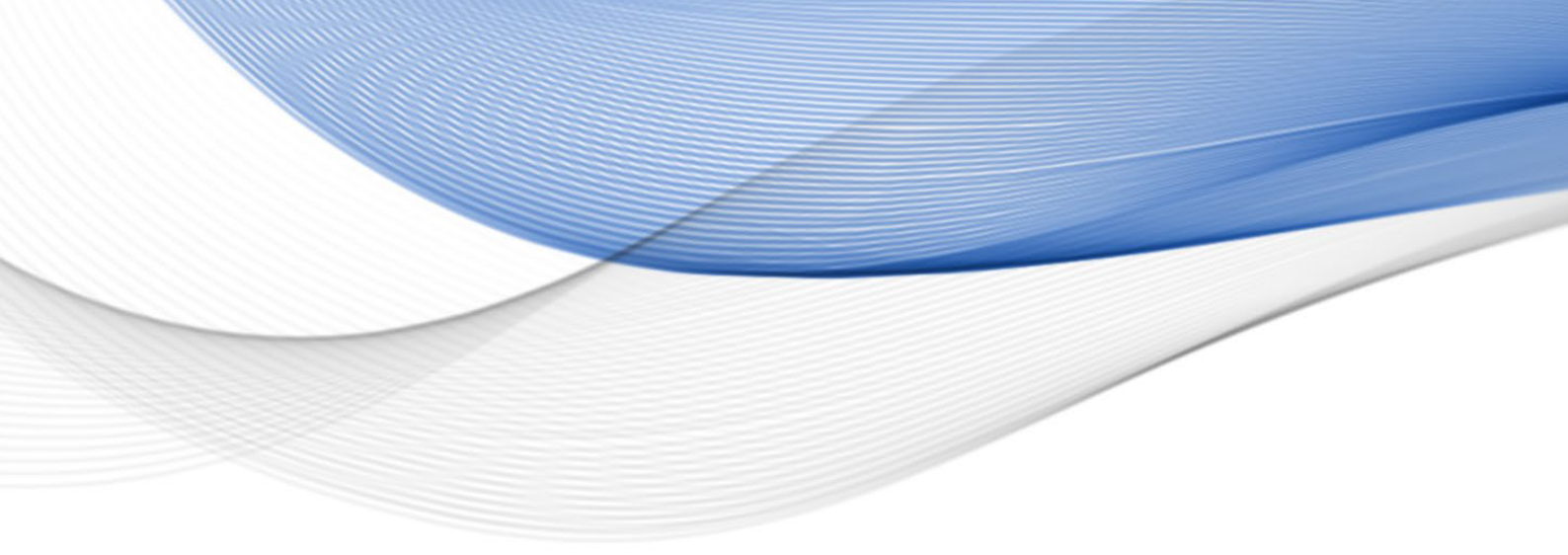




Adcetris® w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania

Analiza kosztów-użyteczności

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

2.8.5	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	30
2.8.6	Koszty radioterapii	31
2.8.7	Koszty kolejnych linii leczenia	32
2.8.7.1	Koszty chemioterapii	32
2.8.7.2	Koszty przeszczepu	34
2.8.7.3	Leczenie lekami z PL B.77	36
2.9	Użyteczności stanu zdrowia	38
2.10	Zestawienie parametrów modelu	41
2.11	Analiza progowa	43
2.12	Analiza wrażliwości	43
2.13	Analiza probabilistyczna	45
2.14	Dyskontowanie.....	45
2.15	Walidacja	45
2.15.1	Walidacja wewnętrzna.....	45
2.15.2	Walidacja konwergencji	45
2.15.3	Walidacja zewnętrzna.....	45
3	Wyniki	46
3.1	Scenariusz podstawowy	46
3.2	Analiza wrażliwości	49
3.2.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	49
4	Ograniczenia	53
5	Dyskusja.....	54
6	Wnioski	57
7	Aneks	58
7.1	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	58
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	62
7.3	Tablice trwania życia	65
7.4	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami.....	66
Spis rycin		69
Spis tabel		70
Bibliografia		72

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike information criteria</i>)
AK	Analiza kliniczna
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>)
BEACOPP	Schemat chemioterapii (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BrECADD	Schemat leczenia brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DHAP	Schemat chemioterapii: deksametazon, cytarabina, cisplatyna
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 Questionnaire</i>
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>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HL	Chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin's Lymphoma</i>)
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
ICD-10	Międzynarodowa 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
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OB	Odczyn Biernackiego
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PET	Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>)
PL	Program lekowy

PPS	Przeżycie po progresji choroby (ang. <i>post progression survival</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TRMB	Zachorowalność związana z leczeniem (ang. <i>treatment-related morbidity</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej pozytywnej decyzji o utrzymaniu dostępności terapii brentuksymabem vedotin (Adcetris®) wraz z dostosowaniem wskazania refundacyjnego do rejestracyjnego, tj. 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 porównaniu do schematu eBEACOPP (BEACOPP eskalowany; bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon).

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®) w schemacie BrECADD porównano z efektywnością kosztową zastosowania schematu eBEACOPP.

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 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 HD21 (populacja ITT uwzględniająca pacjentów w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium; dane zamieszczone w modelu ekonomicznym), tj. z randomizowanego badania klinicznego III fazy, w którym porównano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania schematu BrECADD ze schematem eBEACOPP. Badanie HD21 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 (2023 r.), a także o współczynnik zwiększający ryzyko śmiertelności po leczeniu chemioterapią. W modelu ekonomicznym zaimplementowano również założenie o możliwości wyleczenia pacjentów ustalając czas odciążenia równy 60 miesięcy.

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 BrECADD i eBEACOPP wykonano w oparciu o 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 HD21 (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 HD21) lub użyteczności w populacji generalnej (w zależności od tego, która z tych wartości jest niższa). Po określonym momencie wyleczenia (60 miesięcy) 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 HD21, bez uwzględniania modelowania.

Koszt i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych oraz walidację zastosowanego modelu.

Wyniki

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w schemacie BrECADD w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w stadium IIB z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium zaawansowania wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z eBEACOPP pozwala na uzyskanie 0,47 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w horyzoncie analizy.

Zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS, koszty całkowite są większe w przypadku leczenia brentuksymabem vedotin (Adcetris®), co wynika głównie z kosztów nabycia samego leku.



W wariancie bez RSS terapia brentuksymabem vedotin (Adcetris®) w schemacie BrECADD wiąże się z dodatkowymi wydatkami (ok. 147 tys. zł) oraz uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (0,47 QALY). Wartość ICUR wyniosła 311 132,16 zł/QALY.

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

Wnioski

Zastosowanie brentuksymabu vedotin (Adcetris®) stosowanego 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 wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym oraz dodatkowymi wydatkami w porównaniu z zastosowaniem schematu eBEACOPP.



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. Ponadto efektem byłoby 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 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej pozytywnej decyzji o utrzymaniu dostępności terapii brentuksymabem vedotin (Adcetris®) wraz z dostosowaniem wskazania refundacyjnego do rejestracyjnego, tj. 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 porównaniu do schematu eBEACOPP (BEACOPP eskalowany; bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon). 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 dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem ziarniczym CD30+ w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka, chłoniakiem ziarniczym w III lub IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną, deksametazonem (BrECADD). Szczegółowe informacje dotyczące brentuksymabu vedotin (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2025).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame względem wskazania rejestracyjnego brentuksymabu vedotin ujętego w ChPL Adcetris®. Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2025).

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 eBEACOPP przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2025).

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 HD21, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania schematu BrECADD ze schematem eBEACOPP w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB z czynnikami ryzyka, III lub IV stadium zaawansowania.

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

Kryterium	Charakterystyka
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

Kryterium	Charakterystyka
	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	Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) Koszty leczenia Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymabu vedotin zostały ocenione w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy HD21, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania schematu BrECADD ze schematem eBEACOPP w populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w I linii leczenia w stadium zaawansowania choroby IIB z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium zaawansowania (Borchmann 2024, AK 2025). Na podstawie wyników badania HD21 z datą odcięcia: 31.10.2023 r. dla populacji pacjentów młodych (średni wiek 33,4 lata w ramieniu BrECADD i 33,6 lat w ramieniu eBEACOPP) oraz z datą odcięcia: 31.12.2023 r. dla populacji pacjentów starszych (średni wiek 66,9 lat), zaimplementowanych w modelu ekonomicznym, określono parametry kliniczne w analizie.

Według przeprowadzonej analizy klinicznej, terapia brentuksymabem vedotin w schemacie BrECADD w porównaniu do schematu eBEACOPP w I linii leczenia pacjentów w populacji ITT obejmującej pacjentów w IIB, III i IV stadium zaawansowania HL, wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka:

- progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu w ciągu mediany 4-letniego okresu obserwacji o 34% (HR=0,66; 95%CI: 0,45; 0,97; p=0,035) (AK 2025).

Leczenie schematem BrECADD w porównaniu ze schematem eBEACOPP w I linii leczenia pacjentów w IIB, III i IV stadium zaawansowania HL wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzyka wystąpienia:

- co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (TRMB) (RR=0,72; 95%CI: 0,65; 0,80; p<0,001),
- co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (TRMB) o podłożu hematologicznym (RR=0,60; 95%CI: 0,53; 0,68; p<0,001), a tym samym:
 - konieczności przeprowadzenia transfuzji krwinek czerwonych (RR=0,46; 95%CI: 0,40; 0,53; p<0,001),
 - konieczności przeprowadzenia transfuzji płytek krwi (RR=0,50; 95%CI: 0,41; 0,60; p<0,001),
- anemii jakiegokolwiek stopnia (RR=0,97; 95%CI: 0,96; 0,99; p=0,005),
- anemii i ≥ 3 . stopnia (RR=0,51; 95%CI: 0,45; 0,57; p<0,001),
- trombocytopenii jakiegokolwiek stopnia (RR=0,93; 95%CI: 0,90; 0,96; p<0,001),
- trombocytopenii ≥ 3 . stopnia (RR=0,76; 95%CI: 0,70; 0,82; p<0,001),
- leukopenii jakiegokolwiek stopnia (RR=0,95; 95%CI: 0,93; 0,98; p<0,001),
- leukopenii ≥ 3 . stopnia (i RR=0,92; 95%CI: 0,89; 0,95; p<0,001),
- neuropatii obwodowej czuciowej jakiegokolwiek stopnia (RR=0,79; 95%CI: 0,70; 0,89; p<0,001),
- zaburzeń układu nerwowego (innych niż neuropatia) ≥ 3 . stopnia (RR=0,50; 95%CI: 0,25; 0,99; p=0,045),

- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia jakiegokolwiek stopnia (RR=0,81; 95%CI: 0,72; 0,91; $p<0,001$),
- redukcji dawki zarówno w przypadku przyjmowania 4 jak i 6 cykli leczenia (odpowiednio: RR=1,33; 95%CI: 1,23; 1,43; $p<0,001$ i RR=1,58; 95%CI: 1,35; 1,85; $p<0,001$) (AK 2025).

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 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 dożywności. Przyjęto, że oznacza on 70 lat, ze względu na wysokie prawdopodobieństwo wyleczenia oraz stosunkowo młodą populację pacjentów uczestniczących w badaniu. Decyzję tę podjęto na podstawie założenia, że wszyscy pacjenci przejdą do końcowego stanu modelu przed upływem przyjętego horyzontu czasowego. W modelu zastosowano cykl tygodniowy. Zaimplementowano korektę połowy cyklu.

2.4 Populacja

Populację docelową analizy ekonomicznej stanowią wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina CD30+ w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium. Uwzględniając wskazanie rejestracyjne obejmujące wcześniej nieleczony chłoniak ziarniczego CD30+ w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka, w III lub IV stadium zaawansowania 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 HD21, do której należeli wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w IIB stadium zaawansowania z czynnikami ryzyka, III lub IV stopniu zaawansowania choroby zgodnie z kryteriami włączenia do badania HD21.

