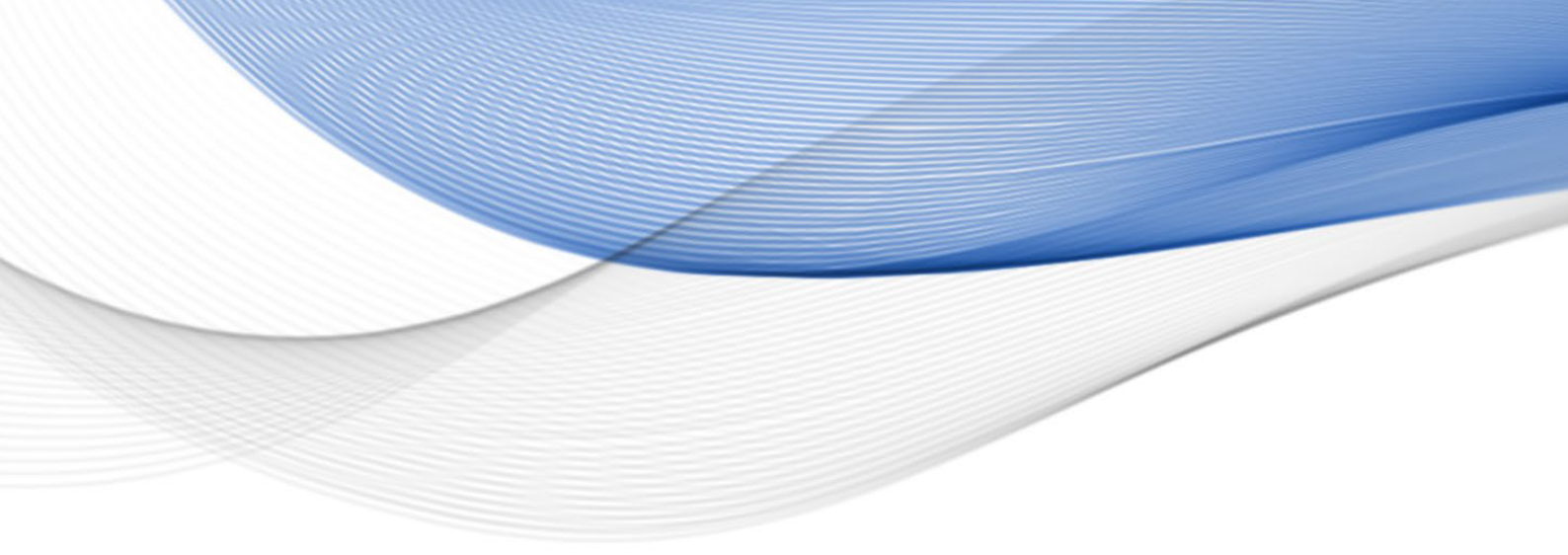




Adcetris® w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania

Analiza minimalizacji kosztów

Warszawa, 2025

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 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	3
Streszczenie	4
1 Wstęp.....	5
1.1 Cel analizy.....	5
1.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	5
2 Metody	8
2.1 Strategia i technika analityczna.....	8
2.2 Perspektywa analizy	8
2.3 Horyzont analizy.....	8
2.4 Populacja	9
2.5 Efekty zdrowotne	9
2.6 Analizowane koszty	10
2.6.1 Koszt brentuksymabu vedotin (Adcetris®).....	10
2.7 Dyskontowanie.....	13
2.8 Analiza wrażliwości	13
2.9 Analiza progowa	13
2.10 Podsumowanie tabelaryczne założeń.....	14
2.11 Walidacja.....	14
3 Wyniki	15
3.1 Analiza podstawowa	15
3.2 Analiza wrażliwości	16
4 Ograniczenia	19
5 Dyskusja.....	20
5.1 Metody	20
5.2 Wyniki.....	20
5.3 Wyniki innych analiz	20
6 Wnioski	21
7 Aneks numerowany	22
7.1 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	22
7.2 Poszukiwanie wartości użyteczności do modelu	26
7.3 Opis modelu.....	29
7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami.....	29
Spis tabel	32
Bibliografia	33

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BEACOPP	Schemat chemioterapii (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon)
BIA	Analiza wpływu na budżet
BrAVD	Schemat leczenia brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną
BrECADD	Schemat leczenia brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
HL	Chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin's Lymphoma</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
INV	Ocena badacza
IRF	Ocena niezależnego ośrodka
MZ	Minister Zdrowia
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>)
PL	Program lekowy
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)

Streszczenie

Cel i zakres analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna stosowania brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w leczeniu skojarzonym z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w stadium IIB z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium zaawansowania. Jako technologię opcjonalną dla ocenianej interwencji przyjęto refundowany obecnie w ramach PL B.77 brentuksymab vedotin stosowany w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (BrAVD).

Metodyka

Opłacalność stosowania brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w leczeniu skojarzonym z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) porównano z brentuksymabem vedotin (Adcetris®) stosowanym w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (BrAVD). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowane schematy w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+.

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. dostępność w ramach programu lekowego i wynikający z kategorii refundacyjnej brak dopłat świadczeniobiorców (poziom odpłatności bezpłatnie), w dokumencie przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

W ramach analizy uwzględniono wyłącznie koszty związane ze stosowaniem brentuksymabu vedotin - zarówno w ramach schematu BrECADD, jak i schematu BrAVD. Z uwagi na fakt, że terapia z zastosowaniem obu schematów odbywać się będzie w ramach programu lekowego, koszty związane z podaniem leków oraz koszty związane z leczeniem w programie lekowym (koszty diagnostyki i monitorowania, porad ambulatoryjnych) nie są kosztami różnicującymi i nie zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Wyniki

Z perspektywy NFZ z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), roczne koszty terapii lekiem Adcetris® stosowanym w schemacie BrECADD wyniosły [redacted] i były [redacted] od kosztów terapii lekiem Adcetris® stosowanym w schemacie BrAVD. Bez uwzględnienia mechanizmu RSS, roczne koszty terapii lekiem Adcetris® stosowanym w schemacie BrECADD wyniosły 167 964,48 zł i były mniejsze o 86 949,71 zł od kosztów terapii lekiem Adcetris® stosowanym w schemacie BrAVD. Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniają wniosków z analizy podstawowej.

