożylnie	2	████	5,6	0,61 zł	DGL 2023a
winblastyna	6 mg/m ²	dożylnie	2	████	5,6	0,00 zł	Obwieszczenie MZ
dakarbazyna	375 mg/m ²	dożylnie	2	████	5,6	0,16 zł	Przetargi
Schemat ABVD							
doksorubicyna	25 mg/m ²	dożylnie	2	████	5,7	0,61 zł	DGL 2023a
bleomycyna	10 jedn./m ²	dożylnie	2	████	5,4	0,007 zł*	Przetargi
winblastyna	6 mg/m ²	dożylnie	2	████	5,7	0,00 zł	Obwieszczenie MZ
dakarbazyna	375 mg/m ²	dożylnie	2	████	5,7	0,16 zł	Przetargi

*koszt za jednostkę.

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 niższy niż koszt oszacowany 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 143/2023/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 165/2023/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 koszt diagnostyki chorych w programie lekowym będzie równy obecnemu kosztowi diagnostyki 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 nr 143/2023/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [zł]
5.08.08.0000085	Diagnostyka w programie leczenia chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina brentuksymabem	4 478,85

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 nr 165/2023/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 103/2023/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 103/2023/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 w trakcie trwania leczenia.

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 2023b).

Tab. 14. Koszty leków przeciwwymiotnych (DGL 2023b).

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	0,58 zł	0,93 zł
Ondansetron	24 mg	-	0,39 zł	0,56 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 2023a).

Tab. 15. Koszt zastosowania czynników wzrostu G-CSF (DGL 2023a).

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	1,13	1 188,52 zł
Pegfilgrastym	6 mg podane jednorazowo na cykl		50,84	305,07 zł

2.8.4.3 Leczenie przeciwiinfekcyjne

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 2023b).

Tab. 16. Koszt leczenia przeciwzapalnego (DGL 2023b).

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	2,88 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 2023b). Dawkowanie przyjęto na podstawie wytycznych NCCN 2018c.

Tab. 17. Koszt leczenia przeciwbólowego (DGL 2023b).

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	3,80 zł
Oksykodon	20 mg przez 7 dni	0,060 zł	0,068 zł	8,46 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 średniej wartości jednostek grupy ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2022), 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 2022).

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]*
Anemia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	5 044,29 zł
Gorączka neutropeniczna	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	5 044,29 zł
Neutropenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	5 044,29 zł
Zmniejszona liczba neutrofilii	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00 zł
Neuropatia obwodowa	Grupa A31: Choroby nerwów obwodowych	1 653,51 zł

*Założono 1 pkt = 1 zł.

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 142/2023/DSOZ ujedn.].

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		9 530,50
Koszt całkowity (teleradioterapia + hospitalizacja do teleradioterapii)		16 570,50

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**	0,58 zł	DGL 2023
cytarabina	4000 mg/m ²	dożylnie	2	100%		0,09 zł	DGL 2023
cisplatyna	100 mg/m ²	dożylnie	1	100%		0,48 zł	DGL 2023

*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	23,4 zł	4	1 505 zł	5 754 zł
cytarabina	4000 mg/m ²	660,7 zł	2		
cisplatyna	100 mg/m ²	90,4 zł	1		

*BSA = 1,88 m²

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	■	■	■
ABVD	■	■	■

Tab. 23. Oszacowanie kosztu przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Rodzaj przeszczepu	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji (NFZ 2022)	Udział (NFZ 2022)	Średnia wartość jednostek grupy [zł]** (NFZ 2022)	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	1 080	nd	57 059 zł	nd	nd	57 059 zł
allo-HSCT	S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA*	142	22,12%	143 897 zł	nd	41 111,00	307 435 zł
	S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*	500	77,88%	277 093 zł	24 000 zł		

* średnia ważona udziałem liczby hospitalizacji w grupie S22 i S23; ** 1 pkt = 1 zł; 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	■	■	■
ABVD	■	■	■

[Redacted content]

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

[Redacted content]

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	9 180,5 zł	1	486,7 zł	9 667,2 zł	13	125 673,4 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.

Odpowiednie wyniki modelu regresji dla poszczególnych zmiennych w populacji ogólnej (ITT) uwzględniającej III i IV stadium zaawansowania przedstawiono w Tab. 27.

Uwzględniając wyniki modelowania oraz wyniki badania ECHELON-1 oszacowano średnie wartości użyteczności pacjentów „przed wyleczeniem” (Tab. 28).

Tab. 27. Wyniki regresji dla zmiennych towarzyszących w populacji ogólnej (ITT).