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 HD21).

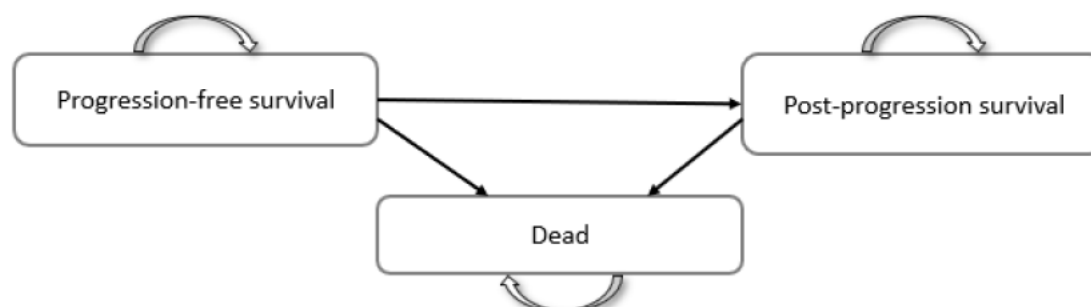
Parametr	Wartość w modelu	Referencja
Populacja ITT (N=1 500)		
Wiek początkowy w modelu	33,5 lat	Badanie HD21: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Proporcja mężczyzn	56%	Badanie HD21: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Średni masa ciała (kg)	76,15 kg	Badanie HD21: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Średnia powierzchnia ciała (m ²)	1,91 m ²	Badanie HD21: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym

2.5 Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę.

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

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.



W modelu przeżycia zakłada się, że każdy pacjent może znajdować się w następujących, wzajemnie wykluczających się stanach zdrowia przez całe życie. Są to: stan przed progresją (ang. *Progression free survival*, PFS), po progresji (ang. *Post progression survival*) oraz zgon. W analizie zastosowano kohortowy model Markova, w którym określono prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami w określonych przedziałach czasowym zwanych cyklami modelu (trwającymi tygodnie). 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 (ang. *overall survival*) z badania HD21. 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 wchodzi 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 HD21 sugerujących występowanie długoterminowej remisji, uwzględniono w modelu możliwość wyleczenia pacjenta po I linii leczenia. Punkt czasowy dla wyleczenia określono w modelu na 60. miesiąc (5 lat), zgodnie z wytycznymi ESMO i NCCN. Obie organizacje zalecają ograniczenie częstotliwości zbierania wywiadu, przeprowadzania badania fizykalnego oraz analiz laboratoryjnych do jednego razu w roku po upływie pięciu lat od rozpoznania, o ile nie doszło do progresji choroby (Eichenauer 2022, NCCN 2024). Model zakłada, że wyleczeni pacjenci nie są już narażeni na ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu spowodowanego chorobą. Po czasie wyleczenia pacjentom w stanie zdrowia PFS nie są już naliczane koszty monitorowania choroby, a wyniki QALY wyznaczone są w oparciu o użyteczności w populacji zależne od wieku.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano również inne podejście do modelowania oparte na wynikach pochodzących bezpośrednio z krzywych PFS i OS z badania klinicznego HD21. 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

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. Jako technologię opcjonalną dla ocenianej interwencji przyjęto zastosowanie schematu eBEACOPP.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2025).

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 HD21, które zawiera oszacowania zarówno dla ramienia interwencji (BrECADD), jak i komparatora (eBEACOPP). Dane

z badania HD21 zamieszczono w modelu ekonomicznym (data odcięcia: 31.10.2023 r. dla populacji pacjentów młodych oraz data odcięcia: 31.12.2023 r. dla populacji pacjentów starszych).

2.7.1 Przeżycie wolne od progresji

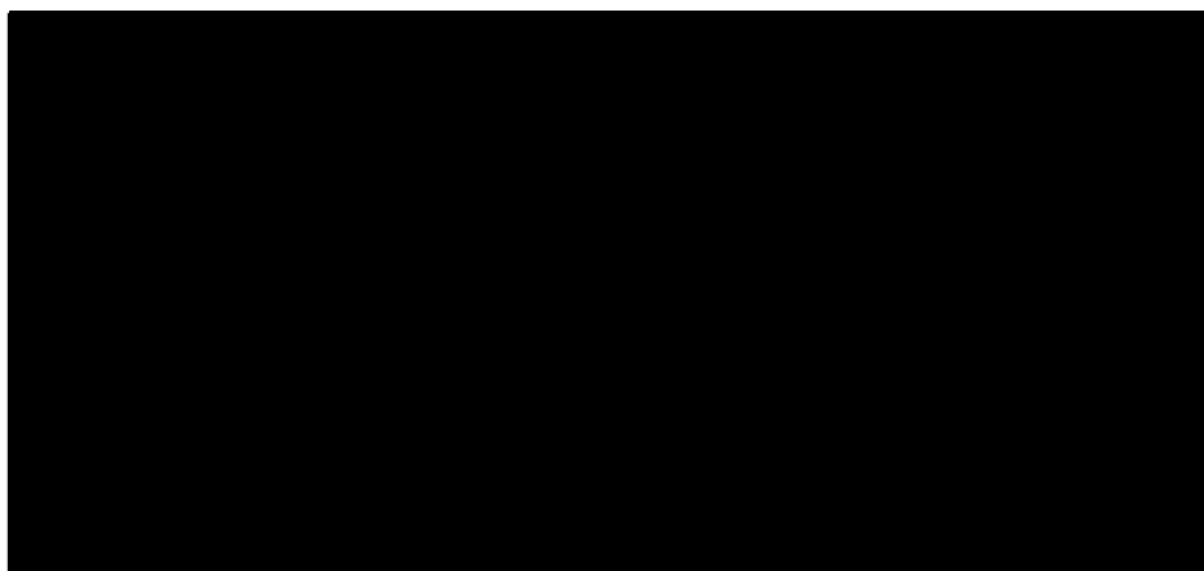
W analizie podstawowej do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera (KM) czasu do progresji z badania HD21. Po czasie obserwacji model następnie ekstrapoluje przebieg krzywej w oparciu o ostatni obserwowany punkt na krzywej KM z badania, co wynika z przyjętego założenia o możliwości wyleczenia pacjentów. Krzywa czasu do progresji z badania HD21 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 HD21.

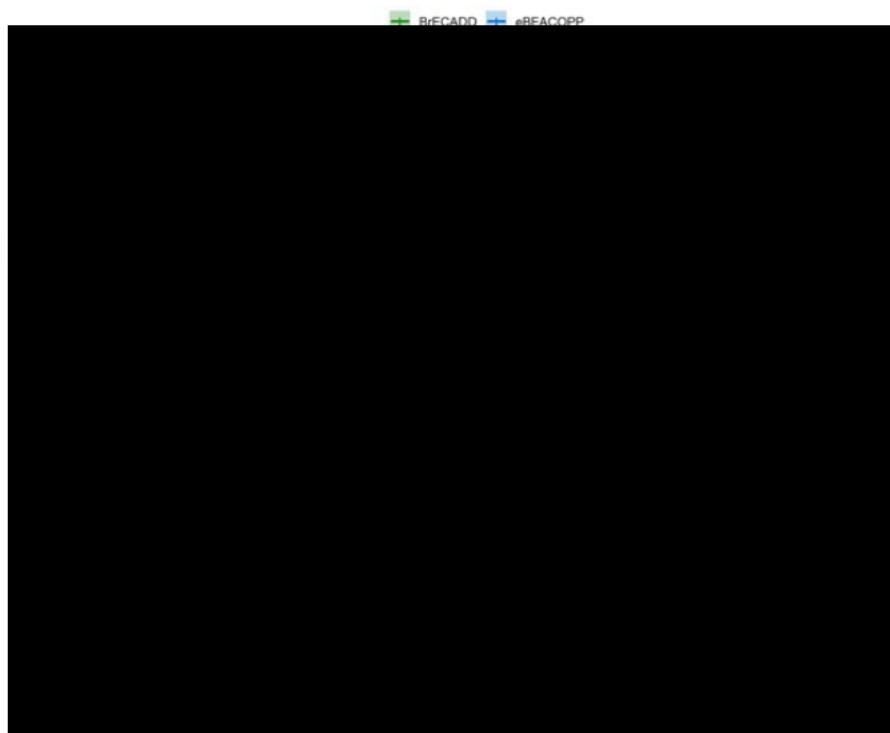
2.7.2 Przeżycie całkowite

Na podstawie krzywych KM z badania HD21 oszacowano prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów leczonych BrECADD i eBEACOPP. 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 HD21 i ich ekstrapolacja w modelu (populacja ogólna ITT).



Ryc. 3. Krzywe czasu do zgonu z badania HD21 (populacja ogólna ITT).



2.7.3 Ryzyko zgonu

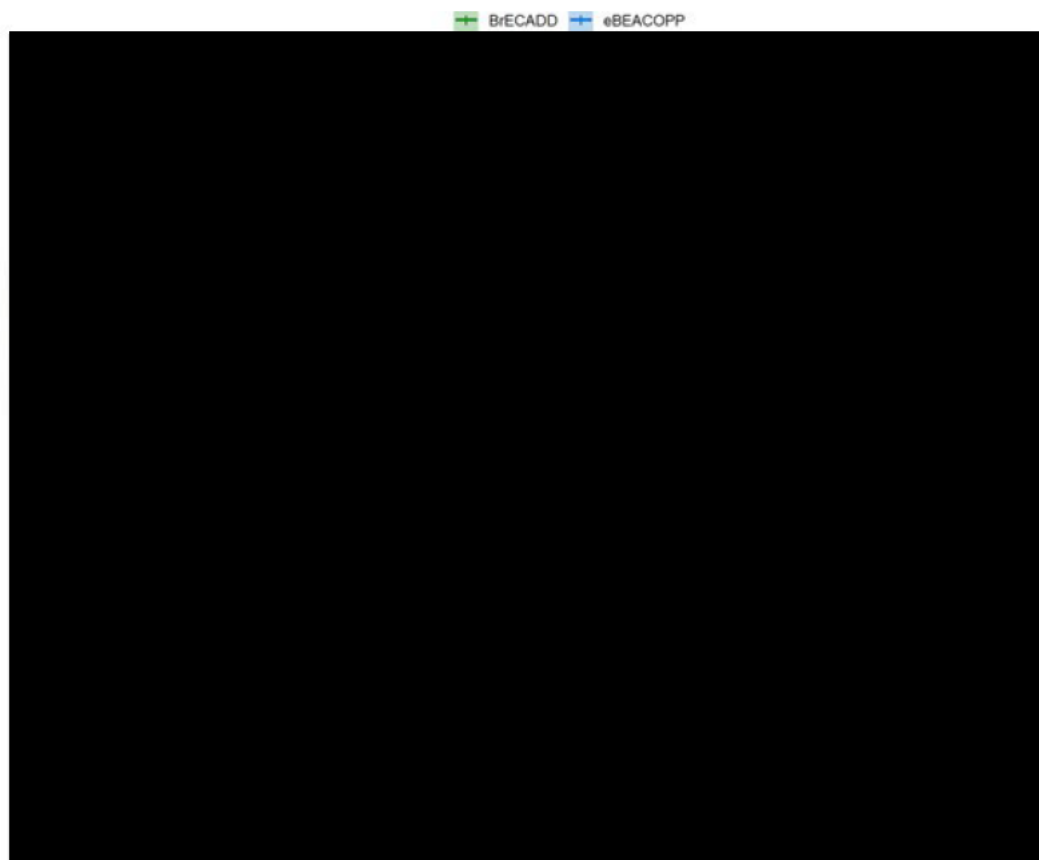
Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2023 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2023). Tablice trwania życia zamieszczono w Aneksie 7.3.