Wnioski

Zastosowanie brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w leczeniu skojarzonym z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ wiąże się z oszczędnościami ze strony płatnika publicznego w porównaniu z zastosowaniem brentuksymabu vedotin w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (BrAVD). Różnice wynikające z częstości dawkowania obu schematów wiążą się z generowaniem oszczędności.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Adcetris (brentuksymab vedotin) pozwoliłaby podtrzymać refundację w populacji pacjentów z III lub IV stadium zaawansowania oraz dostosować obecne wskazanie refundacyjne będące wskazaniem *off-label* w momencie ujęcia go w programie lekowym do wskazania zarejestrowanego. Pozwoliłoby to na udostępnienie leku o udowodnionej skuteczności pacjentom w stadium IIB z czynnikami ryzyka, którzy często zaliczani są do grupy z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina z uwagi na podobne rokowanie.

1 Wstęp

1.1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna stosowania brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w leczeniu skojarzonym z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w stadium IIB z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium zaawansowania, w ramach programu lekowego (PL) B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”, z poziomem odpłatności bezpłatnie.

Jako technologię opcjonalną dla ocenianej interwencji przyjęto refundowany obecnie w ramach PL B.77 brentuksymab vedotin stosowany w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (BrAVD). Brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD finansowany jest w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (ang. *Hodgkin lymphoma*, HL), którzy nie byli wcześniej leczeni. Kryteria kwalifikacji do leczenia obejmują dorosłych chorych z rozpoznanym HL w III lub IV stadium zaawansowania (Obwieszczenie MZ).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego (APD 2025). Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>) CD30+ w stadium IIB z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium zaawansowania.
Interwencja	Brentuksymab vedotin w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD). Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut na początku każdego 21-dniowego cyklu leczenia przez 4 lub 6 cykli (w zależności od wyniku badania PET, wykonywanego po drugim cyklu).
Komparator	- Schemat BrAVD - brentuksymab vedotin w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną, - Schemat eBEACOPP (BEACOPP eskalowany) - bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon
Wyniki	- Bezpośrednie koszty medyczne - Iloraz kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych (CUR)

1.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskodawca ubiega się o utrzymanie dostępności terapii brentuksymabem vedotin (Adcetris®) wraz z dostosowaniem wskazania refundacyjnego do rejestracyjnego, tj. w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w stadium IIB z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium zaawansowania, w trybie refundacji leku w ramach proponowanego rozszerzenia istniejącego programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. Treść proponowanego zapisu do programu lekowego zamieszczono w analizie wpływu na budżet (BIA 2025).

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna) Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,
 - b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Obecnie w ramach PL B.77, leczenie brentuksymabem vedotin odbywa się w ramach leczenia skojarzonego w schemacie BrAVD pacjentów z nieleczonym uprzednio HL oraz w ramach monoterapii w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym HL.

W styczniu 2025 r. rozszerzono możliwości leczenia brentuksymabem vedotin w nowym schemacie skojarzonym w I linii leczenia, tj.: leczenie brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (schemat BrECADD) w I linii leczenia dorosłych pacjentów w wieku do 60 lat włącznie z uprzednio nieleczonym chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania. W momencie wystąpienia powyższej zmiany dotyczyła ona wskazania nieujętego w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*off-label*) (Obwieszczenie MZ).

Brentuksymab vedotin jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1142.0, Brentuksymab vedotin” w dwóch programach lekowych:

- B.66 „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10: C84)”,
- B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)” (Obwieszczenie MZ).

W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej brentuksymabu vedotin stosowanego w schemacie BrECADD.

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA) ze względu na brak technicznych możliwości porównania brentuksymabu vedotin stosowanego w ramach schematu BrECADD z brentuksymabem vedotin stosowanym w schemacie BrAVD w ramach analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowane schematy.

W listopadzie 2024 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowała opracowanie dotyczące brentuksymabu vedotin w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Opracowanie dotyczyło leczenia brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania. W ramach powyższego opracowania odnaleziono jedno badanie dla brentuksymabu vedotin. Było to otwarte, prospektywne, randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy, prowadzone metodą grup równoległych - badanie HD21 (BrECADD vs eBEACOPP). Nie odnaleziono dowodów zawierających porównanie schematu BrECADD ze schematem BrAVD w I linii leczenia pacjentów z HL (Raport 2024).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 r., analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (AOTMiT 2016).

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną brentuksymabu vedotin tj. dostępność w ramach programu lekowego z kategorią odpłatności bezpłatnie, w dokumencie przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

2.3 Horyzont analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r., „w przypadku gdy analiza ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównawczych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok”. Ze względu na charakter niniejszej analizy (analiza minimalizacji kosztów) oraz stałość kosztów terapii w ramach analizowanego programu lekowego, w niniejszej analizie przyjęto roczny horyzont czasowy.

2.4 Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z HL spełniający kryteria włączenia do PL B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. Projekt PL przedstawiono w analizie wpływu na budżet (BIA 2025).

2.5 Efekty zdrowotne

W analizie ekonomicznej przyjęto technikę minimalizacji kosztów w związku z czym w ramach tej analizy nie szacowano efektów zdrowotnych. Wybór tej techniki analitycznej wynikał z braku technicznych możliwości porównania brentuksymabu vedotin stosowanego w ramach schematu BrECADD z brentuksymabem vedotin stosowanym w schemacie BrAVD w ramach analizy kosztów-użyteczności. Szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej zamieszczono w rozdziale 2.1. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych (Rozporządzenie MZ), brak randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad komparatorem obliguje do oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych (CUR) dla technologii wnioskowanej. Podjęto decyzję o oszacowaniu efektów zdrowotnych pod postacią QALY, tj. wykorzystano preferowaną miarę efektów zdrowotnych zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

Oszacowanie efektów zdrowotnych w postaci QALY wymaga określenia użyteczności stanu zdrowia populacji docelowej. Założono brak różnicy użyteczności między pacjentami leczonymi brentuksymabem vedotin w ramach schematu BrECADD i schematu BrAVD. W ramach analizy przyjęto wartości użyteczności za badaniem ECHELON-1, w którym schemat BrAVD stanowił ramię interwencji. Dane zostały oparte na analizie wyników kwestionariusza EQ-5D-3L dla populacji ogólnej badania. Wartości użyteczności zostały otrzymane w wyniku oceny przeprowadzonej przez badacza (INV), jak i w wyniku oceny niezależnego ośrodka (IRF) (CUA 2023).

W ramach analizy podstawowej przyjęto wartość użyteczności dla stanu zdrowia przed progresją choroby. W badaniu ECHELON-1, wartości użyteczności przed progresją choroby zostały określone w trakcie leczenia oraz po leczeniu schematem BrAVD.