Zmienna	Wartość średnia	P-value
A+AVD	-0,031	0,000
W trakcie leczenia	-0,063	0,000
A+AVD w trakcie leczenia	-0,037	0,000
Progresja choroby	-0,075	0,000
Wiek	-0,003	0,000
Bazowa użyteczność	0,295	0,000
Stała regresji	0,749	0,000

Tab. 28. Oszacowane średnie wartości użyteczności pacjentów „przed wyleczeniem” w populacji

W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym wykorzystano dane bezpośrednio z badania ECHELON-1 ().

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. Wobec braku danych w literaturze, autorzy modelu zasięgnęli opinii ekspertów klinicznych w celu ustalenia jak użyteczność pacjenta po wyleczeniu porównać z użytecznością w populacji ogólnej, zależnej od wieku. Według ekspertów pacjenci uznani za wyleczonych po terapii w I linii leczenia osiągają bardzo dobrą jakość życia na poziomie tej odnotowywanej dla populacji ogólnej. W modelu ekonomicznym założono zatem, że pacjenci po określonym momencie „wyleczenia” będą mieli użyteczność taką jak w populacji ogólnej, określoną zależnie od wieku.

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	Dożywności	

Parametr	Założenie/Wartość	
Długość cyklu w modelu	7 dni (tydzień)	
Charakterystyka populacji (ITT)		
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 2022)	
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 leku Adcetris® (za opak.)	Z RSS	████████
	Bez RSS	████████
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	4 478,85 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.	████████	
Koszty zastosowania niwolumabu w ramach PL B.77.	Tab. 26	
Użyteczności		
████████████████████	██████	
████████████████████	██████	

Parametr	Założenie/Wartość
████████████████████	████
██████████	████
██████████	████
██████████	████

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 63 460 zł (GUS 2023). Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 190 380 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.
Podejście do modelowania	Model Markova	Modelowanie techniką <i>partitioned survival model</i>	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	4 478,85 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
Zmniejszenie ceny efektywnej leku Adcetris® o 10%			

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 pięć publikacji oceniające efektywność kosztową zastosowania brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w skojarzeniu z AVD w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III stadium zaawansowania. Opis metodyki poszczególnych analiz zestawiono w Tab. 34.

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 III stadium zaawansowania chłoniaka Hodgkina, stąd też wyniki i wnioski płynące

z zaprezentowanej poniżej walidacji konwergencji należy interpretować biorąc pod uwagę opisane powyżej ograniczenia.

W odnalezionym przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych Arabloo 2023, oceniających efektywność kosztową zastosowania brentuksymabu vedotin w leczenie chłoniaka Hodgkina, wskazano na cztery publikacje, które również zostały odnalezione w niniejszym przeglądzie systematycznym (Raymakers 2020, Vijenthira 2020, Delea 2019, Huntington 2018).

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. 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	Dożywotni	3,0% (dla kosztów i wyników klinicznych)
Huntington 2018	USA	Lowe Endowment Fund, Grant No. T35HL007649	Model Markova	ABVD	Dożywotni	3,0% (dla kosztów i wyników klinicznych)

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

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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 text]

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

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości



Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w [REDACTED].