Śmiertelność ogólna została skorygowana w celu uwzględnienia zwiększonego ryzyka zgonu wynikającego z długoterminowego wpływu leczenia raka (np. wtórne nowotwory złośliwe i choroby układu krążenia). 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 Markova 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 HD21 (populacja ogólna ITT).



2.7.5 Zdarzenie niepożądane

W analizie ekonomicznej zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 , występujące u $\geq 5\%$ pacjentów otrzymujących schematy BrECADD i eBEACOPP w badaniu HD21. Model zawiera również opcję uwzględnienia wyłącznie zachorowalności związanej z leczeniem (TRMB). Różnice w częstości występowania wynikają z odmiennych kryteriów stopnia ciężkości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem - stopień 4 dla zdarzeń hematologicznych oraz stopień 3 lub 4 dla zdarzeń niehematologicznych. Przekroczenie progu procentowego wynikało z częstości występowania zdarzeń niepożądanych w populacjach ITT, z chorobą w III i IV stadium zaawansowania, które zostały przedstawione w Tab. 3.

Tab. 3. Częstość zdarzeń niepożądanych z badania HD21.

Zdarzenia niepożądane	BrECADD	eBEACOPP
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		
Anemia	30%	59%
Gorączka neutropeniczna	27%	20%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (z wyłączeniem nudności, wymiotów i zapalenia błony śluzowej)	8%	5%
Infekcje	29%	25%
Leukopenia	119%	133%

Zdarzenia niepożądane	BrECADD	eBEACOPP
Mucositis	5%	6%
Neutropenia	11%	13%
Trombocytopenia	75%	108%
Zachorowalność związana z leczeniem		
Anemia	0%	0%
Trombocytopenia	30%	52%
Infekcje	2%	1%
Zaburzenia pracy serca	2%	1%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (z wyłączeniem nudności, wymiotów i zapalenia błony śluzowej)	8%	4%
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	5%	3%
Zaburzenia układu nerwowego (sensoryczne, motoryczne i inne)	3%	5%
Zaburzenia nerek lub układu moczowego	1%	1%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej lub śródpiersia	3%	5%

2.8 Koszty

2.8.1 Koszty leków

2.8.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

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 w stadium IIB z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium zaawansowania, w ramach proponowanego rozszerzenia istniejącego programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”.

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 o utrzymaniu dostępności terapii brentuksymabem vedotin (Adcetris®) wraz z dostosowaniem wskazania refundacyjnego do rejestracyjnego, tj. w leczeniu skojarzonym z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD).

2.8.1.2 Koszt Adcetris®

Lek Adcetris® znajduje się na liście leków refundowanych i jest dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach dwóch programów lekowych: B.77 i B.66 (Obwieszczenie MZ).

Wnioskodawca ubiega się o utrzymanie dostępności terapii brentuksymabem vedotin (Adcetris®) wraz z dostosowaniem wskazania refundacyjnego do rejestracyjnego, tj. 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 proponowanego rozszerzenia istniejącego programu lekowego (PL) B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”.

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. 4.

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. 4.

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).

W modelu 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.

Tab. 4 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	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████

2.8.1.3 Koszty schematu BrECADD

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.

Dawkowanie substancji czynnych wchodzących w skład schematu BrECADD jest następujące:

- *brentuksymab vedotin*: 1,8 mg/kg mc. podawane we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 minut, w dniu 1. każdego cyklu,
- *etopozyd*: 150 mg/m² p.c. podawane we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 60 minut w 2., 3 i 4 dniu każdego cyklu,
- *cyklofosfamid*: 1 250 mg/m² p.c. podawane we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 60 minut w 2. dniu każdego cyklu,
- *doksorubicyna*: 40 mg/m² p.c. podawane we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 minut w 2. dniu każdego cyklu,
- *dakarbazyna*: 250 mg/m² p.c. podawane we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 120 minut w 3. i 4. dniu każdego cyklu,
- *deksametazon*: 40 mg podawane doustnie w 2., 3, 4 i 5. dniu każdego cyklu.

Każdy cykl leczenia schematem BrECADD trwa 21 dni. Koszty NFZ za mg poszczególnych substancji czynnych zamieszczono w Tab. 5.

Etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna i dakarbazyna refundowane są obecnie w ramach katalogu chemioterapii. Deksametazon finansowany jest w ramach refundacji aptecznej (Obwieszczenie MZ). Średni koszt za mg etopozydu, doksorubicyny oraz cyklofosfamidu uzyskano z danych NFZ o średnim koszcie substancji czynnych z chemioterapii i programów lekowych (DGL 2025a, marzec 2025). Koszt za mg dakarbazyny oszacowano na podstawie wyników odnalezionego przetargu (ZP/PN/65/12/2024). Koszt za mg deksametazonu oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ oraz raportu refundacyjnego uwzględniającego dane do lutego 2025 r. włącznie (DGL 2025b).

W obliczeniach, wartość średniej masy ciała oraz średniej powierzchni ciała przyjęto za badaniem HD21 na poziomie odpowiednio 76,15 kg oraz 1,91 m². W analizie uwzględniono średnią intensywność dawki z badania HD21 wynoszącą 99% dla brentuksymabu vedotin, etopozydu, doksorubicyny, cyklofosfamidu oraz dakarbazyny. Średnia intensywność dawki dla deksametazonu wynosiła 100%.

2.8.1.4 Koszty schematu eBEACOPP

Schemat leczenia eBEACOPP (BEACOPP eskalowany) jest zastosowaniem terapii z wykorzystaniem substancji czynnych takich jak: bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon.

Dawkowanie substancji czynnych wchodzących w skład schematu eBEACOPP jest następujące:

- *bleomycyna*: 10 mg/m² p.c. podawane we wlewie dożylnym w 8. dniu każdego cyklu,

- *etopozyd*: 200 mg/m² p.c. podawane we wlewie dożylnym dniach 1-3 każdego cyklu,
- *dokсорubicyna*: 35 mg/m² p.c. podawane we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego cyklu,
- *cyklofosfamid*: 1 250 mg/m² p.c. podawane we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego cyklu,
- *winkrystyna*: 1,4 mg/m² p.c. podawane we wlewie dożylnym w 8. dniu każdego cyklu,
- *prokarbazyna*: 100 mg/m² p.c. podawane doustnie w 1-7 dniu każdego cyklu,
- *prednizon*: 40 mg/m² p.c. podawane doustnie w 1-14 dniu każdego cyklu.

Każdy cykl leczenia schematem eBEACOPP trwa 21 dni. Koszty NFZ za mg poszczególnych substancji czynnych zamieszczono w Tab. 6.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ, niemal wszystkie substancje czynne wchodzące w skład schematu eBEACOPP są finansowane. Refundacja odbywa się w ramach katalogu chemioterapii (etopozyd, dokсорubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, bleomycyna) lub refundacji aptecznej (prednizon). Jedyną substancją czynną, która nie jest finansowana to prokarbazyna, w związku z czym koszty z perspektywy NFZ nie zostały naliczone (Obwieszczenie MZ).

Średni koszt za mg etopozydu, dokсорubicyny oraz cyklofosfamidu uzyskano z danych NFZ o średnim koszcie substancji czynnych z chemioterapii i programów lekowych (DGL 2025a, marzec 2025). Koszt za jednostkę bleomycyny oraz za mg winkrystyny oszacowano na podstawie wyników odnalezionego przetargu (ZP/PN/65/12/2024). Koszt za mg prednizonu oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ oraz raportu refundacyjnego uwzględniającego dane do lutego 2025 r. włącznie (DGL 2025b).

W obliczeniach, wartość średniej masy ciała oraz średniej powierzchni ciała przyjęto za badaniem HD21 na poziomie odpowiednio 76,15 kg oraz 1,91 m².

Tab. 5. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematu BrECADD.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Liczba podań w cyklu	Średnia intensywność dawki [%]	Długość cyklu [dni]	Koszt NFZ za mg [zł]	Liczba mg na 1 podanie/pacjenta	Koszt 1 podania/pacjenta [zł]	Koszt 1 cyklu leczenia/pacjenta [zł]	Źródło
Brentuksymab vedotin	1,8 mg/kg	Dożylnie	1	99%	21	Tab. 4				Dane Wnioskodawcy
Etopozyd	150 mg/m ²	Dożylnie	3	99%	21	0,16	283,33	44,54	133,63	DGL 2025a
Doksorubicyna	40 mg/m ²	Dożylnie	1	99%	21	0,64	75,52	48,23	48,23	DGL 2025a
Cyklofosfamid	1 250 mg/m ²	Dożylnie	1	99%	21	0,04	2 365,07	102,80	102,80	DGL 2025a
Dakarbazyna	250 mg/m ²	Dożylnie	2	99%	21	0,18	471,68	85,58	171,16	Przetarg ZP/PN/65/12/2024
Deksametazon	40 mg	Doustnie	4	100%	21	0,80	39,99	31,90	127,58	DGL 2025b

Tab. 6 Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematu eBEACOPP.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Liczba podań w cyklu	Średnia intensywność dawki [%]	Długość cyklu [dni]	Koszt NFZ za mg [zł]	Liczba mg na 1 podanie/pacjenta	Koszt 1 podania/pacjenta [zł]	Koszt 1 cyklu leczenia/pacjenta [zł]	Źródło
Bleomycyna	10 mg/m ²	Dożylnie	1	92%	21	0,08	17,56	1,37	1,37	Przetarg ZP/PN/65/12/2024
Etopozyd	200 mg/m ²	Dożylnie	3	99%	21	0,16	377,55	59,35	178,06	DGL 2025a
Doksorubicyna	35 mg/m ²	Dożylnie	1	99%	21	0,64	66,08	42,20	42,20	DGL 2025a

Cyklofosfa- mid	1 250 mg/m ²	Dożylnie	1	99%	21	0,04	2 365,17	102,80	102,80	DGL 2025a
Winkry- styna	1,4 mg/m ²	Dożylnie	1	93%	21	29,73	2,48	73,76	73,76	Przetarg ZP/PN/65/ 12/2024
Prokarba- zyna	100 mg/m ²	Doustnie	7	97%	21	0,00	185,21	0,00	0,00	Obwiesz- czenie MZ
Prednizon	40 mg/m ²	Doustnie	14	98%	21	0,10	75,00	7,71	107,97	DGL 2025b

2.8.2 Koszty podania leków

2.8.2.1 Koszty podania schematu BrECADD

Podanie leku Adcetris® w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dąkarbazyną i deksametazonem (BrECADD) odbywa się w 1. dniu każdego cyklu.

Obecnie schemat leczenia BrECADD finansowany jest w ramach PL B.77 (schemat BrECADD *off-label*). W ramach analizy ekonomicznej, podanie leku Adcetris® w schemacie BrECADD 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 29/2025/DGL.

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]*
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	861,49
*Średnia wartość punktu wynosi 1,77 zł, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (wycena punktu). Wycena punktowa dla "Program lekowy - leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina" (po jednej umowie o największej wartości za 2025 r. z sześciu województw - mazowieckie, pomorskie, wielkopolskie, małopolskie, lubelskie; dostęp 05.06.2025 r.).			

2.8.2.2 Koszty podania schematu eBEACOPP

Z uwagi na fakt, że prokarbazyna nie znajduje się na liście leków refundowanych (Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, Zarządzenie nr 10/2024/DGL ujedn.), jako koszt podania schematu chemioterapii eBEACOPP 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 10/2024/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]*
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	686,00	686,00
*Średnia wartość punktu wynosi 1,00 zł, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (wycena punktu). Wycena punktowa dla "Substancje czynne w chemioterapii w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym" (po jednej umowie o największej wartości za 2025 r. z sześciu województw - mazowieckie, pomorskie, wielkopolskie, małopolskie, lubelskie; dostęp 05.06.2025 r.).			