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym założono zmianę wartości użyteczności. Przyjęta wartość odnosiła się do stanu zdrowia progresja choroby. Uzyskane w badaniu ECHELON-1 wartości użyteczności dla progresji choroby różniły się w zależności od oceny przeprowadzonej przez INV i IRF (Tab. 2).

Tab. 2 Wyniki użyteczności bezpośrednio z badania ECHELON-1 w populacji ogólnej (CUA 2023).

Ocena	Stan zdrowia	Leczenie	W trakcie leczenia	Po leczeniu
INV	Przed progresją	BrAVD		
	Progresja choroby			

IRF	Przed progresją	BrAVD		
	Progresja choroby			
BrAVD: schemat leczenia brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną; INV: ocena badacza, IRF: ocena niezależnego ośrodka.				

2.6 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie koszty związane ze stosowaniem brentuksymabu vedotin - zarówno w ramach schematu BrECADD, jak i schematu BrAVD.

Wnioskowany brentuksymab vedotin stosowany w schemacie BrECADD, jak i w schemacie BrAVD, podawany jest we wlewie dożylnym w ramach programu lekowego, stąd też nie uwzględniono w analizie kosztów podania (ChPL Adcetris). Nie uwzględniano również kosztów związanych z leczeniem w programie lekowym (koszty diagnostyki i monitorowania, porad ambulatoryjnych) z uwagi na fakt, że w przypadku refundacji brentuksymabu vedotin w schemacie BrECADD i dołączenia go do istniejącego PL B.77, w ramach którego brentuksymab vedotin stosowany jest w schemacie BrAVD, nie będą to koszty różnicujące.

W obliczeniach uwzględniono dawkowanie brentuksymabu vedotin w ramach poszczególnych schematów (BrECADD, BrAVD), charakterystykę pacjentów (masa ciała) zgodnie z danymi pochodzącymi z badania HD21 oraz średnią intensywność dawki brentuksymabu vedotin stosowanego w ramach każdego ze schematów.

2.6.1 Koszt brentuksymabu vedotin (Adcetris®)

Wnioskodawca ubiega się o utrzymanie dostępności terapii brentuksymabem vedotin (Adcetris®) wraz z dostosowaniem wskazania refundacyjnego do rejestracyjnego, tj. w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w stadium IIB z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium zaawansowania, w trybie refundacji leku w ramach proponowanego rozszerzenia istniejącego programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. Treść proponowanego zapisu do programu lekowego zamieszczono w analizie wpływu na budżet (BIA 2025).

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje następujące opakowania preparatu Adcetris®:

- Adcetris®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg.

Wnioskowana cena zbytu netto opakowania preparatu Adcetris® wynosi 10 800,00 zł. Oszacowanie kosztu 1 mg leku z perspektywy NFZ przedstawiono w Tab. 3.

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), zobowiązując się do sprzedaży leku Adcetris® w cenie hurtowej brutto nie wyższej niż [REDACTED]. Szczegółowe oszacowanie kosztów NFZ po wprowadzeniu mechanizmu RSS przedstawiono w Tab. 3.

Zalecana dawka brentuksymabu vedotin stosowanego w schemacie BrECADD wynosi 1,8 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 minut, w dniu 1. każdego cyklu 1-6. Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). Jeśli chory po 2 cyklach BrECADD uzyskuje negatywny wynik badania PET-TK, można zastosować łącznie tylko 4 cykle BrECADD (ChPL Adcetris). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zalecana dawka brentuksymabu vedotin stosowanego w schemacie BrAVD wynosi 1,2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6. Każdy cykl leczenia trwa 28 dni (4 tygodnie) (ChPL Adcetris). W ramach scenariusza podstawowego analizy założono, że pacjenci przyjmują 6 cykli leczenia schematem BrAVD, ze względu na brak możliwości redukcji liczby cykli leczenia po wcześniejszym badaniu PET/TK.

W modelu CMA założono, że średnia masa ciała pacjenta wynosi 76,15 kg, zgodnie z charakterystyką populacji z badania HD21. Uwzględniono intensywność dawki brentuksymabu vedotin, która w schemacie BrECADD wynosi 99%, zgodnie z badaniem HD21. Średnia intensywność dawki brentuksymabu vedotin w schemacie BrAVD przyjęto za badaniem ECHELON-1, określoną na 94% (CUA 2023).

Liczbę mg brentuksymabu vedotin podawaną w ramach schematu BrECADD oraz schematu BrAVD, a także koszty za 1 cykl leczenia brentuksymabem vedotin przedstawiono Tab. 4.

Tab. 3 Koszt brentuksymabu vedotin na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Dawka brentuksymabu vedotin w opakowaniu [mg]	Koszt NFZ za mg [zł]
Bez RSS							
Adcetris, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	10 800,00	11 448,00	12 363,84	12 363,84	bezpłatnie	50	247,28
Z RSS							
Adcetris, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	██████	██████	██████	██████	bezpłatnie	50	██████

Tab. 4 Koszt brentuksymabu vedotin stosowanego w zależności od schematu leczenia: BrECADD i BrAVD.

Schemat stosowania brentuksymabu vedotin	Dawka [mg/kg mc.]	Liczba dawek w cyklu	Długość cyklu [dni]	Średnia intensywność dawki	Liczba mg brentuksymabu vedotin na 1 pacjenta na 1 cykl [mg]	Liczba cykli*	Koszt za 1 cykl brentuksymabu vedotin [zł]
BrECADD	1,8	1	21	99%	135,85	6	██████
BrAVD	1,2	2	28	94%	171,81	6	██████
*Jeśli chory po 2 cyklach BrECADD uzyskuje negatywny wynik badania PET-TK, można zastosować łącznie tylko 4 cykle BrECADD.							

2.7 Dyskontowanie

Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych nie było konieczne z uwagi na przyjęty roczny horyzont czasowy analizy (AOTMiT 2016).

2.8 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano dwa skrajne scenariusze związane z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Ze względu na wybrany typ analizy ekonomicznej, tj. minimalizację kosztów, odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości.

Tab. 5 Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.

Scenariusz	Wartość w scenariuszu podstawowym	Wartość w scenariuszu analizy wrażliwości	Uzasadnienie
1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Uwzględniono maksymalną dopuszczalną liczbę cykli leczenia
2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Uwzględniono minimalną dopuszczalną liczbę cykli leczenia
3	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Uwzględniono zmianę wartości użyteczności

2.9 Analiza progowa

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (Rozporządzenie MZ), w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono oszacowanie 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.