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

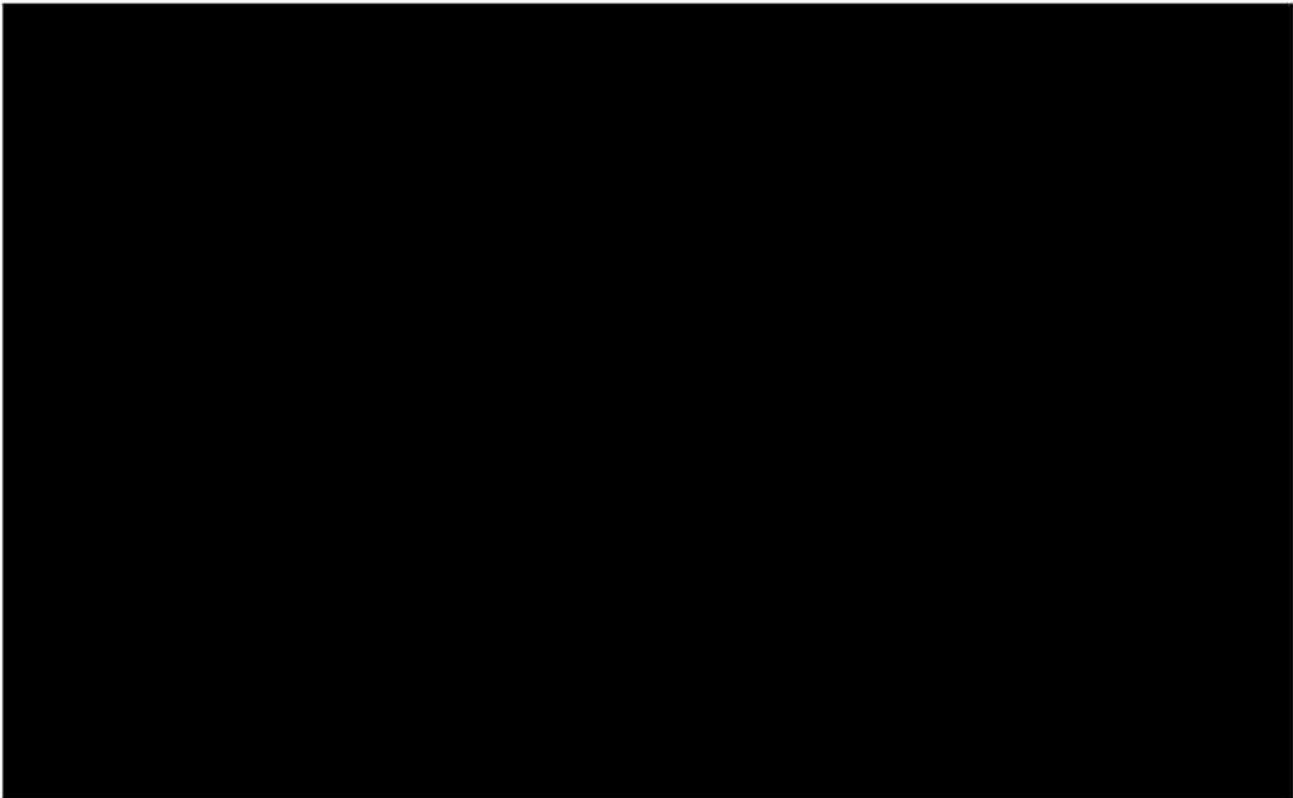
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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 text block]

[Redacted text block]

[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 (13% 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 ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+ w III stadium zaawansowania choroby (BIA 2023). Zarówno III jak i IV stadium określają chorobę zaawansowaną, którą ujęto w zarejestrowanym wskazaniu (ChPL Adcetris®). Z uwagi jednak na fakt, że rejestracja wskazań w III i IV stadium została rozłożona w czasie (ponieważ oczekiwano na bardziej dojrzałe wyniki badania klinicznego ECHELON-1), stąd wniosek refundacyjny złożono wstępnie dla IV stadium, a dopiero teraz dla stadium III. Uwzględniając jednak wskazanie rejestracyjne, obejmujące w całości chorobę zaawansowaną oraz biorąc pod uwagę siłę statystyczną wyników dla populacji ogólnej, w modelu ekonomicznym zdecydowano się określić charakterystykę populacji w oparciu o dane populacji ogólnej ITT z badania ECHELON-1 (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym, data odcięcia: czerwiec 2021), do której należeli wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stopniu zaawansowania choroby zgodnie z kryteriami włączenia do badania ECHELON-1. Wybór populacji w modelu determinuje określenie średniej masy ciała oraz powierzchni ciała, które wpływają na oszacowanie wielkości dawki leków.

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest schemat chemioterapii ABVD: doksorubicyna (A), bleomycyna (B), winblastyna (V) i dakarbazyna (D). We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych klinicznych w I linii leczenia HL w III/IV stadium zaawansowania wskazywany jest schemat leczenia ABVD, a z pewnymi zastrzeżeniami również schemat eBEACOPP. W dokumencie AWA Adcetris dla I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania powołano się na opinię eksperta klinicznego Prof. Lidii Gil, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, która wskazała na to, że w Polsce głównym standardem leczenia chłoniaka Hodgkina w I linii jest schemat ABVD. Według eksperta klinicznego Prof. Lidii Gil schemat ABVD jest obecnie stosowany u 70% pacjentów, z kolei schematy ABVD/AVD i BEACOPP stosowane są obecnie u odpowiednio 15% i 10% chorych (AWA Adcetris).

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 (2022 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 pięć publikacji (Arabloo 2023, Raymakers 2020, Vijenthira 2020, Delea 2019, Huntington 2018) spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Publikacja Arabloo 2023 to przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową brentuksymabu vedotin w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina. W przeglądzie wskazano na cztery analizy ekonomiczne, które również zostały odnalezione w niniejszym przeglądzie. Nie odnaleziono publikacji bezpośrednio odnoszących się do danych klinicznych z III stadium zaawansowania chłoniaka Hodgkina, natomiast we wszystkich analizach odnoszono się do choroby zaawansowanej obejmującej III i IV stadium choroby. 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.