2.8.3 Koszty monitorowania leczenia

2.8.3.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL

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

Tab. 9. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL dla Adcetris® (Zarządzenie nr 29/2025/DGL).

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Ryczałt roczny [zł]*
5.08.08.0000085	Diagnostyka w programie leczenia chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina brentuksymabem	4 478,85	7 927,56
*Średnia wartość punktu wynosi 1,77 zł, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (wycena punktu). Wycena punktowa dla "Program lekowy - leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina" (po jednej umowie o największej wartości za 2025 r. z sześciu województw - mazowieckie, pomorskie, wielkopolskie, małopolskie, lubelskie; dostęp 05.06.2025 r.).			

2.8.3.2 Ocena skuteczności leczenia chemioterapią eBEACOPP

Monitorowanie leczenia chemioterapią eBEACOPP odbywać się będzie 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 przed każdym podaniem brentuksymabu vedotin założono, że częstość monitorowania w ramach leczenia chemioterapią eBEACOPP odbywać się będzie raz na miesiąc.

Tab. 10. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie nr 28/2025/DGL).

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena [zł]*
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	482,93
*Średnia wartość punktu wynosi 1,79 zł, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (wycena punktu). Wycena punktowa dla leczenia szpitalnego: świadczenia w zakresie onkologii (po jednej umowie o największej wartości za 2025 r. z sześciu województw - mazowieckie, pomorskie, wielkopolskie, małopolskie, lubelskie; dostęp 05.06.2025 r.).			

2.8.3.3 Badania obrazowe

Zgodnie z zapisami obowiązującego PL B.77, monitorowanie skuteczności leczenia odbywa się z wykorzystaniem badania PET (zmian opisywanych w badaniu kwalifikującym do programu) lub TK. Badanie wykonuje się w przypadku terapii BrAVD po 6. cyklu leczenia lub w razie klinicznego podejrzenia progresji lub nawrotu choroby. W przypadku terapii BrECADD - po 2. i 6. cyklu leczenia lub w razie klinicznego podejrzenia progresji lub nawrotu choroby.

Dla schematów BrECADD i eBEACOPP, koszty badania PET pokrywane są w ramach diagnostyki w programie leczenia chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina brentuksymabem. Schemat leczenia eBEACOPP nie jest finansowany w ramach PL B.77 w związku z czym w ramach analizy wpływu na budżet przyjęto założenie, że pacjenci stosujący schemat eBEACOPP, koszty związane z badaniem PET będą mieli naliczane dodatkowo. Przyjęto założenie, że badanie PET będzie wykonywane jak dla schematu BrECADD - po 2. i 6. cyklu leczenia.

Tab. 11 Oszacowanie średniego kosztu badania pozytonowej tomografii emisyjnej (Zarządzenie nr 64/2024/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena [zł]*
5.10.00.0000103	pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I	2 795,00	4 812,99

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena [zł]*
5.10.00.0000104	pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy II	4 142,00	7 132,52
Średni koszt [zł]		3 469,00	5 972,76
*Średnia wartość punktu wynosi 1,72 zł, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (wycena punktu). Wycena punktowa dla świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie: pozytonowa tomografia emisyjna (PET) (po jednej umowie o największej wartości za 2025 r. z sześciu województw - mazowieckie, dolnośląskie, wielkopolskie, małopolskie, lubelskie; dostęp 05.06.2025 r.).			

2.8.3.4 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. Koszt obejmujący wizyty kontrolne oszacowano jako koszt świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (Tab. 12).

Tab. 12. Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia (Zarządzenie nr 64/2024/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena [zł]*
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	135,45
*Średnia wartość punktu wynosi 1,81 zł, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (wycena punktu). Wycena punktowa dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: świadczenia w zakresie onkologii (po jednej umowie o największej wartości za 2025 r. z sześciu województw - mazowieckie, dolnośląskie, wielkopolskie, małopolskie, lubelskie; dostęp 09.04.2025 r.).			

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 wznówę. Przyjęto zatem założenie, że przez pierwsze pół roku po zakończeniu leczenia pacjent będzie miał raz wykonaną tomografię komputerową (TK). Następnie założono, że w okresie do 4. roku chory będzie miał wykonaną TK raz na dwa lata, a później już nie. Średni koszt tomografii komputerowej oszacowano w Tab. 13.

Tab. 13. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie nr 64/2024/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]*
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	233,00	349,03 zł
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436,00	653,13 zł
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491,00	735,52 zł
Średni koszt [zł]		386,67	579,23

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]*
*Średnia wartość punktu wynosi 1,50 zł, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (wycena punktu). Wycena punktowa dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: badania tomografii komputerowej (po jednej umowie o największej wartości za 2025 r. z sześciu województw - mazowieckie, dolnośląskie, wielkopolskie, małopolskie, lubelskie; dostęp 16.05.2025 r.).			

2.8.4 Koszty związane z chemioterapią

2.8.4.1 Leczenie przeciwwymiotne

Zastosowane w ramach schematów substancje czynne takie jak doksorubicyna 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. Dawkowanie oraz koszt leczenia przeciwwymiotnego opisano w Tab. 14. Koszty za mg oszacowano na podstawie danych DGL (DGL 2025b).

Tab. 14. Koszty leków przeciwwymiotnych (DGL 2025b).

Leki	Dzienna dawka [mg]	Liczba podań na cykl	Dawka na cykl [mg]	Koszt NFZ za mg [zł]
Deksametazon (dzień 1)	12	1	12	0,80
Ondansetron (dzień 1)	24	1	24	0,54
Aprepitant (dzień 1)	125	1	125	0,28
Deksametazon (dzień 2, 3, 4)	8	3	24	0,80
Aprepitant (dzień 2, 3)	80	2	160	0,28
Olanzapina (dzień 2, 3, 4)	10	3	30	0,29

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 wspomaganiem czynnikiem wzrostu (G-CSF) stosowana od podania pierwszej dawki.

W badaniu HD21 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 2025a).

Tab. 15. Koszt zastosowania czynników wzrostu G-CSF (DGL 2025a).

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	76,15 kg	1,12	1 197,12 zł
Pegfilgrastym	6 mg podane jednorazowo na cykl		54,23	325,37 zł

2.8.4.3 Leczenie przeciwiinfekcyjne

W modelu ekonomicznym zaimplementowano leczenie profilaktyczne przeciwko infekcjom. W badaniu HD21 pacjenci stosowali cotrim i ciprofloxacyn, jednak w Polsce tylko ciprofloxacyn znajduje się na liście leków refundowanych (Obwieszczenie MZ). Biorąc to pod uwagę oszacowano koszt leczenia przeciw infekcyjnemu jako koszt zastosowania ciprofloxacyn. Koszt leczenia przeciwwzapalnego oszacowano na podstawie danych DGL (Tab. 16, DGL 2025b).

Tab. 16. Koszt leczenia przeciwwzapalnego (DGL 2025b).

Leki	Dawkowanie	Koszt NFZ za mg [zł]	Koszt całkowity/cykl [zł]
Ciprofloxacyn	750 mg przez 9 dni	0,0018 zł	4,50 zł

2.8.4.4 Przetoczenie krwi

Koszty przetoczenia krwi zaimplementowano w modelu ekonomicznym uwzględniając koszty przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych oraz przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Uwzględniono również koszty hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi.

Tab. 17. Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych (Zarządzenie nr 32/2025/DSOZ, Rozporządzenie MZ z dnia 25.09.2024 r.).

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]
5.53.01.0001515	Przetoczenie ubogoleukocytarne koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	1051,00	1 171,00 zł
5.53.01.0001530	Przetoczenie ubogoleukocytarne koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	587,00	654,00 zł
Średnia		819,00	912,50 zł

Tab. 18 Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (Zarządzenie nr 32/2025/DSOZ, Rozporządzenie MZ z dnia 25.09.2024 r.).

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]
5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej	195,00	217,00 zł
5.53.01.0001513	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy	276,00	307,00 zł
Średnia			235,50

Tab. 19 Koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi (Zarządzenie nr 32/2025/DSOZ, Rozporządzenie MZ z dnia 25.09.2024 r.).

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270,00	477,90 zł

2.8.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas terapii z lekiem Adcetris® oraz terapii schematem eBEACOPP. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w poszczególnych ramionach terapii oraz zachorowalność związaną z leczeniem (TRMB). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniej wartości jednostek grupy ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2023), które przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 20).

Tab. 20. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2023).

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Anemia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	10 883,80
Gorączka neutropeniczna	JGP S52 Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS	3 655,14
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (z wyjątkiem nudności, wymiotów i zapalenia błon śluzowych)	Średnia ważona wartość grupy F16E, F16F, F26E, F26F, F36	4 445,56
Infekcje	Średnia ważona wartość grupy S55E, S55F, S57, S60	5 529,79
Leukopenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	10 883,80
Mucositis	JGP C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 826,93

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Neutropenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	10 883,80
Trombocytopenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	10 883,80
Zaburzenia pracy serca	Średnia ważona wartość grupy E52, E53G, E57, E62, E73, E77, E88	7 188,65
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Średnia ważona wartość grupy G16, G17, G18, G26F	7 221,58
Zaburzenia układu nerwowego (czuciowe, ruchowe i inne)	Średnia ważona wartość grupy A31, A32F, A33, A57, A59, A86, A87	6 544,74
Zaburzenia nerek lub układu moczowego	Średnia ważona wartość grupy L07, L27, L29, L82, L83, L84F	6 767,80
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej lub śródpiersia	Średnia ważona wartość grupy D17, D18, D26, D36, D37F, D47, D48	5 234,86

2.8.6 Koszty radioterapii

Wytyczne kliniczne zalecają oprócz chemioterapii także zastosowanie radioterapii. W badaniu HD21 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. W grupie pacjentów leczonych schematem BrE-CADD, 12% pacjentów otrzymało radioterapię. W grupie chorych przyjmujących schemat eBE-ACOPP, odsetek ten wyniósł 14%. Koszt radioterapii oszacowano w Tab. 21.

Tab. 21. Koszty radioterapii (Zarządzenie nr 32/2025/DSOZ).

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]*
Hospitalizacje do teleradioterapii (20 seansów)			
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii/terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku >17 r.ż.	352,00	542,08
Teleradioterapia - za cały cykl leczenia			
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560,00	17 802,40
5.07.01.0000022	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7 501,00	11 551,54
Średni koszt teleradioterapii radykalnej		9 530,50	14 676,97
Koszt całkowity (teleradioterapia + hospitalizacja do teleradioterapii)		16 570,50	25 518,57
*Średnia wartość punktu wynosi 1,54 zł, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (wycena punktu). Wycena punktowa dla leczenia szpitalnego: teleradioterapia - pakiet onkologiczny (po jednej umowie o największej wartości za 2025 r. z sześciu województw - mazowieckie, dolnośląskie, wielkopolskie, małopolskie, lubelskie; dostęp 09.04.2025 r.).			

2.8.7 Koszty kolejnych linii leczenia

Koszty w kolejnych liniach leczenia oszacowano na podstawie odsetków pacjentów z badania HD21. W skład tych kosztów wliczono: chemioterapię, radioterapię, przeszczep szpiku i inne. Wyniki z badania HD21 pochodzą z danych pojedynczych pacjentów i zostały umieszczone w modelu ekonomicznym (data odcięcia: 31.10.2023 r. dla populacji pacjentów młodych oraz data odcięcia: 31.12.2023 r. dla populacji pacjentów starszych).