Ponadto zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych (Rozporządzenie MZ) w przypadku spełnienia art. 13. ust. 3 Ustawy refundacyjnej, konieczne jest oszacowanie ceny zbytu netto, dla której wartości CUR się zrównują. W przypadku niniejszej analizy, cena zbytu netto wnioskowanej technologii, o której mowa w §5 ust. 6 pkt 3 będzie taka sama jak cena zbytu netto opisana w §5 ust. 4 (Rozporządzenie MZ).

Tym samym cena progowa w niniejszej analizie oznacza cenę zbytu netto preparatu Adcetris®, przy której koszty leczenia preparatem Adcetris® w ramach schematu BrECADD będą takie same jak koszty leczenia technologią opcjonalną, tj. preparatem Adcetris® w ramach schematu BrAVD.

2.10 Podsumowanie tabelaryczne założeń

W tabeli poniżej (Tab. 6) zestawiono wszystkie parametry i założenia zastosowane w ramach analizy podstawowej.

Tab. 6 Zestawienie parametrów i założeń wykorzystanych w analizie.

Parametr	Wartość	Rozdział
Ogólne		
Perspektywa analizy	NFZ	Rozdział 2.2
Horyzont czasowy	1 rok	Rozdział 2.3
Dyskontowanie	Brak dyskontowania (horyzont 1 rok)	Rozdział 2.7
Efekt kliniczny		
Skuteczność	Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowane schematy.	Rozdział 2.1
Bezpieczeństwo		
Koszty		
Koszt NFZ (50 mg) Adcetris® bez RSS [zł]	10 800,00	Rozdział 2.6
Koszt NFZ (50 mg) Adcetris® z RSS [zł]		
Dawkowanie brentuksymabu vedotin w schemacie BrECADD	1,8 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 minut, w dniu 1. każdego cyklu 1-6	
Dawkowanie brentuksymabu vedotin w schemacie BrAVD	1,2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6	
Użyteczności		
Wartość użyteczności z badania ECHELON-1, populacja ITT		Rozdział 2.5

2.11 Walidacja

Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie wartości zerowych dla kosztów interwencji i komparatora. Sprawdzono wyniki przy zmianie parametrów na wartości graniczne. Nie odnaleziono błędów.

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Walidacja zewnętrzna

Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej z uwagi na zastosowaną technikę minimalizacji kosztów.

3 Wyniki

3.1 Analiza podstawowa

Z perspektywy NFZ z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), roczne koszty terapii lekiem Adcetris® stosowanym w schemacie BrECADD wyniosły [REDACTED] i były [REDACTED] od kosztów terapii lekiem Adcetris® stosowanym w schemacie BrAVD.

Bez uwzględnienia mechanizmu RSS, roczne koszty terapii lekiem Adcetris® stosowanym w schemacie BrECADD wyniosły 167 964,48 zł i były mniejsze o 86 949,71 zł od kosztów terapii lekiem Adcetris® stosowanym w schemacie BrAVD. Schematy dawkowania stanowią o wielkości obliczonych kosztów obu terapii z zastosowaniem brentuksymabu vedotin (BrECADD, BrAVD).

Podsumowanie wyników zestawiono w Tab. 7. W Tab. 8 oszacowano cenę progową dla opakowania Adcetris®, natomiast w Tab. 9 przedstawiono wyniki parametrów CUR.

Tab. 7 Wyniki analizy w scenariuszu podstawowym.

Koszt	Wynik
Scenariusz z RSS	
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrECADD	[REDACTED]
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrAVD	[REDACTED]
Analiza inkrementalna	[REDACTED]
Scenariusz bez RSS	
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrECADD	167 964,48 zł
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrAVD	254 914,19 zł
Analiza inkrementalna	-86 949,71 zł

Tab. 8 Oszacowanie ceny progowej preparatu Adcetris®: scenariusz podstawowy.

Progowa cena zbytu netto [zł]	Wnioskowana cena zbytu netto [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 9 Oszacowanie CUR: scenariusz podstawowy.

Interwencja	Koszt całkowity [zł]	QALY	CUR [zł/QALY]
Scenariusz z RSS			
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrECADD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrAVD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz bez RSS			
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrECADD	167 964,48 zł	0,797	210 746 zł/QALY

Interwencja	Koszt całkowity [zł]	QALY	CUR [zł/QALY]
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrAVD	254 914,19 zł	0,797	319 842 zł/QALY

3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wskazują, że zmiana założeń dotyczących liczby cykli leczenia brentuksymabem vedotin stosowanym w ramach schematu BrECADD, wpływa na zakres różnicy w kosztach leczenia.

W scenariuszu z RSS, terapia lekiem Adcetris® stosowanym w schemacie BrECADD jest [REDACTED] od terapii lekiem Adcetris® stosowanym w schemacie BrAVD (Tab. 13). Terapia brentuksymabem vedotin w schemacie BrECADD wiąże się z [REDACTED]

W scenariuszu bez RSS, terapia lekiem Adcetris® stosowanym w schemacie BrECADD jest tańsza od terapii lekiem Adcetris® stosowanym w schemacie BrAVD (Tab. 14). Terapia brentuksymabem vedotin w schemacie BrECADD wiąże się z oszczędnościami wynoszącymi od ok. 53,4 tys. zł do ok. 120,5 tys. zł/pacjenta. Jest to wartość różniąca się o ok. 39% od szacowanej w scenariuszu podstawowym.

Wyniki oszacowania ceny progowej zamieszczono w Tab. 10 natomiast wartości CUR w Tab. 11 i Tab. 12. Wszystkie oszacowane ceny progowe są większe niż wnioskowana cena zbytu netto.

Tab. 10 Oszacowanie ceny progowej preparatu Adcetris® w schemacie BrECADD: scenariusze analizy wrażliwości.

Scenariusz	Cena zbytu netto [zł]
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]

Tab. 11 Oszacowanie CUR: analiza wrażliwości (scenariusz z RSS).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]	QALY	CUR [zł/QALY]
1			
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrECADD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrAVD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2			
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrECADD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]	QALY	CUR [zł/QALY]
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrAVD			
3			
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrECADD			
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrAVD			

Tab. 12 Oszacowanie CUR: analiza wrażliwości (scenariusz bez RSS).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]	QALY	CUR [zł/QALY]
1			
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrECADD	201 557,37 zł	0,797	252 895 zł/QALY
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrAVD	254 914,19 zł	0,797	319 842 zł/QALY
2			
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrECADD	134 371,58 zł	0,797	168 597 zł/QALY
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrAVD	254 914,19 zł	0,797	319 842 zł/QALY
3			
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrECADD	167 964,48 zł	0,803	209 171 zł/QALY
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrAVD	254 914,19 zł	0,803	317 452 zł/QALY

Tab. 13 Wyniki analizy wrażliwości: wariant z RSS.