[Redacted content]

6 Wnioski

Zastosowanie brentuksymabu vedotin (Adcetris®) stosowanego w leczeniu skojarzonym ze schematem chemioterapii AVD w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III stadium zaawansowania wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym oraz dodatkowymi wydatkami w porównaniu z zastosowaniem schematu chemioterapii ABVD. [REDACTED]

[REDACTED] Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni chorym możliwość zastosowania alternatywnego, bardziej skutecznego schematu leczenia.

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 06.12.2023;
- EMBASE do 06.12.2023.

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 III stopniu zaawansowania choroby
<i>Rodzaj interwencji:</i>	leczenie brentuksymabem vedotin
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

W wyniku przeglądu odnaleziono 5 publikacji zawierających analizy ekonomiczne brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III stopniu zaawansowania (Tab. 46). Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 45.

Tab. 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 06.12.2023.

1	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	3 116
2	„Quality of Life”[Mesh]	277 592
3	„Value of Life”[Mesh]	5 817
4	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	15 963
5	„Models, Economic”[Mesh]	16 249

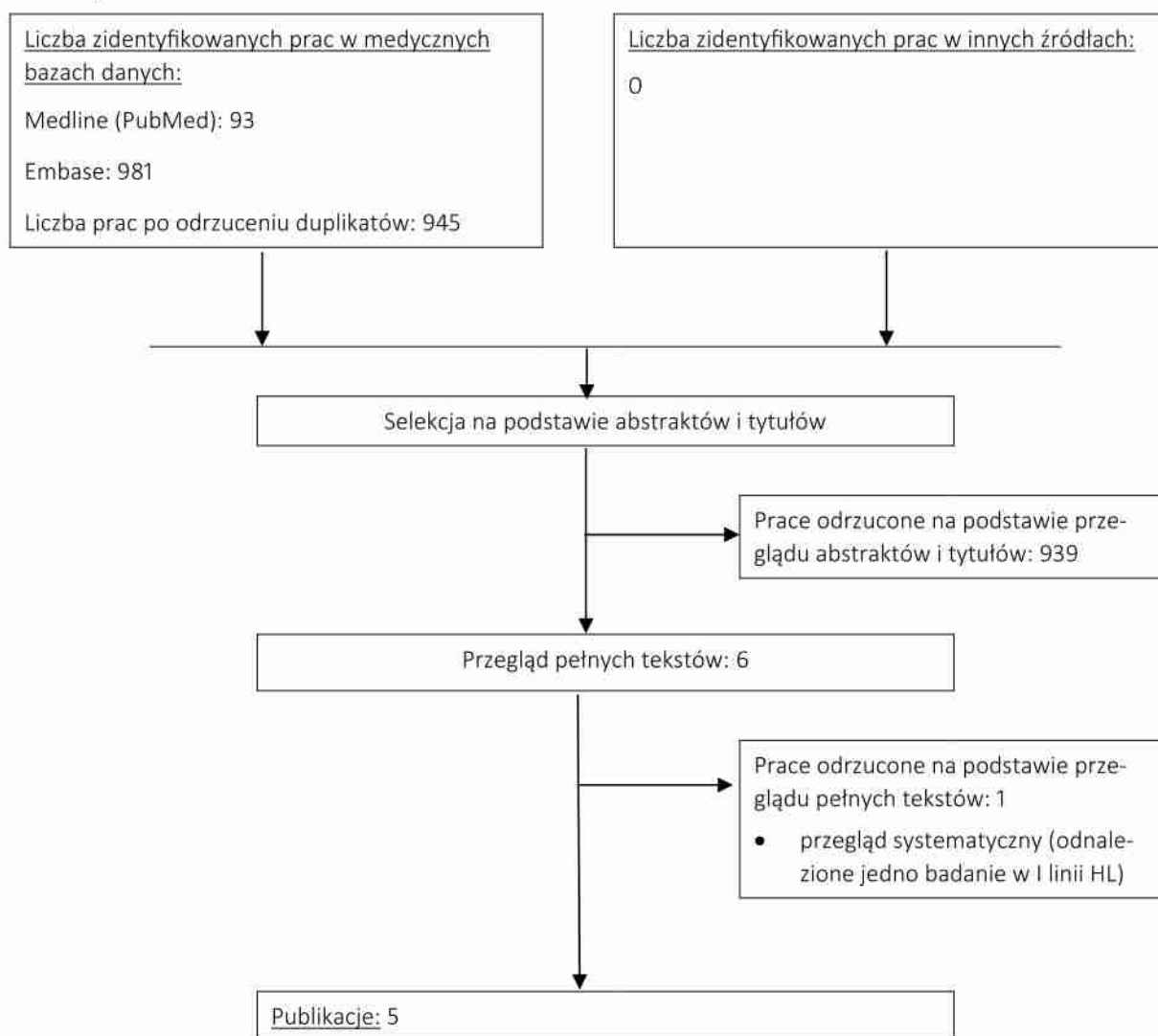
6	„Markov Chains”[Mesh]	16 045
7	„Monte Carlo Method”[Mesh]	32 512
8	„Decision Trees”[Mesh]	12 547
9	economic* [tw]	808 438
10	cost* [tw]	914 472
11	costing* [tw]	6 783
12	costly [tw]	46 915
13	costed [tw]	515
14	price* [tw]	50 466
15	pricing* [tw]	7 632
16	pharmacoeconomic* [tw]	5 040
17	„quality of life” [tw]	446 859
18	qol* [tw]	54 602
19	hrqol* [tw]	24 736
20	“Quality adjusted life year*” [tw]	24 696
21	qaly* [tw]	14 901
22	cba [tw]	28 071
23	cea [tw]	27 540
24	cua [tw]	1 737
25	utilit* [tw]	275 336
26	markov* [tw]	37 242
27	„monte carlo” [tw]	70 088
28	„decision tree” [tw]	13 273
29	„decision model” [tw]	2 305
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)	2 252 803
31	"Brentuximab Vedotin" [Supplementary Concept]	853
32	Brentuximab Vedotin [Text Word]	1 437
33	„A+AVD” [Text Word]	28
34	#31 OR #32 OR #33	1 440
35	#30 AND #34	93