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. 22. 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**	0,80 zł	DGL 2025
cytarabina	4000 mg/m ²	dożylnie	2	100%		0,09 zł	DGL 2025
cisplatyna	100 mg/m ²	dożylnie	1	100%		0,64 zł	DGL 2025

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

Tab. 23. 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	31,9 zł	4	1 595,17 zł	5 934,33 zł
cytarabina	4000 mg/m ²	673,0 zł	2		
cisplatyna	100 mg/m ²	121,6 zł	1		

*BSA = 1,91 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 HD21 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. 24.

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. 25). 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. 25.

Tab. 24. 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
BrECADD	■	■	HD21 (dane w modelu ekonomicznym)
eBEACOPP	■	■	HD21 (dane w modelu ekonomicznym)

Tab. 25. Oszacowanie kosztu przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Rodzaj przeszczepu	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji (NFZ 2023)	Udział (NFZ 2023)	Średnia wartość jednostek grupy [zł]** (NFZ 2023)	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	1 212	nd	88 224,94 zł	nd	nd	88 224,94 zł
allo-HSCT	S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA*	129	29,55%	240 922,48 zł	nd	41 111,00	503 596,50 zł
	S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*	531	80,45%	492 311,54 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 HD21 (Tab. 26).

Koszty poszczególnych leków opisano w Tab. 27 i Tab. 28. 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. 26. Odsetki pacjentów stosujących brentuksymab i niwolumab w badaniu HD21.

Ramię	Odsetek pacjentów stosujących brentuksymab	Odsetek pacjentów stosujących niwolumab	Źródło
BrECADD	■	■	HD21 (dane w modelu ekonomicznym)
eBEACOPP	■	■	HD21 (dane w modelu ekonomicznym)

Tab. 27. Koszt zastosowania brentuksymabu w monoterapii w PL B.77.

Substancja czynna	Dawka	Koszt jednego podania [zł]	Liczba podań w cyklu (21 dni)	Koszt podania [zł]*	Koszt jednego cyklu [zł]	Liczba cykli	Całkowity koszt leczenia [zł]
brentuksymab	1,8 mg/kg		1				

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

Tab. 28. Koszt zastosowania niwolumabu w monoterapii w PL B.77.

Substancja czynna	Dawka	Koszt jednego podania [zł]	Liczba podań w cyklu (14 dni)	Koszt podania [zł]*	Koszt jednego cyklu [zł]	Liczba cykli	Całkowity koszt leczenia [zł]
niwolumab	240 mg	8 680,4 zł	1	861,5 zł	9 541,9 zł	13	124 044,3 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 (BrECADD) oraz komparatora (eBEACOPP), dla stanów zdrowia przed progresją (w trakcie i po leczeniu) i po progresji. Dane te oparto na analizie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 Questionnaire*), zebranych w badaniu HD21 (data odcięcia danych: 31 grudnia 2022 r.). Wyniki te zostały przekształcone na wartości EQ-5D-3L, a następnie przeliczone w modelu na użyteczności zgodnie z brytyjskimi normami tzw. *value set* (Dolan 1997). Dane z kwestionariusza EORTC QLQ-C30, były zbierane:

- przed rozpoczęciem chemioterapii (od dnia -28 do dnia 0),
- po drugim cyklu leczenia,
- podczas *restagingu* po zakończeniu chemioterapii,
- podczas *restagingu* po zakończeniu radioterapii (jeśli była wskazana).

W okresie obserwacji, oceny przeprowadzano w 3., 6., 12., 18. i 24. miesiącu po zakończeniu chemioterapii, a następnie raz do roku.

Wartości użyteczności EQ-5D-3L zostały wyprowadzone z danych EORTC QLQ-C30 pochodzących z badania HD21. Analizę przeprowadzono dla pacjentów wolnych od progresji choroby – zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu oraz dla pacjentów po progresji. Średnie wartości użyteczności obliczono na podstawie wszystkich pacjentów i obserwacji, a wyniki dla populacji ITT przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 29).

Tab. 29 Wartości użyteczności obserwowane w badaniu HD21 dla populacji ITT, zgodnie z normami brytyjskimi.

Stan zdrowia*	Leczenie	W trakcie leczenia**	Po leczeniu***
Przed progresją	BrECADD		
	eBEACOPP		
Progresja	BrECADD i eBEACOPP		
*Brak progresji choroby definiowano jako wizyty odbyte przed datą progresji choroby ocenionej przez badacza i potwierdzonej w ramach centralnej oceny. Progresję choroby definiowano jako wizyty odbyte po dacie przeżycia bez progresji choroby zgodnie z oceną badacza i potwierdzoną w ramach centralnej oceny, które nie zostały ocenzone. **W trakcie leczenia definiowano jako wizyty odbyte do momentu wizyty „ponownej oceny po chemioterapii” włącznie. ***Po leczeniu definiowano jako wizyty odbyte po wizycie „ponownej oceny po chemioterapii”.			

W scenariuszu podstawowym analizy, model ekonomiczny szacuje użyteczności pacjentów przed „wyleczeniem” na podstawie modelu powtarzanych pomiarów (model dopasowany do danych z badania HD21) lub użyteczności w populacji ogólnej (w zależności od tego, która z tych wartości jest niższa). Po określonym momencie wyleczenia (60 miesięcy), model szacuje użyteczności według danych z populacji ogólnej (zależne od wieku).

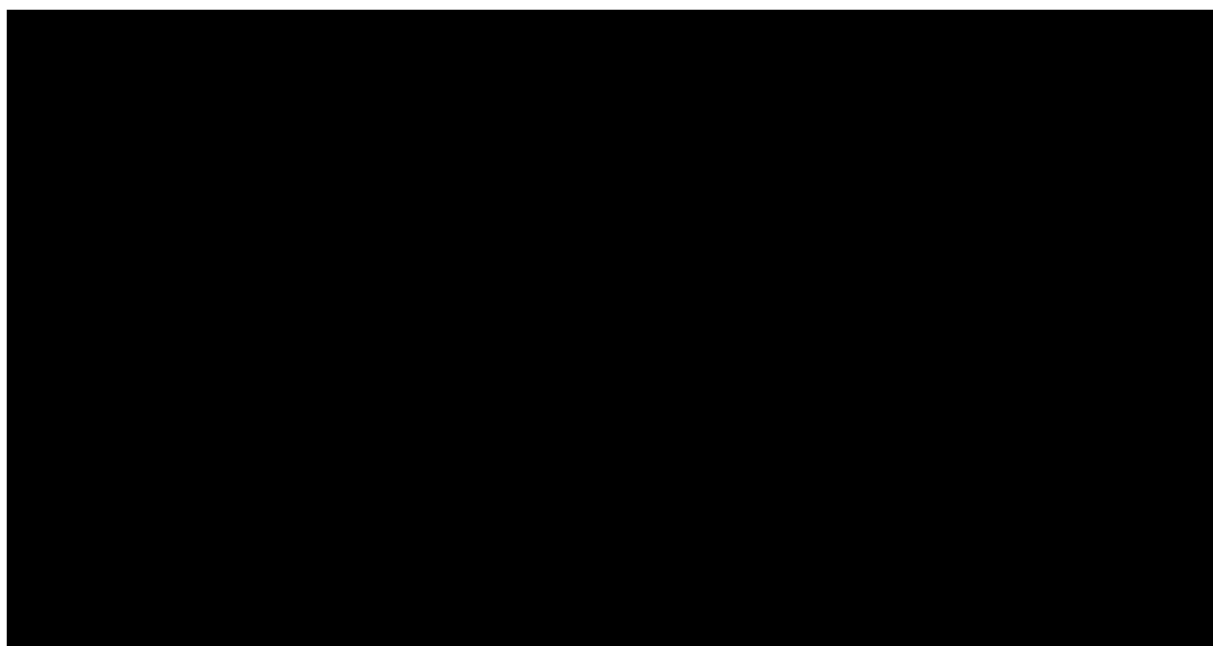
Użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia oszacowano za pomocą liniowych modeli mieszanych z powtarzanymi pomiarami, dopasowanych do danych EQ-5D-3L w celu uwzględnienia zmiennych bazowych. Model z powtarzanymi pomiarami uwzględnia dane zbierane wielokrotnie od tego samego pacjenta, dzięki zastosowaniu efektu losowego, który kompensuje autokorelację wyników użyteczności wynikającą z wielu obserwacji przypadających na jednego pacjenta. Włączenie współzmiennych do modelu pozwala na oszacowanie wartości użyteczności w każdym stanie zdrowia z korektą uwzględniającą ewentualne różnice w wieku początkowym i wartości bazowej użyteczności.

W badaniu HD21, ogólna wartość użyteczności pacjentów nieznacznie spadła względem wartości wyjściowej, następnie wzrosła podczas *restagingu* po radioterapii i utrzymywała się na stabilnym poziomie (Ryc. 5).

W trakcie chemioterapii i przy braku progresji, średnia użyteczność w ramieniu eBEACOPP nieznacznie się obniżyła względem wartości wyjściowej, natomiast w ramieniu BrECADD pozostała stabilna. Po zakończeniu chemioterapii wartości użyteczności wzrosły i pozostały na ogół stabilne w okresie obserwacji. Średnie wartości użyteczności w ramieniu BrECADD były porównywalne lub wyższe niż w ramieniu eBEACOPP.

Bardzo niewielu pacjentów miało zgłoszone wartości użyteczności po progresji choroby; jednak zaobserwowane wartości użyteczności w stanie po progresji były niższe niż w stanie bez progresji.

Ryc. 5 Obserwowana średnia wartość użyteczności w czasie (EQ-5D-3L).



W modelach regresji początkowo uwzględniono następujące zmienne towarzyszące:

- ramię leczenia (BrECADD vs eBEACOPP),
- w trakcie leczenia (tak vs nie),
- BrECADD w trakcie leczenia (efekt interakcji) (tak vs nie),

- progresja choroby (tak vs nie),
- wiek,
- bazowa użyteczność.

Odpowiadające współczynniki (wartości SE i p-value) dla zmiennych uwzględnionych w modelu dla populacji ITT przedstawiono w Tab. 30. Współczynniki dla zmiennych: leczenie aktywne/po leczeniu, choroba postępująca, wiek oraz wartość użyteczności na początku miały wartości $p < 0,05$, co wskazuje, że te czynniki miały istotny wpływ na użyteczność.

Tab. 30 Wyniki regresji według punktu końcowego i ocena postępu choroby, populacja ITT.

Zmienna	Oszacowany współczynnik	Błąd standardowy	P-value
BrECADD			
W trakcie leczenia			
BrECADD w trakcie leczenia			
Progresja choroby			
Wiek			
Bazowa użyteczność			
Stała regresji			

Odpowiadające im oszacowania użyteczności dla stanów zdrowia, oparte na średnim wieku i średniej wartości użyteczności na początku dla całej populacji ITT w badaniu HD21 zgodnie z normami brytyjskimi przedstawiono w Tab. 31. Szacowane przez model wartości *least squares* średniej użyteczności były wyższe w stanie po leczeniu (czyli podczas wizyt po zakończeniu chemioterapii) niż w stanie w trakcie leczenia (czyli podczas chemioterapii). Średnia użyteczność (LS) była nieco wyższa w ramieniu BrECADD w porównaniu do ramienia eBEACOPP zarówno w stanie podczas leczenia, jak i po leczeniu (choć przedziały ufności 95% częściowo się pokrywają). Szacowana użyteczność dla stanu po progresji była niższa niż dla stanów po leczeniu, ale wyższa niż w trakcie leczenia. Należy jednak zauważyć, że przedział ufności 95% był szeroki ze względu na małą liczebność próby po progresji.