Scenariusz analizy	Adcetris® w schemacie BrECADD	Adcetris® w schemacie BrAVD	Różnica
	Koszt całkowity [zł]	Koszt całkowity [zł]	Koszt całkowity [zł]
Scenariusz podstawowy			
Scenariusze analizy wrażliwości			
1			
2			
3			

Tab. 14 Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez RSS.

Scenariusz analizy	Adcetris® w schemacie BrECADD	Adcetris® w schemacie BrAVD	Różnica
	Koszt całkowity [zł]	Koszt całkowity [zł]	Koszt całkowity [zł]
Scenariusz podstawowy	167 964,48 zł	254 914,19 zł	-86 949,71 zł
Scenariusze analizy wrażliwości			
1	201 557,37 zł	254 914,19 zł	-53 356,81 zł
2	134 371,58 zł	254 914,19 zł	-120 542,60 zł
3	167 964,48 zł	254 914,19 zł	-86 949,71 zł

4 Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących leczenie brentuksymabem vedotin stosowanym w ramach schematu BrECADD z brentuksymabem vedotin stosowanym w schemacie BrAVD w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+. W raporcie opracowanym przez AOTMiT w listopadzie 2024 r., dotyczącym leczenia brentuksymabem vedotin w schemacie BrECADD w I linii dorosłych pacjentów w wieku do 60 lat włącznie z uprzednio nieleczonym chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania (*off-label*), również nie odnaleziono dowodów zawierających porównanie schematu BrECADD ze schematem BrAVD (Raport 2024).

Zgodnie z ChPL Adcetris, maksymalna liczba cykli schematu BrECADD, którą pacjent może przyjąć, wynosi 6. Jeśli chory po 2 cyklach BrECADD uzyskuje negatywny wynik badania PET-TK, można zastosować łącznie tylko 4 cykle BrECADD. W ramach scenariusza podstawowego niniejszej analizy przyjęto założenie o średniej liczbie cykli leczenia, tj. 5 cykli zgodnie z badaniem HD21. Powyższe założenie oddaje przeciętny koszt terapii schematem BrECADD. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze dotyczące skrajnych sytuacji, tj. sytuacji, w której pacjenci przyjmują 6 cykli lub 4 cykle leczenia.

Ze względu na brak danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w populacji pacjentów z HL, którzy nie byli wcześniej leczeni, w ramach analizy przyjęto wartości użyteczności za badaniem ECHELON-1, w którym schemat BrAVD stanowił ramię interwencji. Dane zostały oparte na analizie wyników kwestionariusza EQ-5D-3L dla populacji ogólnej badania. Wartości użyteczności zostały otrzymane w wyniku oceny przeprowadzonej przez badacza, jak i w wyniku oceny niezależnego ośrodka.

W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów związanych z podaniem leków ani kosztów leczenia w programie lekowym (koszty diagnostyki i monitorowania, porad ambulatoryjnych) z uwagi na fakt, że w przypadku refundacji brentuksymabu vedotin w schemacie BrECADD i dołączenia go do istniejącego PL B.77, w ramach którego brentuksymab vedotin stosowany jest w schemacie BrAVD, nie będą to koszty różnicujące.

5 Dyskusja

5.1 Metody

Opłacalność stosowania brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w leczeniu skojarzonym z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) porównano z brentuksymabem vedotin (Adcetris®) stosowanym w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (BrAVD). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowane schematy w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+.

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. dostępność w ramach programu lekowego i wynikający z kategorii refundacyjnej brak dopłat świadczeniobiorców (poziom odpłatności bezpłatnie), w dokumencie przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

W ramach analizy uwzględniono wyłącznie koszty związane ze stosowaniem brentuksymabu vedotin - zarówno w ramach schematu BrECADD, jak i schematu BrAVD. Z uwagi na fakt, że terapia z zastosowaniem obu schematów odbywać się będzie w ramach programu lekowego, koszty związane z podaniem leków oraz koszty związane z leczeniem w programie lekowym (koszty diagnostyki i monitorowania, porad ambulatoryjnych) nie są kosztami różnicującymi i nie zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

5.2 Wyniki

Z perspektywy NFZ z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), roczne koszty terapii lekiem Adcetris® stosowanym w schemacie BrECADD wyniosły [REDACTED] i były [REDACTED] [REDACTED] od kosztów terapii lekiem Adcetris® stosowanym w schemacie BrAVD. Bez uwzględnienia mechanizmu RSS, roczne koszty terapii lekiem Adcetris® stosowanym w schemacie BrECADD wyniosły 167 964,48 zł i były mniejsze o 86 949,71 zł od kosztów terapii lekiem Adcetris® stosowanym w schemacie BrAVD. Schematy dawkowania stanowią o wielkości obliczonych kosztów obu terapii z zastosowaniem brentuksymabu vedotin (BrECADD, BrAVD). Oszacowane w analizie ceny progowe są wyższe od wnioskowanych cen leku Adcetris®, zarówno w wariancie bez RSS, jak i z RSS.

5.3 Wyniki innych analiz

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych zgodnie z metodyką opisaną w aneksie 7.1.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

6 Wnioski

Zastosowanie brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w leczeniu skojarzonym z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ wiąże się z oszczędnościami ze strony płatnika publicznego w porównaniu z zastosowaniem brentuksymab vedotin stosowanym w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (BrAVD). Różnice wynikające z częstości dawkowania obu schematów wiążą się z generowaniem oszczędności.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Adcetris (brentuksymab vedotin) pozwoliłaby podtrzymać refundację w populacji pacjentów z III lub IV stadium zaawansowania oraz dostosować obecne wskazanie refundacyjne będące wskazaniem *off-label* w momencie ujęcia go w programie lekowym do wskazania zarejestrowanego. Pozwoliłoby to na udostępnienie leku o udowodnionej skuteczności pacjentom w stadium IIB z czynnikami ryzyka, którzy często zaliczani są do grupy z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina z uwagi na podobne rokowanie.

7 Aneks numerowany

7.1 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania brentuksymabu vedotin we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 05.06.2025;
- Embase (embase.com): 05.06.2025.

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 [REDAKTOWANO] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOWANO]. W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 15, Tab. 16). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim i angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOWANO]. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 1).