Tab. 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 06.12.2023.

1	'health economics'/exp OR 'health economics' AND [embase]/lim	823 413
2	'quality of life'/exp OR 'quality of life' AND [embase]/lim	707 782
3	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	309

4	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [em-base]/lim	34 000
5	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	21 785
6	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	342 411
7	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [em-base]/lim	840 290
8	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	56 529
9	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	8 891
10	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	74 071
11	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	6 527
12	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	499 471
13	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	35 058
14	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [em-base]/lim	35 155
15	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	24 938
16	cba:ab,ti AND [embase]/lim	12 781
17	cea:ab,ti AND [embase]/lim	36 931
18	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 494
19	utility*:ab,ti AND [embase]/lim	313 289
20	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	29 740
21	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	42 197
22	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [em-base]/lim	202 863
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	2 688 447
24	'brentuximab vedotin'/syn	6 050
25	'brentuximab vedotin'/exp	5 792
26	A+AVD	124
27	#24 OR #25 OR #26	6 058
28	#23 AND #27	981

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. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2021 Oct;21(5):923-941.	Przeгляд systematyczny (odnalezio- ne jedno badanie w I linii HL)

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

Kod badania	Referencja
Arabloo 2023	Arabloo J, Azari S, Gorji HA, Rezapour A, Alipour V, Ehsanzadeh SJ. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma: a systematic review. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2023 Nov;79(11):1443-1452.
Raymakers 2020	Raymakers AJN, Costa S, Cameron D, Regier DA. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin in advanced stage Hodgkin's lymphoma: a probabilistic analysis. <i>BMC Cancer.</i> 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. <i>Lancet Haematol.</i> 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. <i>J Med Econ.</i> 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. <i>J Clin Oncol.</i> 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 07.12.2023;

W procesie wyszukiwania korzystano 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 III 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. 48.