Tab. 31 Szacunkowe wartości średniej użyteczności stanu zdrowia oszacowane na podstawie modelu, populacja ITT.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności*
BrECADD, w trakcie leczenia, przed progresją	
BrECADD, po leczeniu, przed progresją	
eBEACOPP, w trakcie leczenia, przed progresją	
eBEACOPP, po leczeniu, przed progresją	
Progresja, eBEACOPP, po leczeniu	

Model z powtarzanymi pomiarami (Tab. 30) został wykorzystany jako scenariusz bazowy, a przewidywania modelu dla obu ramion były ogólnie zgodne z zaobserwowanymi wartościami użyteczności w poszczególnych punktach czasowych. Należy zaznaczyć, że w przypadku, gdy model z powtarzanymi pomiarami zaniżałby wartości użyteczności, istnieje możliwość zastosowania tej samej wartości użyteczności po leczeniu dla ramion BrECADD i eBEACOPP, jeśli jakość życia pacjentów jest porównywalna między tymi dwiema terapiami.

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-5L (Golicki 2021). W scenariuszu analizy wrażliwości przetestowano brytyjski algorytm oparty na preferencjach, który szacuje wartości użyteczności dla wielu schorzeń, w tym użyteczności dla populacji ogólnej (Ara 2012).

Tab. 32. Oszacowanie użyteczności w populacji ogólnej Polski (Golicki 2021).

Wiek	Średnia wartość użyteczności
25-34	0,975
35-44	0,967
45-54	0,935
55-64	0,900
65-74	0,860
75-100	0,760

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. 33).

Tab. 33. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr	Założenie/Wartość
Ustawienia podstawowe	

Parametr		Założenie/Wartość
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa		NFZ
Horyzont analizy		Dożywotni
Długość cyklu w modelu		7 dni (tydzień)
Charakterystyka populacji (ITT)		
Wiek początkowy		33,5 lat
Proporcja mężczyzn		56%
Średnia powierzchnia ciała (BSA)		1,91 m ²
Średni masa ciała (kg)		76,15 kg
Parametry kliniczne		
Przeżycie wolne od progresji: BrECADD		KM czas do progresji z badania HD21
Przeżycie wolne od progresji: eBEACOPP		KM czas do progresji z badania HD21
Przeżycie całkowite: BrECADD		KM czas do zgonu z badania HD21
Przeżycie całkowite: eBEACOPP		KM czas do zgonu z badania HD21
Ryzyko zgonu		Tablice trwania życia (GUS 2023)
Współczynnik uwzględniający zwiększone ryzyko zgonu z powodu leczenia chemioterapią		2,0 (Swerdlow 2007)
Przeżycie po progresji		Model wykładniczy
Zdarzenia niepożądane		HD21
Parametry kosztowe		
Koszty leku Adcetris® (za mg)	Z RSS	
	Bez RSS	247,28 zł
Koszty za mg, dawkowanie, średnia intensywność dawki, średnia liczba cykli BrECADD i eBEACOPP		Tab. 5, Tab. 6
Koszt podania BrECADD		861,49 zł (Tab. 7)
Koszt podania eBEACOPP		686,00 zł (Tab. 8)
Koszt diagnostyki i monitorowania w PL		7 927,56 zł (Tab. 9)
Ocena skuteczności leczenia eBEACOPP		482,93 zł (Tab. 10)
Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)		5 972,76 zł (Tab. 11)
Monitorowanie po zakończeniu leczenia (W12)		135,45 zł (Tab. 12)
Monitorowanie po zakończeniu leczenia (TK)		579,23 zł (Tab. 13)
Koszty leków przeciwwymiotnych		Tab. 14
Koszty zastosowania czynników wzrostu		Tab. 15
Koszty leczenia przeciwzapalnego		Tab. 16
Koszty przetoczenia krwi		Tab. 17 - Tab. 19
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		Tab. 20
Koszty radioterapii		Tab. 21
Koszty chemioterapii w kolejnej linii leczenia		Tab. 22 i Tab. 23
Koszty przeszczepu		Tab. 25
Koszty zastosowania brentuksymabu w ramach PL B.77.		Tab. 27

Parametr	Założenie/Wartość
Koszty zastosowania niwolumabu w ramach PL B.77.	Tab. 28
Użyteczności	
BrECADD, w trakcie leczenia, przed progresją	■
BrECADD, po leczeniu, przed progresją	■
eBEACOPP, w trakcie leczenia, przed progresją	■
eBEACOPP, po leczeniu, przed progresją	■
Progresja, eBEACOPP, po leczeniu	■
Po wyleczeniu	Tab. 32

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). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie średni trzyletni PKB wynosi 72 547 zł (GUS 2023a). Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 217 641 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. 34).

Tab. 34. 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
Oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji	Na podstawie krzywych KM PFS z badania HD21	Na podstawie <i>mixture-cure models</i> ; wybrano rozkład Weibulla	Uwzględnienie innego punktu końcowego z badania HD21
Oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia po progresji (1)	Stale prawdopodobieństwo przejścia oparte na wspólnym standardowym wykładniczym modelu parametrycznym z efektem leczenia PPS	Fixed pay-off approach	Pozwala na stosowanie bardziej standardowych modeli parametrycznych
Oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia po progresji (2)	Prawdopodobieństwo przejścia oparte na modelu wykładniczym	Prawdopodobieństwo przejścia oparte na modelu log-normalnym	Uwzględnienie innego modelu dopasowania
Skuteczność leczenia w zakresie przeżycia po progresji choroby	Uwzględnia wpływ leczenia na przeżywalność po progresji choroby	Zakłada taką samą skuteczność	Uwzględnienie innego podejścia do wpływu leczenia na progresję choroby
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 HD21	Surowe wyniki oceny HRQoL z badania HD21	Uwzględnienie innego sposobu uwzględnienia użyteczności z badania HD21
Użyteczności w populacji generalnej zależne od wieku	Użyteczności na podstawie polskich norm (Golicki 2021)	Użyteczności na podstawie brytyjskiego algorytmu (Ara 2012)	Uwzględnienie innego niż polskie normy użyteczności
Zdarzenia niepożądane	Wszystkie zdarzenia niepożądane	Uwzględnienie wyłącznie zachorowalność związana z leczeniem (TRMB)	Uwzględnienie innego zakresu zdarzeń niepożądanych

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. 35, a szczegółowe informacje zawarto w arkuszu „PSA” modelu ekonomicznego.

Tab. 35. 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
Utrata użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi	Gamma
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 wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

2.15.3 Walidacja zewnętrzna

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

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w schemacie BrECADD w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w stadium IIB z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium zaawansowania wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z eBEACOPP pozwala na uzyskanie 0,47 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w horyzoncie analizy.

Zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS, koszty całkowite są większe w przypadku leczenia brentuksymabem vedotin (Adcetris®), co wynika głównie z kosztów nabycia samego leku.



W wariancie bez RSS terapia brentuksymabem vedotin (Adcetris®) w schemacie BrECADD wiąże się z dodatkowymi wydatkami (ok. 147 tys. zł) oraz uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (0,47 QALY) (Tab. 37). Wartość ICUR wyniosła 311 132,16 zł/QALY.

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

Wyniki analizy progowej przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 36. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS.

	BrECADD	eBEACOPP	Różnica
Koszty leków [zł]			
Koszty podania [zł]			
Koszty związane z chemioterapią [zł]			
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]			
Koszty radioterapii [zł]			
Koszty diagnostyki i monitorowania przed progresją [zł]			
Koszty diagnostyki i monitorowania po progresji [zł]			
Koszty kolejnych linii leczenia [zł]			
Koszt całkowity [zł]			
QALY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 37. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS.

	BrECADD	eBEACOPP	Różnica
Koszty leków [zł]			
Koszty podania [zł]			
Koszty związane z chemioterapią [zł]			
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]			
Koszty radioterapii [zł]			
Koszty diagnostyki i monitorowania przed progresją [zł]			
Koszty diagnostyki i monitorowania po progresji [zł]			
Koszty kolejnych linii leczenia [zł]			
Koszt całkowity [zł]	235 510,28 zł	88 135,11 zł	147 375,16 zł
QALY	17,92	17,45	0,47
ICUR [zł/QALY]	-	-	311 132,16 zł

Tab. 38. Wyniki analizy progowej: scenariusz podstawowy.

Zawartość opakowania	Koszt progowy NFZ za opak. [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
1 fiolka, 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.				

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na końcowe rezultaty ICUR mają: oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji, modelowanie użyteczności oraz dyskontowanie. Przetestowano również wpływ użyteczności w populacji generalnej zależnie od wieku oraz zakres uwzględnianych zdarzeń niepożądanych, jednak scenariusze te miały mniejszy wpływ na końcowe wyniki. Inne scenariusze analizy wrażliwości miały tylko nieznaczny wpływ na wartość współczynnika ICUR.

Wnioski z analizy dla wyników z uwzględnieniem wariantu RSS, jak i bez uwzględnienia są spójne.

Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 41.

Tab. 39. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana*
	BrECADD	eBEACOPP	Różnica	BrECADD	eBEACOPP	Różnica		
Sc. podstawowy								
Stopa dyskontowa								
Horyzont analizy								
Podejście do modelowania								
Oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji								
Oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia po progresji (1)								
Oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia po progresji (2)								
Skuteczność leczenia w zakresie przeżycia po progresji choroby								
Zużycie fiolek								
Modelowanie użyteczności								
Użyteczności w populacji generalnej zależne od wieku								
Zdarzenia niepożądane								

Tab. 40. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana*
	BrECADD	eBEACOPP	Różnica	BrECADD	eBEACOPP	Różnica		
Sc. podstawowy			147 375,16			0,47	311 132,16	
Stopa dyskontowa			146 830,50			0,85	173 544,99	
Horyzont analizy			147 557,24			0,41	360 001,88	
Podejście do modelowania			147 279,42			0,38	390 795,00	
Oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji			148 004,05			0,23	641 699,39	
Oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia po progresji (1)			147 384,45			0,58	255 245,89	
Oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia po progresji (2)			147 052,50			0,40	367 091,60	
Skuteczność leczenia w zakresie przeżycia po progresji choroby			147 732,50			0,56	265 983,34	
Zużycie fiolek			164 572,16			0,47	347 437,72	
Modelowanie użyteczności			147 375,16			0,27	548 807,63	
Użyteczności w populacji generalnej zależne od wieku			147 375,16			0,43	341 426,74	
Zdarzenia niepożądane			153 349,67			0,47	323 745,28	

Tab. 41. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości.

Scenariusz	Koszt progowy NFZ za opak. [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Sc. podstawowy				
Stopa dyskontowa				
Horyzont analizy				
Podejście do modelowania				
Oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji				
Oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia po progresji (1)				
Oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia po progresji (2)				
Skuteczność leczenia w zakresie przeżycia po progresji choroby				
Zużycie fiolek				
Modelowanie użyteczności				
Użyteczności w populacji generalnej zależne od wieku				
Zdarzenia niepożądane				

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).

Jednym z ograniczeń przeprowadzonej analizy jest konieczność ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności leczenia (PFS, OS) poza okres obserwacji w badaniu klinicznym (badanie HD21). Jest to spowodowane wydłużonym horyzontem czasowym analizy ekonomicznej w stosunku do czasu trwania badania. Ekstrapolację przeprowadzono jednak z uwzględnieniem odpowiednich kryteriów dopasowania (AIC, BIC) oraz wizualnego dopasowania, co potwierdzono podczas walidacji zewnętrznej. Wszystkie te kroki miały na celu maksymalne ograniczenie wpływu ekstrapolacji na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej. Dodatkowo, w ramach scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby lepiej oddać niepewność związaną z dopasowaniem modeli.

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®) w leczeniu skojarzonym z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) porównano z efektywnością kosztową zastosowania schematu eBEACOPP (BEACOPP eskalowany; bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon).