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>	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. Hodgkin's lymphoma) CD30+ w stadium IIB z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium zaawansowania.
<i>Rodzaj interwencji:</i>	Brentuksymab vedotin w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD).
<i>Ograniczenia językowe:</i>	polski, angielski

W wyniku przeglądu analiz ekonomicznych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu (rozdział 5.3). Listę badań odrzuconych zamieszczono w Tab. 17.

Tab. 15 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 05.06.2025.

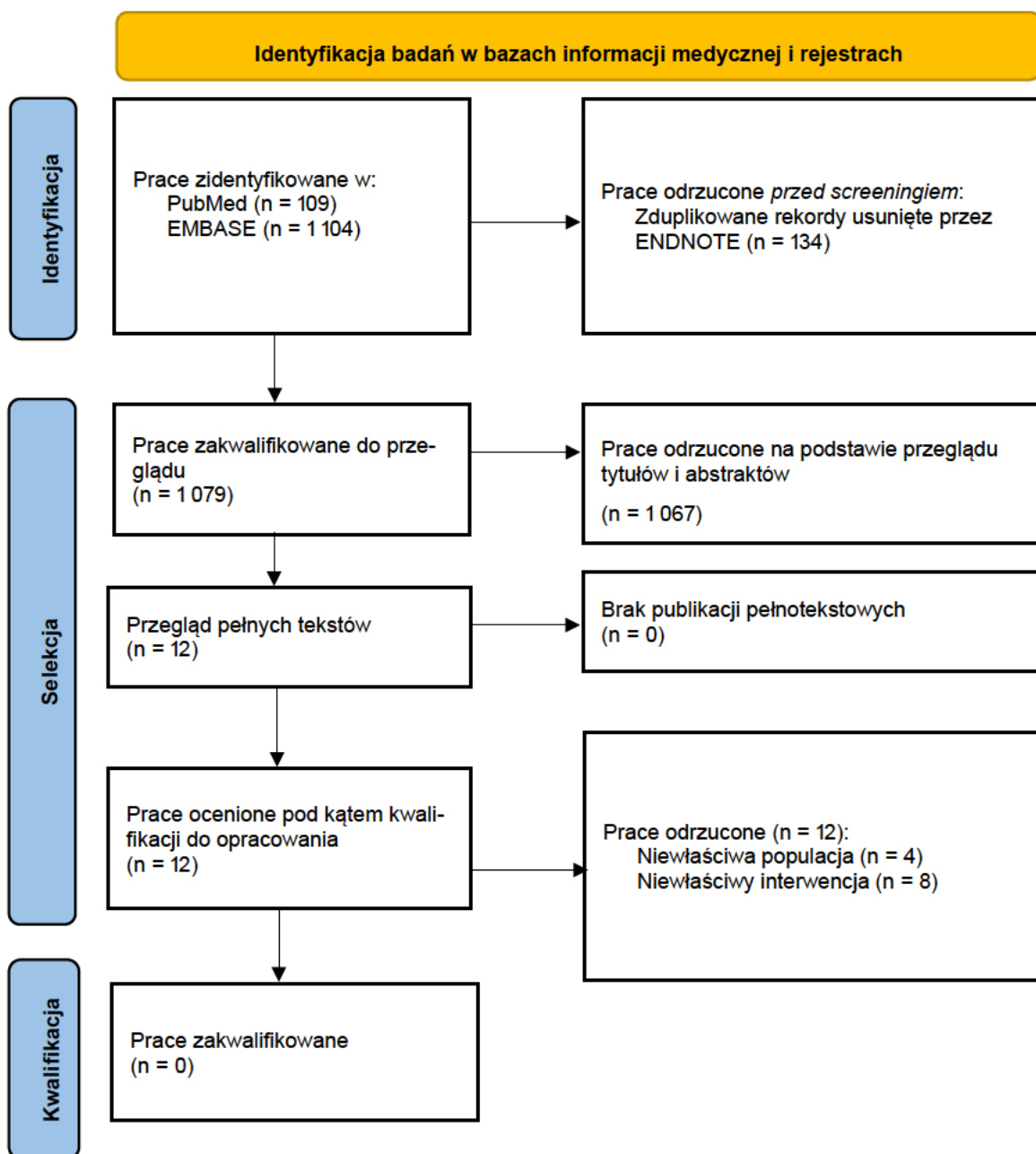
1.	"Brentuximab Vedotin" [Supplementary Concept]	960
2.	Brentuximab Vedotin [Text Word]	1 656
3.	#1 OR #2	1 656
4.	"economics, pharmaceutical"[MeSH Terms]	3 163
5.	"Quality of Life"[MeSH Terms]	306 446
6.	"Value of Life"[MeSH Terms]	5 836
7.	"Quality-Adjusted Life Years"[MeSH Terms]	17 878
8.	"models, economic"[MeSH Terms]	16 839
9.	"Markov Chains"[MeSH Terms]	17 108
10.	"Monte Carlo Method"[MeSH Terms]	34 231
11.	"Decision Trees"[MeSH Terms]	13 382
12.	"economic*"[Text Word]	869 644
13.	"cost*"[Text Word]	1 016 925
14.	"costing*"[Text Word]	7 613
15.	"costly"[Text Word]	52 592
16.	"costed"[Text Word]	564
17.	"price*"[Text Word]	55 973
18.	"pricing*"[Text Word]	8 687
19.	"pharmacoeconomic*"[Text Word]	5 338
20.	"quality of life"[Text Word]	509 081
21.	"qol"[Text Word]	62 608
22.	"hrqol*"[Text Word]	28 117
23.	"quality adjusted life year*"[Text Word]	27 584
24.	"qaly*"[Text Word]	16 825
25.	"cba"[Text Word]	28 544
26.	"cea"[Text Word]	29 598
27.	"cua"[Text Word]	1 832
28.	"utilit*"[Text Word]	314 277
29.	"markov*"[Text Word]	40 891
30.	"monte carlo"[Text Word]	75 627
31.	"decision tree"[Text Word]	16 595
32.	"decision model"[Text Word]	2 504
33.	#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 OR #30 OR #31 OR #32	2 502 209
34.	#3 AND #33	109

Tab. 16. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (embase.com) na dzień 05.06.2025.

1.	'brentuximab vedotin'/syn	7 174
2.	'brentuximab vedotin'/exp	6 892
3.	#1 OR #2	7 174
4.	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	910 311
5.	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	812 292

6.	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	350
7.	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	38 238
8.	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	27 841
9.	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	384 516
10.	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	931 922
11.	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	62 717
12.	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	9 363
13.	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	79 844
14.	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	7 172
15.	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	570 359
16.	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	39 249
17.	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	39 956
18.	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	28 055
19.	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	13 387
20.	cea:ab,ti AND [embase]/lim	40 032
21.	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 686
22.	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	364 492
23.	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	32 753
24.	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	45 661
25.	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	240 579
26.	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	104 624
27.	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	9 578
28.	#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	3 025 874
29.	#3 AND #28	1 104

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych brentuksymabu vedotin we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).