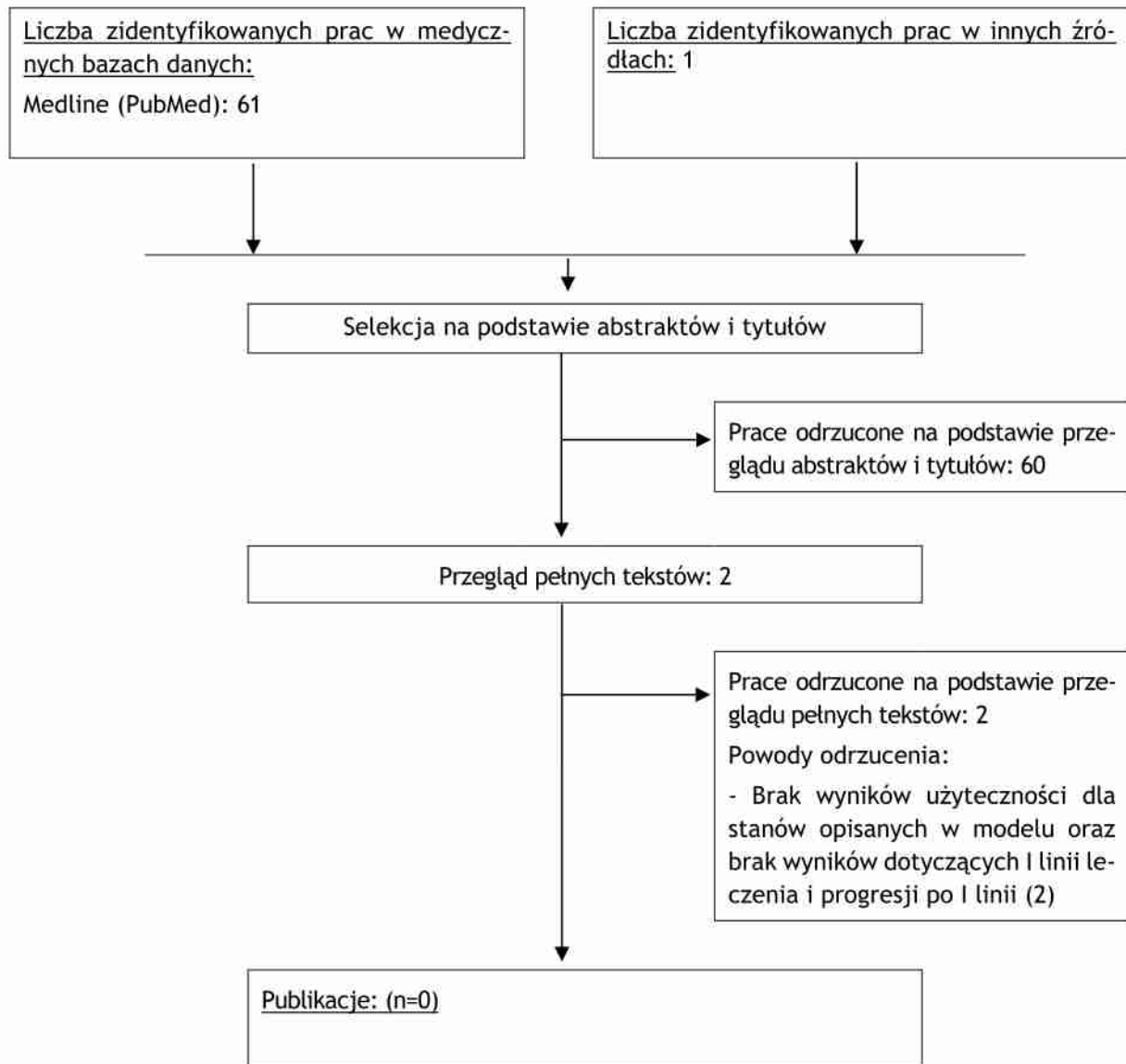
Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 07.12.2023.

1.	Hodgkin lymphoma [MeSH Terms]	35 951
2.	Hodgkin lymphoma [Text Word]	21 926
3.	Hodgkin disease [Text Word]	36 542
4.	Hodgkin lymphomas [Text Word]	3 563
5.	hl [Text Word]	36 754
6.	hd [Text Word]	54 891
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	139 829
8.	EQ 5D [tw]	12 994
9.	EQ5D [tw]	9 591
10.	EuroQoL [tw]	8 491
11.	EQ-5D-3L [tw]	1 754
12.	#8 OR #9 OR #10 OR #11	17 305
13.	#7 AND #12	105
14.	(#7 AND #12) Filters: from 2018 - 2023	61

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

Referencja	Powód odrzucenia
von Tresckow B, Fanale M, Ardeshta KM, Chen R, Meissner 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 zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2022 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2022). Tablice trwania życia zamieszczono w Tab. 49.