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywnym. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na zidentyfikowane znikome różnice w kosztach leków 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 Hodgkina CD30+ w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium. Uwzględniając wskazanie rejestracyjne obejmujące wcześniej nieleczzonego chłoniaka ziarniczego CD30+ w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka, w III lub IV stadium zaawansowania 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 HD21, do której należeli wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w IIB stadium zaawansowania z czynnikami ryzyka, III lub IV stopniu zaawansowania choroby zgodnie z kryteriami włączenia do badania HD21. 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 eBEACOPP (BEACOPP eskalowany; bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon). 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. 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 uwzględniono schemat eBEACOPP.

Parametry kliniczne w modelu, tj. parametry służące do określenie prawdopodobieństwa przejść między określonymi stanami zdrowia (przed progresją, po progresji, zgon) pochodzą z randomizowanego badania klinicznego III fazy HD21, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania schematu BrECADD ze schematem eBEACOPP w populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w I linii leczenia w stadium zaawansowania choroby IIB z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium zaawansowania. W modelu ekonomicznym zaimplementowano wyniki badania HD21 z datą odcięcia: 31.10.2023 r. dla populacji pacjentów młodych oraz z datą odcięcia: 31.12.2023 r. dla populacji pacjentów starszych. 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 (2023 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 (60 miesięcy).

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 BrECADD i eBEACOPP wykonano w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych oraz dane DGL i dane z przetargów. Poglądowo przedstawiono 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 HD21 (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 HD21) lub użyteczności w populacji generalnej (w zależności od tego, która z tych wartości jest niższa). Po określonym momencie wyleczenia (60 miesięcy) 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 HD21, 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. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS, koszty całkowite są większe w przypadku leczenia brentuksymabem vedotin (Adcetris®), co wynika głównie z kosztów nabycia samego leku.



W wariancie bez RSS terapia brentuksymabem vedotin (Adcetris®) w schemacie BrECADD wiąże się z dodatkowymi wydatkami (ok. 147 tys. zł) oraz uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (0,47 QALY). Wartość ICUR wyniosła 311 132,16 zł/QALY.

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

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na końcowe rezultaty ICUR mają: oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji, modelowanie użyteczności oraz dyskontowanie. Przetestowano również wpływ użyteczności w populacji

generalnej zależnie od wieku oraz zakres uwzględnianych zdarzeń niepożądanych, jednak scenariusze te miały mniejszy wpływ na końcowe wyniki. Inne scenariusze analizy wrażliwości miały tylko nieznaczny wpływ na wartość współczynnika ICUR.

6 Wnioski

Zastosowanie brentuksymabu vedotin (Adcetris®) stosowanego 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 wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym oraz dodatkowymi wydatkami w porównaniu z zastosowaniem schematu eBEACOPP. [REDACTED]

[REDACTED] poniżej ustalonego progu efektywności kosztowej.

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. Ponadto efektem byłoby 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

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 (D.G.). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 42, Tab. 43). 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. 6).

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 2.15.2). Listę badań odrzuconych zamieszczono w Tab. 44.

Tab. 42 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 05.06.2025.

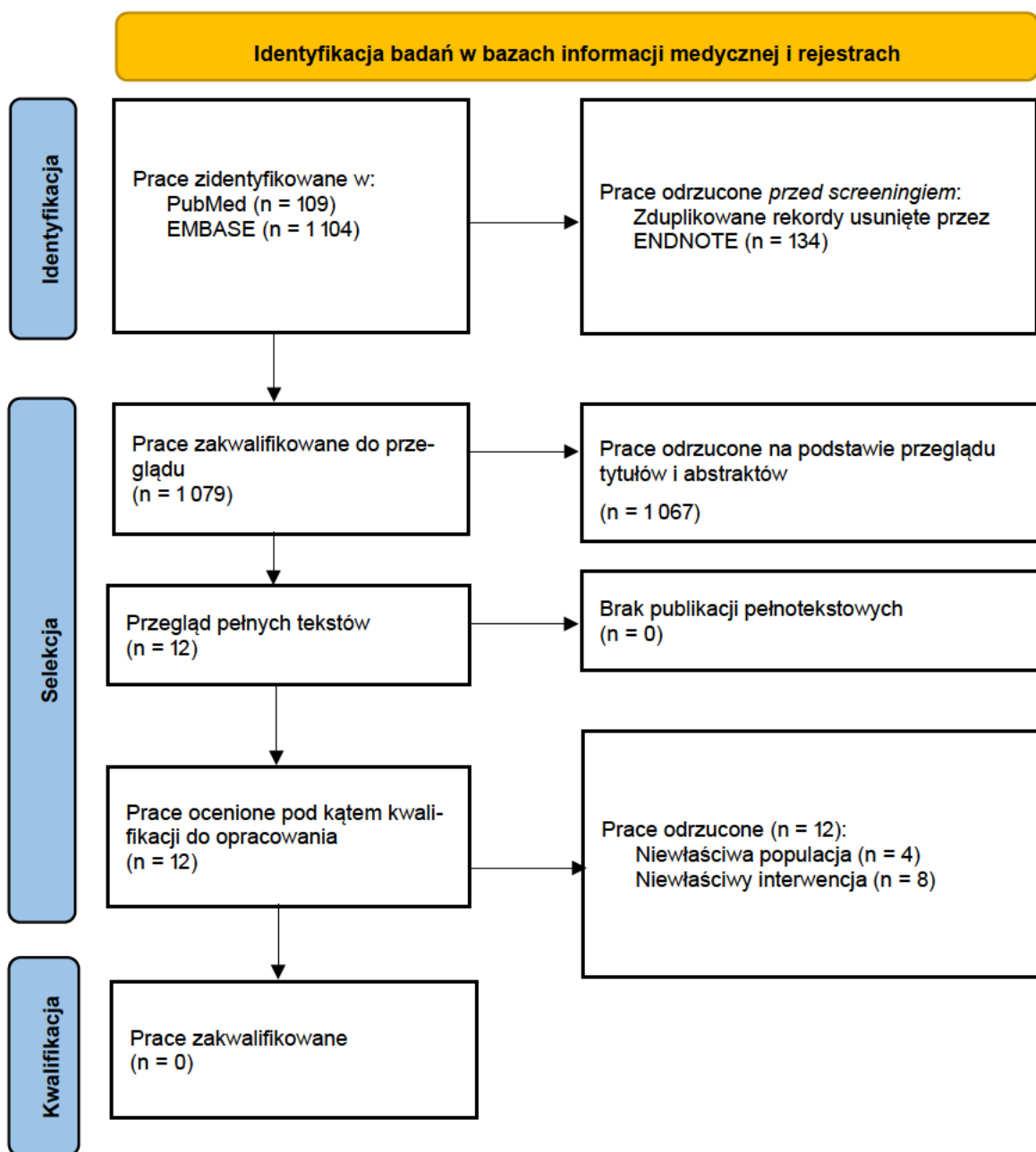
1.	"Brentuximab Vedotin" [Supplementary Concept]	960
2.	Brentuximab Vedotin [Text Word]	1 656
3.	#1 OR #2	1 656
4.	"economics, pharmaceutical"[MeSH Terms]	3 163
5.	"Quality of Life"[MeSH Terms]	306 446
6.	"Value of Life"[MeSH Terms]	5 836
7.	"Quality-Adjusted Life Years"[MeSH Terms]	17 878
8.	"models, 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. 43. 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. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych brentuksymabu vedotin we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).



Tab. 44 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	Niewłaściwa interwencja - schemat BrAVD.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2023; 79: 1443-52.	
Babashov V, Begen MA, Mangel J, et al. Economic evaluation of brentuximab vedotin for persistent Hodgkin lymphoma. Curr Oncol. 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. J Med Econ. 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. Current Oncology. 2022; 29: 7285-304.	Przegląd systematyczny - odnalezione badanie 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. Journal of Clinical Oncology. 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. J Med Econ. 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. Global and Regional Health Technology Assessment. 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. BMC Cancer. 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. Health Econ Rev. 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. J Med Econ. 2022; 25: 324-33.	Niewłaściwa interwencja - schemat BrAVD.

7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

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 [REDACTED]. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 7).

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:

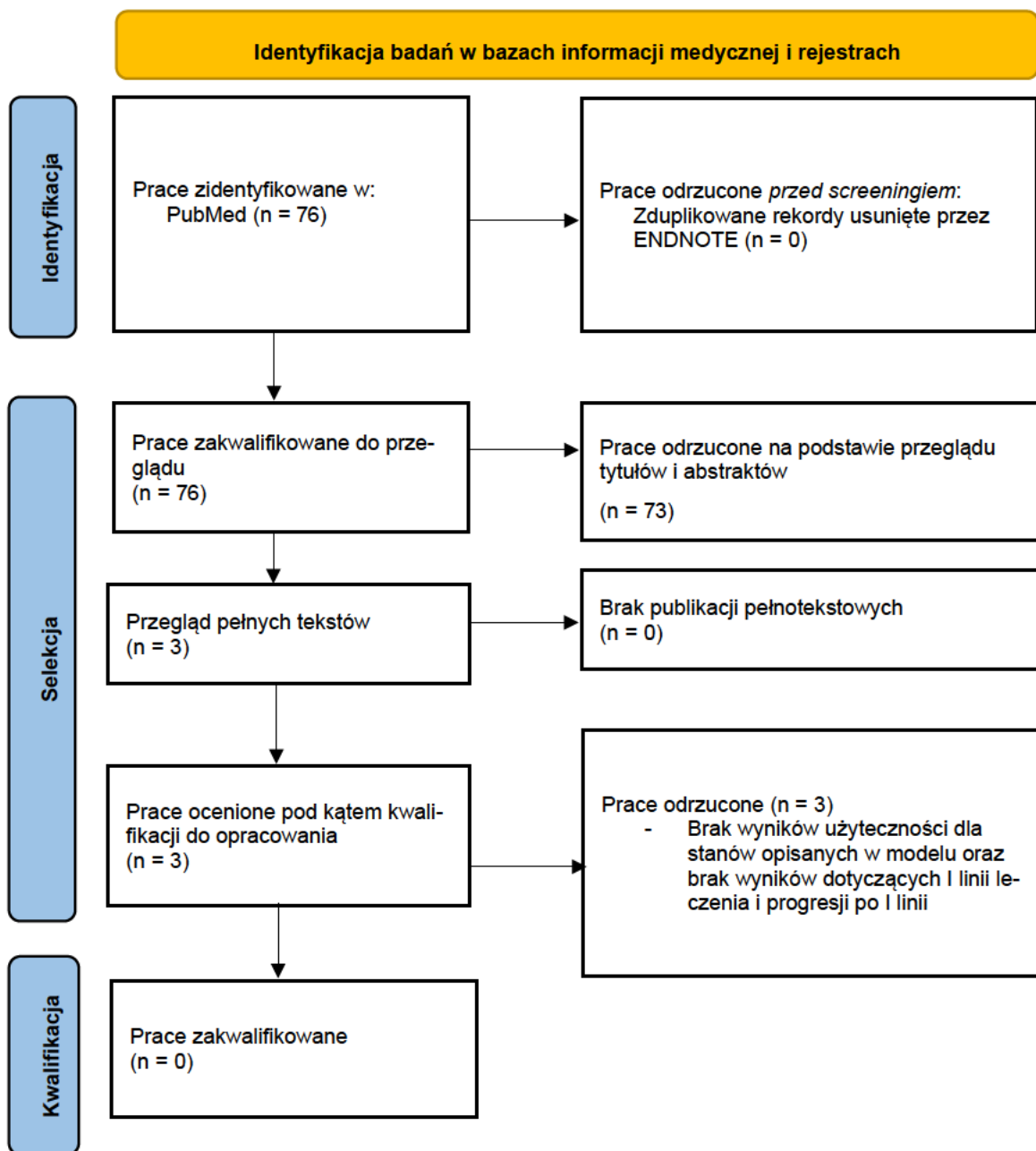
<i>Metoda badania:</i>	badania użyteczności, przeglądy użyteczności
<i>Kwestionariusz</i>	EQ-5D
<i>Populacja:</i>	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>) CD30+ w stadium IIB z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium zaawansowania.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

W wyniku przeglądu nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia.