Tab. 17 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Almajed S, Alotaibi N, Zulfiqar S, et al. Cost-effectiveness evidence on approved cancer drugs in Ireland: the limits of data availability and implications for public accountability. <i>European Journal of Health Economics</i> . 2022; 23: 375-431.	Niewłaściwa populacja - pacjenci z opornym lub nawrotowym HL.
Arabloo J, Azari S, Gorji HA, et al. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma: a systematic review. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 2023; 79: 1443-52.	Niewłaściwa interwencja - schemat BrAVD.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Babashov V, Begen MA, Mangel J, et al. Economic evaluation of brentuximab vedotin for persistent Hodgkin lymphoma. <i>Curr Oncol.</i> 2017; 24: e6-e14.	Niewłaściwa populacja - pacjenci z opornym lub nawrotowym HL.
Delea TE, Sharma A, Grossman A, et al. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin plus chemotherapy as frontline treatment of stage III or IV classical Hodgkin lymphoma. <i>J Med Econ.</i> 2019; 22: 117-30.	Niewłaściwa interwencja - schemat BrAVD.
Guggenbickler AM, Barr HK, Hoch JS, et al. Rapid Review of Real-World Cost-Effectiveness Analyses of Cancer Interventions in Canada. <i>Current Oncology.</i> 2022; 29: 7285-304.	Przegląd systematyczny - odnaleziono badania dotyczy schematu BrAVD.
Huntington SF, Von Keudell GR, Davidoff AJ, et al. Cost-effectiveness analysis of brentuximab vedotin with chemotherapy in newly diagnosed stage III/IV Hodgkin lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2018; 36.	Niewłaściwa interwencja - schemat BrAVD.
Liu J, Zheng L, Chuang LH. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin for relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma in China. <i>J Med Econ.</i> 2022; 25: 99-107.	Niewłaściwa populacja - pacjenci z opornym lub nawrotowym HL.
Marcellusi A, Bini C, Mennini FS, et al. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin plus chemotherapy as frontline treatment of stage IV Hodgkin lymphoma in Italy. <i>Global and Regional Health Technology Assessment.</i> 2024; 11: 248-57.	Niewłaściwa interwencja - schemat BrAVD.
Marcellusi A, Bini C, Ripoli S, et al. EE550 Cost-Effectiveness Analysis of Brentuximab Vedotin in Combination With Doxorubicin, Vinblastine and Dacarbazine (AVD) in Newly Diagnosed Stage III Hodgkin Lymphoma in Italy. 2024.	Abstrakt. Niewłaściwa interwencja - schemat BrAVD.
Raymakers AJN, Costa S, Cameron D, et al. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin in advanced stage Hodgkin's lymphoma: a probabilistic analysis. <i>BMC Cancer.</i> 2020; 20: 992.	Niewłaściwa interwencja - schemat BrAVD.
Xie S, Sheng Y, Chuang LH, et al. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin compared with conventional chemotherapy for relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma in China. <i>Health Econ Rev.</i> 2024; 14: 38.	Niewłaściwa populacja - pacjenci z opornym lub nawrotowym HL.
Zou D, Lee J, Kansal A, et al. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin plus chemotherapy for previously untreated CD30-positive peripheral T-cell lymphoma in Canada. <i>J Med Econ.</i> 2022; 25: 324-33.	Niewłaściwa interwencja - schemat BrAVD.

7.2 Poszukiwanie wartości użyteczności do modelu

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych, jeżeli analiza obejmuje oszacowania użyteczności stanów zdrowia, to musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (Rozporządzenie MZ).

Przeszukano bazę MEDLINE (PubMed, do 04.06.2025) pod kątem użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (tj. użyteczności związane z chłoniakiem Hodgkina). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 2).

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.

Poszukiwano badań spełniających następujące kryteria:

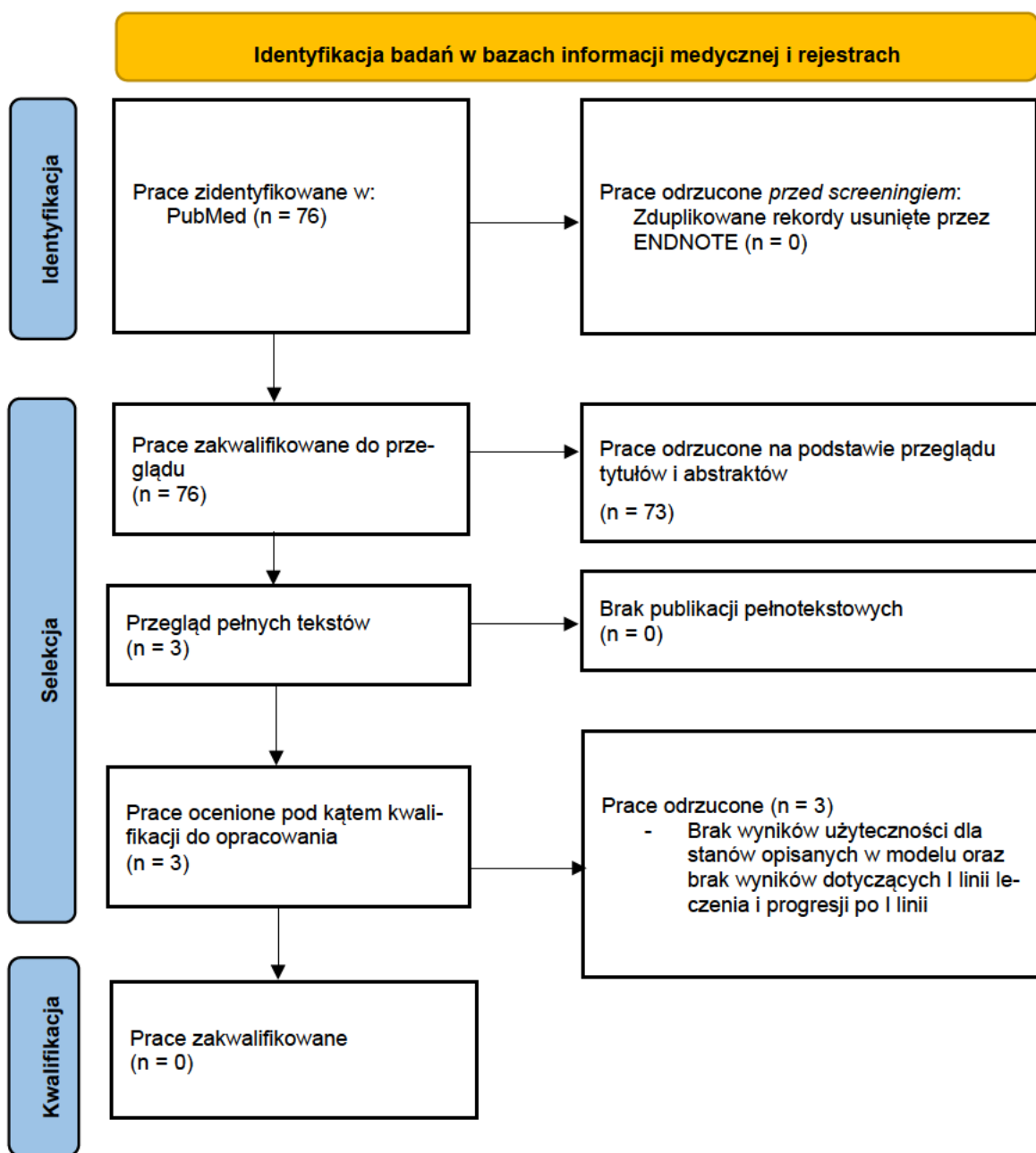
<i>Metoda badania:</i>	badania użyteczności, przeglądy użyteczności
<i>Kwestionariusz</i>	EQ-5D
<i>Populacja:</i>	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>) CD30+ w stadium IIB z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium zaawansowania.
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