Tab. 49. Tablice trwania życia (GUS 2022).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00408	0,00327	51	0,00713	0,00262
1	0,00032	0,00031	52	0,00783	0,00289
2	0,00024	0,00021	53	0,00858	0,00321
3	0,00019	0,00016	54	0,00940	0,00355
4	0,00015	0,00013	55	0,01029	0,00392
5	0,00012	0,00011	56	0,01125	0,00433
6	0,00011	0,00010	57	0,01229	0,00479
7	0,00010	0,00010	58	0,01342	0,00530
8	0,00009	0,00009	59	0,01467	0,00588
9	0,00009	0,00010	60	0,01604	0,00654
10	0,00010	0,00010	61	0,01754	0,00727
11	0,00012	0,00011	62	0,01920	0,00807
12	0,00014	0,00013	63	0,02100	0,00891
13	0,00017	0,00015	64	0,02294	0,00981
14	0,00021	0,00017	65	0,02498	0,01076
15	0,00027	0,00020	66	0,02708	0,01177
16	0,00034	0,00022	67	0,02923	0,01286
17	0,00042	0,00025	68	0,03140	0,01407
18	0,00052	0,00027	69	0,03362	0,01542
19	0,00061	0,00028	70	0,03592	0,01693
20	0,00071	0,00029	71	0,03836	0,01862
21	0,00079	0,00030	72	0,04102	0,02053
22	0,00085	0,00030	73	0,04393	0,02266
23	0,00091	0,00030	74	0,04715	0,02503
24	0,00095	0,00031	75	0,05076	0,02768
25	0,00100	0,00031	76	0,05480	0,03067
26	0,00105	0,00032	77	0,05929	0,03403
27	0,00111	0,00034	78	0,06436	0,03786
28	0,00119	0,00036	79	0,07010	0,04230
29	0,00128	0,00038	80	0,07661	0,04750
30	0,00138	0,00041	81	0,08399	0,05358
31	0,00149	0,00044	82	0,09243	0,06073
32	0,00161	0,00048	83	0,10199	0,06910
33	0,00174	0,00051	84	0,11259	0,07870

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
34	0,00187	0,00056	85	0,12415	0,08950
35	0,00200	0,00060	86	0,13651	0,10149
36	0,00213	0,00065	87	0,14945	0,11447
37	0,00226	0,00071	88	0,16273	0,12828
38	0,00240	0,00077	89	0,17634	0,14288
39	0,00254	0,00083	90	0,19026	0,15827
40	0,00269	0,00091	91	0,20452	0,17441
41	0,00288	0,00098	92	0,21914	0,19130
42	0,00309	0,00107	93	0,23416	0,20894
43	0,00335	0,00118	94	0,24953	0,22721
44	0,00366	0,00130	95	0,26515	0,24598
45	0,00402	0,00143	96	0,28096	0,26508
46	0,00443	0,00158	97	0,29686	0,28434
47	0,00488	0,00175	98	0,31275	0,30358
48	0,00537	0,00193	99	0,32856	0,32264
49	0,00591	0,00214	100	0,34419	0,34134
50	0,00649	0,00236	-		

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 2023a, DGL 2023b, DGL 2023c), danych przetargowych (Przetargi) oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 20 października 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:	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...); 	Rozdział 3
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią; 	Rozdział 3
<ul style="list-style-type: none"> 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
<ul style="list-style-type: none"> 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
<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 Metody
<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	
<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...). 	Dołączono
<p>§ 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 (...).</p>	Nie dotyczy
<p>§ 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.</p>	Nie dotyczy
<p>§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe.
<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

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.1
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<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.
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<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. 	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
§ 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.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1. i 7.2
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<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 (populacja ogólna ITT).....	14
Ryc. 3. Krzywe czasu do zgonu z badania ECHELON-1 (populacja ogólna ITT).....	15
Ryc. 4. Krzywe czasu przeżycia po progresji z badania ECHELON-1 (populacja ogólna ITT).....	16
Ryc. 5. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS.....	48
Ryc. 6. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS.....	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.	15
Tab. 4. Częstość zdarzeń niepożądanych z badania ECHELON-1 (Connors 2018).....	16
.....	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 143/2023/DGL ujedn.	20
Tab. 8. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem nr 165/2023/DGL ujedn.	20
Tab. 9. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL dla Adcetris® (Zarządzenie nr 143/2023/DGL ujedn.).	21
Tab. 10. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie nr 165/2023/DGL ujedn.).	21
Tab. 11. Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia (Zarządzenie 103/2023/DSOZ ujedn.).	21
Tab. 12. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 103/2023/DSOZ ujedn.).	22
Tab. 13. Charakterystyka częstości monitorowania choroby w stanie przed progresją.	22
Tab. 14. Koszty leków przeciwwymiotnych (DGL 2023b).	23
Tab. 15. Koszt zastosowania czynników wzrostu G-CSF (DGL 2023a).	23
Tab. 16. Koszt leczenia przeciwzapalnego (DGL 2023b).	23
Tab. 17. Koszt leczenia przeciwbólowego (DGL 2023b).....	24
Tab. 18. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2022).	24
Tab. 19. Koszty radioterapii [Zarządzenie 142/2023/DSOZ ujedn.].....	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
.....	30
Tab. 26. Koszt zastosowania niwolumabu w monoterapii w PL B.77.	30
Tab. 27. Wyniki regresji dla zmiennych towarzyszących w populacji ogólnej (ITT).	32