Tab. 45 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. 7 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 46 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	Brak wyników użyteczności populacji w I linii lub w progresji po I linii leczenia.

Referencja	Powód odrzucenia
relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. Expert Rev Hematol. 2022 Jul;15(7):607-617.	
von Tresckow B, Fanale M, Ardeschna 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 Tablice trwania życia

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2023 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2023). Tablice trwania życia zamieszczono w Tab. 47.

Tab. 47. Tablice trwania życia (GUS 2023).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00412	0,00314	51	0,00629	0,00238
1	0,00024	0,00019	52	0,00689	0,00264
2	0,00019	0,00016	53	0,00755	0,00291
3	0,00015	0,00014	54	0,00828	0,00321
4	0,00013	0,00012	55	0,00907	0,00354
5	0,00011	0,00011	56	0,00993	0,00390
6	0,00010	0,00010	57	0,01087	0,00430
7	0,00009	0,00010	58	0,01190	0,00476
8	0,00009	0,00010	59	0,01302	0,00528
9	0,00010	0,00010	60	0,01426	0,00588
10	0,00010	0,00011	61	0,01564	0,00655
11	0,00011	0,00012	62	0,01717	0,00728
12	0,00013	0,00013	63	0,01886	0,00808
13	0,00015	0,00014	64	0,02066	0,00892
14	0,00019	0,00016	65	0,02254	0,00981
15	0,00024	0,00018	66	0,02446	0,01076
16	0,00031	0,00020	67	0,02640	0,01178
17	0,00039	0,00023	68	0,02832	0,01291
18	0,00048	0,00025	69	0,03029	0,01417
19	0,00058	0,00026	70	0,03234	0,01557
20	0,00066	0,00028	71	0,03454	0,01715
21	0,00074	0,00028	72	0,03693	0,01891
22	0,00080	0,00029	73	0,03961	0,02087
23	0,00085	0,00029	74	0,04260	0,02303
24	0,00090	0,00030	75	0,04593	0,02541
25	0,00095	0,00030	76	0,04962	0,02807
26	0,00100	0,00031	77	0,05375	0,03109

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
27	0,00106	0,00032	78	0,05831	0,03451
28	0,00112	0,00033	79	0,06339	0,03846
29	0,00119	0,00035	80	0,06914	0,04309
30	0,00126	0,00037	81	0,07571	0,04853
31	0,00134	0,00040	82	0,08318	0,05486
32	0,00143	0,00043	83	0,09176	0,06231
33	0,00153	0,00047	84	0,10141	0,07089
34	0,00164	0,00052	85	0,11203	0,08058
35	0,00177	0,00057	86	0,12345	0,09130
36	0,00191	0,00061	87	0,13550	0,10303
37	0,00206	0,00067	88	0,14792	0,11554
38	0,00222	0,00072	89	0,16071	0,12884
39	0,00238	0,00077	90	0,17387	0,14294
40	0,00254	0,00083	91	0,18744	0,15788
41	0,00272	0,00089	92	0,20148	0,17364
42	0,00291	0,00097	93	0,21602	0,19025
43	0,00313	0,00105	94	0,23100	0,20761
44	0,00338	0,00115	95	0,24637	0,22563
45	0,00367	0,00127	96	0,26204	0,24417
46	0,00400	0,00141	97	0,27794	0,26308
47	0,00437	0,00156	98	0,29398	0,28220
48	0,00479	0,00174	99	0,31007	0,30138
49	0,00525	0,00193	100	0,32612	0,32044
50	0,00575	0,00215	-	0,00629	0,00238

7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 48 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.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2025a, DGL 2025b), danych przetargowych oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 19 marca 2025 r. (Obwieszczenie MZ).
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.12 i 3.2

Wymaganie	Rozdział / Tabela
przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 Metody
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe.
z uwzględnieniem proponowanego 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;	Nie dotyczy
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);	Nie dotyczy
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
§ 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 2.14
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;	Rozdział 2.12
uzasadnienie zakresów zmienności;	
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:	
z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 2.2
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 rycin

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.....	12
Ryc. 2. Krzywe czasu do progresji z badania HD21 i ich ekstrapolacja w modelu (populacja ogólna ITT).	14
Ryc. 3. Krzywe czasu do zgonu z badania HD21 (populacja ogólna ITT).	15
Ryc. 4. Krzywe czasu przeżycia po progresji z badania HD21 (populacja ogólna ITT).	16
Ryc. 5 Obserwowana średnia wartość użyteczności w czasie (EQ-5D-3L).	39
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych brentuksymabu vedotin we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).....	61
Ryc. 7 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).....	64

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.	8
Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie HD21).	12
Tab. 3. Częstość zdarzeń niepożądanych z badania HD21.....	16
Tab. 4. Koszt brentuksymabu vedotin na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.....	20
Tab. 5. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematu BrECADD.	23
Tab. 6 Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematu eBEACOPP.	23
Tab. 7. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 29/2025/DGL.....	25
Tab. 8. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem nr 10/2024/DGL ujedn.	25
Tab. 9. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL dla Adcetris® (Zarządzenie nr 29/2025/DGL).....	26
Tab. 10. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie nr 28/2025/DGL).....	26
Tab. 11 Oszacowanie średniego kosztu badania pozytonowej tomografii emisyjnej (Zarządzenie nr 64/2024/DSOZ ujedn.).	26
Tab. 12. Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia (Zarządzenie nr 64/2024/DSOZ ujedn.).	27
Tab. 13. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie nr 64/2024/DSOZ ujedn.).....	27
Tab. 14. Koszty leków przeciwwymiotnych (DGL 2025b).	28
Tab. 15. Koszt zastosowania czynników wzrostu G-CSF (DGL 2025a).	29
Tab. 16. Koszt leczenia przeciwzapalnego (DGL 2025b).	29
Tab. 17. Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych (Zarządzenie nr 32/2025/DSOZ, Rozporządzenie MZ z dnia 25.09.2024 r.).	29
Tab. 18 Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (Zarządzenie nr 32/2025/DSOZ, Rozporządzenie MZ z dnia 25.09.2024 r.).	30
Tab. 19 Koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi (Zarządzenie nr 32/2025/DSOZ, Rozporządzenie MZ z dnia 25.09.2024 r.).	30
Tab. 20. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2023).	30
Tab. 21. Koszty radioterapii (Zarządzenie nr 32/2025/DSOZ).	31
Tab. 22. Koszt substancji czynnych wchodzących w skład schematu DHAP w ramach kolejnej linii chemioterapii.	33
Tab. 23. Koszt całkowity zastosowania schematu DHAP.	33
Tab. 24. Odsetek chorych z wykonanym przeszczepem auto-HSCT i allo-HSCT.....	34
Tab. 25. Oszacowanie kosztu przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.	35

Tab. 26. Odsetki pacjentów stosujących brentuksymab i niwolumab w badaniu HD21.	36
Tab. 27. Koszt zastosowania brentuksymabu w monoterapii w PL B.77.	37
Tab. 28. Koszt zastosowania niwolumabu w monoterapii w PL B.77.	37
Tab. 29 Wartości użyteczności obserwowane w badaniu HD21 dla populacji ITT, zgodnie z normami brytyjskimi.	38
Tab. 30 Wyniki regresji według punktu końcowego i ocena postępu choroby, populacja ITT.	40
Tab. 31 Szacunkowe wartości średniej użyteczności stanu zdrowia oszacowane na podstawie modelu, populacja ITT.	40
Tab. 32. Oszacowanie użyteczności w populacji ogólnej Polski (Golicki 2021).	41
Tab. 33. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.	41
Tab. 34. Scenariusze analizy wrażliwości.	44
Tab. 35. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.	45
Tab. 36. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS.	47
Tab. 37. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS.	48
Tab. 38. Wyniki analizy progowej: scenariusz podstawowy.	48
Tab. 39. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS).	50
Tab. 40. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS).	51
Tab. 41. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości.	52
Tab. 42 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 05.06.2025.	59
Tab. 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (embase.com) na dzień 05.06.2025.	59
Tab. 44 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.	61
Tab. 45 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 04.06.2025.	63
Tab. 46 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	64
Tab. 47. Tablice trwania życia (GUS 2023).	65
Tab. 48 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r.).	66

Bibliografia

- AK 2025** ██████████ Adcetris® w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania. Analiza kliniczna. Warszawa 2025.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3,0. 2016.
- APD 2025** ██████████ Adcetris® w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2025.
- Ara 2012** Ara R, Willou A. Using health state utility values in models exploring the cost-effectiveness of health technologies. *Value Health*. 2012;15(6):971-974.
- Borchmann 2024** Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02571-6.
- ChPL Adcetris** Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris>
- 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.
- DGL 2025a** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2025 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8781.html> [dostęp: 12.06.2025]
- DGL 2025b** Raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-luty 2025 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8773.html> [dostęp: 20.05.2025]
Raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8738.html> [dostęp: 20.05.2025]
Raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-luty 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8603.html> [dostęp: 20.05.2025]
- Dolan 1997** Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997;35(11):1095-108.
- Eichenauer 2022** Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:19-29.
- 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. *Value Health*. 2020 Jul;23(7):953-968.
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(5):484-486.

GUS 2023	Trwanie życia w 2023 roku. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html [dostęp: 12.06.2025]
GUS 2023a	Główny Urząd Statystyczny / Opracowania sygnałne / Komunikaty i Obwieszczenia / Lista komunikatów i obwieszczeń / Komunikat w sprawie przeciętnego miesięcznego wynagrodzenia, bez wypłat nagród z zysku, w czwartym kwartale 2023 roku [dostęp: 20.05.2025].
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 2024	NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. 2024.
NFZ 2023	NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2023 roku. https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 12.06.2025]
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].
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Wróbel T. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Chłoniak Hodgkina. Aktualizacja w dniu 26.05.2020.
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.
Rozporządzenie MZ z dnia 25.09.2024	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 25 września 2024 r. w sprawie określenia wysokości opłat za krew i jej składniki w 2025 r. https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/okreslenie-wysokosci-oplat-za-krew-i-jej-skladniki-w-2025-r-22048633 [dostęp: 12.06.2025]
Swerdlow 2007	Swerdlow A, Higgins C, Smith P, Cunningham D. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2007;99(3):206-14.
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.
Zarządzenie nr 32/2025/DSOZ	Zarządzenie nr 32/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43534/Zarzadzenie-32_2025_DSOZ [dostęp: 12.06.2025]

Zarządzenie nr 64/2024/DSOZ ujedn.	Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. 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/43290/ [dostęp: 12.06.2025]
Zarządzenie nr 10/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43527/ [dostęp: 12.06.2025]
Zarządzenie nr 28/2025/DGL	Zarządzenie nr 28/2025/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43526/Zarzadzenie-28_2025_DGL [dostęp: 12.06.2025]
Zarządzenie nr 29/2025/DGL	Zarządzenie nr 29/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2025 r. 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/43530/ [dostęp: 12.06.2025]
ZP/PN/65/12/2024	ZP/PN/65/12/2024 Dostawa produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii oraz w ramach programach lekowych dla potrzeb WCSKJ. https://platformazakupowa.pl/transakcja/1045976 [dostęp: 12.06.2025]