W wyniku przeglądu nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia. Publikacje opisano szczegółowo w rozdziale 2.5.

Tab. 18 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 04.06.2025.

1.	Hodgkin lymphoma [MeSH Terms]	36 473
2.	Hodgkin lymphoma [Text Word]	23 906
3.	Hodgkin disease [Text Word]	37 078
4.	Hodgkin lymphomas [Text Word]	3 795
5.	hl [Text Word]	45 130
6.	hd [Text Word]	59 908
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	155 147
8.	EQ 5D [tw]	15 313
9.	EQ5D [tw]	10 672
10.	EuroQoL [tw]	9 784
11.	EQ-5D-3L [tw]	2 088
12.	EQ-5D-5L [tw]	4 103
13.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	20 251
14.	#7 AND #13	120
15.	#14 Filters: from 2018 - 2025	76

Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 19 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Golicki D, Jaśkowiak K, Wójcik A, et al. EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. Value Health. 2020; 23: 953-68.	Użyteczności dotyczą choroby odpornej lub nawrotowej.
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. Expert Rev Hematol. 2022 Jul;15(7):607-617.	Brak wyników użyteczności populacji w I linii lub w progresji po I linii leczenia.

Referencja	Powód odrzucenia
von Tresckow B, Fanale M, Ardeshta KM, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-087, a phase 2 study of pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2019; 60: 2705-11.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.

7.3 Opis modelu

Do wniosku dołączono model analizy ekonomicznej umożliwiający prześledzenie i powtórzenie kalkulacji opisanych w niniejszym w dokumencie. W modelu wyróżniono następujące arkusze:

- Wprowadzenie: zawierający ogólne informacje dotyczące m.in. celu analizy, przyjętej perspektywy czy horyzontu czasowego,
- Ustawienia: zawierający opis modelu
- Parametry analizy: zawierający dane wejściowe dla modelu
- Wyniki: zawierający wyniki analizy dla scenariusza podstawowego oraz analizy wrażliwości;
- Dane kosztowe, Koszty leków: zawierający oszacowania kosztów analizowanych preparatów;
- Pomocnicze: zawierający pomocnicze oszacowania lub pomocnicze wartości zapewniające funkcjonalność modelu.

7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 20 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 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.	Koszty leku na podstawie danych Wnioskodawcy i Obwieszczenia MZ z dnia 19 marca 2025r.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały 2.8 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1 i rozdział 5.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdziały 2.6 i 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Nie dotyczy
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	
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;	Nie dotyczy
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Dane wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale Metody
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Rozdział 2.1
§ 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.	Rozdział 2.9
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Przedstawiono wariant z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka
bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
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;	Rozdział 3
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);	
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.	
§ 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.	Rozdział 2.7
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 2.5 i 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;	Rozdział 2.8
uzasadnienie zakresów zmienności;	
oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 3.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 2.2

Wymaganie	Rozdział / Tabela
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:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	5
Tab. 2 Wyniki użyteczności bezpośrednio z badania ECHELON-1 w populacji ogólnej (CUA 2023).....	9
Tab. 3 Koszt brentuksymabu vedotin na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.....	12
Tab. 4 Koszt brentuksymabu vedotin stosowanego w zależności od schematu leczenia: BrECADD i BrAVD.	12
Tab. 5 Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.	13
Tab. 6 Zestawienie parametrów i założeń wykorzystanych w analizie.....	14
Tab. 7 Wyniki analizy w scenariuszu podstawowym.	15
Tab. 8 Oszacowanie ceny progowej preparatu Adcetris®: scenariusz podstawowy.	15
Tab. 9 Oszacowanie CUR: scenariusz podstawowy.	15
Tab. 10 Oszacowanie ceny progowej preparatu Adcetris® w schemacie BrECADD: scenariusze analizy wrażliwości.	16
Tab. 11 Oszacowanie CUR: analiza wrażliwości (scenariusz z RSS).....	16
Tab. 12 Oszacowanie CUR: analiza wrażliwości (scenariusz bez RSS).	17
Tab. 13 Wyniki analizy wrażliwości: wariant z RSS.	18
Tab. 14 Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez RSS.	18
Tab. 15 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 05.06.2025.....	23
Tab. 16. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (embase.com) na dzień 05.06.2025.	23
Tab. 17 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.....	25
Tab. 18 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 04.06.2025.	27
Tab. 19 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	28
Tab. 20 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r.).	29

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD 2025** ██████████ Adcetris® w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2025.
- BIA 2025** ██████████ Adcetris® w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2025.
- ChPL Adcetris** Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris>
- CUA 2023** ██████████ Adcetris® w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III stadium zaawansowania. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2023.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r> [dostęp: 05.06.2025].
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 05.06.2025].
- Raport 2024** <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8762-203-2024-zlc> [dostęp: 05.06.2025].
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Ustawa refundacyjna** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696). Opracowano na podstawie: t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.