Tab. 28. Oszacowane średnie wartości użyteczności pacjentów „przed wyleczeniem” w populacji [REDACTED]	32
[REDACTED]	32
Tab. 30. Oszacowanie użyteczności w populacji ogólnej Polski (Golicki 2015).	33
Tab. 31. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.....	33
Tab. 32. Scenariusze analizy wrażliwości.	36
Tab. 33. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.	37
Tab. 34. Metodyka odnalezionych analiz ekonomicznych.	39
Tab. 35. Wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.	40
[REDACTED]	42
[REDACTED]	43
[REDACTED]	43
[REDACTED]	45
[REDACTED]	46
[REDACTED]	47
[REDACTED]	48
Tab. 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 06.12.2023.	55
Tab. 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 06.12.2023.	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 07.12.2023.	60
Tab. 48. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	60
Tab. 49. Tablice trwania życia (GUS 2022).	62
Tab. 50 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).	63

Bibliografia

- [Redacted]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3,0. 2016.
- [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.
- Arabloo 2023** Arabloo J, Azari S, Gorji HA, Rezapour A, Alipour V, Ehsanzadeh SJ. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023 Nov;79(11):1443-1452.
- AWA Adcetris** Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. Data ukończenia: 10 sierpnia 2023 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2023/059/AWA/OT.423.1.26.2023%20Adcetris%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 23.11.2023].
- [Redacted]
- BSH 2022** Follows GA, Barrington SF, Bhuller KS et al. Guideline for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma –A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol* 2022;197:558-572.
- CHMP 2023** European Medicines Agency. Adcetris. Opinion. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/adcetris> [dostęp: 23.11.2023]
- ChPL Adcetris®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Adcetris. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.12.2023]
- 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 2023a** NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8496.html> [dostęp: 23.11.2023]
- DGL 2023b** NFZ. Raport refundacyjny za okres styczeń-sierpień 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8502.html> [dostęp: 23.11.2023]
- DGL 2023c** NFZ. Raport refundacyjny za okres styczeń-czerwiec 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8462.html> [dostęp: 27.11.2023]
- 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 2022	Serwis internetowy Głównego Urzędu Statystycznego. Tablice trwania życia dla 2022 roku. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html [dostęp: 01.12.2023].
GUS 2023	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-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html [dostęp: 06.12.2023].
Hitz 2022	Hitz F, Lang N, Mey U et al. Decision-making among experts in advanced Hodgkin Lymphoma. <i>Oncology</i> 2022, DOI: 10.1159/000526360.
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 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hodgkin Lymphoma. Version 1.2024 – October 12, 2023.
NFZ 2022	NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2022 roku. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 24.11.2023]
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 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r [dostęp: 27.11.2023]
Projekt Obwieszczenia MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych [dostęp: 12.12.2023]
Przetargi	Dakarbazyna - stosowana w ramach chemioterapii. Przetarg Jelenia Góra z dnia 30.05.2023 r. [dostęp: 23.11.2023]. https://platformazakupowa.pl/transakcja/752738

- Winblastyna - stosowana w ramach chemioterapii. Przetarg Jelenia Góra z dnia 30.05.2023 r. [dostęp: 23.11.2023].
<https://platformazakupowa.pl/transakcja/752738>
- Bleomycyna - stosowana w ramach chemioterapii. Przetarg Jelenia Góra z dnia 30.05.2023 r. [dostęp: 23.11.2023].
<https://platformazakupowa.pl/transakcja/752738>
- PTOK 2020** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Wróbel T. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Chłoniak Hodgkina. Aktualizacja w dniu 26.05.2020.
- Relecom 2020** Relecom A, Massimo F, Connors JM et al. Resources-Stratified Guidelines for Classical Hodgkin Lymphoma. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 1783.
- SITC 2020** Neelapu SS, Adkins S, Ansell SM et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of lymphoma. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2020;8:e001235. doi:10.1136/jitc-2020-001235.
- 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. *Blood*. 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. *Lancet Haematol*. 2021 Jun;8(6):e410-e421. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2. Erratum in: *Lancet Haematol*. 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. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(3):206-14.
- Uchwała Nr 24/2023/IV** Uchwały Rady NFZ Nr 24/2023/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-242023iv,6643.html> [dostęp: 27.11.2023]
- Zarządzenie 103/2023/DSOZ ujedn.** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 103/2023/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/1906/> [dostęp: 24.11.2023]
- Zarządzenie 142/2023/DSOZ ujedn.** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 12/2023/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2026/> [dostęp: 24.11.2023]
- Zarządzenie nr 143/2023/DGL ujedn.** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 143/2023/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2030/> [dostęp: 24.11.2023]
- Zarządzenie nr 165/2023/DGL ujedn.** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 165/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2066/> [dostęp: 24.11.2023]